

Hepatitis C asociada al abuso de sustancias: nunca tan cerca de un tratamiento sin Interferón

Hepatitis C associated to substance abuse: ever closer to a treatment without Interferon

ROBERTO MUGA*, PAOLA ZULUAGA*, ARANTZA SANVISENS*, INMACULADA RIVAS**, DANIEL FUSTER*, FERRAN BOLAO***, JORDI TOR*, RED DE TRASTORNOS ADICTIVOS-RTA

* Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona. ** Centro de Atención y Seguimiento de las drogodependencias (CAS DELTA) y Bus Intermunicipal de Metadona (BIM). Institut Municipal de Serveis Personals, Badalona. *** Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat.

Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de Salud Pública de primera magnitud; cada año ocurren entre 3 y 4 millones de nuevas infecciones y de hecho, la hepatitis crónica C es una de las principales causas de enfermedad hepática en el mundo. Usar drogas por vía parenteral está en el origen de dos de cada tres nuevas infecciones por VHC en el mundo occidental.

El tratamiento de la hepatitis C va a cambiar en los próximos años. El cambio es debido a la aparición de los llamados Antivirales de Acción Directa (AAD), unos fármacos que actúan contra proteínas clave del ciclo vital del VHC y que serán más eficaces, mejor tolerados y se administrarán durante menos tiempo. En este sentido, la nueva guía de tratamiento de la OMS en 2014 ya incluye alguno de ellos en sus recomendaciones; los nuevos fármacos se utilizarán en combinación y probablemente se podrá prescindir del Interferón.

Con la aparición de más y mejores antivirales contra el VHC es probable que debamos revisar el modelo asistencial vigente y orientarlo hacia uno más ágil e integrador, que trate al mayor número posible de pacientes, incluyendo a aquellos con abuso de sustancias.

Palabras clave: abuso de sustancias; hepatitis C; tratamiento; antivirales acción directa.

Abstract

With 3-4 million of new infections occurring annually, hepatitis C virus (HCV) infection is a global Public Health problem. In fact, hepatitis C virus infection is one of the leading causes of liver disease in the world; in Western countries, two thirds of the new HCV infections are associated with injection drug use.

The treatment of hepatitis C will change in the coming years with the irruption of new anti-HCV drugs, the so called Direct Antiviral Agents (DAA) that attack key proteins of the HCV life cycle. The new antiviral drugs are effective, safer and better tolerated. The 2014 WHO HCV treatment guidelines include some of them. The new DAA are used in combination and it is expected that Interferon will be not necessary in future treatment regimens against HCV infection.

The irruption of new and potent antivirals mandate the review of the current standards of care in the HCV infected population. More inclusive and proactive treatment policies will be necessary in those individuals with substance use disorders.

Key words: substance abuse; hepatitis C; treatment; direct antiviral action.

Recibido: Abril 2014; *Aceptado:* Noviembre 2014

Enviar correspondencia a:

Dr. Roberto Muga. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 08916 Badalona.
Email: rmuga.germanstrias@gencat.cat

El tratamiento de la hepatitis crónica C va a cambiar en los próximos años. El cambio es debido a la aparición de fármacos más eficaces, mejor tolerados, que apenas generan resistencias farmacológicas y que se administrarán durante menos tiempo. Estudios publicados a partir de 2012 muestran la eficacia de algunos de estos fármacos y si ello es así, se pondrá de manifiesto la necesidad de expandir el tratamiento a un mayor número de pacientes; por lo tanto, detección de la infección y evaluación de la hepatopatía serán relevantes si se confirma que la curación de la infección puede ser superior al 90%, independientemente del genotipo viral o de haber fracasado en tratamientos anteriores. Cuando la eficacia de las nuevas terapias se confirme en los ensayos clínicos, el tratamiento de la enfermedad se generalizará y tiempo después se demostrará su efectividad poblacional; eficacia clínica y efectividad poblacional son conceptos diferentes; se necesita de ésta última para reducir la enorme carga de enfermedad que provoca el virus de la hepatitis C (VHC) en la sociedad. ¿Qué tiene que ver todo esto con los usuarios de drogas? Mucho. En el mundo occidental, dos de cada tres nuevas infecciones por VHC se dan en personas que han utilizado o utilizan drogas por vía parenteral, pero esta población es, no por casualidad, la que menos se trata de la hepatitis C. Los motivos para no recibir el tratamiento de la hepatitis C en personas con historia de abuso de sustancias son muy diversos y se describen en esta revisión, pero uno de los más invocados es la mala tolerancia al Interferón, un fármaco inmunomodulador que forma parte de la columna vertebral del tratamiento de la hepatitis C desde hace dos décadas. Por otra parte, si se confirman las ventajas de los nuevos fármacos, los pacientes con infección por VHC asociada al consumo de sustancias querrán tratarse, como ya ocurrió tras la irrupción de los fármacos antirretrovirales de gran eficacia frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Epidemiología de la hepatitis C

La infección por VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática en el mundo (Shepard, Finelli, y Alter, 2005). La prevalencia de la infección en la población mundial, aunque con marcadas diferencias geográficas, es cercana al 3% lo que equivale a 185 millones de personas afectadas. Se estima que 10 millones de las personas con infección por VHC son, o han sido, usuarios de drogas por vía parenteral (UDIs) (Nelson et al., 2011; Mohd Hanafiah, Groeger, Flaxman, y Wiersma, 2013).

Globalmente, la prevalencia de la infección es mayor en hombres, en el grupo de edad comprendido entre 30 y 49 años y en niveles socioeconómicos bajos (Alter, 2007). Los factores de riesgo de infección varían, aunque las transfusiones de sangre y/o hemoderivados antes de 1992, la utilización de material sanitario no desechable y el uso de drogas por vía parenteral siguen siendo los más importantes

(Des Jarlais et al., 2003; Memon y Memon, 2002). En EE.UU hay más de 2 millones de personas que usan drogas por vía parenteral y la incidencia de infección por VHC se estima entre el 8% y 25% anual entre los más jóvenes; en EE.UU cada año se diagnostican 30.000 nuevas infecciones y la incidencia de la infección es mayor en los nuevos consumidores de drogas y durante el primer año de consumo (Nelson et al., 2011; Page et al., 2009). Está demostrado que la transmisión del VHC es 10 a 15 veces superior a la del VIH (Page et al., 2009; Page, Morris, Hahn, Maher, y Prins, 2013), lo que indica la fácil transmisión de la infección en esta población.

Por otro lado, las personas con trastorno por uso de alcohol presentan mayor prevalencia de infección por el VHC que la población general. Hasta el 20% de una serie de 700 pacientes que solicitan tratamiento de alcoholismo en el área de Barcelona se hallan infectados por el VHC según un estudio reciente (Rivas et al., 2013).

El VHC es la principal causa de trasplante hepático y de carcinoma hepatocelular (CHC) en países occidentales (Freeman et al., 2008; Yang et al., 2011). De hecho, CHC y cirrosis hepática han aumentado en los últimos años entre las personas infectadas por el VHC, y se prevé que ambas enfermedades aumenten significativamente en las próximas décadas (Mehta et al., 2010; Rein et al., 2011). Un estudio en EE.UU pone de manifiesto el número creciente de muertes en personas infectadas por VHC, que ya supera las atribuidas al VIH/Sida (Ly et al., 2012); el mismo estudio indica que las muertes relacionadas con el VHC se producen mayoritariamente en el grupo de edad comprendido entre 45 y 64 años (Ly et al., 2012), lo que ha llevado a las autoridades sanitarias de aquel país a aconsejar que la población general de esa edad se realice una prueba diagnóstica del VHC. Se ha estimado además, que un millón de personas con infección por el VHC morirán en EE.UU por las complicaciones relacionadas la enfermedad si no reciben tratamiento (Rein et al., 2011, 2012).

En España, se estima que el número de personas con infección por el VHC es de alrededor de 430.000, siendo los mayores de 50 años los que muestran mayor prevalencia de infección; en ese sentido, es probable que la pasada epidemia de uso de heroína endovenosa haya repercutido en la elevada prevalencia de infección en la población (Cornberg et al., 2011).

Historia natural de la Hepatitis C

El VHC provoca una infección aguda que cursa de forma asintomática en la mayoría de los casos. Cerca del 20-25% de los pacientes con abuso de sustancias eliminarán espontáneamente la viremia en los 6 meses siguientes a la infección (Grebely et al., 2012; Page et al., 2009). Entre los factores que se asocian a la curación espontánea de la infección está el sexo femenino, la infección por el genotipo 1 (el más frecuente en nuestro entorno) y ser homocigoto para el gen de la Interleukina-28 (IL-28B), gen que codifica la proteí-

na Interleukina-23, involucrada en la replicación del VHC (Liu, Fisher, Thomas, Cox, y Ray, 2012; Page et al., 2009). Por otro lado, el 75-80% de los infectados desarrollarán una infección crónica y el riesgo de desarrollar cirrosis hepática, CHC, u otras complicaciones extra-hepáticas puede ser relativamente elevado a medio y largo plazo (Grebely, deVlaming, Duncan, Viljoen, y Conway, 2008), sobre todo si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes con historia de abuso de sustancias se infectan a edades muy tempranas.

En la infección crónica por el VHC, la alteración histológica hepática se caracteriza por la necro-inflamación portal y lobular. En la tercera parte de los pacientes, la infección tendrá un curso indolente pero en el resto, habrá un progresivo aumento de la fibrosis hepática, que se manifestará clínicamente con el paso de los años (Afdhal, 2004). La progresión de la fibrosis hepática no es un proceso lineal ya que factores como la infección por el VIH, el VHB, consumo de alcohol y otros pueden acelerarla (Muga et al., 2012; Cartón et al., 2011); edad en el momento de la infección, sexo masculino, obesidad, diabetes mellitus y esteatosis hepática también se han visto asociadas a mayor riesgo de progresión de la fibrosis (Afdhal, 2004; Poynard, Bedossa, y Opolon, 1997). Una vez establecida la fase final de la enfermedad o cirrosis hepática, la probabilidad de presentar una descompensación es del 5% el primer año y del 30% a los 10 años del diagnóstico, mientras que el riesgo de aparición de CHC es del 1-4% por año (Dore, Freeman, Law, y Kaldor, 2003; Raimondi, Bruno, Mondelli, y Maisonneuve, 2009). En líneas generales se acepta que la mediana de la supervivencia de pacientes que presentan una primera descompensación de la cirrosis hepática es de 5 años (Dore et al., 2003).

Diagnóstico y evaluación

La fibrosis hepática es el principal marcador de evolución de la enfermedad hepática (Thomas y Seeff, 2005). La biopsia hepática se ha considerado el método más fiable para evaluar la presencia de fibrosis en el hígado y, por tanto, la herramienta idónea para seleccionar los candidatos al tratamiento. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado métodos no invasivos para evaluar el grado de fibrosis sin necesidad de un procedimiento invasivo. Elastografía hepática y marcadores bioquímicos adquieren cada vez mayor protagonismo en la evaluación de la fibrosis hepática (de Ledinghen et al., 2006; Sanvisens et al., 2009; Sterling et al., 2006; Wai et al., 2003).

Entre los marcadores bioquímicos, el índice APRI (AST-to-Platelet Ratio Index) o el FIB-4 (edad, AST, ALT y plaquetas) son fáciles de usar, ya que para su cálculo se necesitan parámetros que forman parte de la evaluación clínica rutinaria de un paciente con enfermedad hepática. Estos dos índices son los que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la recientemente publicada Guía sobre diagnóstico, atención y tratamiento a pacientes con VHC

(World Health Organization, 2014) y además, han sido validados en pacientes con VHC (Mallet et al., 2009; Vallet-Pichard et al., 2007; Wong et al., 2010), si bien su validez en pacientes con consumo crónico de alcohol estaría limitada.

Conocer la magnitud del daño hepático en este grupo de pacientes con hepatitis crónica C es de vital importancia ante la llegada de nuevos regímenes terapéuticos. En nuestra experiencia, la prevalencia de fibrosis hepática moderada y severa es del 40% y 17%, respectivamente en esta población (Sanvisens et al., 2011).

Situación actual del tratamiento de la hepatitis C en pacientes con abuso de sustancias

La prevalencia de infección por VHC en personas que consumen drogas por vía parenteral es muy elevada (50%-80%) y, los genotipos más comunes son el 1a, 1b y 3 (Robaey et al., 2013). A pesar de tratarse de la población de mayor riesgo de infección, estos pacientes suelen quedar al margen del tratamiento de la hepatitis crónica C. Según la Unión Europea, el número de pacientes tratados de hepatitis C no alcanza el 0,5% de las 700.000 personas que actualmente reciben tratamiento de metadona (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2011).

En general, el tratamiento vigente de la hepatitis C se mantiene entre 24 y 48 semanas y los fármacos empleados son Interferón-alfa pegilado (PEG-IFN), Ribavirina (RBV) y Boceprevir o Telaprevir, éstos últimos como inhibidores de la proteasa de primera generación (World Health Organization, 2014). El tratamiento con PEG-IFN consiste en la administración de inyecciones subcutáneas semanales y los efectos secundarios son bien conocidos incluyendo síntomas gripales, ansiedad, depresión, astenia y citopenias que, si afectan a la serie roja, pueden requerir eritropoyetina (Chung, 2012). El objetivo final del tratamiento de la hepatitis C es la erradicación del virus; la llamada respuesta viral sostenida (RVS) indica que el RNA del VHC se mantiene indetectable a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Por sus efectos adversos, en mayor medida sobre el SNC, una parte de los pacientes que reciben PEG-IFN deben añadir antidepresivos al tratamiento de la hepatitis C.

En pacientes con historia de abuso de sustancias, la realidad asistencial del tratamiento de la hepatitis C es que sólo una minoría son tratados (Grebely et al., 2008; Mehta et al., 2008); los motivos para no recibir el tratamiento son múltiples aunque tres de ellos destacan sobre los demás: riesgo de mal cumplimiento terapéutico, de reinfección y de agravamiento de la co-morbilidad psiquiátrica (Edlin, 2002; Kramer et al., 2011).

A nivel asistencial todavía existen otras barreras para acceder al tratamiento de la hepatitis crónica C como la falta de entornos asistenciales adecuados para el tratamiento de esta población o la insuficiente formación clínica en el manejo de

Tabla 1.

Principales dificultades en el acceso al tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes con abuso de sustancias

Del sistema sanitario	De los pacientes
Conocimiento insuficiente de la hepatitis C: <ul style="list-style-type: none"> - Formación limitada - Inexperiencia en la evaluación del daño hepático - Baja percepción de la necesidad de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad asintomática • Desconocimiento del estadio de la fibrosis • Otras co-morbilidades prioritarias 	Conocimiento inadecuado de la hepatitis C: <ul style="list-style-type: none"> - Educación limitada en relación al VHC
Percepciones erróneas acerca del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Alto riesgo / beneficio - Pacientes con abuso de sustancias son malos candidatos: <ul style="list-style-type: none"> • Adicción / Enfermedad psiquiátrica • Mala adherencia 	Baja percepción de la necesidad de tratamiento : <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad asintomática - Desconocimiento del estadio de la fibrosis - Otras co-morbilidades prioritarias
Pérdidas de entrada o entradas retardadas en el circuito asistencial para la hepatitis C	Percepciones erróneas acerca del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Alto riesgo / beneficio - Temor a la complejidad del tratamiento y efectos secundarios
	Poca retención en los circuitos asistenciales: <ul style="list-style-type: none"> - Adicción / Enfermedad psiquiátrica - Acceso inadecuado a los circuitos asistenciales - Estigmas / peores condiciones sociales

la enfermedad hepática y en el abuso de sustancias (Grebely y Tyndall, 2011; Litwin et al., 2007; Reimer y Haasen, 2009). En nuestro país, aunque el cribado de la prueba diagnóstica es elevado, la evaluación del abuso de sustancias y de la co-morbilidad médica y psiquiátrica es heterogénea y concierne a varias especialidades; además, los circuitos asistenciales de evaluación de la toxicomanía, psicopatología y hepatopatía son interminables y en nada favorecen la retención de estos pacientes en el sistema sanitario. La falta de conocimiento de la enfermedad por los propios afectados y de soporte social también se han descrito como barreras de acceso al tratamiento (Alavi et al., 2013). La tabla 1 muestra un resumen de las principales barreras de acceso al tratamiento del VHC.

Diferentes estudios indican que el consumo de alcohol o de sustancias no suele comprometer la adherencia al tratamiento de la hepatitis C ni implica peores tasas de respuesta al mismo, si bien se ha observado una mayor dificultad para completarlo (Anand et al., 2006; Grebely y Tyndall, 2011; Hellard, Sacks-Davis, y Gold, 2009). Una revisión sistemática reciente sobre usuarios de drogas elegibles para el tratamiento del VHC con PEG-IFN y RBV mostró una RVS global del 56% (37% para genotipos 1/4 y 67% para 2/3) (Aspinall et al., 2013); estas cifras son algo inferiores a las de la mayoría de ensayos clínicos para estos fármacos, si bien son similares a las descritas en dos estudios de efectividad del tratamiento (39%-46% para genotipo 1 y 70%-84% para genotipo 2/3) (Borroni et al., 2008; Innes et al., 2012). En esta misma revisión sistemática (Aspinall et al., 2013) se observó una elevada adherencia al tratamiento, del 83%, algo superior a la mostrada en pacientes no usuarios de drogas (McHutchison et al., 2002; Ravi, Nasiri Toosi, Karimzadeh, Ahadi-Barzoki, y Khalili, 2013), si bien las diferencias observadas se explicarían por la propia definición de adherencia; además, la tasa de reinfección por VHC fue moderada (2.4 por 100p-a) sugiriendo que ésta tiene poco impacto en la efectividad del tratamiento a largo plazo (Aspinall et al., 2013).

Cambio de paradigma; nuevos tratamientos para la hepatitis C libres de IFN

El creciente número de pacientes que necesitarán tratamiento de la hepatitis C, las contraindicaciones y efectos secundarios del tratamiento actual con IFN y el mejor conocimiento del ciclo vital del VHC han llevado a desarrollar nuevos fármacos. La aparición de regímenes de tratamiento sin IFN va a suponer un avance fundamental para aumentar el acceso al tratamiento. Todo apunta a que los pacientes con historia de abuso de sustancias y hepatitis C no van a ser la excepción.

Este cambio de paradigma en el tratamiento de la hepatitis C empieza a ser una realidad desde la aprobación en los EE.UU de los inhibidores de la proteasa de segunda generación y del primer inhibidor de la polimerasa del VHC en 2013. El primer paso en la dirección de los nuevos regímenes de tratamiento se dio a partir del 2011 con la introducción de inhibidores de la proteasa del VHC de primera generación (Telaprevir y Boceprevir).

La segunda generación de inhibidores de la proteasa aporta mayor barrera de resistencia farmacológica, menos efectos adversos y actividad farmacológica ampliada contra otros genotipos del VHC (Wendt et al., 2014). Proteasa y polimerasa son proteínas clave en el ciclo vital del VHC, sólo conocido con detalle en los últimos años. Varias compañías farmacéuticas han analizado dianas terapéuticas en zonas clave del virus. La identificación de estas nuevas dianas terapéuticas, basadas en atacar proteínas no estructurales del virus, ha permitido reconocer más de 10 Antivirales de Acción Directa (AAD). Estos agentes incluyen inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores de la polimerasa NS5B, inhibidores del complejo NS5A, inhibidores de la ciclofilina e inhibidores directos de la polimerasa del RNA viral. Antivirales frente al VHC como Sofosbuvir (Lawitz y Gane, 2013) o Simeprevir (Asselah y Marcellin, 2014) aprobados por la FDA a finales de 2013 y otros como Daclatasvir (Gentile et al., 2013), Asunaprevir (Suzuki et al., 2013), Faldaprevir, Deleobuvir (Zeuzem et al., 2013) o Ledipasvir (Link et al., 2014) son de alta eficacia y pretenden erradicar el virus mediante regímenes

terapéuticos orales de 12 semanas en algunos genotipos y con escasos efectos adversos (Gane et al., 2014; Sulkowski et al., 2014). En este sentido, la reciente Guía publicada por la OMS en Abril de 2014 ya incluye en sus recomendaciones los dos fármacos aprobados por la FDA (sofosbuvir, simeprevir), recientemente incorporados en España al Sistema Nacional de Salud y prevé una actualización periódica en función de la aparición de nuevas licencias (World Health Organization, 2014). Si bien los ensayos clínicos de los nuevos fármacos no se han realizado en pacientes consumidores de drogas por vía parenteral, la Guía de la OMS recomienda no excluir a esta población del tratamiento (máxima recomendación); asimismo, la OMS recomienda detectar consumos de alcohol elevados y ofrecer a los pacientes una intervención para reducir dicho consumo.

Cabe señalar que son necesarios estudios para analizar las posibles interacciones farmacológicas entre los AAD y los fármacos más utilizados en el tratamiento del abuso de sustancias. Simeprevir y faldaprevir se metabolizan por el sistema citocromo P450 y es posible que muestre interacciones farmacocinéticas con fármacos como metadona y buprenorfina (Mauss y Klinker, 2013).

En todo caso, las mejoras en el tratamiento farmacológico de la hepatitis C posiblemente se deban acompañar de cambios en la atención clínica a los pacientes con abuso de sustancias; diagnóstico de la infección y evaluación clínica serán importantes para priorizar el tratamiento de los más necesitados; en ese sentido, profesionales de atención primaria

y del tratamiento del abuso de sustancias deberán jugar un papel clave para que estos pacientes se evalúen clínicamente, se traten de la enfermedad y obtengan resultados terapéuticos similares a los que se esperan obtener en pacientes sin abuso de sustancias. Establecer un modelo más inclusivo de atención al paciente con hepatitis C asociada al abuso de sustancias se hará necesario ante el cambio que se avecina.

Conclusión

La importante carga de enfermedad hepática y la elevada incidencia de infección por VHC en pacientes con abuso de sustancias hacen necesario mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta población. Aparecen fármacos innovadores que atacan directamente proteínas responsables de formar el complejo de replicación viral del VHC; la combinación de dos o más de estos fármacos puede resultar muy eficaz contra la mayoría de genotipos del VHC y en la mayoría de situaciones clínicas, incluyendo la cirrosis hepática. Con la aparición de fármacos tan eficaces y tolerables es probable que debamos revisar el modelo asistencial actual y orientarlo hacia uno más ágil e integrador que trate al mayor número posible de pacientes infectados por el VHC. En la Figura 1 se muestra una aproximación a un modelo asistencial multidisciplinar. En este mismo sentido, optimizar la prevención, diagnóstico, evaluación y acceso a tratamiento de la hepatitis crónica C es prioritario. Para ello son diversos los abordajes que pueden plantearse, como por ejemplo:

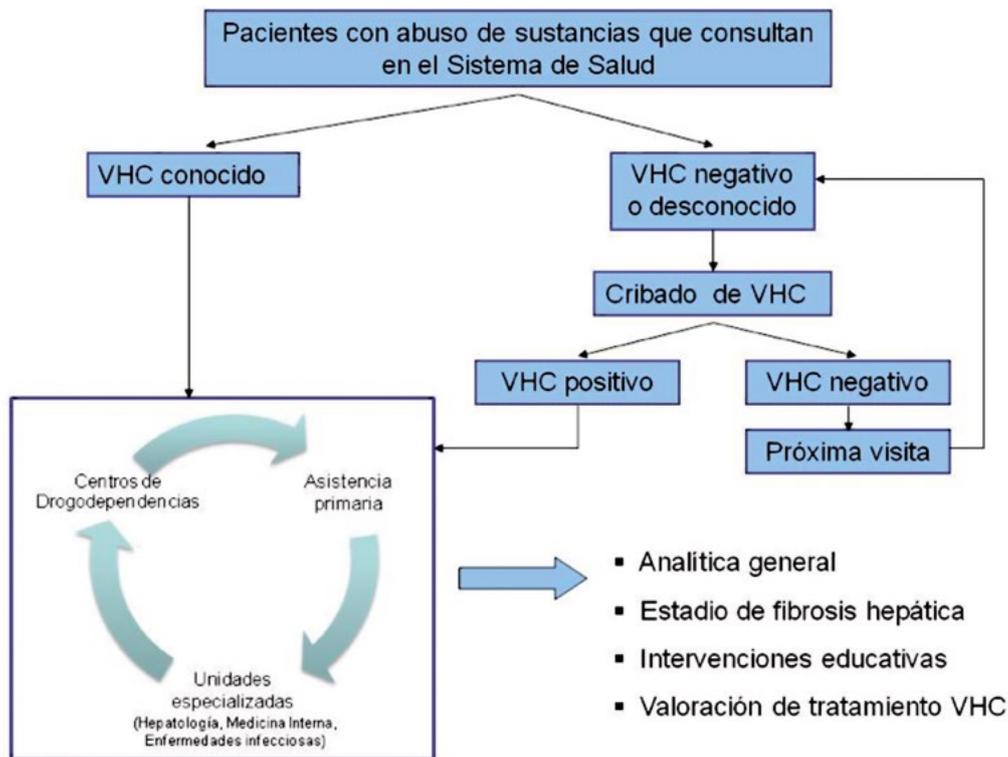


Figura 1. Modelo para aumentar la participación de pacientes con abuso de sustancias en el acceso al tratamiento de la hepatitis crónica C

- Identificar barreras y necesidades percibidas en la atención primaria y centros de atención a las drogodependencias y desarrollar tareas educativas para ampliar el conocimiento de la hepatitis crónica C,
- Revisar el proceso de evaluación clínica de pacientes con hepatitis C asociada al abuso de sustancias,
- Categorizar la situación clínica de los pacientes: nuevo diagnóstico, previamente tratados, grado de enfermedad hepática,
- Identificar pacientes a riesgo de infección por VHC y prevenir la infección mediante una intervención breve y cribado de hepatitis víricas.
- Ofrecer tratamiento del abuso de alcohol o de drogas a los pacientes con hepatitis crónica C.

Financiación

Trabajo parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (RETICS RD12/0028 y RD12/0028/0006), Ministerio de Sanidad (EC11-042 y PNSD 2014|042); con la colaboración del Programa Fellowship de Gilead España.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Afdhal, N. H. (2004). The natural history of hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*, 24, 3–8. doi:10.1055/s-2004-832922
- Alavi, M., Grebely, J., Micallef, M., Dunlop, A. J., Balcomb, A. C., Day, C. A., ... Dore, G. J. (2013). Assessment and treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in the opioid substitution setting: ETHOS study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, S62–9. doi:10.1093/cid/cit305
- Alter, M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13, 2436–41.
- Anand, B. S., Currie, S., Dieperink, E., Bini, E. J., Shen, H., Ho, S. B., y Wright, T. (2006). Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*, 130, 1607–1616. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.023
- Aspinall, E. J., Corson, S., Doyle, J. S., Grebely, J., Hutchinson, S. J., Dore, G. J., ... Hellard, M. E. (2013). Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, S80–89. doi:10.1093/cid/cit306
- Asselah, T., y Marcellin, P. (2014). Second-wave IFN-based triple therapy for HCV genotype 1 infection: simeprevir, faldaprevir and sofosbuvir. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 34, 60–68. doi:10.1111/liv.12424
- Borroni, G., Andreoletti, M., Casiraghi, M. A., Ceriani, R., Guerzoni, P., Omazzi, B., ... Salerno, F. (2008). Effectiveness of pegylated interferon/ribavirin combination in “real world” patients with chronic hepatitis C virus infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 790–797. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03657.x
- Cartón, J. A., Collazos, J., de la Fuente, B., García-Alcalde, M. L., Suarez-Zarracina, T., Rodríguez-Guardado, A., y Asensi, V. (2011). Factors associated with liver fibrosis in intravenous drug users coinfecting with HIV and HCV. *Antiviral Therapy*, 16, 27–35. doi:10.3851/IMP1708
- Chung, R. T. (2012). A watershed moment in the treatment of hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, 366, 273–275. doi:10.1056/NEJMe1113272
- Cornberg, M., Razavi, H. A., Alberti, A., Bernasconi, E., Buti, M., Cooper, C., ... Zeuzem, S. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 31, 30–60. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x
- De Ledinghen, V., Douvin, C., Kettaneh, A., Ziolk, M., Roulot, D., Marcellin, P., ... Beaugrand, M. (2006). Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 41, 175–179.
- Des Jarlais, D. C., Diaz, T., Perlis, T., Vlahov, D., Maslow, C., Latka, M., ... Garfein, R. S. (2003). Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *American Journal of Epidemiology*, 157, 467–471.
- Dore, G. J., Freeman, A. J., Law, M., y Kaldor, J. M. (2003). Natural history models for hepatitis C-related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antiviral Therapy*, 8, 365–372.
- Edlin, B. R. (2002). Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 36, S210–219. doi:10.1053/jhep.2002.36809
- Freeman, R. B., Steffick, D. E., Guidinger, M. K., Farmer, D. G., Berg, C. L., y Merion, R. M. (2008). Liver and intestine transplantation in the United States, 1997–2006. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 8, 958–976. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02174.x
- Gane, E. J., Stedman, C. A., Hyland, R. H., Ding, X., Svarovskaia, E., Subramanian, G. M., ... Pang, P. S. (2014). Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A Inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*, 146, 736–743.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.007

- Gentile, I., Borgia, F., Coppola, N., Buonomo, A. R., Castaldo, G., y Borgia, G. (2014). Daclatasvir: The First of a New Class of Drugs Targeted Against Hepatitis C Virus NS5A. *Current Medicinal Chemistry*, 21, 1391-1404.
- Grebely, J., deVlaming, S., Duncan, F., Viljoen, M., y Conway, B. (2008). Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *Journal of Addictive Diseases*, 27, 25-35. doi:10.1300/J069v27n02_04
- Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., Cox, A. L., Osburn, W. O., Lauer, G., ... Dore, G. J. (2012). Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *The Lancet Infectious Diseases*, 12, 408-414. doi:10.1016/S1473-3099(12)70010-5
- Grebely, J., Raffa, J. D., Lai, C., Krajdien, M., Kerr, T., Fischer, B., y Tyndall, M. W. (2009). Low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based study of inner city residents. *Journal of Viral Hepatitis*, 16, 352-358. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01080.x
- Grebely, J., y Tyndall, M. W. (2011). Management of HCV and HIV infections among people who inject drugs. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 6, 501-507. doi:10.1097/COH.0b013e32834bcb36
- Hellard, M., Sacks-Davis, R., y Gold, J. (2009). Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49, 561-573. doi:10.1086/600304
- Innes, H. A., Hutchinson, S. J., Allen, S., Bhattacharyya, D., Bramley, P., Carman, B., ... Hayes, P. (2012). Ranking predictors of a sustained viral response for patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin in Scotland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 24, 646-655. doi:10.1097/MEG.0b013e32835201a4
- Kramer, J. R., Kanwal, F., Richardson, P., Giordano, T. P., Petersen, L. A., y El-Serag, H. B. (2011). Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. *The American Journal of Gastroenterology*, 106, 483-491. doi:10.1038/ajg.2010.430
- Lawitz, E., y Gane, E. J. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*, 369, 678-679. doi:10.1056/NEJMc1307641
- Link, J. O., Taylor, J. G., Xu, L., Mitchell, M., Guo, H., Liu, H., ... Desai, M. C. (2014). Discovery of Ledipasvir (GS-5885): A Potent, Once-Daily Oral NS5A Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 2033-2046. doi:10.1021/jm401499g
- Litwin, A. H., Kunins, H. V., Berg, K. M., Federman, A. D., Heavner, K. K., Gourevitch, M. N., y Arnsten, J. H. (2007). Hepatitis C management by addiction medicine physicians: results from a national survey. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 33, 99-105. doi:10.1016/j.jsat.2006.12.001
- Liu, L., Fisher, B. E., Thomas, D. L., Cox, A. L., y Ray, S. C. (2012). Spontaneous clearance of primary acute hepatitis C virus infection correlated with high initial viral RNA level and rapid HVR1 evolution. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55, 1684-1691. doi:10.1002/hep.25575
- Ly, K. N., Xing, J., Klevens, R. M., Jiles, R. B., Ward, J. W., y Holmberg, S. D. (2012). The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Annals of Internal Medicine*, 156, 271-278. doi:10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004
- Mallet, V., Dhalluin-Venier, V., Roussin, C., Bourliere, M., Pettinelli, M. E., Giry, C., ... Pol, S. (2009). The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29, 409-415. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03895.x
- Mauss, S., y Klinker, H. (2013). Drug-drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, S125-128. doi:10.1093/cid/cit299
- McHutchison, J. G., Manns, M., Patel, K., Poynard, T., Lindsay, K. L., Trepo, C., ... Albrecht, J. K. (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 123, 1061-1069.
- Mehta, S. H., Genberg, B. L., Astemborski, J., Kavasery, R., Kirk, G. D., Vlahov, D., ... Thomas, D. L. (2008). Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *Journal of Community Health*, 33, 126-133. doi:10.1007/s10900-007-9083-3
- Mehta, S. H., Vogt, S. L., Srikrishnan, A. K., Vasudevan, C. K., Murugavel, K. G., Saravanan, S., ... Solomon, S. S. (2010). Epidemiology of hepatitis C virus infection & liver disease among injection drug users (IDUs) in Chennai, India. *The Indian Journal of Medical Research*, 132, 706-714.
- Memon, M. I., y Memon, M. A. (2002). Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*, 9, 84-100.
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., y Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57, 1333-1342. doi:10.1002/hep.26141
- Muga, R., Sanvisens, A., Fuster, D., Tor, J., Martinez, E., Perez-Hoyos, S., y Munoz, A. (2012). Unhealthy Alcohol Use, HIV Infection and Risk of Liver Fibrosis in Drug Users with Hepatitis C. *Plos One*, 7. doi:10.1371/journal.pone.0046810
- Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D., y Degenhardt, L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*, 378, 571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0

- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2011) *Informe anual 2011: el problema de la drogodependencia en Europa*. Recuperado de http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_ES_EMCD-DA_AR2011_ES.pdf
- Page, K., Hahn, J. A., Evans, J., Shiboski, S., Lum, P., Delwart, E., ... Busch, M. P. (2009). Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *The Journal of Infectious Diseases*, 200, 1216–1226. doi:10.1086/605947
- Page, K., Morris, M. D., Hahn, J. A., Maher, L., y Prins, M. (2013). Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: using evidence to inform comprehensive prevention. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, S32–38. doi:10.1093/cid/cit300
- Poynard, T., Bedossa, P., y Opolon, P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 349, 825–832.
- Raimondi, S., Bruno, S., Mondelli, M. U., y Maisonneuve, P. (2009). Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 50, 1142–1154. doi:10.1016/j.jhep.2009.01.019
- Ravi, S., Nasiri Toosi, M., Karimzadeh, I., Ahadi-Barzoki, M., y Khalili, H. (2013). Adherence to chronic hepatitis C treatment regimen: first report from a referral center in Iran. *Hepatitis Monthly*, 13, e11038. doi:10.5812/hepatmon.11038
- Reimer, J., y Haasen, C. (2009). Need-adapted HCV-treatment setting for injection drug users. *Lancet*, 373, 2090–2091. doi:10.1016/S0140-6736(09)60347-0
- Rein, D. B., Smith, B. D., Wittenborn, J. S., Lesesne, S. B., Wagner, L. D., Roblin, D. W., ... Weinbaum, C. M. (2012). The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Annals of Internal Medicine*, 156, 263–270. doi:10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00378
- Rein, D. B., Wittenborn, J. S., Weinbaum, C. M., Sabin, M., Smith, B. D., y Lesesne, S. B. (2011). Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43, 66–72. doi:10.1016/j.dld.2010.05.006
- Rivas, I., Sanvisens, A., Bolao, F., Fuster, D., Tor, J., Pujol, R., ... Muga, R. (2013). Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37, E221–227. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01861.x
- Robaey, G., Grebely, J., Mauss, S., Bruggmann, P., Moussalli, J., De Gottardi, A., ... Dore, G. J. (2013). Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, S129–137. doi:10.1093/cid/cit302
- Sanvisens, A., Fuster, D., Serra, I., Tor, J., Tural, C., Rey-Joly, C., y Muga, R. (2011). Estimated liver fibrosis and its impact on all-cause mortality of HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected drug users. *Current HIV Research*, 9, 256–262. doi:10.2174/157016211796320298
- Sanvisens, A., Serra, I., Tural, C., Tor, J., Ojanguren, I., Barluenga, E., ... Muga, R. (2009). Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 16, 513–518.
- Shepard, C. W., Finelli, L., y Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 5, 558–567. doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4
- Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., ... Investigators, A. C. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43, 1317–1325. doi:10.1002/hep.21178
- Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K. R., Hassanein, T., Jacobson, I., ... Grasele, D. M. (2014). Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 370, 211–221. doi:10.1056/NEJMoa1306218
- Suzuki, Y., Ikeda, K., Suzuki, F., Toyota, J., Karino, Y., Chayama, K., ... Kumada, H. (2013). Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *Journal of Hepatology*, 58, 655–662. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.037
- Thomas, D. L., y Seeff, L. B. (2005). Natural history of hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*, 9, 383–398, vi. doi:10.1016/j.cld.2005.05.003
- Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., ... Pol, S. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46, 32–36. doi:10.1002/hep.21669
- Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., y Lok, A. S. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 38, 518–526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
- Wendt, A., Adhoue, X., Castellani, P., Oules, V., Ansaldi, C., Benali, S., y Bourlière, M. (2014). Chronic hepatitis C: future treatment. *Clinical Pharmacology : Advances and Applications*, 6, 1–17. doi:10.2147/CPAA.S30338

- Wong, V. W.-S., Vergniol, J., Wong, G. L.-H., Foucher, J., Chan, H. L.-Y., Le Bail, B., ... de Lédinghen, V. (2010). Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51, 454–462. doi:10.1002/hep.23312
- World Health Organization. (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1
- Yang, J. D., Kim, W. R., Coelho, R., Mettler, T. A., Benson, J. T., Sanderson, S. O., ... Roberts, L. R. (2011). Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 64–70. doi:10.1016/j.cgh.2010.08.019
- Zeuzem, S., Asselah, T., Angus, P., Zarski, J.-P., Larrey, D., Müllhaupt, B., ... Mensa, F. J. (2013). Faldaprevir (BI 201335), deleobuvir (BI 207127) and ribavirin oral therapy for treatment-naive HCV genotype 1: SOUND-C1 final results. *Antiviral Therapy*, 18,1015-1019. doi:10.3851/IMP2567