



EL VALOR DE LA SIMPLICIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Optimización en el abordaje multidisciplinar del paciente con hepatitis C en la era de los antivirales de acción directa

José Luis Calleja^{a,*}, Ángeles Bermúdez^b, Ángela Camacho^c, Francisco Cárdenas^d, Sergio Fernández^e, José de Juan^f, Francisco Jorquera^g, Manuel Linares^h, Miguel Ángel Rodríguezⁱ, Miriam Romero^j, Juan Jesús Ruiz^k, M. José Sánchez^l y Juan de la Vega^m

^aServicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^bEnfermera de Consulta de Digestivo, Hospital de San Agustín, Avilés, Asturias, España

^cSección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^dServicio de Digestivo, Hospital Comarcal de Antequera, Málaga, España

^eServicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Comarcal de Antequera, Málaga, España

^fMédico de Atención Primaria, Centro Penitenciario Córdoba, Córdoba, España

^gServicio de Digestivo, Complejo Asistencial Universitario León, IBIOMED, CIBERehd, España

^hMédico de Atención Primaria, Centro de Salud Buenos Aires, Madrid, España

ⁱServicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^jServicio de Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^kMédico de Atención Primaria Especialista en Adicciones, CTA Málaga, Málaga, España

^lEnfermera de Consulta de Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España

^mServicio de Digestivo, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C
Tratamiento
Antivirales de acción directa
Simplicidad

Resumen La llegada de los actuales tratamientos antivirales de acción directa ha supuesto un cambio trascendental en el abordaje terapéutico de la hepatitis C, aumentando las tasas de curación por encima del 90% y aportando una importante simplificación del tratamiento que se traduce en beneficios para el paciente, para el clínico y para el sistema de salud. Alcanzar la curación sea cual sea el paciente, con una tolerabilidad similar al placebo y con pocas interacciones farmacológicas con la medicación concomitante, permitiendo una mejoría de la calidad de vida y bienestar del paciente, posibilita además la optimización del abordaje del paciente de forma multidisciplinar; así se reducen los costes tanto a corto como a largo plazo. De esta manera, se facilita la universalidad del tratamiento, con terapias menos condicionadas a determinados factores que permiten obtener mejores resultados en un mayor número de pacientes, y se puede aspirar a la eliminación de la enfermedad.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseluis.calleja@uam.es (J.L. Calleja).

KEYWORDS

Hepatitis C
Treatment
Direct-acting antivirals
Simplicity

Optimisation in the multidisciplinary approach to patients with hepatitis C in the era of direct-acting antivirals

Abstract The advents of current direct-acting antiviral treatments has revolutionised the therapeutic approach to hepatitis C, increasing cure rates to above 90% and substantially simplifying treatment, which translates into benefits for patients, clinicians and the health system. These new drugs allow cure to be achieved, irrespective of the patient's characteristics, with tolerability similar to that of placebo and few drug reactions with concomitant medication. This in turn improves patients' quality of life and wellbeing. Moreover, these drugs allow multidisciplinary optimisation of the approach to patients with hepatitis C, thus reducing both short- and long-term costs. All these factors facilitate treatment universality, with treatments that are less influenced by specific factors and that allow better results to be obtained in a larger number of patients. Elimination of hepatitis C is now a real possibility.

Supplement information: This article is part of a supplement entitled "The value of simplicity in hepatitis C treatment", which is sponsored by Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde el año 2015 se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC). Este hecho ha modificado de forma sustancial las expectativas de curación y ha revolucionado el enfoque en cuanto a prevención, diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes infectados por el VHC¹⁻⁶. Este evidente beneficio con los antivirales de acción directa (AAD) generó, sin embargo, en un primer momento, efectos colaterales. Uno de ellos era la saturación de las consultas por pacientes que no disponían de opciones terapéuticas hasta la fecha, debido a la presencia de contraindicaciones o comorbilidades, lo que generó una mayor complejidad asistencial⁷. En la actualidad ha disminuido y el 79,6% de los pacientes infectados por el VHC que se tratan tienen poca lesión hepática⁸, y en la mayoría de los casos alcanzan la curación de la infección y pueden resolver de manera definitiva su enfermedad, lo que permite su alta del sistema sanitario. Por estos motivos, el abordaje actual de la infección por VHC en nuestro país requiere no solo tratar a los pacientes conocidos, sino también invertir en programas de cribado que permitan reducir las tasas de infección oculta, así como la adopción de una actitud proactiva por parte del especialista y su equipo, incluidas enfermería y farmacia, e ir a centros donde se encuentran los pacientes con mayor dificultad para su derivación y tratamiento, dando soporte a los profesionales que atienden a esos grupos de riesgo. Por ello es importante el abordaje multidisciplinar del paciente y potenciar su coordinación (tabla 1 y fig. 1).

Las diferentes guías clínicas de 2016 coincidían en señalar que todos los pacientes con hepatitis C debían recibir tratamiento^{7,9,10}, algo que también incorporó el Plan Estratégico Nacional contra la hepatitis C (PEACH)¹¹. Podemos marcarnos 3 objetivos a corto plazo: 1) conseguir que los pacientes con anticuerpos anti-VHC+ en una analítica realizada por cualquier razón en el sistema público de salud, se evalúen de acuerdo a lo dispuesto en el consenso para la infección VHC de la AEEH/SEIMC; 2) la acción proactiva sobre grupos de riesgo que son de acción prioritaria para eva-

Tabla 1 Evidencias que permiten un abordaje distinto en la hepatitis C

- En la actualidad somos capaces de curar la infección VHC en la mayor parte de los pacientes tratados con terapias libres de INF y la mayoría de las veces libres también de RBV
- Si tratamos a los pacientes antes de que tengan fibrosis avanzada no solo curamos la infección VHC, sino que también resolvemos la enfermedad hepática habitualmente para siempre
- El abordaje de los pacientes por equipos multidisciplinarios ha demostrado mejorar los resultados
- Muchas de las consultas que realizan en este momento para instaurar el tratamiento o durante el seguimiento son innecesarias, suponiendo una incomodidad para ellos y una sobrecarga para el sistema
- Por razones diversas hay pacientes con Ac. VHC+ que no se envían al especialista para evaluación
- La incorporación al universo VHC de atención primaria y centros de adicciones de una manera proactiva supondrá una disminución de la infección oculta y un mejor manejo de los pacientes

Ac.: anticuerpos; IFN: interferón; RBV: ribavirina; VHC: virus de la hepatitis C.

luar la hepatitis C y tratarla por su impacto, no solo en la salud individual del paciente sino también en la salud pública, y 3) optimizar el manejo de los pacientes con VHC+ para conseguir su atención con el resultado deseado y el menor número de visitas al hospital. Las guías también coinciden en que es necesaria una estrategia de eliminación que incluya no solo programas de microeliminación sobre grupos de riesgo, sino también planes para el cribado poblacional¹². En este sentido, Cantabria y Aragón ya han puesto en marcha planes para alcanzar la eliminación de la hepatitis C en sendas comunidades en 2021^{13,14}.

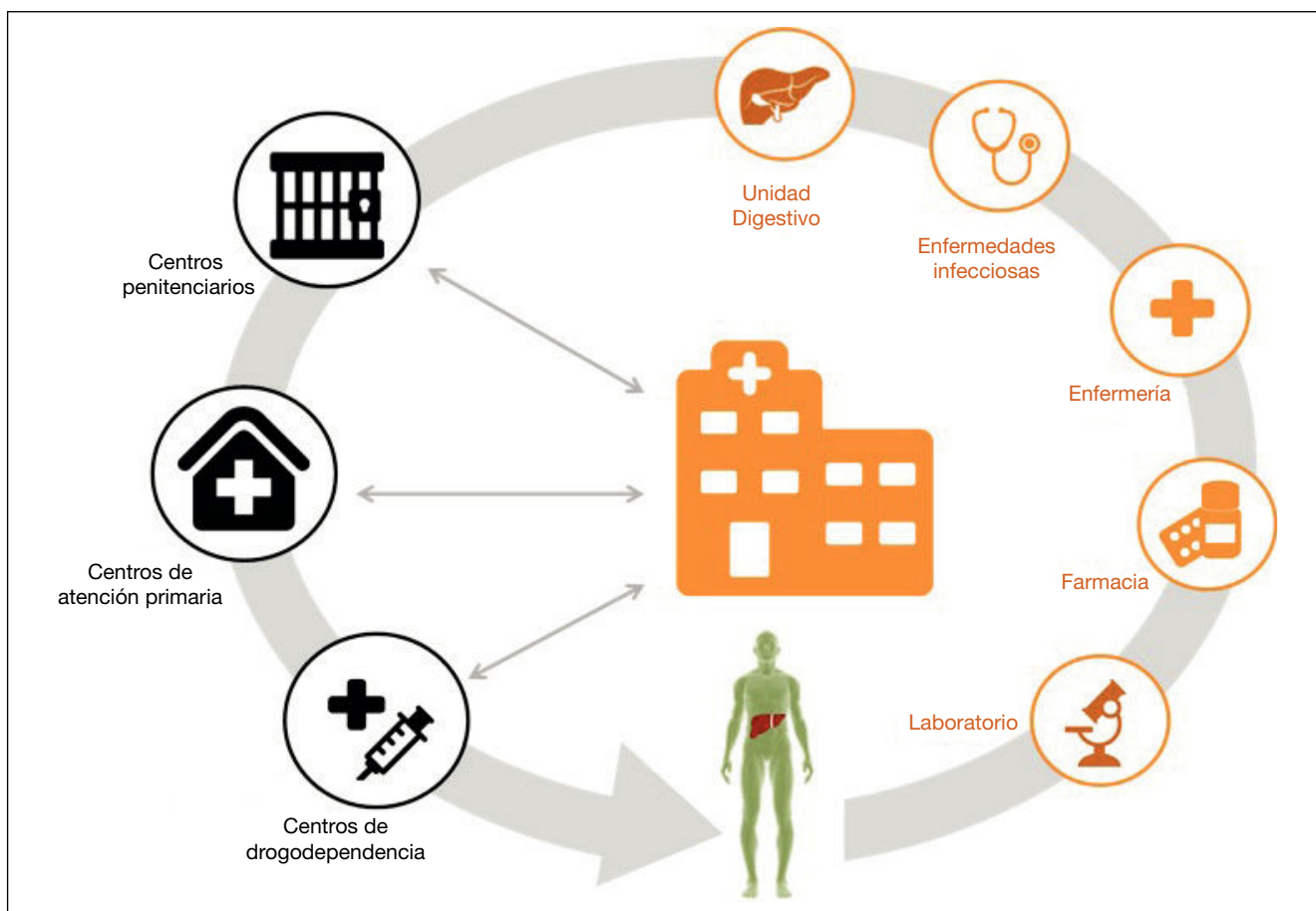


Figura 1 Abordaje multidisciplinar del paciente con hepatitis C.

Tabla 2 Atributos del fármaco ideal para la hepatitis C

Fármaco ideal para la hepatitis C

- Tratamiento oral (sin IFN o RBV)
- Eficacia > 95% independientemente de las características basales
- Tolerabilidad similar a placebo
- Sin interacciones farmacológicas
- 1 comprimido al día sin restricciones alimentarias
- Corta duración (8-12 semanas)
- Alta barrera genética a las resistencias

IFN: interferón; RBV: ribavirina.

Además, hay acuerdo en los atributos que debe reunir el medicamento ideal para tratar la hepatitis C: libre de interferón/ribavirina (IFN/RBV), con tolerabilidad similar al placebo, de corta duración, pocas interacciones farmacológicas y con el menor número de pastillas posible, entre otros (tabla 2).

Optimización a nivel hospitalario

Desde el ámbito hospitalario, y antes de empezar con el tratamiento, se debe establecer la relación causal entre la

infección por el VHC y la enfermedad hepática, descartando la presencia de otras enfermedades asociadas. Se deben realizar serologías para el virus de la hepatitis B y para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se debe cuantificar el consumo de alcohol, por su impacto en la evolución de la historia natural de la enfermedad y en el tratamiento de la hepatitis C, descartar enfermedades autoinmunes, genéticas o metabólicas y la toxicidad hepática relacionada con fármacos⁵.

Un aspecto importante es la evaluación de las comorbilidades y la medicación concomitante que permita identificar potenciales interacciones farmacológicas. En el caso de que el paciente (varón o mujer) vaya a recibir RBV se deben explicar las medidas de anticoncepción necesarias durante el tratamiento y después de su finalización, pues el efecto teratogénico puede durar hasta 1 año después¹⁵. Si se opta por un régimen que contenga un inhibidor de la proteasa (IP), especialmente en pacientes con fibrosis avanzada, se debe instruir al paciente para que consulte con su médico ante cualquier signo o síntoma de disfunción hepática (asíntoma, ictericia, acolia)¹⁶.

Desde el punto de vista virológico habría que disponer del genotipo con subtipo y de la carga viral, aunque con la llegada de determinados tratamientos pangenotípicos ya no es un factor predictivo de respuesta ni indicativo de pauta posológica, por lo que podrá llegar a considerarse prescindible. Un punto fundamental en la simplificación del mane-

jo del paciente con hepatitis C es el diagnóstico en un solo paso acompañado de alertas para la derivación de los pacientes. Con esto se consigue aumentar de forma significativa el número de enfermos derivados a la consulta del especialista, además de disminuir el número de visitas del paciente al hospital y no sobrecargar a los especialistas con pacientes que han resuelto la infección tras el tratamiento o de forma espontánea¹⁷. No se considera necesario determinar las RAV (variantes asociadas a resistencia) basales, ni los polimorfismos del gen de la IL28B. Es importante caracterizar al paciente en función de la existencia o no de tratamiento previo y del tipo de respuesta¹².

En cuanto a la evaluación de la fibrosis mediante métodos no invasivos, el FibroScan sigue jugando un importante papel, si bien es cierto que en determinados centros que no dispongan de este ya no debe ser una limitación para iniciar el tratamiento pues existen alternativas terapéuticas que permiten el tratamiento de todos los pacientes, independientemente de su grado de fibrosis. No obstante, es recomendable la utilización de otro método no invasivo, como tests serológicos que permitan identificar un grado de fibrosis avanzada para el posterior cribado de hepatocarcinoma una vez alcanzada la respuesta viral sostenida (RVS) o dar el alta de la consulta de hepatología¹².

Durante el tratamiento, las únicas determinaciones imprescindibles de la carga viral son al inicio y a la semana 12 postratamiento. Existe cierta controversia con el resto de determinaciones de la carga viral, en particular sobre la determinación en la semana 4 de tratamiento^{7,9,10}, pues, aunque no ayuda a predecir la respuesta al tratamiento y por tanto es prescindible, podría ayudar a monitorizar el cumplimiento por parte de los pacientes. No obstante, dado que el mayor problema de la adherencia se debe a equivocaciones u olvidos¹⁸, el objetivo debe ser minimizar al máximo el número de visitas, analíticas y determinaciones. Podría considerarse un seguimiento más cercano en estos 4 grupos de pacientes: ancianos, polimedcados, cumplidores irregulares o cirróticos, que no tiene que realizar el especialista, sino por enfermería y/o farmacia; de esta forma se libera aproximadamente el 40% de las consultas del especialista para poder tratar a más pacientes.

Es importante tener en cuenta que la utilización de RBV requiere monitorización de la anemia y determinados IP requieren monitorización de la función hepática y, por tanto, visitas adicionales^{15,16}.

Una vez terminado el tratamiento, los pacientes con respuesta virológica sostenida a las 12 semanas que no tengan fibrosis avanzada (F0-F2) pueden ser dados de alta. Estos pacientes deben ser seguidos en atención primaria y cuidar sus hábitos de salud. Los pacientes con elevado riesgo de reinfección deben tener un seguimiento más estrecho con análisis de la carga viral cada 12 meses. Los pacientes con fibrosis avanzada basal (F3-F4) deben permanecer en programas de cribado de hepatocarcinoma (ecografía abdominal bianual)¹².

Dentro del ámbito hospitalario, la farmacia hospitalaria (FH) desempeña un papel primordial en el tratamiento de la hepatitis C, principalmente en la detección de interacciones, seguimiento y adherencia. Una vez que el hepatólogo o infectólogo prescribe un tratamiento, el farmacéutico hospitalario recibe notificación de su inicio, para lo que se

realiza un estudio de interacciones con el que se asegure que ningún medicamento que el paciente tome de forma domiciliaria vaya a restar eficacia a los AAD. La entrevista de inicio es la más importante desde el punto de vista formativo del paciente. Durante el tratamiento ve al paciente cuando retira la medicación, habitualmente cada 28 días. En esa visita se valoran posibles efectos adversos, y se vuelve a insistir en la importancia de la adherencia y buenos hábitos. Por ello, la coordinación entre especialistas es clave para evitar repetidas visitas al hospital por parte del paciente.

También hay que destacar que el profesional de enfermería desarrolla un papel esencial con una dedicación plena a la educación, formación y atención integral del paciente infectado por el VHC. Además permite aliviar la carga asistencial del especialista en coordinación con farmacia.

Optimización a nivel extrahospitalario

Fuera ya del ámbito hospitalario, es preciso potenciar el papel de los profesionales de atención primaria en la prevención, detección precoz y seguimiento del VHC, siendo, en todo momento, conscientes del histórico de la enfermedad. Atención primaria es el lugar más adecuado para plantear un cribado poblacional adecuado y debe conocer las vías establecidas de derivación para estos pacientes. Los soportes tecnológicos como los avisos programados pueden ser de gran utilidad.

Para conseguir la meta de la eliminación es importante tratar además a los colectivos en los que la prevalencia del VHC es elevada para disminuir el riesgo de transmisiones, como son los pacientes de los centros penitenciarios (CP), los pacientes de los centros de adicciones, varones que tienen sexo con varones, donde la prevalencia es del 7,7%¹⁹, o población inmigrante de ciertos países, donde la prevalencia calculada es mayor que en la población española, como Rumanía (3%), Nigeria (8%) o Senegal (5%)²⁰.

En la población penitenciaria, la prevalencia de determinadas enfermedades infecciosas como VHC, VIH o tuberculosis es elevada. Se estima que en España la infección por el VHC es 8-14 veces más prevalente en reclusos que en pacientes fuera de prisión (el 8,2-14,8% frente al 0,8-1,2%)²⁰⁻²⁵, aunque su incidencia se ha reducido notablemente en los últimos años^{26,27}. A pesar de ello, en el caso de la infección por el VHC nunca ha existido un programa específico con estos fines, a pesar de que durante años miles de pacientes fueron tratados con la biterapia de forma no coordinada, en función de la sensibilidad de los profesionales implicados en este fin, y con resultados altamente satisfactorios^{28,29}. Dado que la asistencia sanitaria de los pacientes en CP depende administrativamente del Ministerio del Interior del Gobierno de España, salvo Cataluña y País Vasco que tienen transferidas sus competencias en esta materia, el diagnóstico, tratamiento y coordinación entre especialistas también es diferente en función de la comunidad. Los profesionales sanitarios de los CP realizan un trabajo de asistencia primaria, en una población con unas características distintas a la población general, y deben recurrir a la asistencia especializada en centros y hospitales de las distintas comunidades autónomas. Todas las personas que entran en un CP se eva-

lúan por un médico mediante una historia clínica y, además, se les oferta voluntariamente un estudio analítico que comprende, entre otras, la determinación serológica del VIH, VHC y sífilis. El uso de “teleconsultas” facilita la atención al paciente, y el tratamiento de los presos en España ha demostrado ser coste-efectivo³⁰.

Mientras que en la población general la prevalencia de infección crónica por el VHC se encuentra entre el 1-2%, en los adictos a drogas por vía parenteral es del 60 al 90%³¹. Es importante potenciar la derivación desde los centros de tratamiento de adicciones directamente al servicio de digestivo y/o infeccioso del hospital de referencia, sin pasar por atención primaria; así se evita la pérdida de pacientes, se agiliza las citas y, por tanto, se optimiza el proceso. También es importante fomentar la adherencia al tratamiento, el seguimiento clínico y prevenir los efectos adversos relacionados con el tratamiento. En los pacientes aquejados de patología dual, se utilizarán antipsicóticos con escaso poder hepatotóxico y una estrecha monitorización para valorar posibles interacciones^{32,33}. Como uno de los posibles inconvenientes en los pacientes adictos para acceder al tratamiento del VHC es la no continuidad de este por parte del paciente, se podría tener en cuenta la posibilidad de ofrecer su dispensación en los puntos de dispensación de metadona, con observación directa para los pacientes que, a priori, generen dudas en cuanto al cumplimiento y que se encuentren incluidos en dicho programa³⁴.

Se recomienda también mantener y potenciar los programas de reducción de daños, cuyos objetivos son minimizar las complicaciones del uso de drogas, promover el uso de vías de consumo menos lesivas-peligrosas, enseñar y promover el uso de hábitos higienicodietéticos saludables, acercar a los pacientes progresivamente a los recursos asistenciales y fomentar la abstinencia de sustancias³⁵.

Para concluir podemos decir que es muy importante que entre el equipo asistencial y el paciente llegue a conseguirse una relación de confianza, accesibilidad, confidencialidad y flexibilidad en todo momento. El equipo multidisciplinar formado por especialistas, farmacia, enfermería, atención primaria, microbiología y otros profesionales, es primordial para garantizar una atención de calidad centrada en el paciente, teniendo en cuenta su situación, necesidades, factores culturales y entorno.

Conclusiones

Por todo ello podemos concluir que la simplificación de los tratamientos de la hepatitis C ha beneficiado el abordaje del paciente desde todos los ámbitos. El no utilizar peg-IFN permite tratar prácticamente a todos los pacientes con hepatitis C que antes no eran candidatos por contraindicaciones o reacciones adversas. Los nuevos AAD son bien tolerados, tienen alta eficacia (> 90-95%) y permiten tratamientos mucho más cortos (8-12 semanas) en comparación con los tratamientos basados en IFN, que se toleraban mal, su eficacia era limitada y de larga duración (habitualmente 48 semanas). Con los nuevos AAD, ya no se precisa realizar carga viral del VHC en la semana 4 de tratamiento, dado que no se necesita hacer terapia guiada por respuesta (solo basal y semana 12 postratamiento), la determinación del

polimorfismo IL28B no se considera necesaria actualmente y la mayoría de pacientes (especialmente los no cirróticos) no precisan añadir RBV. Incluso con determinados pangéniticos, el genotipo podría considerarse prescindible. Por último, dado que la RVS se mantiene en el tiempo, no es necesaria la monitorización anual de la carga viral tras obtener RVS, salvo en casos de prácticas de alto riesgo por posibilidad de reinfección. Todo ello ha permitido simplificar el abordaje multidisciplinar del paciente y plantear estrategias de eliminación que idealmente se deberían coordinar desde las autoridades sanitarias para una mejor eficiencia, como es el ejemplo del Servicio Cántabro de Salud o el de Aragón.

Conflicto de intereses

José Luis Calleja declara que ha colaborado como consultor para Abbvie, Gilead Sciences y MSD durante el presente estudio.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

Bibliografía

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
2. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
3. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430-41.
4. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386:1537-45.
5. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-607.
6. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378:354-69.
7. AEEH; Seimc. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Disponible en: http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2016-Manejo_HepatitisC.pdf
8. Cabezas J, Fernández I, Llerena S, et al. El acceso universal al tratamiento antiviral no es suficiente para prevenir las fases avanzadas de la infección por VHC. Madrid: Congreso AEEH; 2019. CO-3.

9. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). VHC Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C; 2016. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153-94.
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. 21 de mayo de 2015. Disponible en https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf
12. Asociación Española para el Estudio de Hígado (AEEH). Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-TRATAMIENTO-VHC-2018.pdf>
13. Servicio Cántabro de Salud. Estrategia para la eliminación de la hepatitis C en Cantabria. Cantabria: Consejería de Sanidad Gobierno de Cantabria; 2019. Disponible en: http://www.scsalud.es/documents/2162705/2163013/Estrategia_eliminacion_Hepatitis_C.pdf/235888b7-589e-b41d-089c-e4ee0ff04d25
14. Plan Estratégico para el abordaje del VHC en la Comunidad Autónoma de Aragón. Disponible en: <http://www.aragonhoy.net/index.php/mod.noticias/mem.detalle/area.1379/id.239123>
15. Ficha Técnica de Copegus. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-copegus_26655
16. Ficha Técnica de Zepatier. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-zepatier_45199
17. Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2016/01/DX1P-AEEH-AE-HVE-SEIMC-SEPD-definitivo.pdf>
18. Fernández Lisón LC, Barón Franco B, Vázquez Domínguez B, Martínez García T, Urendes Haro JJ, Pujol de la Llave E. [Medication errors and non-compliance in polymedicated elderly patients]. *Farm Hosp.* 2006;30:280-3.
19. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Young S, et al. Differences in hepatitis C virus prevalence and clearance by mode of acquisition among men who have sex with men. *J Viral Hepat.* 2014;21:696-705.
20. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61 (1 Suppl):S45-57.
21. Descriptors estadístics serveis penitenciaris. Generalitat de Catalunya. Departament de Justícia. Disponible en: http://www.gen-cat.cat/justicia/estadistiques_serveis_penitenciaris/1_pob.html
22. Secretaria de Estado de Relaciones con las Cortes. Respuesta del Gobierno. Entrada 15861, 31 de enero de 2017. Madrid: Boletín Oficial de las Cortes. Congreso de los Diputados; 2016 [consultado 20-8-2018]. Disponible en: http://www.congreso.es/public_oficiales/L12/CONG/BOCG/D/BOCG-12-D-6.PDF
23. Lavin AC, Perelló C, Llerena S, Gómez M, Escudero MD, Rodríguez L, et al. Prevalence of hepatitis C in the Spanish population. The prevhep study (Ethon cohort). *J Hepatol.* 2017;66 Suppl:S272.
24. Rodríguez-Tajes S, Collazos C, Frías MC, Vidal-Benede MJ, Jané M, Domínguez A, et al. Estudio de prevalencia de infección por los virus hepatitis B y C en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40 Suppl E1:1-2.
25. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz J, Casado I, et al. Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:325-31.
26. Marco A, Gallego C, Caylà JA. Incidence of hepatitis C infection among prisoners by routine laboratory values during a 20-year period. *PLoS One.* 2014;9:e90560.
27. Marco A, Da Silva A, Guerrero RA, Planella R, Solé C, Turu E, et al. Time series analysis to estimate when hepatitis C infection will no longer be a major public health problema in prisons in Catalonia (Spain). *Hepatology.* 2017;66 Suppl 1:166.
28. Faraco I. Aceptación de un programa de diagnóstico y tratamiento de la Infección por el VHC por la población interna del CP de Sevilla. *Rev Esp Sanid Penit.* 2003;5:111-5.
29. Saiz de la Hoya-Zamácola P, Marco-Touriño A, Clemente-Ricote G, Portilla-Sogorb J, Boix-Martínez V, Núñez-Martínez O, et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection in the prison setting. *Rev Esp Sanid Penit.* 2007;9:21-32.
30. Marco A, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Cost-Effectiveness Analysis of the Treatment for Chronic Hepatitis C in Spanish Prisoners. *AASLD 2018; #992.* *Hepatology.* 2018;68(1 Suppl): 578A.
31. Pereiro Gómez C, editor. Manual de Adicciones para Médicos Especialistas en Formación. *Socidrogalcohol;* 2010.
32. Alamo C. Avances en drogodependencias. Madrid: Gafos; 2008.
33. Bobes J, Casas E, Gutiérrez M. Manual de trastornos adictivos. 2.ª ed. Madrid: Enfoque editorial; 2011.
34. Climent B, García F, García Deltoro M, Granados R, Gómez F, Macías J, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la infección por VHC en usuarios de drogas de GEHEP/SEIMC, Socidrogalcohol, SEPD y Somapa. Disponible en: <http://www.patologiadual.es/docs/documento-de-consenso-VHC.pdf>
35. Roncero C, Casas M. Patología Dual: Fundamentos Clínicos y Terapéuticos. Marge Books; 2016.