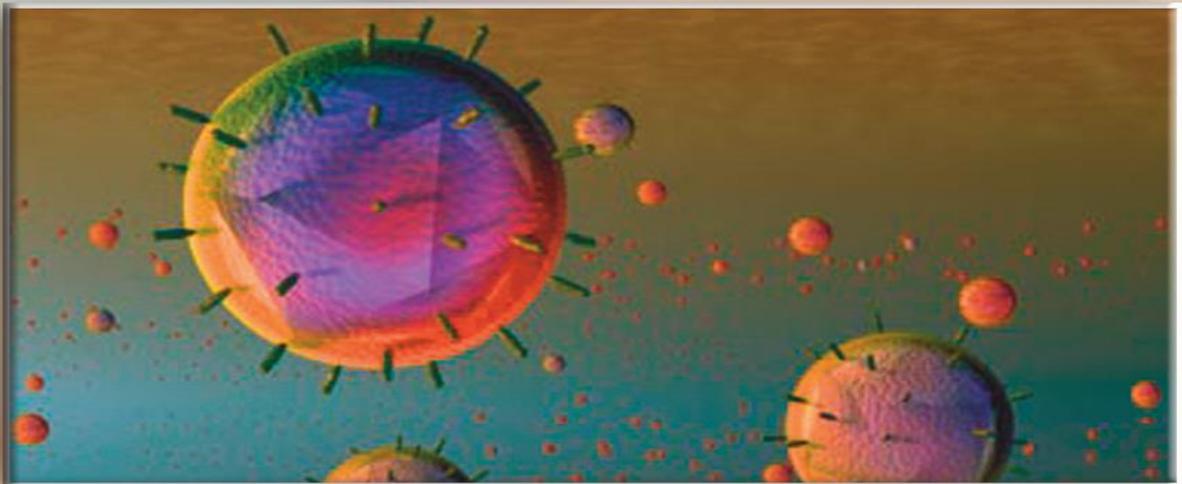


Guía de práctica clínica Hepatitis C

Actualización 2013



XUNTA DE GALICIA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA HEPATITIS C

XUNTA DE GALICIA
Consellería de Sanidad
Santiago de Compostela, 2014

FICHA TÉCNICA

Edita:

Xunta de Galicia.

Consellería de Sanidad.

Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

Autores de la actualización (por orden alfabético):

Abraira García, Luisa. Médico Especialista en Medicina Preventiva. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Comarcal de Monforte. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Lugo, Cervo y Monforte de Lemos.

Casás Martínez, Antonia. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Arquitecto Marcide. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Ferrol.

García Sierra, Alberto. Médico de Atención Primaria. Centro de Salud A Milagrosa. Lugo. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Lugo, Cervo y Monforte de Lemos.

Guillán Pavón, Begoña. Médico Especialista en Medicina Preventiva. Subdirectora Médica. Hospital da Barbanza. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Santiago de Compostela.

Jorge Sánchez, Ramón José. Médico Especialista en Medicina Interna. Director de Procesos Médicos. Hospital Arquitecto Marcide. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Ferrol.

Coordinación:

Lanza Gándara, M^a Mercedes. Subdirectora General de Planificación y Programación Asistencial. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

Ventosa Rial, José Javier. Jefe del Servicio de Procesos y Programas Asistenciales. Subdirección General de Planificación y Programación Asistencial. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

García Caeiro, Ángela L. Servicio de Procesos y Programas Asistenciales. Subdirección General de Planificación y Programación Asistencial. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

Esta guía ha sido financiada por la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y el Servicio Gallego de Salud sin ningún tipo de financiación externa para su realización.

Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de intereses.

PRESENTACIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C es un problema sanitario a nivel mundial. En España se estima que en torno al 2% de la población está infectada por este virus, por lo que, si tenemos en cuenta las consecuencias a largo plazo de la infección (hepatitis crónicas, cirrosis hepáticas y hepatocarcinomas), la lucha contra la enfermedad debe ser un tema prioritario para los servicios sanitarios.

En el año 2009 la Consellería de Sanidad y el Servicio Gallego de Salud elaboraron, por ello, una guía de práctica clínica, dirigida a los profesionales sanitarios, con recomendaciones para el óptimo manejo de los pacientes. Dicha guía se incorporó al catálogo de la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (guiasalud), siendo, en el año 2012, una de las guías más consultadas.

En el momento actual, cumplido el plazo de vigencia de las guías en ese catálogo, y dada la aparición de nuevos tratamientos para la enfermedad, se hacía necesaria una actualización de la misma en base al conocimiento científico más actual. Esta nueva versión de la guía es la que ahora presentamos.

La guía abarca desde la prevención al tratamiento de la enfermedad, siendo su ámbito de desarrollo tanto la atención primaria como la hospitalaria, con el objetivo de lograr una atención integral e integrada a las personas con la enfermedad y/o a las que están en riesgo de padecerla.

No me queda más que agradecer su colaboración a todos los miembros del grupo de trabajo. Sin su participación el mismo no se podría haber llevado a cabo.

Félix Rubial Bernárdez
Director General de Asistencia Sanitaria

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	5
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN.....	11
LA HEPATITIS C: GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA	15
MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD	21
PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN	23
DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C.....	31
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	31
CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA.....	37
HEPATITIS C AGUDA	39
HISTORIA NATURAL	39
TRATAMIENTO	39
EVALUACIÓN DEL GRADO DE LESIÓN HEPÁTICA	41
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C	43
JUSTIFICACION DEL TRATAMIENTO.....	43
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.....	44
TRATAMIENTO ÓPTIMO DE LA HEPATITIS C	44
ESQUEMA DE TRATAMIENTO: INFLUENCIA DEL GENOTIPO.	45
FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	47
TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y MEDIDAS ADICIONALES	48
TRATAMIENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES.....	50
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA	56
CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO	58
EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO	59
COSTES DEL TRATAMIENTO.....	63
BIBLIOGRAFÍA.....	64
DIFUSIÓN	75
ANEXOS.....	77
REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE	79
CONSENTIMIENTO INFORMADO	87
INFORMACIÓN PARA PACIENTES.....	91

ABREVIATURAS

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ALT: alaninotransferasa

BOE: Boletín Oficial del Estado

CV: carga vírica

DOG: Diario Oficial de Galicia

EDA: endoscopia digestiva alta

GPC: guía de práctica clínica

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

IFN: interferón

IMC: índice de masa corporal

IP: inhibidor de la proteasa

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

Peg-IFN: interferón pegilado

RBV: ribavirina

RVP: respuesta viral precoz

RVR: respuesta viral rápida

RVS: respuesta viral sostenida

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

En el año 2007, siguiendo las directrices del Plan de Salud de Galicia 2006-2010, la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y el Servicio Gallego de Salud publicaban una primera edición de la Guía de Práctica Clínica de Hepatitis C.

Pasados cinco años, y una vez detectados cambios importantes en el conocimiento científico sobre la enfermedad, especialmente en lo que se refiere al manejo terapéutico de los pacientes, se hace necesaria una modificación de la guía.

Es por ello que se publica este nuevo documento en el que se hace una actualización parcial de la guía original, modificando aquellas recomendaciones sobre las que la evidencia científica reciente nos aporta nuevos datos. No se considera necesario, sin embargo, la incorporación de áreas nuevas en el documento.

El **objetivo principal** de la guía sigue siendo el servir de ayuda a la toma de decisiones de los profesionales del Servicio Gallego de Salud para el manejo de la enfermedad o su sospecha. La guía abarca, por tanto, todo el proceso asistencial de la hepatitis C, y aborda desde las medidas de detección precoz de la enfermedad -estableciendo la población que debe ser candidata a las mismas-, hasta las directrices del tratamiento de los casos confirmados. Los destinatarios de la misma son, por tanto, los profesionales de atención primaria y los especialistas en enfermedades hepáticas. En sus anexos la guía incluye también un apartado de información para los pacientes y una serie de recomendaciones relacionadas con aspectos ético-legales.

La guía incorpora, como decimos, la evidencia científica más actual pero sin dejar al margen la experiencia de los profesionales de nuestra comunidad.

Es preceptiva también, su implantación en la práctica asistencial, con la finalidad de conseguir un manejo homogéneo de la enfermedad en todo el ámbito de actuación del Servicio Gallego de Salud.

Para la **elaboración** y actualización de la guía se constituyeron grupos multidisciplinares de profesionales relacionados con el tema de estudio. En los grupos de trabajo se integraron técnicos de la Dirección General de Salud Pública, especialistas en medicina preventiva y salud pública, digestólogos-hepatólogos de los hospitales del Servicio Gallego de Salud y médicos de atención primaria. Se incorporan al grupo, con funciones de coordinación, personal del servicio encargado del desarrollo de procesos asistenciales de la actual Subdirección General de Planificación y Programación Asistencial de la Dirección General de Asistencia Sanitaria. No se han incluido en el grupo de elaboración de la guía representantes de los pacientes con hepatitis C pero se han revisado trabajos relacionados con sus experiencias¹.

Las fases de elaboración de la guía inicial fueron las siguientes:

- ❑ Decisión, por parte del grupo elaborador de la guía, de aquellos aspectos que deberían ser abordados en la misma.
- ❑ Búsqueda de guías de práctica clínica sobre el tema tanto en organismos recopiladores como elaboradores de GPCs, nacionales e internacionales. En primer lugar se utilizó la base de datos Trip^a, para la identificación de guías. Se consultaron el *National Guideline*

^a www.tripdatabase.com

Clearinghouse (NGC)^b, Gin^c y a nivel nacional la página web de Guíasalud^d. Se revisaron de forma explícita las páginas web del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica) y del NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre guías de Nueva Zelanda) dado que son organismos con amplia experiencia en la elaboración de este tipo de documentos. Por último se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas en la base de datos de la Colaboración Cochrane^e y una consulta general en Internet. Las búsquedas se realizaron en el mes de noviembre de 2007. El término de búsqueda fue de forma genérica “*hepatitis*”. Elaboración de la guía con la documentación recuperada de la forma descrita y en base a otra evidencia científica considerada por los autores.

- La guía de base utilizada fue la del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*², publicada en diciembre del año 2006. La revisión de la misma con el Instrumento AGREE¹³ mostró que su calidad era lo suficientemente alta como para poder ser utilizada en la práctica sin modificaciones.
- Se utilizaron además las guías del ICSI (*Institute for Clinical Systems Improvements*)⁴, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)⁵, *British Columbia Medical Association*⁶, Guía Clínica de la Comunidad Valenciana⁷, Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C de la Asociación Española para el estudio del hígado⁸, AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*)⁹, *American Gastroenterological Association*^{10,11}, *Australian Family Physician*¹², *American Family Physician*¹³, y *Victorian Government Department of Human Services*¹⁴.

Para la actualización de la guía se utilizaron principalmente las actualizaciones de la AASLD¹⁵, de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL)¹⁶, del SIGN¹⁷, de la *Australian Family Physician*¹⁸, de la *American Family Physician*¹⁹ y del *Department of Health, Victoria, Australia*²⁰ así como otra documentación considerada por los autores.

- La guía establece una serie de recomendaciones explícitas graduadas en función de la calidad de la evidencia científica que las apoya. Para la graduación de la fuerza de las recomendaciones se emplearon los siguientes niveles:

^b www.ngc.com. El *National Guideline Clearinghouse* (NGC), Centro Nacional de Guías de EEUU, es un organismo recopilador de guías de cobertura internacional y perteneciente a la AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*, Agencia para la investigación y la calidad en salud).

^c <http://www.g-i-n.net/> El *Guidelines International Network* (GIN) es una red internacional que promueve el desarrollo de GPC y su aplicación a la práctica.

^d www.guiasalud.es. Es un catálogo de guías realizadas en España. A fecha 16 de noviembre de 2007 no había ninguna guía de hepatitis incluida en el catálogo. A partir de agosto de 2009 esta GPC de hepatitis C, elaborada por el Servicio Gallego de Salud, es la única sobre el tema incluida en el catálogo de guíasalud.

^e En anexos figura una tabla con las revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane y sus principales conclusiones.

^f El Instrumento AGREE es una herramienta diseñada para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados. No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. www.agreecollaboration.org

Niveles de evidencia y grados de recomendación, SIGN 50	
Niveles de evidencia	
1 ⁺⁺	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorios (ECAs) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
1 ⁺	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
1	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-contróles. Estudios de cohortes o casos-contróles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes y casos-contróles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
2 ⁻	Estudios de cohortes y casos-contróles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (ej. serie de casos).
4	Opinión de expertos.
Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ ó 1 ⁺ .
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ .
D	Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺ .
<input checked="" type="checkbox"/>	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo de trabajo de la guía.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook (Section 6: Forming guideline recommendations), SIGN publication nº 50, 2001.

Dada la evolución de la evidencia científica del tema de esta guía los autores consideran que las recomendaciones de la misma deben ser **actualizadas** en un plazo no superior a **3 años**, o antes, en caso de detectarse evidencia científica de calidad que haga modificar las recomendaciones establecidas en la misma. La actualización de la guía estará disponible en documento electrónico en la página web del Servicio Gallego de Salud.

LA HEPATITIS C: GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema sanitario a escala mundial que afecta a más 170 millones de personas, lo que representa una prevalencia del orden del 2,5% de la población mundial. Más de 53.700 muertes al año pueden ser directamente atribuibles al VHC, aunque la OMS estima que más de 308.000 muertes al año son probablemente debidas al cáncer de hígado causado por el VHC, junto a una proporción significativa de 785.000 muertes por cirrosis. En conjunto, estos datos sugieren que el VHC es responsable de aproximadamente un millón de muertes al año²¹.

Datos de seroprevalencia del VHC en población mundial muestran una amplia variación, así Asia Central y Oriental más África del Norte y Oriente Medio se estima que tienen una alta prevalencia (> 3,5%), Asia meridional y sudoriental, África subsahariana, Zona Andina, Centro y Sur de América Latina, El Caribe, Oceanía, Australasia (Australia, Nueva Zelanda, Nueva Guinea, y las islas vecinas del Pacífico), Occidental, Central y Europa del Este tienen una prevalencia moderada (1,5% - 3,5%), mientras que la región Asia Pacífico, América Latina Tropical, y América del Norte tienen una baja prevalencia (<1,5%)²².

En la Unión Europea, la prevalencia de personas infectadas con hepatitis C varía entre los diferentes países que la conforman, así la prevalencia más alta, mayor del 2%, se da en el sur de Europa (Italia, Rumanía y España)²³.

En España según recoge Bruguera en la revisión hecha en el año 2006, la prevalencia de personas anti-VHC positivas en población general se encuentra entre el 1 y el 2,6% lo que supondría un número de personas infectadas entre 480.000 y 760.000. Existen amplias diferencias geográficas, concentrándose la mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (entre el 2,5 y el 2,6% de Madrid y Cataluña respectivamente) y menor en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias). La distribución por edad también es heterogénea mostrando una curva con dos picos, indicativos de patrones epidemiológicos diferentes, que dependen del mecanismo de transmisión más prevalente en cada grupo. Los picos se corresponden con el grupo de edad entre 30 y 45 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso. Las diferencias por sexo son más notables en las edades comprendidas entre 25 y 45 años, donde es más elevada la prevalencia en varones, quizá debido a que la toxicomanía intravenosa es más frecuente en ellos. Se estima que la influencia de la inmigración en la prevalencia de la hepatitis C en España es potencialmente alta, y depende de la procedencia de la población inmigrada. Los estudios llevados a cabo en muestras pequeñas concuerdan con los patrones internacionales conocidos, de forma que asiáticos (entre el 11 y el 15%) y subsaharianos (entre el 8 y el 17%) registran las cifras más altas, mientras que las de los norteafricanos son similares a las autóctonas (1,9%) y las de los latinoamericanos, inferiores (0,4%)²⁴.

En Galicia datos de seroprevalencia en donantes de sangre según el estudio llevado a cabo por Eiras et al desde mayo de 1999 a junio de 2001, muestran que el 1,35‰ donantes o de 1‰ donantes según se utilizara serología o técnicas de detección por ARN RT-PCR tiene anticuerpos frente a la hepatitis C. La incidencia detectada en ese periodo fue de 2,87 por 100.000 personas-año²⁵.

Los datos de incidencia de la hepatitis C presentan varias limitaciones ya que la mayoría de las infecciones agudas por el VHC pasan clínicamente inadvertidas por lo que no se diagnostican, y al no existir indicadores de infección reciente, no se pueden diferenciar las infecciones agudas de las crónicas en un paciente con anticuerpos frente al VHC positivos.

En la Unión Europea, los casos notificados de hepatitis C muestran una tendencia creciente. Cada año se diagnostican entre 27.000 y 29.000 casos nuevos. El número de casos nuevos por 100.000 habitantes ha aumentado en los últimos diez años desde los 4,3 casos por 100.000 habitantes en 1995 a los 6,9 casos por cada 100.000 habitantes en 2007. Esta tendencia creciente puede reflejar cambios en las prácticas de pruebas diagnósticas y en la mejora de la notificación en lugar de un aumento real de casos. Por otro lado, el número de casos notificados es una subestimación de la ocurrencia real de la hepatitis C debido a la naturaleza asintomática de la infección²³.

La información sobre casos incidentes notificados a la red nacional de Vigilancia Epidemiológica demuestran una reducción progresiva de la hepatitis “no A no B” (epígrafe bajo el que se notifica la hepatitis C) en España a lo largo de los últimos años, cuya incidencia anual ha pasado de 6,8 por 100.000 habitantes en 1977 a 1,45 en 2011²⁶.

Según el estudio de Bruguera et al, donde se especula que solo se declaran el 20% de los casos de hepatitis virales agudas a los servicios de vigilancia epidemiológica, se estima que el número anual de casos de hepatitis aguda C con expresión clínica en España sería del orden de 4.600 por año²⁴.

En **Galicia** la hepatitis C fue de declaración obligatoria desde el año 1991 hasta el 2012 cuando deja de considerarse como tal. Históricamente se notificaba bajo el epígrafe “otras hepatitis víricas” para distinguirla de las hepatitis A y B. Este epígrafe abarcó fundamentalmente casos de hepatitis C según lo demuestra un estudio de los casos notificados en la provincia de A Coruña en el trienio 1998-2000, en que el 93% de las notificaciones tenían confirmación analítica²⁷. Los casos notificados disminuyeron progresivamente desde el año 1997 cuando se produjo el pico de máxima incidencia con una tasa de 13,5 por cien mil habitantes debido a la incorporación a la declaración de EDO de los centros de atención a drogodependientes²⁷ hasta una tasa de 3,03 por cien mil en el año 2011. La edad media de los casos, que en todo el período fue de 40 años (38 en hombres y 46 en mujeres) varió poco, aunque tiene una ligera tendencia a aumentar con el paso de los años. La incidencia por cohorte de nacimiento, osciló entre 16 casos/10h⁵-año en los nacidos entre 1965 y 1969 y 1 caso/10h⁵-año en los nacidos después de 1984. Además, la incidencia en hombres superó la incidencia en mujeres (riesgo relativo de ser hombre > 1), pero esta diferencia es mucho más importante en las cohortes con mayor incidencia, la de los nacidos entre 1955 y 1979. La incidencia por año de nacimiento y por sexo, es altamente sugestiva del vínculo con el uso de drogas por vía parenteral²⁸.

Genéticamente el VHC se clasifica en 9 genotipos¹⁹. La distribución porcentual de los mismos en la población española infectada muestra un predominio muy acentuado del genotipo 1, especialmente el 1b, que viene a representar más del 70% de todos los casos²⁴.

En Galicia la distribución de genotipos, según un estudio llevado a cabo en el área de Ferrol en el año 2002, muestra un predominio claro del genotipo 1b en los pacientes sin factores de riesgo conocidos y en aquellos con historia de transfusiones. En el grupo de pacientes con antecedentes de ADVP la distribución de genotipos fue más variada, siendo los más prevalentes el 1a y el 3a²⁹.

En cuanto a su **etiología** señalar que la enfermedad (tanto en su forma aguda como crónica) está producida por el **virus de la Hepatitis C (VHC)**, descubierto en 1989. Este agente infeccioso es un pequeño virus ARN de 9.600 nucleótidos, monocatenario y lineal, siendo el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia *Flaviviridae*³⁰.

El VHC no se reproduce por medio de un intermediario de DNA, por lo que no se integra en el genoma del huésped. Tiende a circular en títulos relativamente bajos, 10³ a 10⁷ viriones/ml pero tiene una tasa de replicación muy alta, 10¹² viriones por día, siendo su semivida de 2,7 horas³⁰.

Su genoma está constituido por una única cadena de RNA con polaridad positiva que contiene un marco de lectura abierto único (ORF, open reading frame) que codifica una poliproteína precursora de 3.011 aminoácidos de la que se crean las proteínas estructurales que generan las partículas virales siguiendo este orden: core; E1 y E2 (próximas al extremo 5') y separadas de las no estructurales por un pequeño péptido de membrana, denominado p7. Las no estructurales (non structural o NS) se localizan en el siguiente orden: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, adyacentes al extremo 3'.

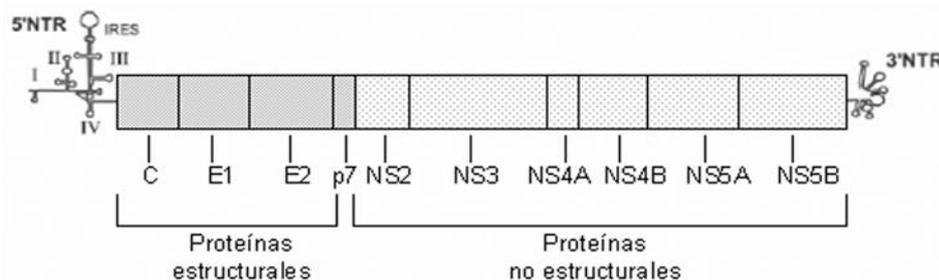
Los extremos 5' y 3' son secuencias no codificadoras (UTR, *untranslated región*) que flanquean la ORF. La UTR 5' es muy importante para el inicio de la traducción de las proteínas virales, ya que permite la unión del ribosoma de la célula huésped al marco de lectura del ARN vírico en la estructura conocida por IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*).

La UTR 3' es una región del genoma VHC que juega un papel importante en la iniciación de la replicación. Además se estima estar relacionada con la encapsidación del ARN.

El VHC tiene gran variabilidad genética (alto grado de heterogeneidad en las secuencias genómicas y, por tanto, de las proteínas codificadas) como en todos los virus ARN, provocada especialmente por los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la zona hipervariable HVR1 de este último. Esto permite al virus, por una elevada tasa de mutación, evadir las defensas inmunitarias del huésped dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica, lo que lleva consigo la ausencia de inmunidad humoral eficaz por parte del huésped, porque si bien se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el VHC de breve duración, no se demostró que la infección por el VHC confiera inmunidad duradera contra la reinfección. Por tanto, tras la infección aguda no parece que se produzca inmunidad *heteróloga* ni *homóloga*.

La gran heterogeneidad del VHC comporta una respuesta variable al tratamiento con interferón, que exista una amplia gama de presentaciones clínicas (desde formas asintomáticas hasta formas crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular) y, además, que exista un conjunto de genomas con variantes del RNA conocidos como *quasiespecies*.

Figura 1.- Representación esquemática del genoma del virus de la hepatitis C



(Modificado de Penin F, et al. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology 2004; 39: 5-19.)

El **periodo de incubación** está en un rango de tiempo que va de dos semanas a seis meses. Lo más habitual es que los niveles de ALT se eleven entre la sexta y la novena semana. Los anticuerpos anti-VHC empiezan a ser positivos entre dos y tres meses después de la infección^{20,31}.

El **reservorio** lo componen los seres humanos infectados -de manera aguda o crónica- por el VHC^{14,31}.

En cuanto a sus **manifestaciones clínicas** señalar que la mayor parte –de un 60 a un 75%- de las infecciones agudas por VHC son asintomáticas. Cuando aparecen síntomas y signos, éstos son inespecíficos y similares a los de otras formas de hepatitis víricas pero generalmente con un curso más benigno e incluyen astenia, náuseas, pérdida de apetito, mialgias, artralgias, debilidad y pérdida de peso^{14,19,31}. Entre los signos clínicos, solo el 20-25% de los casos presentan ictericia.

La **transmisión** ocurre durante el estadio clínico agudo de la infección del VHC e indefinidamente en el estadio de portador crónico. Todos los individuos positivos al VHC se les debería considerar potencialmente infecciosos aunque el riesgo es mínimo en el individuo no-virémico (PCR negativa)²⁰.

En cuanto a la **susceptibilidad y resistencia** a la enfermedad es importante destacar que toda persona no inmunizada es susceptible de infectarse. El grado de inmunidad que sigue a la infección por el VHC es incierto. Si la infección se resuelve y el virus es eliminado de la sangre, la persona puede reinfectarse de nuevo con el mismo o diferente genotipo, aunque hay cierta evidencia de que la probabilidad de reinfección desciende tras la primera infección por el VHC^{14,20,31}.

La **historia natural** y el **curso clínico** de la infección por el VHC son variables. En general, la hepatitis aguda por VHC suele pasar desapercibida, evolucionando a hepatitis fulminante de forma excepcional³². Entre el 75 y el 85% de las personas que padecen la infección inicial contraen una enfermedad crónica, y entre el 60 y el 70% de las que padecen la infección crónica sufren una hepatopatía crónica; entre un 5 y un 20% contraen cirrosis y entre un 1 y un 5% fallecen por cirrosis o cáncer de hígado³³.

Las consecuencias que a largo plazo puede tener la infección por VHC (hepatitis crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma), especialmente entre las personas infectadas hace más de 20 años, suponen un importante problema de salud pública y un alto coste para el sistema sanitario³⁴. Se considera que en países desarrollados la hepatitis C es responsable del 75% de las hepatitis crónicas, del 50% de las cirrosis hepáticas y del 70% de los hepatocarcinomas³⁵.

Tabla 1. Diagnóstico principal de los receptores de trasplante de hígado en España. 1984-2012.

	Total		Virus C		
	n	%	Positivo	Negativo	No consta
Cirrosis alcohólica	5.396	30	365	4.764	267
Cirrosis por VHC	4.408	24,5	4.222	0	186
Carcinoma hepatocelular	3.205	17,8	1.775	1.312	118
Fallo hepático agudo	847	4,7	36	744	67
Cirrosis por VHB	777	4,3	45	692	40
Cirrosis biliar primaria	601	3,3	14	557	30
Enfermedades biliares congénitas	634	3,5	3	512	119
Cirrosis criptogenética	12	0,1	0	12	-
Otras enfermedades metabólicas	264	1,5	3	218	43
Cirrosis autoinmune	262	1,5	5	232	25
Colangitis esclerosante primaria	215	1,2	5	193	17

Otras cirrosis virales o mixtas	125	0,7	18	97	10
Otras cirrosis	113	0,6	2	84	27
Amiloidosis familiar	182	1	1	178	3
Hemocromatosis	77	0,4	7	66	4
Enfermedad de Wilson	72	0,4	1	69	2
Tumores benignos	133	0,7	5	121	7
Budd Chiari	74	0,4	2	65	7
Cirrosis biliar secundaria	72	0,4	2	62	8
Carcinoma tracto biliar	47	0,3	2	45	-
Hepatitis subaguda	41	0,2	6	26	9
Otros cánceres primarios	65	0,4	0	62	3
Cánceres secundarios	89	0,5	1	83	5
Otras colestásicas	33	0,2	1	30	2
Carcinoma colangiocelular	45	0,3	10	34	1
Otros cánceres	13	0,1	2	7	4
Enfermedades parasitarias (hidatidosis)	10	0,1	0	9	1
Otras enfermedades hepáticas	143	0,8	9	100	34
Total	17.966	100	6.542	10.395	

Fuente: Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes³⁶.

TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN SECUNDARIA

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

TRANSMISIÓN PARENTERAL

La vía de transmisión más frecuente es la **vía parenteral percutánea**³⁷ siendo el uso de drogas por vía intravenosa la principal forma de transmisión del VHC en el momento actual en el que más del 50% de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) son anti-VHC positivos. Los índices de infección por esta vía oscilan alrededor del 80% globalmente. La práctica totalidad de los pacientes UDVP infectados por el VIH tendrán coinfección por el VHC³⁷.

También se puede transmitir a pacientes que reciben una transfusión sanguínea o de hemoderivados (esta vía casi desapareció tras la aparición del cribado anti-VHC en 1992, si bien aún puede producirse de manera excepcional durante el periodo ventana, antes de la seroconversión en hepatitis aguda C, siendo la probabilidad inferior a 1 caso por cada 100.000 unidades transfundidas)³².

Otras vías de transmisión parenteral incluyen la **hemodiálisis**, el **trasplante de órganos** (antes de 1992), al igual que los **tatuajes**, la **acupuntura** y los **piercing**, si bien estos últimos están solo implicados ocasionalmente.

La transmisión por **exposición ocupacional** tras pinchazo accidental en personal sanitario es rara. La incidencia media de seroconversión es del 1,8% (rango: 0%-7%). Es poco frecuente la transmisión por exposición mucosa a sangre. No se han descrito casos de contagio por contacto con piel no intacta^{38,39}.

El riesgo de transmisión desde personal con bajos niveles de ARN viral es insignificante.

Transmisión nosocomial

La hospitalización es un factor de riesgo para adquirir la infección por VHC (por desinfección inadecuada del material, compartir material contaminado entre los pacientes y la práctica de procedimientos invasivos)^{32,40,41}.

Este tipo de transmisión puede ocurrir **de paciente a paciente** (documentado en salas de hemodiálisis, hematología y hepatología⁴⁰), **de paciente a personal sanitario** (en consultas odontológicas y traumatológicas) o **del personal sanitario al paciente** (en casos excepcionales de cirugía cardíaca o de cavidades profundas, en las que no existe visión directa por parte del cirujano). También se ha descrito la transmisión del VHC en relación con colonoscopias, especialmente si se efectúan biopsias³².

Rutas alternativas de transmisión parenteral

Transmisión **intrafamiliar** por exposición parenteral inaparente, quizá por compartir maquinillas de afeitarse, cepillos de dientes o cortaúñas.

TRANSMISIÓN NO PARENTERAL

Transmisión sexual

El riesgo de transmisión a largo plazo en relaciones monógamas heterosexuales es menor del 5%. El riesgo se incrementa hasta el doble si el paciente mantiene relaciones sexuales sin

protección (sin preservativo) con múltiples parejas sexuales, en caso de coinfección por el VIH y si se padecen enfermedades de transmisión sexual. No existen evidencias que sustenten la transmisión del VHC a través del sexo oral, excepto en casos de lesiones mucosas.

Transmisión vertical o perinatal

El riesgo de transmisión vertical es del 5% de promedio, porcentaje que se triplica en los niños nacidos de madres coinfectadas por VIH. No está claro si la práctica de amniocentesis o una rotura prolongada de membranas están asociadas con un mayor riesgo de transmisión materno-infantil.

La lactancia materna no ha sido implicada a largo plazo en la transmisión del VHC al recién nacido^{32,42}, excepto en casos de grietas en el pezón con sangrado⁴³.

Transmisión horizontal

La transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, siempre que no haya relaciones sexuales o contacto sanguíneo, es prácticamente inexistente o excepcional. Por tanto, el virus de la hepatitis C no se transmite por abrazar, besar, o compartir utensilios para comer¹⁶.

FORMAS DE TRANSMISIÓN INAPARENTE

En el 30-40% de casos de hepatitis por VHC el mecanismo de transmisión es desconocido. Se observa con más frecuencia en:

- Donantes de sangre.
- En las series de pacientes procedentes de clínicas hepáticas.
- En pacientes con historia de uso intranasal de cocaína.
- En un elevado porcentaje de casos son pacientes de mediana o avanzada edad y que probablemente adquirieron la infección años atrás por transmisión percutánea inaparente.
- En pacientes de bajo nivel socioeconómico por asociarse a muchas infecciones.

Factores de riesgo de exposición al virus de la hepatitis C	
Factor de riesgo	Odds ratio
Uso de drogas intravenosas	36
Sexo con usuarios de drogas intravenosas	17
Hemodiálisis	8,3
Sexo masculino	3,1
Transfusión de sangre	2,3
Sexo con múltiples parejas	2,2
Cirugía	1,0
Blanco o hispano	0,9
Edad entre 40 y 60 años	0,8
Lesión por pinchazo	0,7
Profesional que proporciona cuidados de salud	0,3
Vacunado para hepatitis B	0,3

Fuente: Wilkins et al¹⁹.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

TRANSMISIÓN SEXUAL

Para la protección se deben utilizar condones, mejor los de látex, ya que los de piel natural tienen unos poros que pueden permitir el paso de virus. Si existiese alergia al látex la alternativa son los de poliuretano. Existen condones femeninos que son fundas de poliuretano que se colocan en la vagina. Se dispone asimismo de láminas dentales de látex para sexo oral y guantes para el manual.

TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR U HORIZONTAL

Se guardarán estrictas medidas de higiene personal, no compartiendo cepillos de dientes, maquinillas de afeitarse, objetos punzantes o que pueden estar contaminados con sangre, cortaúñas, o material para el cuidado de las uñas. Se deben utilizar guantes y antiséptico en caso de tener que realizar curas de heridas de familiar con hepatitis C.

TRANSMISIÓN PARENTERAL

Las actividades preventivas para la transmisión parenteral las podemos dividir en dos grupos:

Prevención Primaria:

- Realizar test de cribado en los donantes de sangre, órganos, tejidos, semen, ovarios...
- Verificar también mediante test los productos biológicos, como los derivados de plasma, o factores de la coagulación, gammaglobulinas...
- Educación sanitaria de las medidas de contagio y de la enfermedad a la población general, al enfermo y a los contactos.
- Adoptar las **medidas de precaución estándar-universales** en los hospitales

Todos los pacientes, mientras no se demuestre lo contrario, se consideran infecciosos.

- Utilización de guantes.
- Tapar heridas con apósitos impermeables.
- Eliminar objetos punzantes en contenedores adecuados.
- Lavado de manos.
- Esterilización y desinfección correcta de instrumentos y superficies, aplicados en la atención a los pacientes.
- Educación sanitaria al personal sanitario y al personal en riesgo.
- Realizar seguimiento de las medidas preventivas para valorar si se realizan o no.

Grado de recomendación B

- Hemodiálisis:

- Los pacientes deben tener asignadas sus camillas o sillas en la sala de hemodiálisis, que se limpiarán y desinfectarán después de cada uso.
 - No se podrá compartir aparataje médico como tijeras, manguitos de presión arterial, pinzas etc. Después de ser utilizados se desinfectarán y esterilizarán.
 - No se compartirá medicación entre pacientes.
 - La medicación se preparará en un área centralizada.
 - Se deben separar las áreas limpias y contaminadas.
 - No se debe compartir carro entre pacientes por que puede existir riesgo de contaminación e infección cruzada.
- Las personas que pongan piercing o tatuajes deben realizarlos tomando las medidas de precaución universal, limpieza y desinfección de superficies, limpieza, desinfección y esterilización de material. Las agujas y jeringas serán desechables.
- Los UDVP para minimizar el contagio deben seguir las siguientes medidas:
- Entrar en algún programa de desintoxicación, para dejar de utilizar drogas. Si esto no es posible o no quieren dejar de tomarlas tendrán que seguir las medidas para evitar riesgos.
 - No utilizar material (agujas, jeringas, agua, pajas, algodones o equipos de preparación) utilizado por otras personas.
 - Utilizar jeringas y agujas estériles.
 - Utilizar agua estéril y si no es posible agua potable, limpia.
 - Utilizar gasa, algodón y antiséptico con el que desinfectar la zona del pinchazo.
 - Las jeringas son de un solo uso, no se pueden reutilizar.

Prevención Secundaria

- Grupos en los que se recomienda realizar el cribado del VHC.

Diferentes directrices nacionales e internacionales^{2,7} recomiendan que a las personas que tienen riesgo de infectarse y que podrían beneficiarse con el conocimiento de su estado frente al VHC debe ofrecérseles una prueba para detectar el VHC. Esta recomendación se basa principalmente en la necesidad de diagnosticar una infección a menudo silenciosa, lo que permite la rápida iniciación del tratamiento antiviral si es necesario. A mayores el diagnóstico de personas infectadas por el VHC permite informar a éstas de las características de la enfermedad y de las normas higiénicas que deben seguir para retrasar en lo posible la progresión de la enfermedad y reducir las posibilidades de transmisión de la infección.

Grupos que deben ser testados para VHC

- Donantes de sangre/tejidos.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Trabajadores sanitarios que realicen procedimientos con riesgo de exposición a fluidos biológicos.

Grado de recomendación D**Grupos a los que se debe ofrecer el test⁴⁴**

- Todas las personas nacidas a partir de 1945 hasta 1965.
- Personas con hipertransaminasemia no filiada.
- Usuarios actuales o antiguos de drogas por vía parenteral, incluidos los que se inyectaron solo una vez y no se consideran a sí mismos consumidores de drogas.
- Portadores del VIH.
- Personas que han estado alguna vez en hemodiálisis.
- Hemofílicos que recibieron concentrados de factores antihemofilia antes de 1987.
- Antecedente de transfusión sanguínea y/o trasplantes antes de 1992.
- Hijos de madres con infección por VHC (carece de utilidad antes de los 18 meses de edad).
- Exposición ocupacional (sanitarios tras pinchazo accidental o exposición mucosa con sangre VHC+).
- Personas que recibieron tratamiento médico o dental en países donde la prevalencia del VHC es común y los métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de piercings o tatuajes en circunstancias donde el procedimiento de control de la infección se sospecha que no es óptimo.
- Personas con múltiples parejas sexuales.
- Contactos sexuales con portadores del VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC.

Grado de recomendación D

- Personas a las que de rutina no se les recomienda el cribado:
 - Personal sanitario.
 - Mujeres embarazadas.
 - Población general.
 - Contactos domiciliarios no sexuales con personas VHC positivas.
- Personas en las cuales en principio no es necesario realizar pruebas:
 - Receptores de trasplante de tejidos (piel, córnea, músculo...).
 - Adictos a cocaína intranasal u otras drogas no inyectadas.
 - Personas con tatuajes o *piercings*.
 - Personas que no tienen riesgo incrementado (población general)⁴⁵.

MEDIDAS PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DEL VHC¹⁵.

- A las personas infectadas con el VHC se les debe aconsejar evitar compartir cepillos de dientes y equipo dental o de afeitado, así como ser cauto y cubrir cualquier herida con sangrado con el fin de evitar el contacto de su sangre con los demás.
- Las personas deben ser asesoradas para dejar de consumir drogas ilícitas. A los que siguen inyectándose drogas se les debe aconsejar evitar reutilizar o compartir jeringas, agujas, agua, algodón u otros utensilios. Para limpiar la zona de inyección deben hacerlo con un nuevo algodón con alcohol; y desechar las jeringas y agujas después de un único uso, echándolas en un contenedor seguro, a prueba de pinchazos.
- Las personas infectadas con el VHC se les debe advertir que no donen sangre, órganos, otros tejidos o semen.
- A las personas infectadas con el VHC debe comunicárseles que el riesgo de transmisión sexual es bajo, y que la propia infección no es una razón para cambiar de prácticas sexuales (es decir, en aquellas relaciones de mucho tiempo no tienen que empezar a utilizar precauciones de barrera, y si las mantienen con otros, siempre deben practicar el sexo "seguro").
- Personal sanitario portador del VHC⁴⁶. Cualquier personal sanitario, que sospeche que pueda ser portador del VHC u otros virus de transmisión sanguínea debe realizar un cribado para determinarlo. Si es positivo el médico que lo atiende realizará una valoración de su estado.

Los trabajadores sanitarios con VHC se clasificarán en tres grupos:

Trabajadores sanitarios que no realizan procedimientos invasivos y que aplican en su trabajo las Precauciones Universales: pueden continuar desarrollando su labor habitual. Realizarán controles médicos rutinarios.

Grado de recomendación C

Trabajadores sanitarios que realizan procedimientos invasivos no incluidos en los Procedimientos Invasivos Predisponentes a Exposiciones y que aplican en su trabajo las Precauciones Universales: pueden continuar desarrollando su labor habitual. Realizarán controles médicos rutinarios. Si existe Comisión de Evaluación de trabajadores sanitarios afectados por virus de transmisión sanguínea, el médico del trabajador podrá realizar las consultas oportunas a la Comisión manteniendo el anonimato del trabajador.

Grado de recomendación C

Trabajadores sanitarios que realizan Procedimientos Invasivos Predisponentes a Exposiciones aunque apliquen en su trabajo las Precauciones Universales no pueden realizar este tipo de procedimientos. Se debe poner en conocimiento de la Comisión Evaluadora.

Grado de recomendación C

Los Procedimientos Invasivos Predisponentes a Exposiciones son aquellos en los que existe riesgo de que un accidente en un trabajador sanitario pueda poner en contacto su sangre con los tejidos abiertos del paciente. Estos procedimientos incluyen aquellos que se realizan dentro de una cavidad abierta, herida o espacio pobremente visualizado del paciente, en el que las manos o las puntas de los dedos, incluso con guantes, del trabajador sanitario no están visibles durante todo el tiempo estando en contacto con instrumentos cortantes, puntas de aguja, o tejidos cortantes (dientes o espículas de hueso).

TRANSMISIÓN VERTICAL (MADRE-HIJO)

El riesgo de infección por VHC en hijos de madres con hepatitis C crónica (ARN-VHC+) oscila entre el 4 y el 10% y aumenta hasta 5 veces en madres coinfectadas por el VIH (el riesgo disminuye con tratamiento antirretroviral y cesárea hasta valores similares a los de las madres VIH-)⁸.

Grado de recomendación A

No se recomienda la determinación rutinaria de ARN-VHC en los hijos de madres con hepatitis C. La determinación de anti-VHC puede realizarse a partir de los 18 meses y en los casos positivos debe confirmarse con el ARN-VHC⁹.

Grado de recomendación A

El riesgo de evolución crónica de la infección neonatal (ARN-VHC+ a los 3 años) es del 78-81%, con evolución a formas clínica o histológicamente graves en el 1-2% de los niños o adolescentes⁸.

Grado de recomendación A

En caso de infección crónica por VHC (sin coinfección) la realización de cesárea por criterio obstétrico tiene el mismo riesgo de transmisión que el parto vaginal. No debe indicarse cesárea programada para evitar la infección, ya que no hay datos que apoyen esa práctica como preventiva.

El virus existe en la leche materna, pero no se asocia a la transmisión de la infección. La tasa de infectados es igual en los niños alimentados con leche materna o comercial. La posibilidad de infección ocurrida después del nacimiento, por convivencia íntima con la madre, se considera nula. Se recomienda explicar los datos a la madre y que sea ella la que decida si dar lactancia o no⁴².

TRANSMISIÓN OCUPACIONAL⁴⁷

Se entiende por exposición ocupacional aquella que puede poner al trabajador en riesgo de infección por patógeno de transmisión sanguínea, y que por lo tanto puede requerir de profilaxis postexposición, debido a que supuso contacto con sangre, tejidos u otros fluidos orgánicos

implicados en el contagio de patógenos de transmisión sanguínea durante el desarrollo de su labor profesional, a través de:

- Herida percutánea por pinchazo o corte.
- Contacto de mucosas o piel no intacta (cuando la piel expuesta está agrietada, presenta abrasiones, herida abierta o dermatitis).
- Contacto con piel intacta de duración prolongada (varios minutos o más) o que afecta a superficies extensas.
- Mordeduras humanas con exposición a sangre. Aunque la transmisión por esta vía es muy rara, la evaluación clínica debe considerar la posible exposición tanto de la persona mordida como de la que muerde. Si existe exposición a sangre de cualquiera de las personas afectadas, debe proporcionarse el seguimiento postexposición.

Prevención

1.-Evitar la exposición

La implantación y el seguimiento riguroso de las medidas de precaución universal debe ser una realidad en todos los centros de asistencia sanitaria y los trabajadores tienen la responsabilidad de conocerlas y aplicarlas.

Grado de recomendación B

El conocimiento detallado de los procedimientos que pueden exponer al trabajador es fundamental para introducir modificaciones que aumenten la seguridad en el trabajo, pues la utilización de instrumentos mejorados, de nuevas técnicas y materiales contribuye a un medio de trabajo más seguro.

Fluidos orgánicos implicados en la transmisión de patógenos de transmisión sanguínea

- Sangre, es el principal fluido orgánico implicado en la transmisión de patógenos de transmisión sanguínea.
- Suero, plasma, y todos los fluidos biológicos visiblemente contaminados con sangre.
- Muestras de laboratorio o cultivos que contengan concentrados de VHB, VHC, VIH.
- Semen, secreciones vaginales/uterinas.
- Los líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico, presentan un riesgo indeterminado de transmisión de patógenos de transmisión sanguínea.

Fluidos orgánicos no implicados en la transmisión ocupacional de patógenos de transmisión sanguínea (en caso de exposición no precisan seguimiento ni profilaxis postexposición)

- Secreciones nasales, esputos, sudor, lágrimas, orinas, saliva, heces, o vómitos al menos que contengan sangre.
- La exposición ocupacional a leche materna no ha sido implicada en la transmisión a trabajadores sanitarios.

2.-Profilaxis postexposición

En la actualidad no existe ninguna medida considerada eficaz de profilaxis post exposición del VHC. No está recomendado el uso de inmunoglobulina polivalente ni de antivirales después de una exposición accidental a sangre o fluidos corporales de un paciente con infección por VHC³⁸.

Grado de recomendación B

Aunque la prevención de las exposiciones es la principal manera de evitar las infecciones ocupacionales por patógenos de transmisión sanguínea, la adecuada actuación postexposición es un elemento importante de seguridad en el trabajo.

Es necesario registrar de manera adecuada el accidente laboral relacionado con estas infecciones.

Grado de recomendación C

Recomendaciones de actuación tras la exposición accidental a patógenos de transmisión sanguínea

El trabajador accidentado deberá dirigirse a Medicina Preventiva a comunicar el accidente

RECOMENDACIONES PREVENTIVAS GENERALES¹⁶

Las personas que han experimentado una lesión con una aguja contaminada por el VHC deben hacerse la prueba de ARN- VHC en 4 semanas. Después de 12 y 24 semanas deben realizarse anti-VHC y pruebas ALT.

Grado de recomendación B

Personas infectadas por el VHC no deben compartir con cualquier otra persona utensilios potencialmente contaminados con sangre, tales como máquinas de afeitar, tijeras, cepillos de dientes, agujas etc.

Grado de recomendación A

Los profesionales sanitarios, médicos, deben hacerse la prueba de antiVHC. Los profesionales sanitarios ARN-VHC positivos deben evitar actividades con un mayor riesgo de pinchazo accidental o de rotura de la piel o mucosas.

Grado de recomendación C

Los familiares de los pacientes infectados por el VHC deben ser analizados con test anti-VHC al menos una vez.

Grado de recomendación C

Solo se recomienda el uso de preservativos durante las relaciones sexuales para las personas promiscuas y varones homosexuales.

Grado de recomendación A

Debe formarse a los usuarios de drogas por vía parenteral acerca de los modos de transmisión del VHC y realizarles test anti-VHC regularmente. Se les debe proporcionar agujas estériles.

Grado de recomendación B

La cesárea no es recomendable para mujeres embarazadas infectadas con el VHC para prevenir la transmisión vertical madre-hijo. Los hijos de madres infectadas con el VHC deben ser analizados con ARN-VHC al mes de nacer ya que las madres transmiten, de manera pasiva, anti-VHC que pueden persistir en la sangre varios meses después del nacimiento. A las madres con hepatitis crónica C se les permite dar el pecho a sus hijos, siempre y cuando sean negativas para el VIH y no usen drogas intravenosas.

Grado de recomendación B

Los pacientes con hepatitis C crónica deben vacunarse frente al VHA y el VHB.

Grado de recomendación B

DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS^{2,48}

La infección por el VHC se confirma al usar la combinación de test de anticuerpos frente al VHC y la detección del ARN-VHC. Estas pruebas analíticas no tienen ningún valor para la evaluación de la gravedad de la enfermedad o del pronóstico.

En todo paciente con hepatitis aguda deben determinarse los anti-VHC mediante una prueba de enzimoimmunoensayo de tercera generación (EIA-3) y el ARN viral mediante un método molecular sensible (con un límite inferior de detección <50 UI/mL), idealmente una prueba de PCR en tiempo real¹⁶.

Grado de recomendación A

La muestra más adecuada es sangre ou suero.

Los test de anticuerpos, pero no de ARN, también pueden realizarse en saliva y en gotas de sangre seca. La especificidad de los EIA actuales para anti-VHC es mayor del 99%⁴⁹.

Los resultados falsos positivos es más probable que se produzcan cuando la prueba se realiza en poblaciones donde la prevalencia de hepatitis C es baja. Los falsos negativos pueden ocurrir cuando se establece una inmunosupresión grave, como infección por VIH, receptores de trasplantes de órganos sólidos, hipo o agammaglobulinemia o en pacientes en hemodiálisis^{50,51,52}.

Dado que en la infección aguda la aparición de anti-VHC (seroconversión) ocurre entre 6 y 12 semanas después de la exposición (periodo ventana), la determinación de ARN permite identificar la infección por el VHC durante dicho periodo ventana, antes de la aparición de anticuerpos, lo que resulta especialmente útil en el cribado de donantes de sangre, en pacientes con hepatitis aguda seronegativa, o tras exposición accidental percutánea a sangre contaminada.

La posterior seroconversión suele confirmar el diagnóstico a las pocas semanas.

Para el diagnóstico de la hepatitis C aguda, se requiere una prueba de ARN-VHC dado que el ARN-VHC aparece antes de que los anticuerpos anti-VHC se puedan detectar¹⁶.

Grado de recomendación A

La presencia simultánea de anti-VHC y ARN no permite diferenciar la hepatitis C aguda de una exacerbación de una hepatitis C crónica o de una hepatitis aguda por otras causas en pacientes con hepatitis C crónica¹⁶.

Grado de recomendación B

La presencia de anti-VHC en ausencia repetida de ARN viral suele observarse en pacientes que sufrieron exposición al VHC y resolvieron espontáneamente la infección o pueden corresponder a falsos positivos.

En el primer supuesto, en pacientes con hepatitis aguda con anti-VHC positivos y ARN-VHC negativos, se les debe hacer nueva prueba de ARN-VHC unas semanas después¹⁶.

Grado de recomendación B

En el segundo supuesto, se debe realizar una técnica formato RIBA (*Recombinant Immunoblot assay*), que de resultar negativa confirmaría un resultado falso positivo.

Por otra parte, en el seguimiento de una hepatitis aguda C, la normalización del nivel de transaminasas a menudo se acompaña de la desaparición transitoria del ARN viral durante varias semanas, la resolución espontánea de la infección requiere demostrar la ausencia de ARN en una nueva muestra obtenida entre 3 y 6 meses después.

Los marcadores de replicación también permiten el diagnóstico de hepatitis C en pacientes hemodializados o inmunodeprimidos que pueden no ser capaces de desarrollar anticuerpos específicos, cuando una alteración de pruebas hepáticas sugiere la presencia de hepatitis aguda.

En pacientes inmunosuprimidos puede requerirse un test de ARN-VHC si la hepatitis está presente pero los anticuerpos (anti-HVC) son indetectables¹⁶.

Grado de recomendación B

En los neonatos de madre con infección activa por el VHC, debido a la transferencia pasiva de anti-HVC maternos, la transmisión de la infección solo puede confirmarse durante los primeros 12 meses de vida mediante detección de ARN circulante. La persistencia de anti-VHC más allá de los 18 meses de vida confirma que se ha producido transmisión, cuya resolución o persistencia requiere la determinación de ARN.

La hepatitis crónica C se diagnostica mediante la detección de anti-VHC y de ARN viral, asociados en general a valores elevados de ALT. En el examen previo al tratamiento se debe cuantificar el ARN-VHC y determinar el genotipo viral.

La hepatitis crónica C debe ser probada con la presencia de anti-VHC y de ARN-VHC^{15,16}.

Grado de recomendación A

Marcadores serológicos

Los anticuerpos anti-VHC se determinan mediante técnicas de enzimoimmunoensayo (EIA, en el momento actual de 3ª generación). En sujetos inmunocompetentes y con hepatitis crónica la sensibilidad y especificidad de las mismas está en torno al 99%.

En pacientes inmunodeprimidos su sensibilidad es menor, por lo que un resultado negativo no descarta exposición o infección. En este tipo de pacientes estaría indicada la realización de técnicas de *immunoblot*, como la técnica RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*).

La positividad de las pruebas serológicas no indica infección activa, ya que en los sujetos con infección curada los anti-VHC pueden ser positivos durante mucho tiempo.

Pruebas moleculares

Se basan en la determinación del ARN del VHC e indican una infección activa en el caso de positividad.

Si el resultado es negativo y hay sospecha de infección por VHC se debe pensar en infección curada, ausencia transitoria de viremia en la evolución de una hepatitis crónica C, nivel de viremia inferior al del límite detectado por el test o resultado no específico del test ELISA (falso positivo del anti-VHC).

El ARN del VHC se puede analizar por técnicas cualitativas, que determinan la presencia o ausencia de ARN, y mediante técnicas cuantitativas, que miden la cantidad de ARN (carga vírica) en el suero o en el plasma.

A) Técnicas cualitativas

Las técnicas cualitativas determinan el ARN del VHC en el suero o en el plasma mediante la “Reacción en Cadena de la Polimerasa” (PCR) clásica (RT-PCR: transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa) o la PCR en tiempo real (PCR real-time) o a través de la “Amplificación Mediada por Transcripción” (*Transcription-Mediated-Amplification*, TMA).

La positividad indica infección activa (tiende a persistir mientras dure la infección por el VHC). Ahora bien, en pacientes con infección crónica por VHC cabe la posibilidad de que el ARN-VHC se detecte solamente de forma intermitente por serlo también la viremia (por lo que un ARN-VHC negativo no descarta con seguridad la infección).

B) Técnicas cuantitativas

Miden la carga vírica (CV) y son muy útiles para establecer la pauta terapéutica más eficaz así como para valorar la respuesta al tratamiento. Para determinar la CV del VHC se han desarrollado diferentes pruebas cuantitativas basadas en distintas tecnologías. Entre ellas destacan dos: los métodos de PCR y el sistema bDNA basado en la amplificación de la señal mediante ADN ramificado (branched DNA). La más ampliamente usada en la actualidad es la PCR en tiempo real que puede detectar menos de 10^2 copias/ml del virus VHC.

El indicador más sensible para la detección del VHC es la presencia en suero de ARN-VHC. Es útil para el diagnóstico de la infección aguda por VHC ya que se detecta más precozmente que los anti-VHC (el ARN es positivo en 1-2 semanas post-exposición, mientras que los anti-VHC pueden positivizarse entre 6 y 12 semanas post-exposición), así como para el diagnóstico de la infección por VHC en sujetos inmunodeprimidos, ya que los anti-VHC pueden ser negativos.

El diagnóstico de VHC debe realizarse siempre que sea posible en sangre o suero².

Grado de recomendación B

Ante el hallazgo de positividad de anti-VHC se debe determinar siempre el ARN-VHC para dilucidar que se trata de una infección activa por VHC siempre que haya clínica de hepatitis aguda y ausencia de alteraciones analíticas hepáticas previas¹⁵.

Grado de recomendación D

Si se considera administrar terapia antiviral debe realizarse un análisis del genotipo de VHC⁹.

Grado de recomendación A

Para el seguimiento de la exposición accidental a sangre contaminada por VHC se debe realizar test ARN-VHC a las seis, 12 y 24 semanas y anti-VHC a las 12 y 24 semanas².

Grado de recomendación D

Distintos autores y guías de práctica clínica plantean la cadena diagnóstica de laboratorio de la infección por VHC de manera diferente. Unos usan solo EIA o ELISA como primer test seguido de tan solo ARN-VHC cuantitativo en caso de positividad del primero; otros además del EIA, testan el RIBA (para descartar falsos positivos si el ARN-VHC es negativo) seguido de un ARN-VHC cuantitativo.

Anti-VHC	ARN-VHC	Interpretación usual	Otras posibles interpretaciones
Negativo	Negativo	Ausencia de infección	-----
Positivo	Positivo	Infección presente*	-----
Positivo	Negativo	Infección resuelta	1º) Falso positivo (<1%) 2º) HVC aguda durante el periodo de bajo nivel de viremia 3º) En tratados, VHC inferior a los límites detectables
Negativo	Positivo	Infección presente (generalmente en inmunodeprimidos o hemodializados)	1º) Infección aguda temprana 2º) VHC crónica en inmunodeprimidos 3º) Falso positivo ARN-VHC

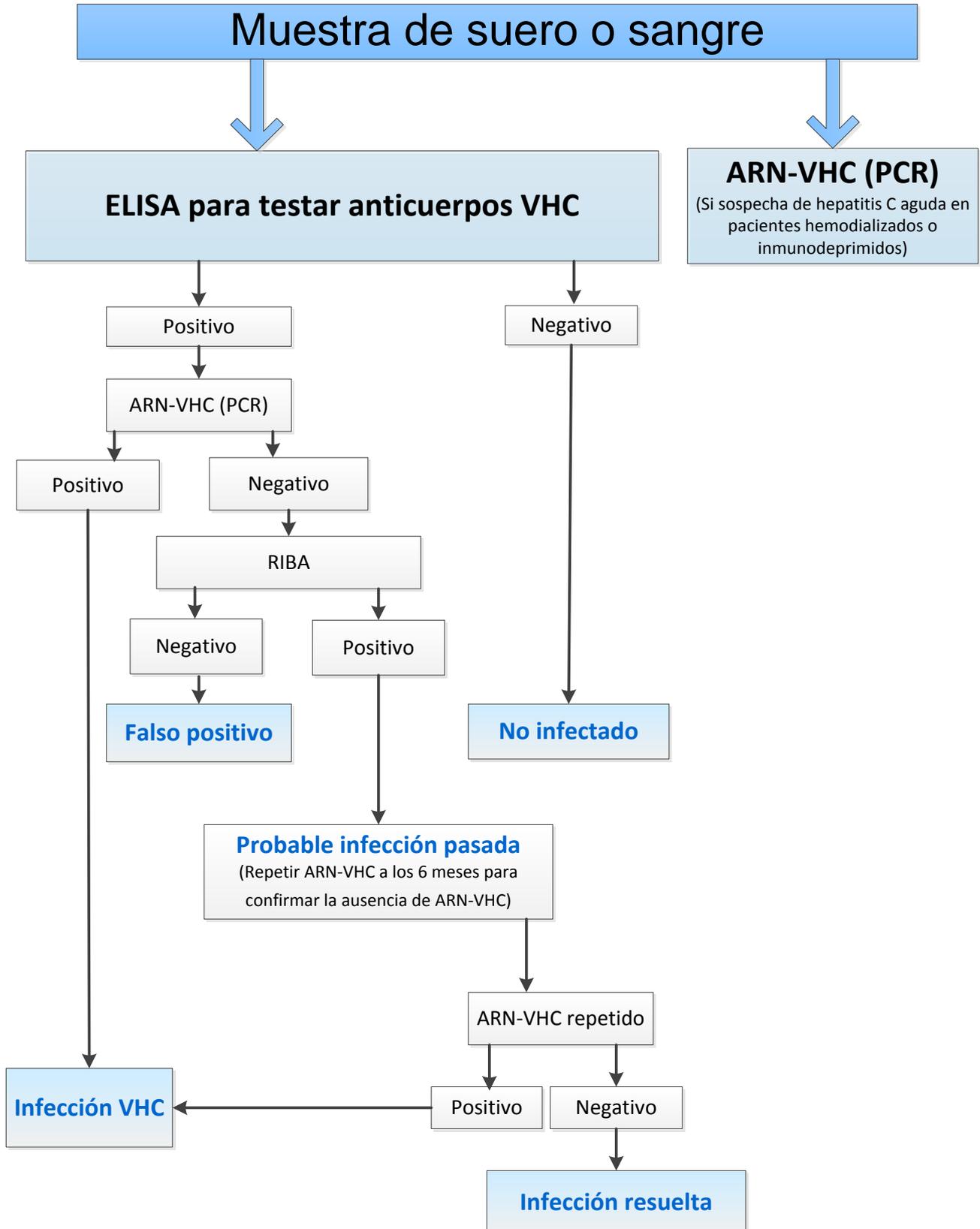
* Infección por VHC aguda o crónica dependiendo del contexto clínico.
Adaptado de AASLD Practice Guidelines 2009¹⁵ y Carey⁵³.

Interpretación de resultados de test diagnósticos en sospecha de infección VHC			
Test anti-VHC inicial	Test VHC de confirmación		Interpretación de los resultados de los test
ELISA (Enzyme-linked Immunoabsorbent assay)	RIBA (Recombinant immunoblot assay)	ARN-VHC PCR (Polymerase Chain Reaction)	
Negativo	No necesario	No necesario	No hay infección o es una infección muy temprana (realizar PCR si hay sospecha clínica de infección aguda por VHC)
Positivo	Positivo	Positivo	Infección actual por el VHC
Positivo	Negativo	Negativo	Test anti-VHC falso positivo
Positivo	Positivo	Negativo	Infección pasada por el VHC (la situación más frecuente) Infección actual (la situación más infrecuente)*

Un solo resultado negativo del ARN-VHC no puede determinar el estado de infección, como en personas que pudieran tener una viremia intermitente.

Adaptado de Wilkins et al¹⁹ y CDC⁵⁴.

De acuerdo con lo anterior se sugiere el siguiente esquema de diagnóstico de hepatitis C en adultos



CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA

Deben ser derivados a la atención especializada los pacientes que reúnan uno de los siguientes criterios

Los pacientes con infección aguda por el VHC deberían ser derivados a cuidados especializados inmediatamente^{2,17}.

Grado de recomendación A

Todos los pacientes con infección crónica por el VHC y enfermedad hepática avanzada y/o subsidiaria de tratamiento.

Grado de recomendación

Todos los individuos, incluyendo a los usuarios de drogas por vía parenteral, diagnosticados de infección crónica VHC se les debería ofrecer integrarse en cuidados multidisciplinarios para poder incrementar al máximo su respuesta y retención en los servicios ofrecidos².

Grado de recomendación D

A todos los pacientes con Anti-VHC + se les pedirá ARN-VHC^{15,16}, que de ser positivo será un motivo de derivación a nivel especializado para su evaluación.

Grado de recomendación C

Cualquier persona con posible infección por VHC que demande la derivación.

HEPATITIS C AGUDA

HISTORIA NATURAL

La hepatitis C aguda en la mayoría de los casos (50-90%) cursa de forma asintomática. Cuando aparecen síntomas (entre 2 y 8 semanas tras la infección) estos son indistinguibles de los propios de las hepatitis agudas A o B¹⁶.

El diagnóstico de la infección por el VHC se basa en la detección de los anticuerpos anti-VHC, que suelen encontrarse a partir de la semana 8 tras la exposición al virus, y en la detección del ARN-VHC, más precoz, que suele detectarse entre la 2ª y la 8ª semanas tras la exposición. Solo en la mitad de los casos sintomáticos, se detectan anticuerpos en el momento del inicio de la clínica⁵⁵.

Un 30-50% de los casos sintomáticos se resuelve espontáneamente, generalmente en menos de tres meses, con mayor probabilidad en jóvenes, mujeres y en casos asociados a ictericia⁵⁶. Recientemente, algunos estudios han mostrado que polimorfismos cercanos al gen del Interferón 28B, además de asociarse a una mayor respuesta al interferón, también se asocian a una mayor probabilidad de aclaramiento espontáneo del virus^{57,58}. El resto de los casos evoluciona hacia la cronicidad. La mortalidad es muy baja (< 0,1%)⁵⁹.

TRATAMIENTO

La mayor parte de los pacientes que resuelve espontáneamente la infección por el VHC lo hace en los primeros 3 meses tras el diagnóstico. No hay datos que indiquen que retrasar el tratamiento entre 3 y 6 meses tras el diagnóstico empeore la respuesta al tratamiento, pero sí retrasarlo más allá de los 12 meses⁶⁰.

El tratamiento de la infección aguda se basa en el uso del interferón y es altamente eficaz, con tasas de respuesta virológica sostenida de hasta el 98%^{61,62,63}. Sin embargo, dado el coste y los efectos secundarios de tratamiento, lo ideal sería no tratar a los pacientes que espontáneamente erradican la infección.

No hay ensayos clínicos randomizados que comparen el interferón convencional con el pegilado. Las mejores pautas de tratamiento fueron la utilización de una dosis de inducción de 5 MU diarias de interferón alfa-2b durante 4 semanas, seguidas de 5 MU 3 veces por semana hasta completar 24 semanas, o la utilización de 180 mcg de peg-IFN alfa-2a por semana o 1.5 mcg/kg/semana de peg-IFN alfa-2b. En algunos casos de respuesta vírica completa (viremia indetectable) en la semana 4 podría valorarse una pauta de 12 semanas de tratamiento^{64,65}.

La adición de ribavirina (RBV) al tratamiento no demostró un aumento de la eficacia.

No hay datos sobre la influencia del genotipo vírico en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C aguda.

El diagnóstico de hepatitis C aguda debe hacerse mediante determinación de ARN-VHC en suero¹⁶.

Grado de recomendación B

Los pacientes con infección aguda por el VHC que no resuelven espontáneamente la infección, deberían iniciar tratamiento con interferón^{2,17}.

Grado de recomendación A

El tratamiento con interferón debe mantenerse 24 semanas independientemente del genotipo del virus^{2,17}.

Grado de recomendación D

EVALUACIÓN DEL GRADO DE LESIÓN HEPÁTICA

Es aconsejable evaluar la gravedad del daño hepático antes de iniciar el tratamiento, especialmente en los pacientes con cirrosis, donde la probabilidad de respuesta al tratamiento y el pronóstico tras la terapia están alterados.

CLÍNICA

La estimación del daño hepático mediante la valoración clínica resulta inapropiada, y tiende a infraestimar el daño presente en la biopsia hepática⁶⁶.

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es el mejor método para valorar tanto la actividad necroinflamatoria (grado) como la fibrosis hepática (estadio), y proporciona información sobre el pronóstico y probabilidad de respuesta al tratamiento y la presencia de otros elementos histopatológicos que pueden influir en la evolución de la progresión de la lesión hepática (como el alcohol o la esteatosis) e incluso en la toma de decisiones respecto del manejo en hasta un 5% de los pacientes.

Considerada el patrón de referencia para establecer la indicación de tratamiento antiviral, su papel está siendo reevaluado en la actualidad debido a diversas razones, que se pueden resumir en las siguientes categorías:

-limitaciones inherentes a la propia técnica: a) la realización de una biopsia hepática se asocia a una probabilidad no despreciable de complicaciones graves (morbilidad significativa del 5.9% y mortalidad del 0.13-0.33%)⁶⁷; b) la muestra obtenida puede no ser representativa de la totalidad del órgano, disminuyendo la sensibilidad de la técnica en paralelo al tamaño de la muestra; c) la interpretación de la biopsia está sujeta a variabilidad intra e interobservador; d) escasa aceptación por parte del paciente; e) elevado coste económico; y f) obtención de una foto fija, cuando la fibrosis es un proceso dinámico.

-limitaciones derivadas de la mayor eficacia de la terapéutica actual. La utilidad de la biopsia hepática disminuye a medida que aumenta la eficacia de la medicación disponible.

-limitaciones derivadas de la aparición de técnicas no invasivas que suponen una alternativa a la biopsia con mayores niveles de seguridad.

Por todo lo anterior, las últimas conferencias de consenso han disminuido el nivel de exigencia de este examen^{11,68} reconociendo que la biopsia hepática puede no ser necesaria en todos los pacientes antes del tratamiento antiviral, en particular en los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3, en quienes la tasa de respuesta virológica persistente con el tratamiento es alrededor del 70-80%.

Por tanto, la biopsia hepática estaría indicada en aquellos pacientes en los que se precise excluir otras enfermedades hepáticas y cuando la información provista por la misma sea determinante para iniciar el tratamiento antiviral⁸, especialmente los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4 (sobre todo aquellos con transaminasas normales o mínimamente aumentadas).

Los pacientes con insuficiencia renal terminal candidatos a trasplante renal^{8,11}, deberían ser biopsiados con la finalidad de considerar el doble trasplante (hígado y riñón) en los que presenten cirrosis.

MARCADORES DE FIBROSIS

Se han desarrollado diversos índices o modelos de fibrosis, basados en determinaciones serológicas relativamente sencillas, que demostraron su utilidad para predecir el estadio de fibrosis de los pacientes con hepatitis C crónica⁶⁹. Incluyen marcadores habituales como la GOT, GPT, el tiempo de protrombina o el nivel de plaquetas, u otros más específicos como marcadores directos o indirectos de fibrosis. Actualmente parecen funcionar bien para detectar grados de fibrosis significativa (F2-F4), pero no tanto en fases más leves, por lo que su uso, solos o combinados con la elastografía, puede mejorar la precisión diagnóstica en los pacientes con hepatitis C crónica, reduciendo la necesidad de biopsia^{70,71}.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN-FIBROSCAN

Esta técnica, que utiliza las lecturas de los ultrasonidos para medir la rigidez del tejido hepático en unidades de kPa puede utilizarse para valorar el grado de fibrosis de los pacientes con hepatitis crónica^{72,73} aunque teniendo en cuenta los factores que pueden alterar su rendimiento, como son la edad, la obesidad o la presencia de actividad necroinflamatoria. Tiene mayor precisión para la detección de cirrosis que de grados menores de fibrosis (sensibilidad 87%, especificidad 91% para la cirrosis). En los casos de fibrosis significativa (F2-F4), la sensibilidad es del 70% y la especificidad del 84%)⁷⁴.

Determinar el grado de fibrosis es crucial en la toma de decisiones en los pacientes con hepatitis C crónica¹⁶.

Grado de recomendación A

Es importante identificar a los pacientes con cirrosis ya que su pronóstico y respuesta al tratamiento están alterados¹⁶.

Grado de recomendación A

La biopsia hepática es la prueba de referencia para evaluar el grado de inflamación y el estadio de fibrosis.

Grado de recomendación A

La elastografía de transición se puede utilizar para valorar el grado de fibrosis en los pacientes con hepatitis C crónica.

Grado de recomendación A

Los índices analíticos se pueden recomendar para la detección de fibrosis significativa.

Grado de recomendación B

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

JUSTIFICACION DEL TRATAMIENTO

La infección por el VHC puede manifestarse con formas clínicas muy diferentes y de gravedad variable, desde formas asintomáticas de hepatitis aguda hasta hepatitis crónica o cirrosis y hepatocarcinoma.

Los datos sobre la historia natural de la hepatitis C indican que entre el 55% y el 85% de los pacientes que desarrollan una hepatitis aguda evolucionarán a la cronicidad. Entre ellos, un 5-20% desarrollarán una cirrosis tras un periodo de evolución de 20-25 años y una vez establecida la cirrosis el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma se sitúa en el 1-4% anual⁷⁵.

Una vez cronificada la infección es excepcional su erradicación de forma espontánea⁷⁶.

Solo la administración de terapia antiviral es capaz de lograr, con una tasa variable de eficacia, la eliminación de la infección.

Establecer el pronóstico individual de los pacientes resulta habitualmente extraordinariamente difícil, ya que la evolución de un caso concreto está condicionada por muchas variables capaces de modificar la progresión de la enfermedad^{77,78}. Por ello, todas las personas infectadas por el VHC son candidatos potenciales a ser tratados.

No obstante, la decisión de tratar a los pacientes con hepatitis C es un tema complejo que debe considerar numerosas variables: edad, grado de actividad necroinflamatoria y estadio de fibrosis si se dispone de una biopsia hepática, probabilidad de respuesta, enfermedades asociadas, contraindicaciones al tratamiento y el grado de motivación del paciente¹⁵.

En general, se recomienda tratar a los pacientes de 18 a 65 años⁷, pero la edad biológica (estado del paciente y posibles comorbilidades) es más importante que la edad cronológica. Los datos procedentes de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) sugieren que no es preciso modificar las dosis del tratamiento como consecuencia de la edad.

Aunque clásicamente se ha considerado a los pacientes con transaminasas normales como no subsidiarios de tratamiento^{79,80}, el mayor conocimiento de la historia natural de estos pacientes, la mayor eficacia de la terapia actual y la constatación de que su eficacia y seguridad es superponible a la de los pacientes con transaminasas elevadas, ha condicionado un cambio en esta política abstencionista. De hecho, la última recomendación de la AASLD y un reciente documento de posicionamiento de la AGA establecen que la decisión de tratar a un paciente no debe depender de las cifras de transaminasas, sino de los factores arriba mencionados^{10,15}.

Todos los pacientes con hepatitis crónica por el VHC son candidatos potenciales a recibir tratamiento, tanto si tienen las transaminasas elevadas como normales.

Grado de recomendación A

Se debería iniciar el tratamiento sin demora en los pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR score F3-F4) y ser considerado seriamente en los pacientes con fibrosis moderada (METAVIR score F2)¹⁶.

Grado de recomendación A

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento para la hepatitis C crónica es la erradicación del virus. La meta del tratamiento es lograr una respuesta viral sostenida (RVS), definida como un nivel indetectable de RNA vírico a las 24 semanas de acabado el tratamiento. En pacientes no cirróticos la RVS se asocia a resolución de la enfermedad hepática.

La finalidad del tratamiento es prevenir las complicaciones de la hepatitis C. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida presentan un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o tratados sin éxito, reduciéndose el riesgo de desarrollar cirrosis, carcinoma hepatocelular⁸¹ e incluso la mortalidad⁸².

La recaída tardía en los pacientes con RVS es infrecuente (1-13% de los pacientes^{83,84}), por lo que de persistir la negatividad del ARN-VHC a los 6 meses de finalizar el tratamiento puede asumirse la curación de la infección⁸⁵.

La técnica utilizable ha de ser sensible, consideradas como tales aquellas capaces de detectar ≤ 50 UI/ml de ARN-VHC⁸⁶.

El objetivo del tratamiento en la infección crónica por el VHC es la erradicación del virus¹⁶.

Grado de recomendación A

La respuesta virológica sostenida debe considerarse como un marcador de eliminación del virus¹⁷.

Grado de recomendación B

La respuesta vírica sostenida es la meta del tratamiento, que implica la curación de la infección en la práctica totalidad de los pacientes.

Grado de recomendación A

TRATAMIENTO ÓPTIMO DE LA HEPATITIS C

Las determinaciones intermedias de la CV permiten valorar la probabilidad de alcanzar una RVS y adaptar la pauta de tratamiento.

En las guías de tratamiento de la EASL de 2011¹⁶, y de la AASLD de 2009¹⁵, el tratamiento estándar se basaba en la doble terapia con interferón- α pegilado (peg-IFN) y RBV. El porcentaje de pacientes que alcanza la SVR es del 40-50% para los infectados por el VHC genotipo 1 y del 65-80% para los infectados por los genotipos 2 y 3^{11,86,87}, con una duración del tratamiento de 24 semanas para los genotipos 2 y 3, y de 48 semanas para el resto.

Para los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, el tratamiento óptimo se basa en la asociación de un inhibidor de la proteasa (IP) (boceprevir o telaprevir) con peg-IFN y RBV^{88,89,90,91}, con un aumento de la tasa de RVS hasta valores entre el 70-80%.

Existen dos tipos de IFN pegilado aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que difieren de forma considerable en su estructura: el IFN α -2a pegilado está unido a una molécula de polietilenglicol ramificada de 40 kDa de peso molecular (Pegasys, Hoffman-La Roche) mientras que el IFN α -2b pegilado lo hace a una cadena lineal de 12 kDa (Peg-Intron, Schering-Plough). Esta diferente estructura justifica las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellos, aunque la relevancia clínica de tales diferencias solo puede evaluarse en ensayos clínicos.

El IFN pegilado α -2a se presenta en forma de jeringas precargadas de 135 y 180 μ g. La dosis recomendada es de 180 μ g administrados por vía subcutánea una vez por semana. El IFN pegilado α -2b se presenta en forma de viales para preparación inyectable de 50, 80, 100 y 120 μ g, siendo la dosis recomendada de 1.5 μ g/kg de peso, administrados igualmente una vez por semana por vía subcutánea.

En el caso de la RBV, la dosis diaria habitual se reparte en dos tomas, y se ajusta al peso y al tipo de IFN utilizado. Para el IFN- α 2a, la dosis es de 1000 mg ó 1200 mg según el peso sea menor o mayor de 75 Kg. Cuando se utiliza el IFN- α 2b la dosis es de 800 mg, 1000 mg, 1200 mg ó 1400 mg según el peso esté por debajo de 65 Kg, entre 65 Kg y 85 Kg, entre 85 Kg y 105 Kg o mayor de 105 Kg respectivamente.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO: INFLUENCIA DEL GENOTIPO.

Genotipo 1

Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes retratados la tasa de RVS es mayor cuando se utiliza la triple terapia con peg-IFN, RBV y un IP: boceprevir o telaprevir⁸⁸.

La dosis recomendada para el boceprevir es de 800 mg, administrados con comida, tres veces al día. La de telaprevir de 750 mg, administrados con comida tres veces al día. Para ambos fármacos, los comprimidos han de tragarse enteros (sin masticar, triturar o disolver).

No hay estudios directos que comparen los dos IP entre sí. Aunque algún estudio parece conferir una ligera ventaja al peg-IFN- α 2a, en los pacientes tratados con triple terapia, no hay datos que sugieran que un peg-IFN es superior al otro^{90,92}.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

Como norma general, la duración del tratamiento será de 48 semanas.

En el caso del tratamiento con boceprevir, la triple terapia tiene una duración de 32 semanas, es precedida de una pauta de peg-IFN+RBV de cuatro semanas (*lead-in*) y va seguida de otras 12 semanas de tratamiento con peg-IFN+RBV. En los pacientes sin cirrosis cuya CV es indetectable a las semanas 8 y 24, la duración del tratamiento puede acortarse hasta cumplir 28 semanas (4 semanas de peg-IFN+RBV más 24 semanas de triple terapia). En los casos en que a la semana 12 del tratamiento la CV sea mayor de 100 UI/ml o detectable a la semana 24, se debería suspender todo el tratamiento. En aquellos casos que tras el *lead-in* tienen una CV indetectable a las 4 semanas, se puede considerar una pauta estándar de tratamiento con peg-IFN+RBV durante 24 semanas⁹².

En el caso del telaprevir, es recomendable utilizar la triple terapia durante 12 semanas más 36 semanas adicionales de peg-IFN+RBV. En los pacientes sin cirrosis que tienen una CV indetectable en las semanas 4 y 12 podrían acortar el tratamiento hasta hacer un total de 24 semanas (12 semanas de triple terapia más 12 semanas de peg-IFN+RBV). Si la CV es superior a 1000 UI/ml en las semanas 4 ó 12 o aún es detectable en la semana 24, se debería suspender todo el tratamiento.

Pacientes previamente tratados

En el caso de recidivas o de pacientes con respuesta parcial tras el tratamiento previo con peg-IFN+RBV, se iniciará tratamiento con triple terapia como se expone en el apartado anterior.

En el caso de respuesta nula a un tratamiento previo se recomienda iniciar un tratamiento con peg-IFN+RBV de 4 semanas. Si el descenso de la CV a la semana 4 es mayor de un logaritmo, se iniciará el tratamiento con triple terapia con una duración total de 48 semanas. En los casos en que la disminución de la CV sea menor a un logaritmo, se recomienda suspender el tratamiento.

Todos los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC deberían ser considerados candidatos para el tratamiento con triple terapia¹⁶.

Grado de recomendación A

No se debe utilizar un inhibidor de la proteasa si no va asociado al tratamiento con peg-IFN y RBV⁸⁸.

Grado de recomendación A

Se puede valorar un tratamiento guiado en función de la respuesta (menor de 48 semanas) en los casos de pacientes sin cirrosis y sin tratamiento previo o tratados por una recidiva.

Grado de recomendación A

Genotipos 2 e 3

El tratamiento de elección es la combinación de peg-IFN y RBV. Las dosis de interferón son idénticas a las utilizadas en caso de genotipo 1. Con los dos tipos de peg-IFN la dosis de RBV recomendada es fija, de 800 mg al día⁹³.

La duración óptima del tratamiento fue establecida en 24 semanas⁹. Tras 24 semanas de tratamiento, la tasa de RVS es del 74% y el 68% para los genotipos 2 y 3 respectivamente. En los casos de viremia elevada, la RVS se alcanza en el 75 y 58% respectivamente. Por último, cuando esta es baja, la tasa de RVS oscila entre el 84-86%. En este último caso, tratamientos de 12-16 semanas arrojan valores muy similares a los tratamientos de 24 semanas⁹⁴. Un segundo metaanálisis sugiere que los pacientes con genotipos 2 y 3 que alcanzan una rápida respuesta vírica en la semana 4 de tratamiento pueden recibir el tratamiento con peg-IFN+RBV durante 12-16 semanas, con unos resultados similares a los tratamientos de 24 semanas⁹⁵.

Por el contrario, en pacientes con ARN-VHC positivo a la semana 4 de tratamiento, la respuesta obtenida tras una terapia de 24 semanas es subóptima, debiéndose realizar nuevos estudios que permitan definir el tipo y duración óptima del tratamiento.

El tratamiento estándar para los genotipos 2 y 3 del VHC es la combinación de IFN pegilado más RBV durante 24 semanas.

Grado de recomendación A

En los pacientes con una rápida respuesta virológica a las 4 semanas de tratamiento, se puede considerar una pauta de 12-16 semanas.

Grado de recomendación B

Otros genotipos

Los pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC deberán recibir tratamiento con peg-IFN+RBV ajustada al peso del paciente durante un periodo de 48 semanas. En aquellos pacientes que en la semana 12 no han disminuido en dos logaritmos la CV o que en la semana 24 tiene una CV detectable, deberían plantearse la suspensión del tratamiento.

En los casos de infección por los genotipos 5 y 6, la pauta de tratamiento y la duración es similar a la del genotipo 5^{96,97}.

Para los pacientes infectados por los genotipos 4-6 del VHC, la pauta óptima de tratamiento es el IFN más RBV ajustada por peso del paciente durante 48 semanas.

Grado de recomendación A

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con peg-IFN y RBV se pueden dividir en los siguientes grupos: factores virales (genotipo y carga viral), metabólicos (obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis), genéticos y el estadio de fibrosis.

El genotipo del VHC es el principal factor pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral combinado^{93,98,99} y por tanto, el primer determinante del algoritmo vigente de tratamiento.

Aunque la viremia se ha considerado durante años como un factor pronóstico de respuesta al tratamiento, su relevancia real se ha limitado por la falta de estandarización de las técnicas para su determinación. En el momento actual se acepta que la existencia de una alta carga viral (> 800.000 UI/ml) condiciona una peor respuesta al tratamiento⁹⁹.

La resistencia a la insulina, la esteatosis hepatocitaria y la obesidad influyen negativamente en la tasa de RVS. Sin embargo, dado que suelen coincidir en los pacientes infectados por el genotipo 1, el peso específico de cada variable no se conoce con exactitud, variando en función del diseño y herramientas empleadas en los distintos estudios.

La edad ha demostrado ser una variable independiente de respuesta al tratamiento antiviral combinado. En el estudio de registro del peg-IFN alfa-2a se demostró que los pacientes menores de 40 años presentaban una tasa de RVS superior a la de los pacientes mayores de esta edad⁹⁹.

Otro meta-análisis ha confirmado la diferente posibilidad de respuesta en función del origen étnico para pacientes infectados por el genotipo 1 (16% para los pacientes afroamericanos, 24% para los hispanos, 32% para pacientes caucásicos y 59% para los asiáticos)¹⁰⁰.

La fibrosis hepática desempeña un papel importante en la posibilidad de alcanzar RVS, siendo una variable independiente de predicción de respuesta, tanto cuando se comparan pacientes cirróticos frente a no cirróticos⁹⁸, como al analizar la velocidad de progresión de la fibrosis¹⁰¹.

Aunque dos estudios de cohortes han demostrado que la respuesta al tratamiento con interferón no pegilado es inversamente proporcional a la cantidad de alcohol consumida durante el periodo de tratamiento^{102,103}, no se dispone de referencias válidas para el tratamiento con peg-IFN + RBV, aunque es posible que sea el menor cumplimiento del tratamiento y no el consumo *per se* el que condicione una menor respuesta virológica¹⁰⁴.

La adherencia al tratamiento es otro factor determinante de la posibilidad de respuesta, especialmente en los pacientes infectados por el genotipo 1. Diversos estudios han demostrado

que la posibilidad de alcanzar una RV es significativamente mayor entre quienes demostraron un buen cumplimiento terapéutico^{105,106}. A efectos prácticos, el cumplimiento terapéutico ha sido definido como la realización del tratamiento en dosis suficientes de peg-IFN y RBV (iguales o superiores al 80% de las dosis totales prescritas de ambos fármacos) durante al menos el 80% del tiempo de prescripción¹⁰⁷. En general, las modificaciones en las dosis de tratamiento afectan más a la probabilidad de RVS si ocurren antes de la semana 12¹⁰⁷ y si implican a las dosis de RBV más que a las del peg-IFN¹⁰⁸.

Los pacientes afroamericanos infectados por el genotipo 1 presentan tasas de RVS inferiores a las de los pacientes caucásicos.

Grado de recomendación B

Los pacientes han de ser advertidos de que la posibilidad de respuesta sostenida es inferior en pacientes de mayor edad.

Grado de recomendación A

Los pacientes han de ser informados de que la adherencia al tratamiento aumenta las posibilidades de alcanzar una RVS.

Grado de recomendación A

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y MEDIDAS ADICIONALES

No existen evidencias suficientes para recomendar la utilización de tratamientos alternativos o complementarios para los pacientes con hepatitis crónica C^{109,110}. Esta conclusión se circunscribe tanto a hierbas medicinales como a fármacos. Entre todos ellos, la amantadina ha sido el fármaco más extensamente evaluado.

Aunque algunos estudios de cohortes han demostrado cierto beneficio con su administración, éste no ha sido corroborado en ensayos controlados y aleatorios^{111,112}, por lo que en el momento actual no puede recomendarse la amantadina como un fármaco eficaz en el tratamiento de la hepatitis C¹¹.

Ningún estudio ha demostrado que exista alguna dieta que mejore el pronóstico de la hepatitis crónica C, de modo que la dieta será libre. No obstante, dado que algunos pacientes evidencian malnutrición, es importante su identificación y tratamiento mediante las recomendaciones pertinentes. A la vez, y sin que exista una base científica suficiente, parece lógico garantizar un aporte vitamínico y de minerales suficiente, por lo que se suplementará en caso de déficit, como en cualquier otra situación².

Algunos estudios han demostrado que el sobrepeso (IMC \geq 25) se asocia a la existencia de esteatosis hepática y mayor estadio de fibrosis^{113,114}. Dado que la fibrosis, la esteatosis y las cifras de ALT disminuyen con la reducción controlada de peso y el ejercicio físico, es aconsejable el incorporar estas recomendaciones en los hábitos de vida del paciente. Estas recomendaciones son extrapolables a los pacientes con síndrome metabólico y sobrepeso candidatos al tratamiento antiviral, ya que su mejoría podría incrementar la posibilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida¹¹⁵.

La influencia del consumo de alcohol en la progresión de la enfermedad hepática por el VHC es una evidencia enteramente establecida^{116,117} aunque resulta controvertida la cantidad mínima diaria capaz de inducir el riesgo de progresión¹⁰. En este sentido, se ha postulado que una ingesta superior a 31-50 g/día en el varón y 21-50 g/día en las mujeres puede agravar la lesión histológica de los pacientes con hepatitis C¹¹⁷. Otros estudios encuentran incluso una relación entre menores consumos y la progresión de la fibrosis¹¹⁸. Por ello, la abstinencia de alcohol debe ser recomendada a todos los pacientes, aunque es probable que el consumo esporádico de pequeñas cantidades no ejerza un efecto perjudicial en pacientes no alcohólicos.

La influencia negativa del tabaco también ha sido postulada¹¹⁹ y, aunque su influencia parece menor que la del alcohol, se ha apuntado que fumar más de 15 cigarrillos al día acrecienta el riesgo de progresión¹²⁰. No se dispone de datos sobre los potenciales beneficios del abandono del tabaco, aunque es posible que pueda contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C¹²¹.

En lo referente al cannabis, varios estudios recientes han demostrado el efecto perjudicial de su consumo regular, por acelerar la progresión de la fibrosis y aumentar la severidad de la esteatosis^{122,123}.

Dado que el éxito del tratamiento de la hepatitis crónica C requiere elevados niveles de cumplimiento y adherencia por parte de los pacientes, es necesario reconocer y cubrir todos aquellos aspectos negativos que puedan influir de forma directa o indirecta sobre este cumplimiento.

Se ha demostrado que el grado de motivación es un componente fundamental del cumplimiento terapéutico por parte del paciente¹²⁴. Diversos factores, entre los que destaca el nivel de comunicación del paciente con el equipo médico y su accesibilidad a los profesionales sanitarios, determinan el grado de motivación. De ahí la relevancia de plantear un enfoque multidisciplinario que incluya personal de enfermería, farmacéuticos hospitalarios y psicólogos clínicos. La implicación de un equipo de enfermería especializado, ha demostrado su utilidad en la atención a los pacientes con hepatitis C en tratamiento antiviral¹²⁵.

No existen tratamientos alternativos eficaces para los pacientes con hepatitis C crónica.

Grado de recomendación A

A los pacientes con sobrepeso se les debe aconsejar una reducción realista de peso.

Grado de recomendación C

Durante el tratamiento antiviral los pacientes han de ser avisados sobre la posibilidad de ver reducida su tolerancia al ejercicio físico.

Grado de recomendación D

Los pacientes han de ser advertidos de que el consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas, puede acelerar la progresión del daño hepático.

Grado de recomendación B

Igualmente, han de ser advertidos de que el tabaco puede acelerar la progresión de la

enfermedad.

Grado de recomendación D

Es aconsejable plantear un enfoque multidisciplinario incluyendo personal de enfermería, farmacéuticos hospitalarios y psicólogos clínicos o especialistas en conducta.

Grado de recomendación D

Los responsables de la organización hospitalaria deben facilitar y fomentar el diseño de estrategias encaminadas a favorecer el cumplimiento terapéutico.

Grado de recomendación D

TRATAMIENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

Hay poca información de los muchos subgrupos con necesidad de tratamiento. Algunos estudios en fase 1 y 2 que puede aportar información provisional que orienten algunos aspectos del tratamiento. Los inhibidores de la proteasa tienen un amplio metabolismo hepático, con eliminación a través de las heces y mínima excreción urinaria, por lo que no es necesario su ajuste en insuficiencia renal.

- Niños

No hay datos de seguridad y eficacia de los inhibidores de la proteasa en niños, por lo que su uso no está recomendado en menores de 18 años.

El tratamiento con interferón y RBV solo es aplicable en niños mayores de 2-3 años^{8,9,10}.

Grado de recomendación C

El tratamiento combinado en niños habitualmente es bien tolerado^{8,10}.

Grado de recomendación A

En niños infectados por VHC se debe hacer un seguimiento para identificar a la minoría que presenta un riesgo de fibrosis progresiva durante la infancia y que pueden ser candidatos a tratamiento².

Grado de recomendación D

En niños con evidencia de enfermedad hepática moderada o grave puede considerarse el tratamiento con peg-IFN y RBV, controlado por un servicio de pediatría con personal experto en el manejo de la hepatitis C².

Grado de recomendación D

- Pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis compensada que son tratados con inhibidores de la proteasa tienen mayor probabilidad de sufrir efectos secundarios graves, que llevan a la finalización precoz del tratamiento en un 7-15% de los casos¹²⁶.

Los pacientes con cirrosis hepática compensada, con función de síntesis hepática conservada, con un número suficiente de plaquetas y leucocitos, son candidatos a recibir tratamiento con peg-IFN y RBV^{2,9}.

Grado de recomendación A

El tratamiento con interferón en pacientes con cirrosis hepática compensada puede reducir el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma².

Grado de recomendación A

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, preferiblemente en aquellos en lista de espera de un trasplante hepático, se puede realizar tratamiento antiviral a dosis bajas, con vigilancia por clínicos experimentados⁹.

Grado de recomendación B

En los pacientes con cirrosis descompensada no es recomendable el tratamiento antiviral (excepto en casos especiales en lista de espera de trasplante hepático) y deben remitirse para valoración de entrada en lista de espera de trasplante hepático^{9,10}.

Grado de recomendación A

- Pacientes con transaminasas persistentemente normales⁹

Aproximadamente un 20% de los pacientes con hepatitis C crónica y transaminasas persistentemente normales presentan una fibrosis hepática \geq F2¹²⁷.

Entre un 15-20% de los pacientes con transaminasas normales tienen incrementos espontáneos de las mismas, que se asocian a mayor riesgo de progresión de la fibrosis.

La eficacia y seguridad del tratamiento con peg-IFN y RBV es similar en los pacientes con transaminasas normales y en los que las tienen elevadas¹²⁸.

Grado de recomendación A

⁹ No existe un criterio unánime para su definición aunque el más utilizado es el de "cifras de ALT dentro del rango de normalidad del laboratorio de referencia durante 3 determinaciones consecutivas, estando dos de ellas separadas al menos 6 meses".

La probabilidad de respuesta virológica al tratamiento con peg-IFN y RBV es similar en los pacientes con transaminasas normales que en aquellos con transaminasas elevadas¹²⁸.

Grado de recomendación A

Independientemente del valor de las transaminasas la decisión de iniciar tratamiento con interferón y RBV debe individualizarse basándose en la gravedad histológica de la enfermedad hepática, los potenciales efectos secundarios, la probabilidad de respuesta y la presencia de patologías asociadas⁹.

Grado de recomendación C

- Pacientes coinfectados por VIH

La progresión de la enfermedad hepática está acelerada en estos pacientes, especialmente cuando tienen un bajo nivel de CD4.

En los pacientes con niveles bajos de CD4 (< 200 c/ml) es aconsejable mejorar el nivel de inmunodeficiencia con HAART antes de iniciar el tratamiento específico frente al VHC.

Las interacciones farmacológicas tienen especial relevancia en los pacientes coinfectados por el VIH y en tratamiento con agentes antivíricos directos (boceprevir, telaprevir) lo que hace necesario revisar el tratamiento antirretrovírico antes de iniciar el tratamiento contra el VHC.

Hasta la fecha, la mayor parte de los estudios realizados con boceprevir se han realizado con peg-IFN- α 2b y los realizados con telaprevir con peg-IFN- α 2a.

En el caso de los pacientes tratados con boceprevir, debería suspenderse el tratamiento si la CV a las 12 semanas es > 100 UI/ml o si es detectable a las 24 o las 36 semanas. En el caso del telaprevir, debería suspenderse si la CV a las 4 ó 12 semanas es > 1000 UI/ml o si es detectable en las semanas 24 ó 36.

Se debe determinar el anti-VHC en todos los pacientes infectados por VIH. Tanto en los anti-VHC+ como en aquellos anti-VHC- con enfermedad hepática sin causa identificable se debe determinar el ARN-VHC⁹.

Grado de recomendación C

Todos los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH deberían ser considerados candidatos para el tratamiento del VHC¹⁷.

Grado de recomendación A

Todos los pacientes coinfectados por el genotipo 1 deberían ser considerados para tratamiento con inhibidores de la proteasa¹⁷.

Grado de recomendación C

Los pacientes coinfectados por el genotipo 1 y que no sean candidatos a tratamiento con inhibidores de la proteasa deberían ser candidatos a tratamiento con peg-IFN y RBV. La duración

del tratamiento debe ser de 48 semanas, en función de la respuesta vírica^{2,8,9,10}.

Grado de recomendación A

Los pacientes coinfectados por genotipos 2 y 3 deberían ser tratados con peg-IFN y RBV ajustada al peso durante 48 semanas¹⁷.

Grado de recomendación A

Los pacientes coinfectados por los genotipos 2 y 3 que presenten una respuesta virológica precoz pueden ser considerados candidatos a un tratamiento de 24 semanas¹⁷.

Grado de recomendación A

Los pacientes coinfectados por VIH y VHC con cirrosis hepática descompensada pueden ser candidatos a un trasplante hepático⁹.

Grado de recomendación C

- **Coinfección por el VHB**

A pesar de que el VHB y el VHC comparten vías de transmisión, la coinfección VHB-VHC no es frecuente. La coinfección, sin embargo, provoca una evolución acelerada hacia el daño hepático terminal.

No hay guías específicas para el tratamiento de la coinfección VHB-VHC. Sin embargo, dado que uno de los dos virus suele ser el dominante, determinar cuál de ellos es, es el primer paso a la hora de establecer el tratamiento adecuado.

Respecto de los inhibidores de la proteasa no hay evidencia disponible en el tratamiento de los pacientes coinfectados por el VHB y el genotipo 1 del VHC, por lo que su uso debería ser individualizado en centros con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis B.

- **Pacientes trasplantados**

Después del trasplante hepático, un 95% de los pacientes presenta una recurrencia del VHC.

En la actualidad están en marcha ensayos clínicos en la subpoblación de pacientes trasplantados.

Tanto el telaprevir como el boceprevir presentan interacciones con la ciclosporina y el tacrólimus, especialmente con este último.

El tratamiento pretrasplante con interferón y RBV en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático puede prevenir la reinfección postrasplante aproximadamente en un 20% de los casos. Sin embargo esta posibilidad está limitada a pacientes que puedan tolerarla (sin citopenias y con disfunción hepática leve o moderada) y la tolerancia es mala⁸.

Grado de recomendación D

En pacientes trasplantados y con hepatitis C es recomendable mantener los niveles de fármacos inmunosupresores en el mínimo posible si no están recibiendo tratamiento antiviral¹⁰.

Grado de recomendación D

Los pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia de la hepatitis C postrasplante son subsidiarios de tratamiento antiviral. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben sopesarse cuidadosamente en cada caso y el tratamiento debe controlarse por equipos de trasplante con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C^{8,9,10}.

Grado de recomendación D

- Pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplantados renales

Los inhibidores de la proteasa tienen metabolismo hepático por lo que no es necesario hacer ajustes de dosis en los casos de insuficiencia renal. Sin embargo, hasta la fecha no hay datos que avalen el uso de inhibidores de la proteasa en pacientes en diálisis.

La RBV causa anemia hemolítica cuyo grado depende de la severidad de la insuficiencia renal, por lo que debe evitarse como tratamiento inicial de la hepatitis C en los pacientes con insuficiencia renal^{2,9}.

Grado de recomendación A

Es recomendable efectuar tratamiento antiviral en todos los pacientes en hemodiálisis infectados por VHC que estén pendientes de trasplante renal y que no presenten contraindicación⁸.

Grado de recomendación D

Se puede emplear como tratamiento inicial interferón alfa 2 a/2 b no pegilado (3 MU tres veces por semana durante 48 semanas), peg-IFN alfa 2a (135 ug/semana durante 48 semanas) o peg-IFN alfa 2b (50% de la dosis correspondiente durante 48 semanas)⁸.

Grado de recomendación D

En casos de recidiva tras el tratamiento con interferón se podría efectuar un nuevo ciclo de tratamiento combinándolo con 800 mg/semana de RBV⁸.

Grado de recomendación D

El tratamiento con interferón alfa no se recomienda en pacientes trasplantados renales infectados por VHC por su escasa eficacia y elevado riesgo de rechazo^{8,9}.

Grado de recomendación D

- Pacientes no respondedores, respondedores parciales y recaedores

Hay tres categorías de pacientes que han recibido tratamiento previo para el VHC y que han fracasado en el tratamiento. Por un lado están los no respondedores o respondedores nulos, que son aquellos en los que el ARN del VHC no descendió al menos 2 log₁₀ IU/ml tras 12 semanas de tratamiento. En segundo lugar están los respondedores parciales, que son aquellos que descendieron al menos 2 logaritmos en la semana 12, pero en los que el ARN era detectable al final del tratamiento, y recaedores aquellos que consiguieron una CV indetectable durante el tratamiento, pero en los que aparece una viremia positiva tras la retirada del mismo.

El retratamiento con inhibidores de la proteasa alcanzó porcentajes de RVS del 66% y del 59% con telaprevir y boceprevir respectivamente^{129,130}.

En los pacientes infectados por el genotipo 1 de VHC, se puede recomendar la triple terapia con boceprevir o telaprevir más peg-IFN y RBV ajustada al peso en los pacientes con un tratamiento previo ineficaz.

Grado de recomendación A

El tratamiento guiado por la respuesta virológica en pacientes pretratados se puede aplicar a pacientes con recaída y respondedores parciales¹³¹.

Grado de recomendación B

En pacientes no respondedores o recaedores a tratamiento con interferón alfa en monoterapia o a tratamiento combinado con interferón alfa y RBV se puede intentar retratamiento con peg-IFN y RBV^{2,9,10}.

Grado de recomendación D

La probabilidad de respuesta viral sostenida tras el retratamiento con peg-IFN y RBV es mayor en los pacientes que solo habían recibido tratamiento previo en monoterapia con interferón alfa, en los infectados por genotipos distintos del 1, en los recaedores y en los no cirróticos.

Grado de recomendación B

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA⁸

La infección crónica por el VHC no conlleva una mayor mortalidad global respecto a grupos similares no infectados, pero sí un mayor riesgo de morir por enfermedad hepática.

Grado de recomendación A

La proporción de pacientes con infección crónica por el VHC que desarrollan cirrosis hepática es aproximadamente de un 15% a los 20 años.

Grado de recomendación B

El ritmo de progresión no es igual en todos los pacientes, y así un 33% desarrollan cirrosis en menos de 20 años, mientras que otro 31% de los pacientes necesitan 50 años o más para desarrollar la misma lesión. Se estima que la progresión global de la fibrosis es de 0,133 unidades/año.

Grado de recomendación B

A menor edad en la adquisición de la infección mejor evolución de la fibrosis. La adquisición de la hepatitis C por encima de los 40 años de edad se asocia con una progresión más rápida.

Grado de recomendación D

La progresión de la fibrosis hepática es mayor en los varones que en las mujeres.

Grado de recomendación B

La fibrosis progresa más rápido en los enfermos afroamericanos que en los caucasianos y latinos.

Grado de recomendación C

Fumar más de 15 cigarrillos diarios o fumar cannabis es un factor de riesgo independiente de progresión de la inflamación hepática y la fibrosis en los pacientes con hepatitis C crónica.

Grado de recomendación C

El consumo de alcohol por encima de los 50 g diarios se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis hepática.

Grado de recomendación B

La progresión de la fibrosis hepática es más lenta en los pacientes con transaminasas

persistentemente normales que en aquellos con elevación de transaminasas.

Grado de recomendación B

Se calcula que el riesgo de cirrosis es del 15% a los 30 años cuando en la biopsia hepática no hay fibrosis, pero es aproximadamente del 50% a los 20 años cuando hay una fibrosis estadio uno.

Grado de recomendación B

La progresión de la hepatitis C crónica hacia la cirrosis hepática es más rápida en los pacientes coinfectados por VIH, de forma que se duplica la progresión de la fibrosis y se incrementa 6 veces el riesgo de descompensaciones.

Grado de recomendación B

La progresión de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados con recuperación de la respuesta inmune tras el tratamiento eficaz del VIH sigue un curso similar al de los pacientes mono infectados.

Grado de recomendación C

La presencia de esteatosis hepática podría tener una influencia negativa sobre la evolución de la hepatitis C crónica, pero la corrección de la esteatosis no ha demostrado un efecto positivo.

Grado de recomendación B

La ferritina sérica está aumentada en el 20-60% de los pacientes con hepatitis C crónica, pero la depleción de hierro mediante sangrías no ejerce ninguna influencia sobre la actividad del VHC o la progresión de la enfermedad hepática.

Grado de recomendación C

No hay relación entre el genotipo ni la carga viral y la progresión de la enfermedad hepática.

Grado de recomendación B

Uno de los riesgos evolutivos de la infección crónica por VHC es el desarrollo de un hepatocarcinoma, que se produce siempre a partir de una lesión cirrótica. El riesgo de desarrollo de un hepatocarcinoma en los enfermos con cirrosis hepática por VHC es del 1-4% anual. La supresión de la actividad viral conlleva una reducción de la incidencia de hepatocarcinoma.

Grado de recomendación B

El riesgo de desarrollo de linfomas no hodgkinianos está aumentado en pacientes con infección crónica por VHC.

Grado de recomendación B

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO

- Hipersensibilidad conocida al interferón, a la RBV, boceprevir o telaprevir o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (excepto en pacientes candidatos a trasplante hepático).
- Hepatitis autoinmune. Los pacientes con enfermedades de base autoinmune deben ser evaluados cuidadosamente, sopesando el riesgo-beneficio de iniciar la terapia con interferón.
- Coinfección con el VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- En pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina < 50 ml/min está contraindicada la administración de RBV por producir anemia hemolítica. En pacientes con Insuficiencia Renal Terminal debe reducirse la dosis del interferón (a 135 mcrg en caso del peg-IFN α -2a). No se dispone de datos sobre el uso de peg-IFN α -2b en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto.
- Historia de enfermedad cardíaca previa grave, incluyendo la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos.
- Enfermedad psiquiátrica grave y depresión mayor e incontrolada. No se debería excluir del tratamiento a pacientes estables, aunque se recomienda un seguimiento estrecho, especialmente las primeras cuatro semanas de tratamiento.
- Enfermedad tiroidea preexistente, no controlada con tratamiento convencional.
- Consumo activo de sustancias de abuso y alcohol, en ausencia de participación en un programa de deshabituación y soporte.
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente.
- Embarazo: se desconoce el riesgo del interferón en mujeres embarazadas, por lo que solo se utilizará si su eventual beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Dados los graves defectos natales que provoca la RBV, su empleo está contraindicado durante el embarazo. Tampoco se conoce si el peg-IFN y la RBV se excretan en la leche materna.
- Las mujeres fértiles y sus parejas masculinas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben mantener la recomendación previa, extendiendo el control hasta los siete meses de la finalización de la terapia.
- Con los inhibidores de la proteasa se debe tener especial cuidado con aquellos fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP) 3A4. Así mismo, se debe tener especial precaución con otros fármacos que alargan el intervalo QT.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

Ocurren con más frecuencia en los pacientes en tratamiento con los inhibidores de la proteasa. En el caso del boceprevir, la anemia y la disgeusia son los más frecuentes, mientras que para el telaprevir, el rash, la anemia, el prurito y la diarrea son los más frecuentes^{132,133}.

Síntomas seudogripales

- Fiebre, escalofríos, artromialgias o cefaleas son frecuentes con el tratamiento.
- Tienden a mitigarse con dosis sucesivas.
- Es aconsejable el administrar la inyección por la tarde-noche.
- Una adecuada hidratación y el ejercicio moderado pueden ser eficaces¹³⁴.
- La toma de paracetamol, hasta un máximo de 2 g al día, puede atenuar estos efectos.

Toxicidad hematológica

- Suponen la principal causa de reducción de dosis y abandono del tratamiento.
- La anemia es una complicación frecuente (75% de los pacientes)⁸. Con la introducción del telaprevir y el boceprevir en el tratamiento, la anemia puede ser más frecuente e intensa, apareciendo en las primeras semanas del mismo (36% y 49% respectivamente frente al 15-30% del tratamiento estándar con IFN-RBV).
- Si la hemoglobina desciende por debajo de 10 g/l, reducir la RBV a 600 mg/día.
- Suspender la RBV cuando la hemoglobina cae por debajo de 8.5 g/l.
- La utilización de eritropoyetina es una medida eficaz para corregir la anemia y mejora la calidad de vida^{135,136}. Sin embargo, dos estudios recientes han demostrado que la reducción de dosis de RBV como medida para mejorar la anemia frente a la administración de eritropoyetina en los pacientes tratados con boceprevir o telaprevir, no redujo la probabilidad de alcanzar una RVS^{137,138}.
- Reducir la dosis de interferón ante una neutropenia por debajo de los 750/mm³ y suspender el tratamiento con recuentos inferiores a 500/mm³.
- La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) resulta útil para aumentar el recuento leucocitario¹³⁹.
- Aunque el tratamiento con interferón causa una reducción del 10-50% del recuento plaquetar basal, los fenómenos hemorrágicos son excepcionales¹⁴⁰.
- Ajuste de dosis solo con valores inferiores a 50.000 células/mm³.
- Supresión del tratamiento con descensos por debajo de 25.000 células/mm³.
- No existe ningún tratamiento aprobado para la trombopenia asociada al tratamiento.

Toxicidad neuropsiquiátrica

- La pérdida de concentración, la irritabilidad y la labilidad emocional son efectos adversos muy frecuentes durante el tratamiento.
- El principal efecto neuropsiquiátrico es la depresión, identificada hasta en un 31% de los pacientes en los ensayos de registro^{98,99}.
- Es el efecto adverso del tratamiento con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes, obligando con frecuencia a la suspensión del tratamiento¹³⁴.
- Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), como paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina, son efectivos¹⁴¹. Por el momento, no se recomienda la administración profiláctica universal⁸.

Trastornos tiroideos

- Hasta un 6% de los pacientes tratados con IFN pueden desarrollar hipo o hipertiroidismo.
- El sexo femenino y la detección de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales y antitiroglobulina) son factores de riesgo para su aparición¹⁴².
- La aparición de hipotiroidismo exige la instauración de tratamiento sustitutivo, no siendo necesaria la interrupción del tratamiento¹³⁴.
- El desarrollo de hipertiroidismo es menos frecuente, en ocasiones precede al hipotiroidismo durante la evolución de una tiroiditis autoinmune, y es más difícil de manejar, requiriendo a menudo la suspensión del tratamiento antiviral.

Efectos dermatológicos

- **En relación con el tratamiento con IFN y RBV**
 - Son complicaciones frecuentes pero no limitan el tratamiento.
 - Son habituales la sequedad de la piel, el prurito y el eritema en el punto de la inyección¹⁴³ (hasta en el 50% de los pacientes).
 - Es aconsejable rotar el punto del pinchazo.
 - En ocasiones se producen o exacerban algunos trastornos dermatológicos autoinmunes como el lupus, la psoriasis, el vitiligo y el liquen plano.
 - El prurito es inducido por la RBV, y habitualmente responde al tratamiento tópico con emolientes o cremas de esteroides.
 - La alopecia es moderada y reversible tras la finalización del tratamiento.
- **En relación con el tratamiento con telaprevir**^{129,133,144}
 - Se han descrito casos de rash cutáneo, eczematoso y pruriginoso, en más de la mitad de los pacientes tratados. Es potencialmente mortal, y obliga a retirar el fármaco en más del 5% de los pacientes. En más de la mitad de los casos aparece en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Se han descrito algunos casos de síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms) o SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions).
 - En los exantemas leves no suele ser necesario interrumpir el tratamiento. Podrán utilizarse antihistamínicos y corticoides tópicos.
 - En los exantemas moderados puede ser necesario retirar el tratamiento, empezando por el telaprevir. Si el exantema no mejora pasados 7 días se retirará la RBV.
 - En los casos de exantema grave (Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción ampollosa generalizada, exantema que afecta a más del 50% de la superficie corporal, o que se asocia a vesículas, ampollas, desprendimiento epidérmico, púrpura o síntomas sistémicos), se suspenderá el telaprevir de forma inmediata y definitiva. Si el exantema no mejora pasados 7 días se retirará la RBV.
 - La administración de inhibidores de la proteasa no podrá reanudarse después de su retirada por un efecto adverso. La RBV o el IFN podrán reanudarse pasadas dos semanas de sus suspensión si mejora el exantema excepto en los casos de exantema grado 4 (Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción ampollosa generalizada).

Otros efectos adversos (alteraciones visuales, hipoacusia, sinusitis...) son mucho más infrecuentes y, en general, de menor relevancia clínica.

CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO

- Analíticos

Se deben realizar controles clínicos, hematológicos y bioquímicos para evaluar la tolerancia al tratamiento a intervalos regulares. Las recomendaciones sobre la frecuencia con la que dichas revisiones han de efectuarse varían entre cada 2 semanas durante los dos primeros meses de tratamiento⁶ a las más generalizadas de cada 1-3 meses^{2,4,10}.

Los análisis bioquímicos deben incluir pruebas de función tiroidea (autoanticuerpos, TSH, T₄ libre) antes del inicio del tratamiento así como a las 12 semanas (TSH, T₄ libre) y en cualquier momento en que se sospeche disfunción tiroidea^{2,10}.

- Viroológicos

La valoración de la respuesta bioquímica (normalización de transaminasas) tiene menos valor que la valoración de la respuesta virológica (negativización del ARN viral), dado que la primera no siempre se acompaña de la desaparición de la viremia y que, en ocasiones, pueden estar elevadas pese a la negatividad del ARN-VHC.

Una vez iniciado el tratamiento para el VHC, el mejor predictor de una respuesta virológica sostenida es la respuesta virológica en la semana 12 del tratamiento. Una respuesta virológica precoz se define como una reducción de 2 log₁₀ del ARN vírico y una respuesta completa como la supresión completa del ARN del virus.

La respuesta virológica precoz (RVP), definida como una disminución ≥ 2 log₁₀ de la carga viral basal a la semana 12, conduce a una probabilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) del 65-72% de los pacientes. Por el contrario, la ausencia de RVP condiciona una tasa de RVS del 0-3%¹⁰⁸.

La cuantificación del ARN-VHC ha de realizarse mediante técnicas estandarizadas y sensibles, capaces de detectar al menos 50 UI/ml^{86,145}. Es aconsejable el emplear la misma técnica de cuantificación basal, y a lo largo del tratamiento¹⁴⁵, dado que las diferentes técnicas difieren tanto en sensibilidad como en el rango dinámico.

En los pacientes infectados por el genotipo 1 y tratados con triple terapia se recomienda determinar la CV en las semanas 12 y 24 del tratamiento y también a la finalización del mismo y 6 meses después en los casos en que se alcanza una carga viral indetectable al finalizar el tratamiento.

En los pacientes tratados con telaprevir también es recomendable una determinación en la semana 4. En el caso del boceprevir, una CV superior a 100 UI/ml en la semana 12 o detectable en la semana 24 sería indicación de retirada del tratamiento. En el caso del telaprevir, una CV superior a 1000 UI/ml en las semanas 4 o 12, o una carga detectable en la semana 24 sería indicación de retirada del tratamiento.

Por el contrario, en los pacientes naïve y sin cirrosis, si la CV es indetectable en las semanas 12 y 24 para el caso del boceprevir, o en las semanas 4 y 12 para el caso del telaprevir, se podría retirar el tratamiento tras 28 y 24 semanas de tratamiento total respectivamente.

Dada la alta tasa de respuesta alcanzada en los pacientes con genotipo 2 o 3, se ha sugerido que en estos pacientes no es necesario valorar la RVP⁹, aunque datos recientes apoyan

la determinación del ARN-VHC a la semana 4 (RVR) con la intención de individualizar el periodo de tratamiento^{2,8}.

El ARN debe cuantificarse al finalizar el tratamiento, ya que la ausencia de respuesta virológica (ARN > 50 UI/ml) es indicativa de fracaso primario.

En todos los pacientes con respuesta virológica (ARN negativo al final del tratamiento) debe valorarse si la respuesta es sostenida (RVS), determinando el ARN a los 6 meses después de haber finalizado el tratamiento^{2,8,9}. Dado que la recaída virológica tardía en los pacientes con RVS es muy infrecuente y que suele acompañarse de reelevación de las transaminasas, el control posterior de los pacientes puede hacerse determinando solamente los niveles de transaminasas⁷. No obstante, algunas guías⁶ exigen una nueva constatación de la negatividad del ARN-VHC a los 18 meses de finalizar el tratamiento, antes de asumir la curación del paciente.

- **Pacientes cirróticos**

Los pacientes con cirrosis deben seguir las recomendaciones establecidas para el diagnóstico precoz del hepatocarcinoma y de la existencia de varices esofagogástricas.

Para la detección de varices esofagogástricas se recomienda la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) una vez establecido el diagnóstico de cirrosis. En los pacientes con cirrosis compensada y sin varices en la EDA inicial, ésta debería repetirse a los 3 años. En caso de descompensación, la EDA debería realizarse en el momento de la detección de la misma y repetirse anualmente.

En los pacientes en los que se detecten varices esofagogástricas la actitud a seguir viene condicionada por el tamaño de las varices, la presencia de signos de riesgo en las mismas y el estadio funcional del paciente (Child A-B-C)¹⁴⁶.

Para el diagnóstico precoz del hepatocarcinoma, la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses ha demostrado mayor eficacia que la exploración anual¹⁴⁷.

Los resultados de los estudios que han valorado la sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteína para la detección del hepatocarcinoma en los pacientes con VHC han demostrado la limitada utilidad de este marcador, ineficaz para su empleo aislado¹⁴⁷.

No existen suficientes datos para modificar estas recomendaciones en los pacientes cirróticos con RVS tras el tratamiento antiviral.

La función tiroidea debe ser monitorizada basalmente, a la semana 12 de tratamiento y siempre que se sospeche disfunción de la misma.

Grado de recomendación D

En los pacientes con genotipo 1 debe valorarse la respuesta virológica a la semana 12 de tratamiento (RVP).

Grado de recomendación A

Los pacientes infectados por el genotipo 1 que no logran una respuesta virológica precoz, deben suspender el tratamiento.

Grado de recomendación A

En los pacientes con genotipo 2-3 debe determinarse el ARN-VHC a la semana 4 de tratamiento (RVR), y si es negativo, puede considerarse la reducción del tratamiento a 12 o 16 semanas.

Grado de recomendación B

El cribado de hepatocarcinoma y varices esofagogástricas debe recomendarse solo a pacientes con cirrosis.

Grado de recomendación C

La determinación de la alfafetoproteína sérica no debería emplearse de forma aislada para la detección del hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis por VHC.

Grado de recomendación A

La ecografía abdominal es la exploración aconsejada para el diagnóstico del hepatocarcinoma, debiendo realizarse cada seis meses.

Grado de recomendación D

COSTES DEL TRATAMIENTO

Analizando únicamente el coste del tratamiento farmacológico según el precio de venta de laboratorio (PVL) para un paciente de 75 Kg, el tratamiento semanal con peg-IFN tiene un coste de 191,40 €, la RBV de 61,25 €, el telaprevir de 2.217,60 € y el boceprevir de 756,00 €. En términos de coste global de tratamiento y teniendo en cuenta una duración estándar de 48 semanas (incluidas 12 de triple terapia con telaprevir o 32 de triple terapia con boceprevir), el coste de la triple terapia con telaprevir asciende a 38.738,40 € y el de boceprevir a 36.319,20 €.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Montilla Fernández AM. Aspectos emocionales de la hepatitis C. El perfil del enfermo y cómo afrontar la enfermedad. Valencia: Roche B, 2003.
 - ² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. [Internet] SIGN, December 2006. [acceso noviembre 2007]. Disponible en: www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf
 - ³ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. Disponible en: www.agreecollaboration.org.
 - ⁴ ICSI (Institute for Clinical Systems Improvements). Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. [Internet]. Bloomington, MN; 2005. Acceso: [noviembre 2007]. Technology Assessment Report, nº 43. Disponible en: www.icsi.org
 - ⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. London: NICE, August 2006. Nice technology appraisal guidance 106.
 - ⁶ British Columbia Medical Association. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Viral Hepatitis Testing. [Internet]. British Columbia: British Columbia Medical Association; 2005 [acceso 15 noviembre 2007]. Disponible en: <http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/vihep.pdf>
 - ⁷ Primo Vera J, Diago Madrid M, Pascual de la Torre M. Hepatitis C. Guía de Actuación Clínica. Valencia: Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat, 2004. Serie M (Manuales), nº 45.
 - ⁸ Asociación Española para el estudio del hígado. Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29 (Supl 2): 86-92.
 - ⁹ AASLD practice guideline. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. Hepatology. 2004; 39 (4): 1147-71.
 - ¹⁰ Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology. 2006; 130 (1): 225-30.
 - ¹¹ Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology. 2006; 130 (1): 231-64.
 - ¹² Australian Family Physician (RACGP).- Hepatitis C, An Update. Australian Family Physician. 2003; 32 (10).
 - ¹³ Moyer LA; Mast EE, Alter MJ. Hepatitis C: Part I. Routine serologic testing and diagnosis. Am Fam Physician. 1999 Jan 1;59(1):79-88, 91-2.
 - ¹⁴ Communicable Diseases Section. Victorian Government Department of Human Services. Blue book - Guidelines for the control of infectious diseases. Hepatitis C. [Internet]. Melbourne: State Government of Victoria, Australia; 2005 [acceso marzo de 2008]. Disponible en: http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/hepatitis_c.
 - ¹⁵ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: an Update. Hepatology. 2009; 49 (4): 1335-74.

-
- ¹⁶ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55: 245-64.
- ¹⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. [Internet] SIGN, July 2013. [acceso noviembre 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.
- ¹⁸ Holmes J, Thompson A, Bell S. Hepatitis C, An Update. *Australian Family Physician*. 2013; 42 (6). Disponible en: <http://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/July/201307holmes.pdf>.
- ¹⁹ Wilkins T, Malcolm JK, Raine D, Schade RR. Hepatitis C: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2010; 81(11):1351-7.
- ²⁰ Department of Health, Victoria, Australia. IDEAS: Infectious Diseases epidemiology and surveillance. Blue book: Guidelines for the control of infectious diseases. Hepatitis C. [Internet]. Disponible en: <http://ideas.health.vic.gov.au/bluebook/hepatitis-c.asp>.
- ²¹ WHO Executive Board (2009) Viral hepatitis. Report by the Secretariat. EB126/15, 12 November 2009: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_15-en.pdf. [acceso 21 marzo 2013].
- ²² Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2012.
- ²³ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- ²⁴ Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7.
- ²⁵ Eiras A, Sauleda S, Planelles D, Sedeño M, Ibarra A, Vesga MA, et al. HCV screening in blood donations using RT-PCR in mini-pool: the experience in Spain after routine use for 2 years. *Transfusion*. 2003 Jun; 43 (6): 713-20.
- ²⁶ Centro Nacional de Epidemiología. (Situación de las enfermedades de declaración obligatoria. España. Años 2005–2012. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml> [acceso 21 marzo 2013].
- ²⁷ DXIXSP. Comentario epidemiológico das enfermidades de declaración obrigatoria: Galicia, 2000. *Boletín Epidemiológico de Galicia*; vol. XIV, nº 1.
- ²⁸ DXIXSP. As enfermidades de declaración obrigatoria en Galicia durante o 2011. *Boletín Epidemiológico de Galicia*; vol XXV, nº 1.
- ²⁹ Touceda S, Pereira M, Agulla A. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruña, Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(5):200-4.
- ³⁰ Dienstag JL. Hepatitis viral aguda. En: *Harrison Principios de Medicina Interna*, McGraw-Hill Education 18ª edición.
- ³¹ Heymann DL. Viral hepatitis C. In: Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*, 18th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 2004. p. 217-20.
- ³² Esteban Mur R. Hepatitis por el virus C. *Medicine*. 2004; 9 (11): 658-62.
- ³³ OMS. Hepatitis C. Nota descriptiva nº 164. Julio 2012.

-
- ³⁴ Sacristán B, Castañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 331-5.
- ³⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and hepatitis C-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47 (RR19): 1-39.
- ³⁶ Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2012. [Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes [acceso 17 de diciembre de 2013]. Disponible en: www.ont.es.
- ³⁷ Casanova-Rituerto A, Casanovas-Taltavull T. Hepatitis por el virus de la hepatitis C. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/serologia/vhc.pdf>.
- ³⁸ Polo R, Aguirrebengoa I, Ibarra K, Vives N (coord.). Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/AEP/CEEISCAT/SEMP sobre la profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños (enero 2008). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PPE_14-01-08.pdf.
- ³⁹ Sánchez Serrano, S (coord). Guía de actuación ante exposición ocupacional a agentes biológicos de transmisión sanguínea. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Ciencia e Innovación, 2011 (actualizada en abril de 2012).
- ⁴⁰ Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of tertiary care center. *Hepatology*. 2005 Jan; 41 (1): 115-22.
- ⁴¹ Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008 Jan; 48 (1): 20-7.
- ⁴² De la Vega-Bueno A. Hepatitis C. El virus, métodos de diagnóstico, epidemiología, enfermedad autolimitada y crónica. *An Pediatr*. 2003; 58 (5): 486-8.
- ⁴³ Díaz-Gómez NM. ¿En qué situaciones está contraindicada la lactancia materna? *Acta Pediatr Esp*. 2005; 63: 321-7.
- ⁴⁴ CDC. Centers for disease control and prevention. Hepatitis C. Expansion of testing recommendations, 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/HCV-Testing-Recs.pdf>.
- ⁴⁵ Chou R, Clark EC, Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (6): 465-79.
- ⁴⁶ Departamento Sanidad Gobierno Vasco. Trabajadores Sanitarios portadores de VIH y de otros virus transmitidos por sangre: Recomendaciones a seguir. Accidentes biológicos en profesionales sanitarios. 2ª Edición.
- ⁴⁷ Consellería de Sanidade. Plan de minimización de riscos microbiolóxicos no medio hospitalario de Galicia. Guía de recomendacións de actuación urgente trala exposición ocupacional a patóxenos de transmisión sanguínea no medio hospitalario. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2000.
- ⁴⁸ Esteban Mur JI, Sauleda Olivares S. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol hepatol*. 2006; 29 (supl 2): 107-12.

-
- ⁴⁹ Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001; 8: 87-95.
- ⁵⁰ Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 575-7.
- ⁵¹ Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 290-300.
- ⁵² Chamot E, Hirschel B, Wintch J, Robert CF, Gabriel V, Deglon JJ, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *Aids.* 1990; 4: 1275-7.
- ⁵³ Carey W. Tests and screening strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70, Suppl 4, S7-S13.
- ⁵⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Reference for interpretation of hepatitis C virus (VHC) test results. http://www.cdc.gov/hepatitis/Resources/OrderPubs/HealthProf/Ref-IntHCVTestResults_Eng.pdf.
- ⁵⁵ Moller JM, Krarup HB. Diagnosis of acute hepatitis C: anti-HCV or HCV-RNA? *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38 (5): 556-8.
- ⁵⁶ Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003; 125: 80.
- ⁵⁷ Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461: 798–801.
- ⁵⁸ Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Teckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology.* 2010; 139:1586–92. 1592 e1.
- ⁵⁹ Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1228.
- ⁶⁰ Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2004; 39 (5): 1213-9.
- ⁶¹ Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol.* 2003; 39 (6): 1056-62.
- ⁶² Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.
- ⁶³ Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1452–7.
- ⁶⁴ Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 860–5.
- ⁶⁵ Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2010; 17: 201–7.
- ⁶⁶ Bain VG, Bonacini M, Govindarajan S, Ma M, Sherman M, Gibas A, et al. A multicentre study of the usefulness of liver biopsy in hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2004; 11 (4): 375-82.

-
- ⁶⁷ Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995; 36 (3): 437-41.
- ⁶⁸ Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39 (4): 1147-71.
- ⁶⁹ Schneider ARJ, Teuber G, Kriener S, Caspary W. Non invasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2005; 25 (6): 1150-5.
- ⁷⁰ Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011; 18: 23–31.
- ⁷¹ Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010; 52: 191–8.
- ⁷² Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 960–74.
- ⁷³ Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008; 48: 835–47.
- ⁷⁴ Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1214.
- ⁷⁵ Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. 2001; 34 (4Pt 1): 809-16.
- ⁷⁶ Yokosuka O, Kojima H, Imazeki F, Tagawa M, Saisho H, Tamatsukuri S, et al. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol*. 1999; 31 (3): 394-9.
- ⁷⁷ Kim WR, Poterucha JJ, Benson JT, Thernau TM. The impact of competing risks on the observed rate of chronic hepatitis C progression. *Gastroenterology*. 2004; 127 (3): 749-55.
- ⁷⁸ Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006; 44 (1 Suppl): S19-24.
- ⁷⁹ National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26 (suppl 1): S5-10.
- ⁸⁰ Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, February 26-28, 1999. *J Hepatol*. 1999; 30: 956-61.
- ⁸¹ Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1): S84-92.

-
- ⁸² Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2002; 123 (2): 483-91.
- ⁸³ Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Med*. 2003; 45 (3): 175-82.
- ⁸⁴ Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut*. 2004; 53 (10): 1504-8.
- ⁸⁵ Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1): S114-20.
- ⁸⁶ National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1): S3-20.
- ⁸⁷ Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (5 Suppl 1): S121-7.
- ⁸⁸ Wilby KJ, Partovi N, Ford J-AE, Greanya E, Yoshida EM. Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012; 26 (4): 205-10.
- ⁸⁹ Perry CM. Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs* 2012; 72 (5): 619-41.
- ⁹⁰ Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK Consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35 (6): 647-62.
- ⁹¹ Trembling PM, Tanwar S, Dusheiko GM. Boceprevir: an oral protease inhibitor for the treatment of chronic HCV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10 (3): 269-79.
- ⁹² Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 459.
- ⁹³ Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (5): 346-55.
- ⁹⁴ Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28 (4): 397-404.
- ⁹⁵ Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MGH, Drenth JPH. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antivir Ther*. 2009; 14 (8): 1139-48.
- ⁹⁶ D'Heygere F, George C, Van VH, Decaestecker J, Nakad A, Adler M, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. *J Med Virol*. 2011; 83 (5): 815-9.
- ⁹⁷ Chao DT, Abe K, Nguyen MH. Systematic review: Epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (3): 286-96.
- ⁹⁸ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 (9286); 358: 958-65.

-
- ⁹⁹ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-82.
- ¹⁰⁰ Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med*. 2004; 117 (3): 163-8.
- ¹⁰¹ Myers RP, Patel K, Pianko S, Poynard T, McHutchison JG. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2003; 10 (1): 16-22.
- ¹⁰² Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, Federico A, Disalvo D, Crafa E, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol*. 2000; 35 (3): 296-301.
- ¹⁰³ Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20 (9 Suppl): 371A-377A.
- ¹⁰⁴ Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006; 130 (6): 1607-16.
- ¹⁰⁵ Solà R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006; 22 (5): 393-400.
- ¹⁰⁶ Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, Ketikoglou I, Paraskevas E, Vassiliadis T, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hep*. 2005; 12 (1): 91-5.
- ¹⁰⁷ McHutchison JG, Manns P, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123 (4): 1061-9.
- ¹⁰⁸ Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38 (3): 645-52.
- ¹⁰⁹ Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *J Hepatol*. 2004; 40 (3): 491-500.
- ¹¹⁰ Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medical herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (3): 538-44.
- ¹¹¹ Helbling B, Stamenic I, Viani F, Gonvers JJ, Dufour JF, Reichen J, et al. Interferon and amantadine in naive chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2002; 35 (2): 447-54.
- ¹¹² Baisini O, Pigozzi MG, Benini F, Stellini R, Reggiani A, Quattrocchi D, et al. A randomised, open label, controlled trial on the effect of interferon plus amantadine compared with interferon alone for treatment of chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. 2003; 26 (3): 167-73.
- ¹¹³ Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*. 2004; 40 (1): 147-54.

- ¹¹⁴ Cammà C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43 (1): 64-71.
- ¹¹⁵ Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128 (3): 636-41.
- ¹¹⁶ Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997; 349 (9055): 825-32.
- ¹¹⁷ Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17 (8): 1031-7.
- ¹¹⁸ Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2002; 9 (3): 235-41.
- ¹¹⁹ Dev A, Patel K, Conrad A, Blatt LM, McHutchison JG. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (6): 797-801.
- ¹²⁰ Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavier JP, Paulotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impacto of somking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52 (1): 126-9.
- ¹²¹ Balfour L, Cooper C, Kowal J, Tasca GA, Silverman A, Kane M, Garber G. Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among Canadians living with hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20 (2): 81-6.
- ¹²² Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. A daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 134 (2): 432-9.
- ¹²³ Ishida JH, Peters MG, Jin C, Lourie K, Tan V, Bacchetti P, Terrault NA. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (1): 69-75.
- ¹²⁴ Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5): 487-97.
- ¹²⁵ Ahern M, Imperial J, Lam S. Impact of a designated hepatology nurse on the clinical course and quality of life of patients treated with rebetron therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Nurs*. 2004; 27 (4): 149-55.
- ¹²⁶ Hézode C. CUPIC: French Early Access Program - Compassionate use of protease inhibitors in viral C cirrhosis. *J Hepatol*. 2012.
- ¹²⁷ Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol*. 2005; 42: 266-74.
- ¹²⁸ Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. PEGASYS study NR 16071 Investigator Group. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1724-32.
- ¹²⁹ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364 (25): 2417-28.
- ¹³⁰ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364 (13): 1207-17.

-
- ¹³¹ Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54 (4): 1433-44.
- ¹³² Poordad F, McCone JJr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1195-206.
- ¹³³ Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364 (25): 2405-16.
- ¹³⁴ Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2004; 3 (1): 5-10.
- ¹³⁵ Dietrich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (11): 2491-9.
- ¹³⁶ Pockros P, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004; 40 (6): 1450-8.
- ¹³⁷ Sulkowski M, Roberts S, Afdhal NH, Andreone P, Diago M, Pol S, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: No impact on sustained virologic response in Phase 3 studies. (Conference abstract). *J Hepatol*. 2012; 56 (Suppl 2): S459-S60.
- ¹³⁸ Lawitz E, Zeuzem S, Nyberg LM, Nelson DR, Rossaro L, Balart LA, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (p/rbv) in treatment-naïve chronic HCV genotype 1 patients with compensated cirrhosis: sustained virologic response (SVR) and safety subanalyses from the Anemia Management Study. (Conference abstract). *Hepatology*. 2012; 56 (Suppl S1): 216A.
- ¹³⁹ Curry MP, Afdhal NH. Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005; 9 (3): 439-51.
- ¹⁴⁰ Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 (9): 917-29.
- ¹⁴¹ Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JT, Manatunga AK, Penn S, Goodkin RE, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001; 344 (13): 961-6.
- ¹⁴² Dalgard O, Bjøro K, Hellum K, Myrvang B, Bjøro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med*. 2002; 251 (5): 400-6.
- ¹⁴³ Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003; 124 (6): 1711-9.
- ¹⁴⁴ Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 365 (1): 1014-24.

-
- ¹⁴⁵ Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (Suppl 1): S65-S73.
- ¹⁴⁶ Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 922-38.
- ¹⁴⁷ Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42 (5): 1208-36.

DIFUSIÓN

Este documento se encuentra disponible en la página web del Servicio Gallego de Salud, en el apartado de publicaciones de la organización.

La guía se complementa con un apartado de información para pacientes, que incluimos en Anexos. Se incluye así mismo un modelo de formulario de consentimiento informado.

ANEXOS

REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE

CITA	Fecha en que la revisión fue evaluada como actualizada / Fecha de modificación más reciente	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
<p>Kurinchi Selvan Gurusamy, Bujar Osmani, Elias Xirouchakis, Andrew K Burroughs, Brian R Davidson. Tratamiento antiviral para la infección del injerto hepático recurrente por el virus de la hepatitis C (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD006803. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>14 de febrero de 2013</p>	<p>1. Considerando la ausencia de beneficios clínicos y de efectos adversos frecuentes, actualmente no existen pruebas para recomendar el tratamiento antiviral para la infección del injerto hepático recurrente con HCV (virus de la hepatitis C).</p> <p>2. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios adicionales con metodología adecuada y duración adecuada del seguimiento.</p>
<p>Gurusamy K, Tsochatzis E, Davidson B, Burroughs A. Tratamiento antiviral para la hepatitis C crónica en pacientes sometidos a un trasplante hepático. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD006573. DOI: 10.1002/14651858.CD006573</p>	<p>14 de febrero de 2013</p>	<p>Actualmente no hay pruebas a partir de las cuales recomendar el tratamiento antiviral profiláctico para prevenir la recurrencia de la infección por HCV en el trasplante hepático primario o en el nuevo trasplante. Se necesitan ensayos clínicos con asignación aleatoria adicionales con metodología adecuada y duración adecuada del seguimiento.</p>
<p>Koretz R, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy K, Davidson B, Burroughs A. Interferón para pacientes con hepatitis C crónica que recaen o no responden al interferón. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 1. Art. No.: CD003617. DOI: 10.1002/14651858.CD003617</p>	<p>16 de agosto de 2012.</p>	<p>Los datos clínicos estaban limitados a los pacientes con pruebas histológicas de fibrosis grave que se trataron nuevamente con peg-IFN. En este escenario, el nuevo tratamiento con interferón no pareció proporcionar beneficios clínicamente significativos y, cuando se consideraron solo los ensayos con bajo riesgo de sesgo, el nuevo tratamiento por varios años puede haber aumentado la mortalidad por todas las causas. Dicho tratamiento también produce efectos adversos. Por otro lado, el tratamiento logró una mejoría en algunos resultados alternativos, específicamente, las respuestas virales y las pruebas histológicas sostenidas de la inflamación. El nuevo tratamiento con monoterapia con interferón no puede recomendarse para estos pacientes. No hay datos clínicos disponibles para los pacientes con fibrosis menos grave. La respuesta viral sostenida no puede usarse como un marcador alternativo para el tratamiento de</p>

		la hepatitis C en este contexto clínico, con tasas de respuesta virales sostenidas bajas, y necesita ser validado en otros contextos en que se informen tasas de respuesta virales sostenidas mayores.
Abdul-Quader A, Feelemyer J, Stein E, Modi S, Briceno A, Semaan S, Horvath T, Kennedy G, Des Jarlais D. Intervenciones estructurales de aumento al acceso a agujas/jeringas para la prevención del VIH y la hepatitis C en pacientes que se inyectan drogas: una revisión sistemática Cochrane. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 10. Art. No.: CD010165. DOI: 10.1002/14651858.CD010165	No disponible	Los resultados de esta revisión apoyan los PAJ (programas de acceso a agujas-jeringas) a gran escala como una intervención a nivel estructural para reducir las infecciones por VIH y VHC a nivel de la población. Debido al efecto devastador de las epidemias por VIH y VHC, la financiación y el perfeccionamiento junto con la ejecución de PAJ en lugares con prevalencia alta de infección por VIH y VHC es importante como parte de una estrategia integral para la prevención y el control de las infecciones por VIH y VHC. Los PAJ “pilotos” a pequeña escala no deben considerarse programas efectivos de prevención de la infección por VIH. Los responsables de tomar decisiones de salud pública deben apoyar la financiación y la ejecución de PAJ dentro de una estrategia integral para la prevención y el tratamiento de los trastornos de abuso de sustancias y las enfermedades hematógenas infecciosas.
Katz L, Goldvaser H, Gafter-Gvili A, Tur-Kaspa R. Tratamiento con peginterferón más ribavirina extendido durante 72 semanas versus tratamiento con peginterferón más ribavirina estándar durante 48 semanas para adultos con infección por el genotipo 1 de la hepatitis C crónica y respuesta lenta al tratamiento. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 9. Art. No.: CD008516. DOI: 10.1002/14651858.CD008516	16 de enero de 2012	Esta revisión demuestra una mayor proporción de respuesta virológica sostenida después de la extensión del tratamiento de 48 semanas a 72 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC en los que el ARN del VHC aún fue detectable aunque disminuyó en ≥ 2 log después de 12 semanas y se volvió negativo después de 24 semanas de tratamiento, y en los pacientes con ARN del VHC detectable después de cuatro semanas de tratamiento con peginterferón más RBV. Los efectos observados de la intervención pueden ser causados tanto por errores sistemáticos (sesgo) como por errores aleatorios (intervención del azar). No se informó sobre la mortalidad y el informe de los resultados clínicos y los eventos adversos fue insuficiente. Se necesitan más datos para recomendar o rechazar la política de extender el período de tratamiento para los pacientes con respuesta lenta.
Koretz R, Avenell A, Lipman T. Apoyo nutricional para las enfermedades hepáticas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 5. Art. No.: CD008344. DOI: 10.1002/14651858.CD008344	12 de enero de 2012	Los datos no justifican de forma convincente el uso habitual de nutrición parenteral, nutrición enteral o suplementos nutritivos orales en los pacientes con enfermedades hepáticas. El hecho de que todos estos ensayos, menos uno, tuvieran un riesgo alto de sesgo incluso pone en duda los pocos efectos beneficiosos que se demostraron. Se necesitan datos de ensayos aleatorios bien diseñados y realizados que incluyan un grupo control sin tratar antes de poder realizar recomendaciones. Los ensayos futuros deben tener poder estadístico suficiente para observar diferencias pequeñas pero clínicamente

		importantes.
Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Suplementos de antioxidantes para las enfermedades hepáticas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 3. Art. No.: CD007749. DOI: 10.1002/14651858.CD007749	1 de febrero de 2011	No se encontraron pruebas para apoyar o refutar el uso de suplementos de antioxidantes en pacientes con enfermedades hepáticas. Los suplementos de antioxidantes pueden aumentar la actividad de las enzimas hepáticas.
Alfonso Iorio, Emanuela Marchesini, Tahany Awad, Lise Lotte Gluud. Tratamiento antivírico para la hepatitis C crónica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD004888. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	24 de mayo de 2009	El peginterferón más RBV podría considerarse como un tratamiento para los pacientes con hepatitis C crónica y VIH estable que no recibieron tratamiento para la hepatitis C, ya que esta intervención depuraría de la sangre el ARN-VHC. Las pruebas a favor provienen principalmente del análisis de este resultado indirecto no validado que se evaluó en comparaciones con otros tratamientos antivíricos. No existen pruebas de tratamientos de pacientes con recidivas o que no respondieron al tratamiento anterior. Se debe realizar una cuidadosa monitorización de los eventos adversos.
Chen W, Liu J, Gluud C. Ácidos biliares para la hepatitis viral (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	22 de agosto de 2007	Los ácidos biliares condujeron a una mejoría significativa en las actividades de la transaminasa sérica en la hepatitis B y C pero no demostraron efectos sobre la desaparición del virus. Existen pruebas insuficientes para apoyar o refutar los efectos sobre las medidas de resultado a largo plazo que incluyen el carcinoma hepatocelular, la descompensación hepática y la mortalidad relacionada con el hígado. Se necesitan ensayos aleatorios con calidad metodológica alta antes de que se considere el uso clínico.
Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Cardo mariano para la hepatopatía alcohólica y/o la hepatitis viral B o C (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	14 de julio de 2007	Estos resultados cuestionan los efectos beneficiosos del cardo mariano en los pacientes con hepatopatía alcohólica y/o con hepatitis viral B o C, y destacan la ausencia de pruebas de alta calidad para apoyar esta intervención. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios del cardo mariano versus placebo, adecuadamente realizados e informados.
Bosch-Capblanch X, Abba K, Pictor M, Garner P. Contratos entre pacientes y profesionales de la salud para mejorar la adherencia al	21 de febrero de 2007	Existen pruebas limitadas de que los contratos pueden contribuir potencialmente a mejorar la adherencia, pero no existen pruebas suficientes de estudios amplios, de buena calidad, para recomendar el uso rutinario de los contratos a fin de mejorar la adherencia al tratamiento o a los regímenes de salud

<p>tratamiento y a las actividades de prevención y promoción de la salud por parte de los pacientes (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>		<p>preventivos.</p>
<p>Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. Bicyclol para el tratamiento de la hepatitis C crónica (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>09 de noviembre de 2006</p>	<p>Solo un ensayo clínico aleatorio estudió el bicyclol* en pacientes con hepatitis C crónica. Este ensayo pequeño y a corto plazo no halló pruebas para apoyar o rechazar su uso. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios amplios, a doble ciego, con seguimiento a largo plazo para examinar los posibles beneficios y efectos nocivos asociados con el bicyclol. El uso del bicyclol solo puede recomendarse en ensayos aleatorios.</p> <p>* El bicyclol es un fármaco sintético nuevo contra la hepatitis, usado en China para el tratamiento de la hepatitis C crónica.</p>
<p>McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Cesárea versus parto vaginal para la prevención de la transmisión materno infantil del virus de la hepatitis C (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>28 de julio de 2006</p>	<p>Actualmente, no hay pruebas provenientes de ECA sobre las cuales basar recomendaciones de prácticas con respecto a la cesárea programada versus parto vaginal para prevenir la transmisión materno infantil del virus de la hepatitis C. A falta de datos de ensayos, las pruebas para informar a mujeres y cuidadores se obtienen solo de los estudios observacionales que están sujetos a sesgos. Se necesita una revisión sistemática de estos estudios. Es necesario determinar si las mujeres y los profesionales de la salud apoyarían un ensayo controlado aleatorio pragmático amplio para aportar pruebas con respecto a los riesgos y beneficios de la cesárea electiva programada versus parto vaginal programado para mujeres con infección por VHC.</p>
<p>Brok J, Gluud LL, Gluud C. Monoterapia con ribavirina para la hepatitis C crónica (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>23 de agosto de 2005</p>	<p>Se encontró que la RBV versus placebo/ninguna intervención no tuvo efectos beneficiosos significativos sobre la respuesta virológica y la morbilidad hepática, pero puede mejorar la respuesta bioquímica e histológica transitoriamente. La RBV aumentó el riesgo de anemia. Por consiguiente, no se puede recomendar la monoterapia con RBV para los pacientes con hepatitis C crónica fuera de los ensayos aleatorios.</p>

<p>Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirina más interferón versus interferón solo para la hepatitis C crónica (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>25 de mayo de 2005</p>	<p>En comparación con el interferón solo, la combinación de RBV más interferón es más eficaz para eliminar el virus de la hepatitis C y mejorar la histología hepática. Esto puede dar como resultado una menor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el tratamiento combinado aumentó significativamente el riesgo de numerosos eventos adversos.</p>
<p>Brok J, Mellerup MT, Krogsgaard K, Gluud C. Glucocorticosteroides para la hepatitis viral C (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>18 de febrero de 2004</p>	<p>No hay pruebas suficientes para confirmar o descartar los efectos beneficiosos o perjudiciales de los glucocorticosteroides en la hepatitis C crónica con o sin trastornos autoinmunes. Esta revisión no puede descartar los posibles efectos adversos graves de los glucocorticosteroides. Por lo tanto, esta revisión no puede establecer si el tratamiento con glucocorticosteroides puede ser administrado sin peligro en el caso de las indicaciones que requieren glucocorticosteroides sin descartar la presencia de hepatitis viral C. El efecto de los glucocorticosteroides en la hepatitis C aguda no se ha examinado en ensayos aleatorios.</p>
<p>Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Hierbas medicinales para la infección por virus de la hepatitis C (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>14 de noviembre de 2002</p>	<p>No existen pruebas sólidas sobre la eficacia de cualquier hierba medicinal para el tratamiento de la infección por VHC. No se deben utilizar hierbas medicinales para la infección por VHC fuera de ensayos clínicos aleatorios.</p>
<p>Myers RP, Poynard T. Interferón para pacientes con hepatitis C crónica que no responden al interferón y para pacientes que presentan recaída (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).</p>	<p>18 de agosto de 2002</p>	<p>El retratamiento con interferón causa eliminación virológica sostenida en una minoría de pacientes con hepatitis C crónica sin respuesta o con recaída después de la monoterapia con interferón. El tratamiento de 48 semanas es superior al de 24 semanas, pero las dosis mayores de tres MU tres veces por semana no son más eficaces. No hay datos acerca del efecto sobre los resultados clínicos.</p>
<p>Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T.</p>	<p>22 de febrero de</p>	<p>El interferón resulta efectivo para eliminar el virus y mejorar la bioquímica e histología hepáticas en los pacientes con hepatitis C crónica sin tratamiento</p>

<p>Interferón para pacientes con hepatitis C crónica sin tratamiento previo con interferón (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.</p>	<p>2002</p>	<p>previo con interferón. Las dosis más altas y las duraciones prolongadas son más efectivas, pero están asociadas con eventos adversos más frecuentes. El interferón se asocia a beneficios similares en los pacientes con cirrosis, pero la eficacia en los pacientes con niveles normales de aminotransferasas no está comprobada.</p>
<p>Gluud LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirina con o sin interferón alfa para la hepatitis C crónica (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.</p>	<p>Se retiró por ser sustituida por otras ya citadas</p>	
<p>Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T. Interferón para la hepatitis C aguda (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.</p>	<p>4 de diciembre de 2001</p>	<p>El interferón alfa es efectivo para mejorar los resultados bioquímicos y alcanzar aclaramiento virológico permanente en los pacientes con hepatitis C aguda adquirida por transfusión. El efecto sobre los resultados clínicos a largo plazo no pudo ser evaluado debido a limitaciones en los datos actuales.</p>

CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Genotipo 1 (y 4)

SEMANAS	0	2	4	12	24	48	72
Clínica							
Hematología							
Bioquímica							
F. Tiroidea (TSH, T ₄ libre)							
ARN-VHC							

Genotipo 2 y 3

SEMANAS	0	2	4	12	24	48
Clínica						
Hematología						
Bioquímica						
F. Tiroidea (TSH, T ₄ libre)						
ARN-VHC						

Pacientes no respondedores o recaedores

Controles clínicos y analíticos cada 6-12 meses

Pacientes con cirrosis

Controles clínicos, analíticos y ecográficos al menos cada 6 meses o más frecuentemente dependiendo de la situación clínica del paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO^h

A los efectos de las leyes se entiende por consentimiento informado la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecte a su salud.

Queda establecido también en las leyes que el consentimiento debe ser, por regla general, verbal y se prestará por escrito en los casos de intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores, y, en general, en la aplicación de procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente.

Todo paciente tiene derecho a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles. Así mismo tiene derecho a negarse al tratamiento, excepto en los casos que determina la ley. La negativa al tratamiento debe constar por escrito.

Dadas las repercusiones negativas de los tratamientos de la hepatitis C, se recomienda la firma de un documento de consentimiento por parte del paciente que va a recibir dicho tratamiento.

Debe quedar constancia por escrito de la negativa del paciente a recibir el tratamiento.

El titular del derecho a la información es el paciente. Serán informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida en que el paciente lo permita de forma expresa o tácita.

Cuando el paciente esté circunstancialmente incapacitado para tomar decisiones, por criterio del médico responsable de la asistencia, el derecho corresponderá a sus familiares y en su defecto a las personas vinculadas de hecho a él.

Cuando el paciente sea un incapacitado legal el derecho corresponde a su representante legal. Cuando por criterio del médico responsable el incapacitado reúna suficientes condiciones de madurez se le facilitará la información de acuerdo a su capacidad.

En pacientes menores de edad que no son capaces de comprender el alcance de la intervención el consentimiento lo dará el representante legal después de oír la opinión del menor si tiene doce años cumplidos.

Cuando se trata de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con dieciséis años cumplidos no cabe prestar el consentimiento por sustitución.

En cuanto a la información proporcionada al paciente la legislación establece que ésta debe ser objetiva, específica y ajustada al procedimiento, evitando los aspectos alarmistas que puedan incidir de forma negativa en el paciente.

La información debe incluir, al menos los siguientes aspectos:

^h El presente apartado se elabora en base a la siguiente legislación:

Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes (DOG núm. 111 de 8 de junio de 2001), modificada por la ley 3/2005, del 7 de marzo (DOG núm. 55 de 21 de marzo de 2005).

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE núm. 274 de 15 de noviembre de 2002).

- identificación y descripción del procedimiento
- objetivo de éste
- beneficios que se esperan conseguir
- alternativas razonables al procedimiento
- consecuencias previsibles de su realización
- consecuencias de no realización del procedimiento
- riesgos frecuentes
- riesgos poco frecuentes, cuando sean de especial gravedad y estén asociados al procedimiento de acuerdo con el estado de la ciencia
- riesgos personalizados de acuerdo con la situación clínica del paciente
- contraindicaciones

El formulario de consentimiento informado, además de la información citada, debe contener los siguientes datos mínimos:

- identificación del centro
- identificación del procedimiento
- identificación del paciente, representante legal, familiar o allegado que presta el consentimiento
- identificación del médico que informa
- consentimiento del paciente o del familiar, allegado o representante legal que autoriza
- declaración del paciente de que conoce que el consentimiento puede ser revocado en cualquier momento sin expresión de la causa de la revocación
- lugar y fecha
- firmas del médico, paciente, familiar, representante legal o persona a él allegada.

En el documento de consentimiento informado debe quedar constancia de que el paciente o la persona destinataria de la información recibe una copia de dicho documento y de que comprende de forma adecuada la información.



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Usted padece una infección por el virus de la hepatitis C. Aunque no todos los pacientes con esta enfermedad son candidatos a recibir tratamiento, usted reúne las características consideradas por la comunidad científica para recibirlo. La finalidad del tratamiento es disminuir la cantidad de virus en la sangre y detener la progresión de la enfermedad para prevenir las complicaciones de la infección, principalmente el desarrollo de cirrosis hepática y carcinoma. El tratamiento actual se basa en la combinación de dos o tres medicamentos, según el caso: el peginterferón alfa y la ribavirina y los inhibidores de la proteasa (telaprevir y boceprevir). El primero de ellos se administra mediante inyección subcutánea una vez por semana, los otros por vía oral todos los días. La duración del tratamiento va a depender del tipo de virus pero se sitúa entre 6 meses y un año. La eficacia del tratamiento también está condicionada por el tipo de virus, además de una serie de características personales (obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis), factores genéticos y estadio de fibrosis. En algunos pacientes el tratamiento puede no surtir efecto aunque se cumpla estrictamente el mismo.

En el momento actual no contamos con opciones terapéuticas diferentes a este tratamiento combinado.

El tratamiento con estos medicamentos puede provocar unos efectos indeseables. En ocasiones producen síntomas parecidos a los de la gripe (fiebre, escalofríos etc.). En otros pacientes se producen alteraciones sanguíneas como anemia. Es importante la realización de todos los análisis que pautan los especialistas para poder controlar estos efectos ya que si son muy importantes puede llegar a tener que suspenderse el tratamiento.

A algunos pacientes el tratamiento puede llegar a producirles pérdida de concentración, irritabilidad, labilidad emocional y depresión que pueden ser tratadas. También se pueden producir alteraciones de las hormonas tiroideas. En caso de que se produzca hipotiroidismo este puede ser tratado.

La aparición de problemas en la piel también es una complicación frecuente de este tratamiento.

El tratamiento no puede administrarse a aquellos pacientes que han presentado alergia a alguno de los medicamentos utilizados. Tampoco se puede administrar en casos de enfermedad cardíaca grave, insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada, casos de enfermedad psiquiátrica grave o depresión mayor incontrolada, o casos de enfermedad tiroidea o insuficiencia renal. El tratamiento no debe administrarse durante el embarazo. Es importante que comunique a su médico si usted se encuentra en alguna de estas situaciones.

En ausencia de tratamiento, alrededor del 15% de los pacientes van a desarrollar una cirrosis hepática en un plazo medio de 20 años. Un 5% van a padecer un cáncer de hígado.

Riesgos personalizados:

D./Da., mayor de edad, con D.N.I. nº, con domicilio en calle nº..... y teléfono.....

MANIFIESTO:

Que he sido informado por el médico D. del Hospital con fecha de/...../..... acerca del tratamiento de la hepatitis C, de los beneficios y efectos secundarios derivados del mismo así como de los riesgos en caso de no someterme a dicho tratamiento.

Declaro que comprendí adecuadamente toda la información que se me proporcionó y tuve y tengo la oportunidad de proponer y resolver mis dudas y de obtener toda la información complementaria que creo necesaria. Por ello me considero en condiciones de sopesar debidamente tanto los posibles riesgos como la utilidad y beneficios que pueda obtener y por tanto

CONSIENTO:

A los facultativos del Servicio de a que me administren el tratamiento mencionado. Soy conocedor de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarme las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme un daño.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento sin justificación ninguna.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión: persona que autoriza (familiar o tutor legal) D./Dña. D.N.I. en calidad de
--

Firmo dos ejemplares (de los que recibo una copia) en: el de de

Firma del paciente Firma del representante legal Firma del facultativo

El día decidí REVOCAR el consentimiento para la realización del tratamiento referido en este documento.

Firma del paciente (o persona autorizada) Firma del testigo Firma del facultativo

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

La hepatitis C: ¿qué es?

Las hepatitis son inflamaciones producidas en el hígado por diferentes causas. Una de ellas es la infección por un virus. Los virus que afectan al hígado son de distintos tipos y generalmente se denominan con letras. El virus de la hepatitis C es uno de ellos.

Este virus puede afectar al hígado de forma aguda o crónica. La infección aguda no siempre se manifiesta, muchas veces pasa desapercibida hasta que se detecta la afectación crónica da glándula, en un análisis de rutina. La hepatitis C aguda puede curarse de forma espontánea o con tratamiento.

En el 20% de los pacientes con hepatitis C crónica no se va a dañar el hígado por lo que no tendrán ningún tipo de repercusión sobre su salud. El 10-20% de los pacientes con hepatitis crónica van a desarrollar una cirrosis hepática y un 5% van a llegar a padecer un cáncer de hígado.

En España se cree que puede haber entre 500.000 y 800.000 afectados por esta enfermedad.

En el momento actual no existe vacuna contra la hepatitis C.

¿Cómo se transmite?

La infección puede transmitirse por diferentes vías. La mayor parte de las veces la transmisión es a través de la sangre. Por ello una gran proporción de casos se dan en usuarios de drogas por vía intravenosa. Otros casos se produjeron por transfusiones de sangre realizadas hace años, cuando por desconocimiento de su existencia no se determinaba su afectación en la sangre de los donantes. Este hecho pudo ocurrir también en casos de trasplante de órganos. Los tatuajes y *piercings* también pueden ser una posible causa de transmisión de la enfermedad.

El riesgo de contagio por vía sexual es muy bajo en caso de relaciones monógamas estables.

Las personas con parejas múltiples o que practican sexo anal tienen una mayor probabilidad de contagio de la enfermedad.

En sexo oral hay riesgo de contagio en caso de lesiones.

Las posibilidades de transmisión de madre a hijo en el embarazo y/o parto es también bastante baja, de alrededor del 5%. No se ha demostrado transmisión por la lactancia materna pero se recomienda suspender ésta en casos de grietas que sangran en el pezón.

El riesgo de transmisión dentro de la familia es muy bajo pero debe tenerse cuidado de no compartir maquinillas de afeitar, cepillos dentales o cortaúñas de una persona infectada. No es necesario tener un cuidado especial con los platos, los vasos o ropa del paciente, salvo si están manchadas con sangre.

¿Cómo se previene la transmisión?

En caso de drogodependencia no se deben compartir jamás jeringuillas.

La práctica de sexo con protección puede prevenir las infecciones de transmisión sexual, las hepatitis A, B y C y el VIH.

Para la protección se utilizan condones, mejor los de látex, por que los de piel natural tienen unos poros que pueden permitir el paso de virus. Si existiese alergia al látex la opción son los de

poliuretano. También existen condones femeninos que son fundas de poliuretano que se colocan en la vagina.

Los condones deben utilizarse correctamente, ya que sino no cumplen su papel de protección. Para ello se debe de presionar la punta mientras se desenrolla para que quede una bolsa de aire para el semen. Al retirarlo se debe sujetar la base del condón para evitar pérdidas de semen. Posteriormente se debe atar el condón para evitar derrames y desecharlo en el lugar adecuado. Son de un solo uso.

También se deben utilizar condones para practicar sexo oral en hombres. Para practicar sexo oral en mujeres se utilizarán láminas dentales de látex o papel transparente de cocina.

Para sexo manual, para prevenir la transmisión a través de heridas en la piel se pueden utilizar guantes o dedos de látex o nitrilo. Se recomienda cubrir los cortes o heridas con tiritas impermeables.

Los lubricantes que se utilicen con los condones o barreras de látex deben ser a base de agua ya que los que contienen aceites o vaselina, pueden dañar el látex y romperlo.

Los condones lubricados que contengan nonoxinol 9, no deben utilizarse ya que causan irritación y lesiones en las membranas mucosas.

Para disminuir el riesgo de contagio del VHC durante el sexo oral o los besos profundos, debe practicarse una higiene bucal adecuada. Se desaconseja cepillarse los dientes o usar hilo dental justo antes o después del sexo oral o los besos profundos, ya que esto puede hacer sangrar las encías y provocar pequeñas abrasiones.

Cuando la relación es estable y monógama no es necesario cambiar las prácticas sexuales, aunque los dos miembros de la pareja deben discutir las opciones disponibles para protegerse si uno de ellos está preocupado por el tema de la transmisión. Se recomienda la utilización de métodos de barrera durante el periodo menstrual.

Las personas que han tenido contacto de riesgo deben acudir al médico para descartar la infección.

Posibilidades de tratamiento. Efectos secundarios del mismo. Contraindicaciones.

Los tratamientos para esta enfermedad están mejorando continuamente. En el momento actual se emplean, según el caso el interferón y la ribavirina y los nuevos inhibidores de la proteasa (telaprevir y boceprevir). Su eficacia va a depender del tipo de virus y de otros factores como la raza, edad, consumo de alcohol, presencia de obesidad, etc. Es muy importante para conseguir un buen efecto del tratamiento el que éste se cumpla adecuadamente.

Otros tratamientos alternativos no han demostrado ser eficaces.

La finalidad del tratamiento es disminuir la cantidad de virus en la sangre y detener la progresión de la enfermedad. En algunos pacientes el tratamiento puede no surtir efecto aunque se cumpla estrictamente el mismo.

La duración del tratamiento depende del tipo de virus pero se sitúa entre seis meses y un año.

El tratamiento con estos medicamentos puede provocar unos efectos indeseables. En ocasiones producen síntomas parecidos a los de la gripe (fiebre, escalofríos, etc.). En otros pacientes se producen alteraciones sanguíneas como anemia. Es importante la realización de todos los análisis que pautan los especialistas para poder controlar estos efectos ya que si son muy importantes puede llegar a tener que suspenderse el tratamiento.

A algunos pacientes el tratamiento puede llegar a producirles pérdida de concentración, irritabilidad, labilidad emocional y depresión que pueden ser tratadas. También se pueden producir alteraciones de las hormonas tiroideas. En caso de que se produzca hipotiroidismo este puede ser tratado.

La aparición de problemas en la piel también es una complicación frecuente de este tratamiento.

El tratamiento no puede administrarse a aquellos pacientes que han presentado alergia a alguno de los medicamentos utilizados. Tampoco se puede administrar en casos de enfermedad cardíaca grave, insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada, casos de enfermedad psiquiátrica grave o depresión mayor incontrolada, o casos de enfermedad tiroidea o insuficiencia renal.

El tratamiento no debe administrarse durante el embarazo ni en recién nacidos o niños menores de tres años.

Evolución de la enfermedad sin tratamiento.

No se ha demostrado que los afectados por esta enfermedad tengan un mayor riesgo de mortalidad general pero sí tienen un mayor riesgo de morir por enfermedades del hígado.

Un 15% de los pacientes con hepatitis crónica C que no reciben tratamiento van a desarrollar una cirrosis hepática a los 20 años de infectarse. La cirrosis puede evolucionar a un cáncer de hígado.

Si uno tiene más de 40 años en el momento de la infección la evolución es peor que si la enfermedad se contrae a menor edad. Los hombres también tienen una peor evolución de su enfermedad que las mujeres.

Los pacientes que además de hepatitis C están infectados por el VIH tienen peor pronóstico.

Medidas especiales en otros hábitos de vida.

Si usted es obeso es importante que reduzca su peso a través de medidas dietéticas. Su capacidad de realizar ejercicio físico puede estar alterada por efecto del tratamiento.

No consuma alcohol, éste va a agravar los daños producidos por la enfermedad en su hígado. Reduzca o elimine su consumo de tabaco pues se acelera la progresión de su enfermedad.

Para cualquier consulta la mejor fuente de información es su médico. Él conoce su situación concreta y le aconsejará.

No dude en preguntar.



Servicio Gallego
de Salud



Asistencia Sanitaria

Guías

22

D