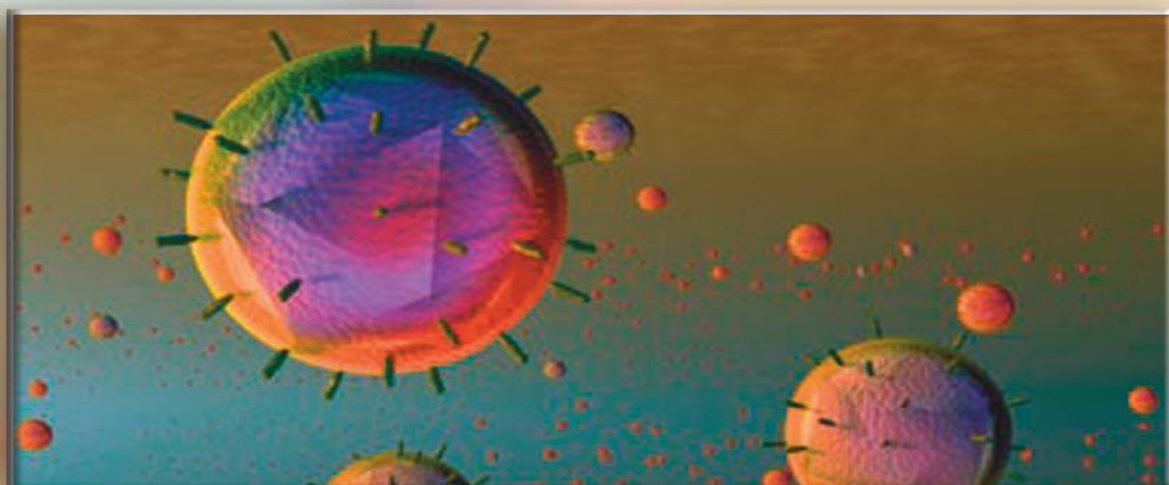


Guía de práctica clínica

Hepatitis C

Actualización 2013



XUNTA DE GALICIA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA HEPATITE C

XUNTA DE GALICIA
Consellería de Sanidade
Santiago de Compostela, 2014

FICHA TÉCNICA

Edita:

Xunta de Galicia

Consellería de Sanidade

Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde

Autores da actualización (por orde alfabética):

Abraira García, Luisa. Médico especialista en Medicina Preventiva. Servizo de Medicina Preventiva. Hospital Comarcal de Monforte. Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Lugo, Cervo e Monforte de Lemos.

Casás Martínez, Antonia. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Servizo de Farmacia. Hospital Arquitecto Marcide. Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Ferrol.

García Sierra, Alberto. Médico de atención primaria. Centro de saúde A Milagrosa. Lugo. Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Lugo, Cervo e Monforte de Lemos.

Guillán Pavón, Begoña. Médico especialista en Medicina Preventiva. Subdirectora Médica. Hospital da Barbanza. Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.

Jorge Sánchez, Ramón José. Médico especialista en Medicina Interna. Director de Procesos Médicos. Hospital Arquitecto Marcide. Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Ferrol.

Coordinación:

Lanza Gándara, M.^a Mercedes. Subdirectora xeral de Planificación e Programación Asistencial. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde.

Ventosa Rial, José Javier. Xefe do Servizo de Procesos e Programas Asistenciais. Subdirección Xeral de Planificación e Programación Asistencial. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde.

García Caeiro, Ángela L. Servizo de Procesos e Programas Asistenciais. Subdirección Xeral de Planificación e Programación Asistencial. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde.

Esta guía foi financiada pola Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia e o Servizo Galego de Saúde sen ningún tipo de financiamento externo para a súa realización.

Todos os membros do grupo de traballo declararon ausencia de conflito de intereses.

PRESENTACIÓN

A infección polo virus da hepatitis C é un problema sanitario a nivel mundial. En España estímase que arredor do 2 % da poboación está infectada por este virus, polo que, se temos en conta as consecuencias a longo prazo da infección (hepatites crónicas, cirroses hepáticas e hepatocarcinomas), a loita contra a enfermidade debe ser un tema prioritario para os servizos sanitarios.

No ano 2009 a Consellería de Sanidade e o Servizo Galego de Saúde elaboraron, por iso, unha guía de práctica clínica, dirixida aos profesionais sanitarios, con recomendacións para o óptimo manexo dos pacientes. A dita guía incorporouse ao catálogo da Biblioteca de Guías de Práctica Clínica do Sistema Nacional de Saúde (guiasalud), e foi, no ano 2012, unha das guías máis consultadas.

No momento actual, cumprido o prazo de vixencia das guías nese catálogo, e dada a aparición de novos tratamentos para a enfermidade, facíase necesaria unha actualización dela de acordo co coñecemento científico máis actual. Esta nova versión da guía é a que agora presentamos.

A guía abarca desde a prevención ao tratamento da enfermidade, e o seu ámbito de desenvolvemento é tanto a atención primaria como a hospitalaria, co obxectivo de lograr unha atención integral e integrada ás persoas coa enfermidade e/ou ás que están en risco de padecela.

Non me queda máis que agradecer a súa colaboración a todos os membros do grupo de traballo. Sen a súa participación este non se podería levar a cabo.

Félix Rubial Bernárdez
Director xeral de Asistencia Sanitaria

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	5
ABREVIATURAS.....	9
INTRODUCCIÓN	11
A HEPATITE C: XENERALIDADES. EPIDEMIOLOXÍA	15
MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DA ENFERMIDADE	21
PREVENCIÓN DA TRANSMISIÓN.....	23
DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C	31
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	31
CRITERIOS DE DERIVACIÓN AO ESPECIALISTA	37
HEPATITE C AGUDA.....	39
HISTORIA NATURAL	39
TRATAMENTO	39
AVALIACIÓN DO GRAO DE LESIÓN HEPÁTICA	41
TRATAMENTO DA HEPATITE C.....	43
XUSTIFICACION DO TRATAMENTO	43
OBXECTIVOS DO TRATAMENTO.....	44
TRATAMENTO ÓPTIMO DA HEPATITE C	44
ESQUEMA DE TRATAMENTO: INFLUENCIA DO XENOTIPO.....	45
FACTORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO.....	47
TERAPIAS COMPLEMENTARIAS E MEDIDAS ADICIONAIS	48
TRATAMENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES	50
PROGRESIÓN DA ENFERMIDADE NON TRATADA	56
CONTRAINDICACIÓNS DO TRATAMENTO	58
EFECTOS ADVERSOS DO TRATAMENTO	59
CONTROIS DURANTE O TRATAMENTO	61
CUSTOS DO TRATAMENTO	63
BIBLIOGRAFÍA	64
DIFUSIÓN	75
ANEXOS	77
REVISIÓNS SISTEMÁTICAS DA COLABORACIÓN COCHRANE	79
CONSENTIMENTO 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 dixestiva alta

EUA: Estados Unidos de América

GPC: guía de práctica clínica

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

IFN: interferón

IMC: índice de masa corporal

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

Peg-IFN: interferón pegilado

RBV: ribavirina

RVP: resposta viral precoz

RVR: resposta viral rápida

RVS: resposta viral sostida

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VHB: virus da hepatitis B

VHC: virus da hepatitis C

VIH: virus da inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

No ano 2007, seguindo as directrices do Plan de saúde de Galicia 2006-2010, a Consellería de Sanidade da Xunta de Galicia e o Servizo Galego de Saúde publicaban unha primeira edición da Guía de práctica clínica de hepatite C.

Pasados cinco anos, e unha vez detectados cambios importantes no coñecemento científico sobre a enfermidade, especialmente no que se refire ao manexo terapéutico dos pacientes, faise necesaria unha modificación da guía.

É por iso que se publica este novo documento no que se fai unha actualización parcial da guía orixinal, modificando aquelas recomendacións sobre as que a evidencia científica recente nos achega novos datos. Non se considera necesario, con todo, a incorporación de áreas novas no documento.

O **obxectivo principal** da guía segue sendo servir de axuda á toma de decisións dos profesionais do Servizo Galego de Saúde para o manexo da enfermidade ou a súa sospeita. A guía abarca, polo tanto, todo o proceso asistencial da hepatite C, e aborda desde as medidas de detección precoz da enfermidade –establecendo a poboación que debe ser candidata a estas–, ata as directrices do tratamento dos casos confirmados. Os destinatarios da guía son, polo tanto, os profesionais de atención primaria e os especialistas en enfermidades hepáticas. Nos seus anexos a guía inclúe tamén un apartado de información para os pacientes e unha serie de recomendacións relacionadas con aspectos ético-legais.

A guía incorpora, como dicimos, a evidencia científica máis actual pero sen deixar á marxe a experiencia dos profesionais da nosa comunidade.

É preceptiva, tamén, a súa implantación na práctica asistencial, coa finalidade de conseguir un manexo homoxéneo da enfermidade en todo o ámbito de actuación do Servizo Galego de Saúde.

Para a **elaboración** e actualización da guía constituíronse grupos multidisciplinares de profesionais relacionados co tema de estudo. Nos grupos de traballo integráronse técnicos da Dirección Xeral de Saúde Pública, especialistas en medicina preventiva e saúde pública, dixestólogos-hepatólogos dos hospitais do Servizo Galego de Saúde e médicos de atención primaria. Incorpóranse ao grupo, con funcións de coordinación, persoal do servizo encargado do desenvolvemento de procesos asistenciais da actual Subdirección Xeral de Planificación e Programación Asistencial da Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. Non se incluíron no grupo de elaboración de guía representantes dos pacientes con hepatite C pero revisáronse traballos relacionados coas súas experiencias¹.

As fases de elaboración da guía inicial foron as seguintes:

- ❑ Decisión, por parte do grupo elaborador da guía, daqueles aspectos que deberían ser abordados nela.
- ❑ Busca de guías de práctica clínica sobre o tema tanto en organismos recompiladores como elaboradores de GPC, nacionais e internacionais. En primeiro lugar utilizouse a base de datos Trip^a, para a identificación de guías. Consultáronse o *National Guideline*

^a www.tripdatabase.com

Clearinghouse (NGC)^b, Gin^c e a nivel nacional a páxina web de Guíasalud^d. Revisáronse de xeito explícito as páxinas web do NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para a Excelencia Clínica do Reino Unido), do SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolexiada sobre Guías de Práctica Clínica) e do NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre guías de Nova Zelandia) dado que son organismos con ampla experiencia na elaboración deste tipo de documentos. Por último levouse a cabo unha busca de revisións sistemáticas na base de datos da Colaboración Cochrane^e e unha consulta xeral na internet. As buscas realizáronse no mes de novembro de 2007. O termo de busca foi de xeito xenérico “*hepatitis*”. Elaboración da guía coa documentación recuperada da forma descrita e baseándose noutra evidencia científica considerada polos autores.

- ❑ A guía de base utilizada foi a do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*², publicada en decembro do ano 2006. A revisión dela co Instrumento AGREE^{f,3} mostrou que a súa calidade era o suficientemente alta como para poder ser utilizada na práctica sen modificacións.
- ❑ Utilizáronse ademais as guías do ICSI (*Institute for Clinical Systems Improvements*)⁴, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)⁵, *British Columbia Medical Association*⁶, Guía Clínica da Comunidade Valenciana⁷, Consenso para o tratamento da hepatite B e C da Asociación Española para o estudo do Fígado⁸, AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*)⁹, *American Gastroenterological Association*^{10,11}, *Australian Family Physician*¹², *American Family Physician*¹³, e *Victorian Government Department of Human Services*¹⁴.

Para a actualización da guía utilizáronse principalmente as actualizacións da AASLD¹⁵, da *European Association for the Study of the Liver* (EASL)¹⁶, del SIGN¹⁷, da *Australian Family Physician*¹⁸, da *American Family Physician*¹⁹ e do *Department of Health, Victoria, Australia*²⁰ así como outra documentación considerada polos autores.

- ❑ A guía establece unha serie de recomendacións explícitas graduadas en función da calidade da evidencia científica que as apoia. Para a gradación da forza das recomendacións empregáronse os seguintes niveis:

^b www.ngc.com. O *National Guideline Clearinghouse* (NGC), Centro Nacional de Guías de EUA, é un organismo recopilador de guías de cobertura internacional e pertencente á AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*, Axencia para a investigación e a calidade en saúde).

^c <http://www.g-i-n.net/> O *Guidelines International Network* (GIN) é unha rede internacional que promove o desenvolvemento de GPC e a súa aplicación á práctica.

^d www.guiasalud.es. É un catálogo de guías realizadas en España. Con data do 16 de novembro de 2007 non había ningunha guía de hepatite incluída no catálogo. A partir de agosto de 2009 esta GPC de hepatite C, elaborada polo Servizo Galego de Saúde, é a única sobre o tema incluída no catálogo de guíasalud.

^e En anexos figura unha táboa coas revisións sistemáticas da colaboración Cochrane e as súas principais conclusións.

^f O Instrumento AGREE é unha ferramenta deseñada para axudar a produtores e usuarios de guías de práctica clínica, na avaliación da calidade metodolóxica destas. Avalía tanto a calidade da información achegada no documento como a calidade dalgúns aspectos das recomendacións. Ofrece unha valoración da validez dunha guía, é dicir, a probabilidade de que a guía logre os resultados esperados. Non valora o impacto dunha guía sobre os resultados nos pacientes. www.agreecollaboration.org

Niveis de evidencia e graos de recomendación, SIGN 50	
Niveis de evidencia	
1 ⁺⁺	Meta-análises de alta calidade, revisións sistemáticas de ensaios controlados e aleatorios (ECA) ou ECA con moi baixo risco de desviacións.
1 ⁺	Meta-análises ben realizadas, revisións sistemáticas de ECA, ou ECA con risco de desviación baixo.
1 ⁻	Meta-análises, revisións sistemáticas de ECA, ou ECA con risco de distorsión alto.
2 ⁺⁺	Revisións sistemáticas de alta calidade de estudos de cohortes ou casos-contróis. Estudos de cohortes ou casos-contróis con risco de distorsións moi baixo e alta probabilidade de que a relación sexa causal.
2 ⁺	Estudos de cohortes e casos-contróis ben realizados e con risco de distorsión baixo e probabilidade moderada de que a relación sexa causal.
2 ⁻	Estudos de cohortes e casos-contróis con risco de distorsións alto e risco significativo de que a relación non sexa causal.
3	Estudos non analíticos (por exemplo series de casos).
4	Opinión de expertos.
Forza das recomendacións	
A	Polo menos unha meta-análise, revisión sistemática de ECA, ou ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables á poboación diana, ou evidencia abonda derivada de estudos de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable á poboación diana e que demostren consistencia global nos resultados.
B	Evidencia abonda derivada de estudos de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable á poboación diana e que demostren consistencia global nos resultados. Evidencia extrapolada de estudos de nivel 1 ⁺⁺ ou 1 ⁺ .
C	Evidencia abonda derivada de estudos de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable á poboación diana e que demostren consistencia global nos resultados. Evidencia extrapolada de estudos de nivel 2 ⁺⁺ .
D	Evidencia de nivel 3 ou 4. Evidencia extrapolada de estudos de nivel 2 ⁺ .
☒	Recomendación baseada na experiencia clínica do grupo de traballo da guía.

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

Dada a evolución da evidencia científica do tema desta guía os autores consideran que as recomendacións desta deben ser **actualizadas** nun prazo non superior a **3 anos**, ou antes, en caso de detectarse evidencia científica de calidade que faga modificar as recomendacións establecidas nesta. A actualización da guía estará dispoñible en documento electrónico na páxina web do Servizo Galego de Saúde.

A HEPATITE C: XENERALIDADES. EPIDEMIOLOXÍA

A infección crónica polo virus da hepatite C (VHC) é un problema sanitario a escala mundial que afecta a máis de 170 millóns de persoas, o que representa unha prevalencia arredor do 2,5 % da poboación mundial. Máis de 53.700 mortes ao ano poden ser directamente atribuíbles ao VHC, aínda que a OMS estima que máis de 308.000 mortes ao ano son probablemente debidas ao cancro de fígado causado polo VHC, xunto a unha proporción significativa de 785.000 mortes por cirrose. En conxunto, estes datos suxiren que o VHC é responsable de aproximadamente un millón de mortes ao ano²¹.

Datos de seroprevalencia do VHC en poboación mundial mostran unha ampla variación. Asia Central e Oriental máis África do Norte e Oriente Medio estímase que teñen unha alta prevalencia (> 3,5 %); Asia meridional e sudoriental, África subsahariana, Zona Andina, Centro e Sur de América Latina, O Caribe, Oceanía, Australasia (Australia, Nova Zelandia, Nova Guinea, e as illas veciñas do Pacífico), Europa Central, Occidental, e do Leste teñen unha prevalencia moderada (1,5 % - 3,5 %), mentres que a rexión Asia Pacífico, América Latina Tropical, e América do Norte teñen unha baixa prevalencia (<1,5 %)²².

Na Unión Europea, a prevalencia de persoas infectadas con hepatite C varía entre os diferentes países que a conforman, así a prevalencia máis alta, maior do 2 %, dáse no sur de Europa (Italia, Romanía e España)²³.

En España segundo recolle Bruguera na revisión feita no ano 2006, a prevalencia de persoas anti-VHC positivas en poboación xeral atópase entre o 1 e o 2,6 % o que supoñería un número de persoas infectadas entre 480.000 e 760.000. Existen amplas diferenzas xeográficas, concentrándose a maior afectación nas comunidades máis urbanizadas (entre o 2,5 e o 2,6 % de Madrid e Cataluña respectivamente) e menor nas menos urbanizadas (1,6 % en Asturias). A distribución por idade tamén é heteroxénea e mostra unha curva con dous picos, indicativos de patróns epidemiolóxicos diferentes, que dependen do mecanismo de transmisión máis prevalente en cada grupo. Os picos correspóndense co grupo de idade entre 30 e 45 anos, cuxa infección é atribuíble ao consumo de drogas por vía parenteral, e o dos maiores de 65 anos, atribuíble á recepción de transfusións antes de 1990 ou ao uso clínico de xiringas non esterilizadas antes de 1975 que foi cando se introduciu en España o material dun só uso. As diferenzas por sexo son máis notables nas idades comprendidas entre 25 e 45 anos, onde é máis elevada a prevalencia en homes, quizá debido a que a toxicomanía intravenosa é máis frecuente neles. Estímase que a influencia da inmigración na prevalencia da hepatite C en España é potencialmente alta, e depende da procedencia da poboación inmigrada. Os estudos levados a cabo en mostras pequenas concordan cos patróns internacionais coñecidos, de forma que asiáticos (entre o 11 e o 15 %) e subsaharianos (entre o 8 e o 17 %) rexistran as cifras máis altas, mentres que as dos norteafricanos son similares ás autóctonas (1,9 %) e as dos latinoamericanos, inferiores (0,4 %)²⁴.

En Galicia datos de seroprevalencia en doadores de sangue segundo o estudo levado a cabo por Eiras et al. desde maio de 1999 a xuño de 2001, mostran que o 1,35 ‰ doadores ou o 1‰ doadores segundo se utilizase seroloxía ou técnicas de detección por ARN RT-PCR ten anticorpos fronte á hepatite C. A incidencia detectada nese período foi de 2,87 por 100.000 persoas-ano²⁵.

Os datos de incidencia da hepatite C presentan varias limitacións xa que a maioría das infeccións agudas polo VHC pasan clinicamente inadvertidas polo que non se diagnostican, e ao non existir indicadores de infección recente, non se poden diferenciar as infeccións agudas das crónicas nun paciente con anticorpos fronte ao VHC positivos.

Na Unión Europea, os casos notificados de hepatite C mostran unha tendencia crecente. Cada ano diagnóstícanse entre 27.000 e 29.000 casos novos. O número de casos novos por 100.000 habitantes aumentou no últimos dez anos desde os 4,3 casos por 100.000 habitantes en 1995 aos 6,9 casos por cada 100.000 habitantes en 2007. Esta tendencia crecente pode reflectir cambios nas prácticas de probas diagnósticas e na mellora da notificación en lugar dun aumento real de casos. Doutra banda, o número de casos notificados é unha subestimación da ocorrencia real da hepatite C debido á natureza asintomática da infección²³.

A información sobre casos incidentes notificados á Rede Nacional de Vixilancia Epidemiolóxica demostran unha redución progresiva da hepatite “non A non B” (epígrafe baixo o que se notifica a hepatite C) en España ao longo dos últimos anos, cuxa incidencia anual pasou de 6,8 por 100.000 habitantes en 1977 a 1,45 en 2011²⁶.

Segundo o estudo de Bruguera et al., onde se especula que só se declaran o 20 % dos casos de hepatites virais agudas aos servizos de vixilancia epidemiolóxica, estímase que o número anual de casos de hepatite aguda C con expresión clínica en España sería arredor de 4.600 por ano²⁴.

En **Galicia** a hepatite C foi de declaración obrigatoria dende o ano 1991 ata o 2012 cando deixa de considerarse como tal. Historicamente notificábase baixo a epígrafe “outras hepatites víricas” para distinguila das hepatites A e B. Esta epígrafe abrangueu fundamentalmente casos de hepatite C segundo o demostra un estudo dos casos notificados na provincia da Coruña no trienio 1998-2000, en que o 93 % das notificacións tiñan confirmación analítica²⁷. Os casos notificados diminuíron progresivamente dende o ano 1997 cando se produciu o pico de máxima incidencia cunha taxa de 13,5 por cen mil habitantes debido á incorporación á declaración de EDO dos centros de atención a drogodependentes²⁷ ata unha taxa de 3,03 por cen mil no ano 2011. A idade media dos casos, que en todo o período foi de 40 anos (38 en homes e 46 en mulleres) variou pouco, aínda que ten unha lixeira tendencia a aumentar co paso dos anos. A incidencia por cohorte de nacemento, oscilou entre 16 casos/10h⁵-ano nos nados entre 1965 e 1969 e 1 caso/10h⁵-ano nos nados despois de 1984. Ademais, a incidencia en homes superou a incidencia en mulleres (risco relativo de ser home > 1), pero esta diferenza é moito máis importante nas cohortes con maior incidencia, a dos nados entre 1955 e 1979. A incidencia por ano de nacemento e por sexo, é altamente suxestiva do vínculo co uso de drogas por vía parenteral²⁸.

Xeneticamente o VHC clasifícase en 9 xenotipos¹⁹. A distribución porcentual destes na poboación española infectada mostra un predominio moi acentuado do xenotipo 1, especialmente o 1b, que vén representar máis do 70 % de todos os casos²⁴.

En Galicia a distribución de xenotipos, segundo un estudo levado a cabo na área de Ferrol no ano 2002, mostra un predominio claro do xenotipo 1b nos pacientes sen factores de risco coñecidos e naqueles con historia de transfusións. No grupo de pacientes con antecedentes de UDVP a distribución de xenotipos foi máis variada, sendo os máis prevalentes o 1a e o 3a²⁹.

En canto á súa **etioloxía** sinalar que a enfermidade (tanto na súa forma aguda como crónica) está producida polo **virus da hepatite C (VHC)**, descuberto en 1989. Este axente infeccioso é un pequeno virus ARN de 9.600 nucleótidos, monocatenario e lineal, e é o único membro do xénero *Hepacivirus* na familia *Flaviviridae*³⁰.

O VHC non se reproduce por medio dun intermediario de DNA, polo que non se integra no xenoma do hóspede. Tende a circular en títulos relativamente baixos, 10³ a 10⁷ virións/ml pero ten unha taxa de replicación moi alta, 10¹² virións por día, sendo a súa semivida de 2,7 horas³⁰.

O seu xenoma está constituído por unha única cadea de RNA con polaridade positiva que contén un marco de lectura aberto único (ORF, open reading frame) que codifica unha poliproteína

precursora de 3.011 aminoácidos da que se crean as proteínas estruturais que xeran as partículas virais seguindo esta orde: core; E1 e E2 (próximas ao extremo 5') e separadas das non estruturais por un pequeno péptido de membrana, denominado p7. As non estruturais (non estrutural ou NS) localízanse na seguinte orde: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, adxacentes ao extremo 3'.

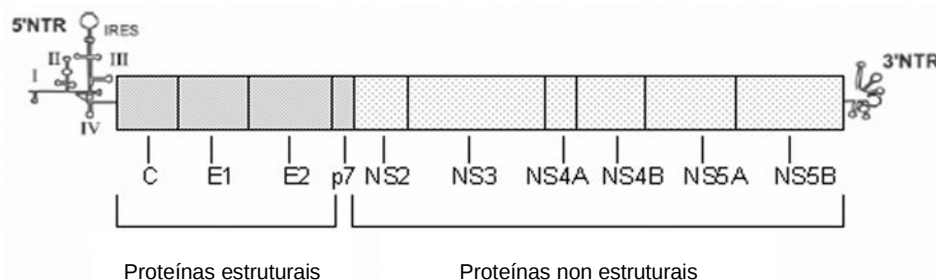
Os extremos 5' e 3' son secuencias non codificadoras (UTR, *untranslated región*) que flanquean a ORF. A UTR 5' é moi importante para o inicio da tradución das proteínas virais, xa que permite a unión do ribosoma da célula hóspede ao marco de lectura do ARN vírico na estrutura coñecida por IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*).

A UTR 3' é unha rexión do xenoma VHC que xoga un papel importante na iniciación da replicación. Ademais estímase estar relacionada coa encapsidación do ARN.

O VHC ten unha gran variabilidade xenética (alto grao de heteroxeneidade nas secuencias xenómicas e, polo tanto, das proteínas codificadas) como en todos os virus ARN, provocada especialmente polos xenes de envoltura E1 e E2, sobre todo a zona hipervariable HVR1 deste último. Isto permítelle ao virus, por unha elevada taxa de mutación, evadir as defensas inmunitarias do hóspede dirixidas contra as proteínas da cuberta vírica, o que leva consigo a ausencia de inmunidade humoral eficaz por parte do hóspede, porque aínda que se demostrou a existencia de anticorpos neutralizantes contra o VHC de breve duración, non se demostrou que a infección polo VHC confira inmunidade duradeira contra a reinfección. Polo tanto, tras a infección aguda non parece que se produza inmunidade *heteróloga* nin *homóloga*.

A gran heteroxeneidade do VHC comporta unha resposta variable ao tratamento con interferón, que exista unha ampla gama de presentacións clínicas (desde formas asintomáticas ata formas crónicas, cirrose e carcinoma hepatocelular) e, ademais, que exista un conxunto de xenomas con variantes do RNA coñecidos como *quasiespecies*.

Figura 1.- Representación esquemática do xenoma do virus da hepatitis C



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

O **período de incubación** está nun rango de tempo que vai de dúas semanas a seis meses. O máis habitual é que os niveis de ALT se eleven entre a sexta e a novena semana. Os anticorpos anti-VHC empezan a ser positivos entre dous e tres meses despois da infección^{20,31}.

O **reservorio** compóñeno os seres humanos infectados –de xeito agudo ou crónico– polo VHC^{14,31}.

En canto ás súas **manifestacións clínicas** sinalar que a maior parte –dun 60 a un 75 %– das infeccións agudas por VHC son asintomáticas. Cando aparecen síntomas e signos, estes son

inespecíficos e similares aos doutras formas de hepatites víricas pero xeralmente cun curso máis benigno e inclúen astenia, náuseas, perda de apetito, mialxias, artrálgias, debilidade e perda de peso^{14,19,31}. Entre os signos clínicos, só o 20-25 % dos casos presentan ictericia.

A **transmisión** acontece durante o estadio clínico agudo da infección do VHC e indefinidamente no estadio de portador crónico. A todos os individuos positivos ao VHC se lles debería considerar potencialmente infecciosos aínda que o risco é mínimo no individuo non-virémico (PCR negativa)²⁰.

En canto á **susceptibilidade e resistencia** á enfermidade é importante destacar que toda persoa non inmunizada é susceptible de infectarse. O grao de inmunidade que segue á infección polo VHC é incerto. Se a infección se resolve e o virus é eliminado do sangue, a persoa pode reinfectarse de novo co mesmo ou diferente xenotipo, aínda que hai certa evidencia de que a probabilidade de reinfección descende tras a primeira infección polo VHC^{14,20,31}.

A **historia natural** e o **curso clínico** da infección polo VHC son variables. En xeral, a hepatite aguda por VHC adoita pasar desapercibida, evolucionando a hepatite fulminante de xeito excepcional³². Entre o 75 e o 85 % das persoas que padecen a infección inicial contraen unha enfermidade crónica, e entre o 60 e o 70 % das que padecen a infección crónica sofren unha hepatopatía crónica; entre un 5 e un 20 % contraen cirrose e entre un 1 e un 5 % falecen por cirrose ou cancro de fígado³³.

As consecuencias que a longo prazo pode ter a infección por VHC (hepatite crónica, cirrose hepática e hepatocarcinoma), especialmente entre as persoas infectadas hai máis de 20 anos, supoñen un importante problema de saúde pública e un alto custo para o sistema sanitario³⁴. Considérase que en países desenvolvidos a hepatite C é responsable do 75 % das hepatites crónicas, do 50 % das cirroses hepáticas e do 70 % dos hepatocarcinomas³⁵.

Táboa 1. Diagnóstico principal dos receptores de transplante de fígado en España. 1984-2012.

	Total		Virus C		
	n	Porcentaxe	Positivo	Negativo	Non consta
Cirrose alcohólica	5.396	30	365	4.764	267
Cirrose 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
Cirrose por VHB	777	4,3	45	692	40
Cirrose biliar primaria	601	3,3	14	557	30
Enfermidades biliares conxénitas	634	3,5	3	512	119
Cirrose criptoxenética	12	0,1	0	12	-
Outras enfermidades metabólicas	264	1,5	3	218	43
Cirrose autoinmune	262	1,5	5	232	25
Colanxite esclerosante primaria	215	1,2	5	193	17
Outras cirroses virais ou mixtas	125	0,7	18	97	10
Outras cirrose	113	0,6	2	84	27
Amiloidose familiar	182	1	1	178	3
Hemocromatose	77	0,4	7	66	4
Enfermidade de Wilson	72	0,4	1	69	2
Tumores benignos	133	0,7	5	121	7

Budd Chiari	74	0,4	2	65	7
Cirrose biliar secundaria	72	0,4	2	62	8
Carcinoma tracto biliar	47	0,3	2	45	-
Hepatite subaguda	41	0,2	6	26	9
Outros cancros primarios	65	0,4	0	62	3
Cancros secundarios	89	0,5	1	83	5
Outras colestásicas	33	0,2	1	30	2
Carcinoma colanxiocelular	45	0,3	10	34	1
Outros cancros	13	0,1	2	7	4
Enfermedades parasitarias (hidatidose)	10	0,1	0	9	1
Outras enfermedades hepáticas	143	0,8	9	100	34
Total	17.966	100	6.542	10.395	

Fonte: Rexistro Español de Transplante Hepático. Organización Nacional de Transplantes³⁶.

TRANSMISIÓN DA ENFERMIDADE. PREVENCIÓN DA TRANSMISIÓN SECUNDARIA

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DA ENFERMIDADE

TRANSMISIÓN PARENTERAL

A vía de transmisión máis frecuente é a **vía parenteral percutánea**³⁷ e o uso de drogas por vía intravenosa é a principal forma de transmisión do VHC no momento actual no que máis do 50 % dos usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) son anti-VHC positivos. Os índices de infección por esta vía oscilan arredor do 80 % globalmente. A práctica totalidade dos pacientes UDVP infectados polo VIH terán coinfección polo VHC³⁷.

Tamén se pode transmitir a pacientes que reciben unha transfusión sanguínea ou de hemoderivados (esta vía case desapareceu tras a aparición do cribado anti-VHC en 1992, se ben aínda pode producirse de xeito excepcional durante o período ventá, antes da seroconversión en hepatite aguda C, e a probabilidade é inferior a 1 caso por cada 100.000 unidades transfundidas)³².

Outras vías de transmisión parenteral inclúen a **hemodiálise**, o **transplante de órganos** (antes de 1992), ao igual que as **tatuaxes**, a **acupuntura** e os **piercings**, se ben estes últimos están só implicados ocasionalmente.

A transmisión por **exposición ocupacional** tras picada accidental en persoal sanitario é rara. A incidencia media de seroconversión é do 1,8 % (rango: 0 %-7 %). É pouco frecuente a transmisión por exposición mucosa a sangue. Non se describiron casos de contaxio por contacto con pel non intacta^{38,39}.

O risco de transmisión dende persoal con baixos niveis de ARN viral é insignificante.

Transmisión nosocomial

A hospitalización é un factor de risco para adquirir a infección por VHC (por desinfección inadecuada do material, compartir material contaminado entre os pacientes e a práctica de procedementos invasivos)^{32,40,41}.

Este tipo de transmisión pode acontecer **de paciente a paciente** (documentado en salas de hemodiálise, hematoloxía e hepatoloxía⁴⁰), **de paciente a persoal sanitario** (en consultas odontolóxicas e traumatolóxicas) ou **do persoal sanitario ao paciente** (en casos excepcionais de cirurxía cardíaca ou de cavidades profundas, nas que non existe visión directa por parte do cirurxián). Tamén describiuse a transmisión do VHC en relación con colonoscopias, especialmente se se efectúan biopsias³².

Rutas alternativas de transmisión parenteral

Transmisión **intrafamiliar** por exposición parenteral inaparente, quizais por compartir máquina de afeitar, cepillos dentais ou cortaúñas.

TRANSMISIÓN NON PARENTERAL

Transmisión sexual

O risco de transmisión a longo prazo en relacións monógamas heterosexuais é menor do 5 %. O risco increméntase ata o dobre se o paciente mantén relacións sexuais sen protección (sen preservativo) con múltiples parellas sexuais, en caso de coinfección polo VIH e se se padecen

enfermedades de transmisión sexual. Non existen evidencias que sustenten a transmisión do VHC a través do sexo oral, agás en casos de lesións mucosas.

Transmisión vertical ou perinatal

O risco de transmisión vertical é do 5 % de media, porcentaxe que se triplica nos nenos nados de nais coinfectadas por VIH. Non está claro se a práctica de amniocentese ou unha rotura prolongada de membranas están asociadas cun maior risco de transmisión materno-infantil.

A lactación materna non foi implicada a longo prazo na transmisión do VHC ao acabado de nacer^{32,42}, excepto en casos de gretas na mamila con sangrado⁴³.

Transmisión horizontal

A transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, sempre que non haxa relacións sexuais ou contacto sanguíneo, é practicamente inexistente ou excepcional. Polo tanto, o virus da hepatitis C non se transmite por abrazar, bicar, ou compartir utensilios para comer¹⁵.

FORMAS DE TRANSMISIÓN INAPARENTE

No 30-40 % de casos de hepatitis por VHC o mecanismo de transmisión é descoñecido. Obsérvase con máis frecuencia en:

- Doadores de sangue.
- Nas series de pacientes procedentes de clínicas hepáticas.
- En pacientes con historia de uso intranasal de cocaína.
- Nunha elevada porcentaxe de casos son pacientes de mediana ou avanzada idade e que probablemente adquiriron a infección anos atrás por transmisión percutánea inaparente.
- En pacientes de baixo nivel socioeconómico por asociarse a moitas infeccións.

Factores de risco de exposición ao virus da hepatitis C	
Factor de risco	Odds ratio
Uso de drogas intravenosas	36
Sexo con usuarios de drogas intravenosas	17
Hemodiálise	8,3
Sexo masculino	3,1
Transfusión de sangue	2,3
Sexo con múltiples parellas	2,2
Cirurxía	1,0
Branco ou hispano	0,9
Idade entre 40 e 60 anos	0,8
Lesión por picada	0,7
Profesional que proporciona cuidados de saúde	0,3
Vacinado para hepatitis B	0,3

Fonte: Wilkins et al¹⁹.

PREVENCIÓN DA TRANSMISIÓN

TRANSMISIÓN SEXUAL

Para a protección débense utilizar condóns, mellor os de látex, xa que os de pel natural teñen uns poros que poden permitir o paso de virus. Se existise alerxia ao látex a alternativa son os de poliuretano. Existen condóns femininos que son fundas de poliuretano que se colocan na vaxina. Dispónse así mesmo de láminas dentais de látex para sexo oral e luvas para o manual.

TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR OU HORIZONTAL

Gardaranse estritas medidas de hixiene persoal, non compartindo cepillos de dentes, máquinas de afeitar, obxectos punzantes ou que poden estar contaminados con sangue, cortaúñas, ou material para o coidado das uñas. Débense utilizar luvas e antiséptico en caso de ter que realizar curas de feridas de familiar con hepatitis C.

TRANSMISIÓN PARENTERAL

As actividades preventivas para a transmisión parenteral podémolas dividir en dous grupos:

Prevención primaria:

- Realizar test de cribado nos doadores de sangue, órganos, tecidos, seme, ovarios...
- Verificar tamén mediante test os produtos biolóxicos, como os derivados de plasma, ou factores da coagulación, gammaglobulinas...
- Educación sanitaria das medidas de contaxio e da enfermidade á poboación xeral, ao enfermo e aos contactos.
- Adoptar as **medidas de precaución estándar-universais** nos hospitais

Todos os pacientes, mentres non se demostre o contrario, considéranse infecciosos.

- Utilización de luvas.
- Tapar feridas con apósitos impermeables.
- Eliminar obxectos punzantes en colectores axeitados.
- Lavado de mans.
- Esterilización e desinfección correcta de instrumentos e superficies, aplicados na atención aos pacientes.
- Educación sanitaria ao persoal sanitario e ao persoal en risco.
- Realizar seguimento das medidas preventivas para valorar se se realizan ou non.

Grao de recomendación B

- Hemodiálise:
 - Os pacientes deben ter asignadas as súas padiolas ou cadeiras na sala de hemodiálise, que se limparán e desinfectarán despois de cada uso.

- Non se poderá compartir aparataxe médico como tesoiras, manguitos de presión arterial, pinzas etc. Despois de ser utilizados desinfectaranse e esterilizaranse.
 - Non se compartirá medicación entre pacientes.
 - A medicación prepararase nun área centralizada.
 - Débense separar as áreas limpas e contaminadas.
 - Non se debe compartir carro entre pacientes porque pode existir risco de contaminación e infección cruzada.
- As persoas que poñan piercings ou tatuaxes deben realízalos tomando as medidas de precaución universal, limpeza e desinfección de superficies, limpeza, desinfección e esterilización de material. As agullas e xiringas serán desbotables.
 - Os UDVP para minimizar o contaxio deben seguir as seguintes medidas:
 - Entrar nalgún programa de desintoxicación, para deixar de utilizar drogas. Se isto non é posible ou non queren deixar de tomalas terán que seguir as medidas para evitar riscos.
 - Non utilizar material (agullas, xiringas, auga, pallas, algodóns ou equipos de preparación) utilizado por outras persoas.
 - Utilizar xiringas e agullas estériles.
 - Utilizar auga estéril e se non é posible auga potable, limpa.
 - Utilizar gasa, algodón e antiséptico co que desinfectar a zona da picada.
 - As xiringas son dun só uso, non se poden reutilizar.

Prevención secundaria

- Grupos nos que se recomenda realizar cribado do VHC.

Diferentes directrices nacionais e internacionais^{2,7} recomiendan que ás persoas que teñen risco de infectarse e que poderían beneficiarse co coñecemento do seu estado fronte ao VHC debe ofrecérselles unha proba para detectar o VHC. Esta recomendación baséase principalmente na necesidade de diagnosticar unha infección a miúdo silenciosa, o que permite a rápida iniciación do tratamento antiviral se é necesario. A maiores o diagnóstico de persoas infectadas polo VHC permite informar estas das características da enfermidade e das normas hixiénicas que deben seguir para atrasar no posible a progresión da enfermidade e reducir as posibilidades de transmisión da infección.

Grupos que deben ser testados para VHC

- Doadores de sangue/tecidos.
- Pacientes en hemodiálise.
- Traballadores sanitarios que realicen procedementos con risco de exposición a fluídos biolóxicos.

Grao de recomendación D

Grupos aos que se lles debe ofrecer o test⁴⁴

- Todas as persoas nadas a partir de 1945 ata 1965.
- Persoas con hipertransaminasemia non filiada.
- Usuarios actuais ou antigos de drogas por vía parenteral, incluídos os que se inxectaron só unha vez e non se consideran a si mesmos consumidores de drogas.
- Portadores do VIH.
- Persoas que estiveron algunha vez en hemodiálise.
- Hemofílicos que recibiron concentrados de factores antihemofilia antes de 1987.
- Antecedente de transfusión sanguínea e/ou transplantes antes de 1992.
- Fillos de nais con infección por VHC (carece de utilidade antes dos 18 meses de idade).
- Exposición ocupacional (sanitarios tras picada accidental ou exposición mucosa con sangue VHC+).
- Persoas que recibiron tratamento médico ou dental en países onde a prevalencia do VHC é común e os métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de *pierings* ou tatuaxes en circunstancias onde o procedemento de control da infección se sospeita que non é óptimo.
- Persoas con múltiples parellas sexuais.
- Contactos sexuais con portadores do VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC.

Grao de recomendación D

- Persoas ás que de rutina non se lles recomenda o cribado:
 - Persoal sanitario.
 - Mulleres embarazadas.
 - Poboación xeral.
 - Contactos domiciliarios non sexuais con persoas VHC positivas.
- Persoas nas cales en principio non é necesario realizar probas:
 - Receptores de transplante de tecidos (pel, córnea, músculo...).
 - Adictos á cocaína intranasal ou outras drogas non inxectadas.
 - Persoas con tatuaxes ou *pierings*.
 - Persoas que non teñen risco incrementado (poboación xeral)⁴⁵.

MEDIDAS PARA EVITAR A TRANSMISIÓN DO VHC¹⁵.

- Ás persoas infectadas co VHC débeseles aconsellar evitar compartir cepillos de dentes e equipo dental ou de afeitado, así como ser cauto e cubrir calquera ferida con sangrado co fin de evitar o contacto do seu sangue cos demais.
- As persoas deben ser asesoradas para deixar de consumir drogas ilícitas. Aos que seguen inxectándose drogas débeseles aconsellar evitar reutilizar ou compartir xiringas, agullas, auga, algodón ou outros utensilios. Para limpar a zona de inxección deben facelo cun novo algodón con alcohol; e desbotar as xiringas e agullas despois dun único uso, botándoas nun colector seguro, a proba de picadas.
- Ás persoas infectadas co VHC débeseles advertir que non doen sangue, órganos, outros tecidos ou seme.
- Ás persoas infectadas co VHC debe comunicárlles que o risco de transmisión sexual é baixo, e que a propia infección non é unha razón para cambiar de prácticas sexuais (é dicir, naquelas relacións de moito tempo non teñen que empezar a utilizar precaucións de barreira, e se as mantés con outros, sempre deben practicar o sexo "seguro").
- Persoal sanitario portador do VHC⁴⁶. Calquera persoal sanitario, que sospeite que poida ser portador do VHC ou outros virus de transmisión sanguínea debe realizar un cribado para determinalo. Se é positivo, o médico que o atende realizará unha valoración do seu estado.

Os traballadores sanitarios con VHC clasificaranse en tres grupos:

Traballadores sanitarios que non realizan procedementos invasivos e que aplican no seu traballo as precaucións universais: poden continuar desenvolvendo o seu labor habitual. Realizarán controis médicos rutineiros.

Grao de recomendación C

Traballadores sanitarios que realizan procedementos invasores non incluídos nos procedementos invasores predispoñentes a exposicións e que aplican no seu traballo as precaucións universais: poden continuar desenvolvendo o seu labor habitual. Realizarán controis médicos rutineiros. Se existe comisión de avaliación de traballadores sanitarios afectados por virus de transmisión sanguínea, o médico do traballador poderá realizar as consultas oportunas á comisión mantendo o anonimato do traballador.

Grao de recomendación C

Traballadores sanitarios que realizan procedementos invasores predispoñentes a exposicións aínda que apliquen no seu traballo as precaucións universais non poden realizar este tipo de procedementos. Débese poñer en coñecemento da comisión avaliadora.

Grao de recomendación C

Os procedementos invasores predispoñentes a exposicións son aqueles nos que existe risco de que un accidente nun traballador sanitario poida poñer en contacto o seu sangue cos tecidos abertos do paciente. Estes procedementos inclúen aqueles que se realizan dentro dunha

cavidade aberta, ferida ou espazo pobremente visualizado do paciente, no que as mans ou as puntas dos dedos, mesmo con luvas, do traballador sanitario non están visibles durante todo o tempo estando en contacto con instrumentos cortantes, puntas de agulla, ou tecidos cortantes (dentes ou espículas de óso).

TRANSMISIÓN VERTICAL (NAI-FILLO)

O risco de infección por VHC en fillos de nais con hepatite C crónica (ARN-VHC+) oscila entre o 4 e o 10 % e aumenta ata 5 veces en nais coinfectadas polo VIH (o risco diminúe con tratamento antirretroviral e cesárea ata valores similares aos das nais VIH-)⁸.

Grao de recomendación A

Non se recomenda a determinación rutineira de ARN-VHC nos fillos de nais con hepatite C. A determinación de anti-VHC pode realizarse a partir dos 18 meses e nos casos positivos debe confirmarse co ARN -VHC⁹.

Grao de recomendación A

O risco de evolución crónica da infección neonatal (ARN-VHC+ aos 3 anos) é do 78-81 %, con evolución a formas clínica ou histoloxicamente graves no 1-2 % dos nenos ou adolescentes⁸.

Grao de recomendación A

En caso de infección crónica por VHC (sen coinfección) a realización de cesárea por criterio obstétrico ten o mesmo risco de transmisión que o parto vaxinal. Non debe indicarse cesárea programada para evitar a infección, xa que non hai datos que apoien esa práctica como preventiva.

O virus existe no leite materno, pero non se asocia á transmisión da infección. A taxa de infectados é igual nos nenos alimentados con leite materno ou comercial. A posibilidade de infección acontecida despois do nacemento, por convivencia íntima coa nai, considérase nula. Recoméndase explicar os datos á nai e que sexa ela a que decida se dar lactación ou non⁴².

TRANSMISIÓN OCUPACIONAL⁴⁷

Enténdese por exposición ocupacional aquela que pode poñer o traballador en risco de infección por patóxeno de transmisión sanguínea, e que polo tanto pode requirir de profilaxe postexposición, debido a que supuxo contacto con sangue, tecidos ou outros fluídos orgánicos implicados no contaxio de patóxenos de transmisión sanguínea durante o desenvolvemento do seu labor profesional, a través de:

- Ferida percutánea por picada ou corte.
- Contacto de mucosas ou pel non intacta (cando a pel exposta está gretada, presenta abrasións, ferida aberta ou dermatite).

- Contacto con pel intacta de duración prolongada (varios minutos ou máis) ou que afecta a superficies extensas.
- Mordeduras humanas con exposición a sangue. Aínda que a transmisión por esta vía é moi rara, a avaliación clínica debe considerar a posible exposición tanto da persoa mordida como da que morde. Se existe exposición a sangue de calquera das persoas afectadas, debe proporcionarse o seguimento postexposición.

Prevenición

1. Evitar a exposición

A implantación e o seguimento rigoroso das medidas de precaución universal debe ser unha realidade en todos os centros de asistencia sanitaria e os traballadores teñen a responsabilidade de coñecerlas e aplicalas.

Grao de recomendación B

O coñecemento detallado dos procedementos que poden expoñer ao traballador é fundamental para introducir modificacións que aumenten a seguridade no traballo, pois a utilización de instrumentos mellorados, de novas técnicas e materiais contribúe a un medio de traballo máis seguro.

Fluídos orgánicos implicados na transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea

- Sangue, é o principal fluído orgánico implicado na transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea.
- Soro, plasma, e todos os fluídos biolóxicos visiblemente contaminados con sangue.
- Mostras de laboratorio ou cultivos que conteñan concentrados de VHB, VHC, VIH.
- Seme, secrecións vaxinais/uterinas.
- Os líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico, presentan un risco indeterminado de transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea.

Fluídos orgánicos non implicados na transmisión ocupacional de patóxenos de transmisión sanguínea (en caso de exposición non precisan seguimento nin profilaxe postexposición)

- Secrecións nasais, esputos, suor, lágrimas, urina, saliva, feces, ou vómitos ao menos que conteñan sangue.
- A exposición ocupacional a leite materno non foi implicado na transmisión a traballadores sanitarios.

2. Profilaxe postexposición

Na actualidade non existe ningunha medida considerada eficaz de profilaxe postexposición do VHC. Non está recomendado o uso de inmunoglobulina polivalente nin de antivirais despois dunha exposición accidental a sangue ou fluídos corporais dun paciente con infección por VHC³⁸.

Grao de recomendación B

Aínda que a prevención das exposicións é o principal xeito de evitar as infeccións ocupacionais por patóxenos de transmisión sanguínea, a adecuada actuación postexposición é un elemento

importante de seguridade no traballo.

É necesario rexistrar de xeito adecuado o accidente laboral relacionado con estas infeccións.

Grao de recomendación C

Recomendacións de actuación tras a exposición accidental a patóxenos de transmisión sanguínea

O traballador accidentado deberá dirixirse a Medicina Preventiva a comunicar o accidente

RECOMENDACIÓNS PREVENTIVAS XERAIS¹⁶

As persoas que experimentaron unha lesión cunha agulla contaminada polo VHC deben facerse a proba de ARN-VHC en 4 semanas. Despois de 12 e 24 semanas deben realizarse anti-VHC e probas ALT.

Grao de recomendación B

Persoas infectadas polo VHC non deben compartir con calquera outra persoa utensilios potencialmente contaminados con sangue, tales como máquinas de afeitar, tesoiras, cepillos de dentes, agullas etc.

Grao de recomendación A

Os profesionais sanitarios, médicos, deben facerse a proba de antiVHC. Os profesionais sanitarios ARN-VHC positivos deben evitar actividades cun maior risco de picada accidental ou de rotura da pel ou mucosas.

Grao de recomendación C

Os familiares dos pacientes infectados polo VHC deben ser analizados con test anti-VHC ao menos unha vez.

Grao de recomendación C

Só se recomenda o uso de preservativos durante as relacións sexuais para as persoas promiscuas e varóns homosexuais.

Grao de recomendación A

Debe informarse aos usuarios de drogas por vía parenteral acerca dos modos de transmisión do VHC e realizarlles test anti-VHC regularmente. Débeselles proporcionar agullas estériles.

Grao de recomendación B

A cesárea non é recomendable para mulleres embarazadas infectadas co VHC para previr a transmisión vertical nai-fillo. Os fillos de nais infectadas co VHC deben ser analizados con ARN-VHC ao mes de nacer xa que as nais transmiten, de xeito pasivo, anti-VHC que pode persistir no sangue varios meses despois do nacemento. Ás nais con hepatite crónica C permíteselles dar o peito aos seus fillos, sempre e cando sexan negativas para o VIH e non usen drogas intravenosas.

Grao de recomendación B

Os pacientes con hepatite C crónica deben vacinarse fronte ao VHA e o VHB.

Grao de recomendación B

DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS^{2,48}

A infección polo VHC confírmase ao usar a combinación de test de anticorpos fronte ao VHC e a detección do ARN-VHC. Estas probas analíticas non teñen ningún valor para a avaliación da gravidade da enfermidade ou do pronóstico.

En todo paciente con hepatite aguda deben determinarse os anti-VHC mediante unha proba de enzimoimmunoensaio de terceira xeración (EIA-3) e o ARN viral mediante un método molecular sensible (cun límite inferior de detección <50 UI/mL), idealmente unha proba de PCR en tempo real¹⁶.

Grao de recomendación A

A mostra máis axeitada é sangue ou soro.

Os test de anticorpos, pero non de ARN, tamén poden realizarse en saliva e en gotas de sangue seco. A especificidade dos EIA actuais para anti-VHC é maior do 99 %⁴⁹.

Os resultados falsos positivos é máis probable que se produzan cando a proba se realiza en poboacións onde a prevalencia de hepatite C é baixa. Os falsos negativos poden acontecer cando se establece unha inmunosupresión grave, como infección por VIH, receptores de transplantes de órganos sólidos, impo ou agammablobulinemia ou en pacientes en hemodiálise^{50,51,52}.

Dado que na infección aguda a aparición de anti-VHC (seroconversión) acontece entre 6 e 12 semanas despois da exposición (período ventá), a determinación de ARN permite identificar a infección polo VHC durante o devandito período ventá, antes da aparición de anticorpos, o que resulta especialmente útil no cribado de doadores de sangue, en pacientes con hepatite aguda seronegativa, ou tras exposición accidental percutánea a sangue contaminado.

A posterior seroconversión adoita confirmar o diagnóstico ás poucas semanas.

Para o diagnóstico da hepatite C aguda, requírese unha proba de ARN-VHC dado que o ARN-VHC aparece antes de que os anticorpos anti-VHC se poidan detectar¹⁶.

Grao de recomendación A

A presenza simultánea de anti-VHC e ARN non permite diferenciar a hepatite C aguda dunha exacerbación dunha hepatite C crónica ou dunha hepatite aguda por outras causas en pacientes con hepatite C crónica¹⁶.

Grao de recomendación B

A presenza de anti-VHC en ausencia repetida de ARN viral adoita observarse en pacientes que sufriron exposición ao VHC e resolveron espontaneamente a infección ou poden corresponder a falsos positivos.

No primeiro suposto, en pacientes con hepatite aguda con anti-VHC positivos e ARN-VHC negativos, débeseles facer nova proba de ARN-VHC unhas semanas despois¹⁶.

Grao de recomendación B

No segundo suposto, débese realizar unha técnica formato RIBA (*Recombinant Immunoblot assay*), que de resultar negativa confirmaría un resultado falso positivo.

Por outra parte, no seguimento dunha hepatite aguda C, a normalización do nivel de transaminasas a miúdo acompáñase da desaparición transitoria do ARN viral durante varias semanas, a resolución espontánea da infección require demostrar a ausencia de ARN nunha nova mostra obtida entre 3 e 6 meses despois.

Os marcadores de replicación tamén permiten o diagnóstico de hepatite C en pacientes hemodializados ou inmunodeprimidos que pode non ser capaz de desenvolver anticorpos específicos, cando unha alteración de probas hepáticas suxire a presenza de hepatite aguda.

En pacientes inmunosuprimidos pode requirirse un test de ARN-VHC se a hepatite está presente pero os anticorpos (anti-HVC) son indetectables¹⁶.

Grao de recomendación B

Nos bebés que acaban de nacer de nai con infección activa polo VHC, debido á transferencia pasiva de anti-HVC maternos, a transmisión da infección só pode confirmarse durante os primeiros 12 meses de vida mediante detección de ARN circulante. A persistencia de anti-VHC máis alá dos 18 meses de vida confirma que se produciu transmisión, cuxa resolución ou persistencia require a determinación de ARN.

A hepatite crónica C diagnósticase mediante a detección de anti-VHC e de ARN viral, asociados en xeral a valores elevados de ALT. No exame previo ao tratamento débese cuantificar o ARN-VHC e determinar o xenotipo viral.

A hepatite crónica C debe ser probada coa presenza de anti-VHC e de ARN-VHC^{15,16}.

Grao de recomendación A

Marcadores serolóxicos

Os anticorpos anti-VHC determínanse mediante técnicas de enzimoimmunoensaio (EIA, no momento actual de 3ª xeración). En suxeitos inmunocompetentes e con hepatite crónica a sensibilidade e especificidade destas están arredor do 99 %.

En pacientes inmunodeprimidos a súa sensibilidade é menor, polo que un resultado negativo non descarta exposición ou infección. Neste tipo de pacientes estaría indicada a realización de técnicas de *immunoblot*, como a técnica RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*).

A positividade das probas serolóxicas non indica infección activa, xa que nos suxeitos con infección curada os anti-VHC poden ser positivos durante moito tempo.

Probas moleculares

Baséanse na determinación do ARN do VHC e indican unha infección activa no caso de positividade.

Se o resultado é negativo e hai sospeita de infección por VHC débese pensar en infección curada, ausencia transitoria de viremia na evolución dunha hepatite crónica C, nivel de viremia inferior ao do límite detectado polo test ou resultado non específico do test ELISA (falso positivo do anti-VHC).

O ARN do VHC pódese analizar por técnicas cualitativas, que determinan a presenza ou ausencia de ARN, e mediante técnicas cuantitativas, que miden a cantidade de ARN (carga vírica) no soro ou no plasma.

A) Técnicas cualitativas

As técnicas cualitativas determinan o ARN do VHC no soro ou no plasma mediante a “reacción en cadea da polimerasa” (PCR) clásica (RT-PCR: transcrición reversa e reacción en cadea da polimerasa) ou a PCR en tempo real (PCR real-time) ou a través da “Amplificación Mediada por Transcrición” (*Transcription-Mediated Amplification*, TMA).

A positividade indica infección activa (tende a persistir mentres dure a infección polo VHC). Agora ben, en pacientes con infección crónica por VHC cabe a posibilidade de que o ARN-VHC se detecte soamente de forma intermitente por selo tamén a viremia (polo que un ARN-VHC negativo non descarta con seguridade a infección).

B) Técnicas cuantitativas

Miden a carga vírica (CV) e son moi útiles para establecer a pauta terapéutica máis eficaz así como para valorar a resposta ao tratamento. Para determinar a CV do VHC desenvóléronse diferentes probas cuantitativas baseadas en distintas tecnoloxías. Entre elas destacan dúas: os métodos de PCR e o sistema bDNA baseado na amplificación do sinal mediante ADN ramificado (branched DNA). A máis amplamente usada na actualidade é a PCR en tempo real que pode detectar menos de 10^2 copias/ml do virus VHC.

O indicador máis sensible para a detección do VHC é a presenza en soro de ARN-VHC. É útil para o diagnóstico da infección aguda por VHC xa que se detecta máis precozmente que os anti-VHC (o ARN é positivo en 1-2 semanas postexposición, mentres que os anti-VHC poden positivizar se entre 6 e 12 semanas postexposición), así como para o diagnóstico da infección por VHC en suxeitos inmunodeprimidos, xa que os anti-VHC poden ser negativos.

O diagnóstico de VHC debe realizarse sempre que sexa posible en sangue ou soro².

Grao de recomendación B

Ante o achado de positividade de anti-VHC débese determinar sempre o ARN-VHC para dilucidar que se trata dunha infección activa por VHC sempre que haxa clínica de hepatite aguda e ausencia de alteracións analíticas hepáticas previas¹⁵.

Grao de recomendación D

Se se considera administrar terapia antiviral debe realizarse unha análise do xenotipo de VHC⁹.

Grao de recomendación A

Para o seguimento da exposición accidental a sangue contaminado por VHC débese realizar test ARN-VHC ás seis, 12 e 24 semanas e anti-VHC ás 12 e 24 semanas².

Grao de recomendación D

Distintos autores e guías de práctica clínica formulan a cadea diagnóstica de laboratorio da infección por VHC de xeito diferente. Uns usan só EIA ou ELISA como primeiro test seguido de tan só ARN-VHC cuantitativo en caso de positividade do primeiro; outros ademais do EIA, testan o RIBA (para descartar falsos positivos se o ARN-VHC é negativo) seguido dun ARN-VHC cuantitativo.

Anti-VHC	ARN-VHC	Interpretación usual	Outras posibles interpretacións
Negativo	Negativo	Ausencia de infección	-----
Positivo	Positivo	Infección presente*	-----
Positivo	Negativo	Infección resolta	1.º) Falso positivo (<1 %) 2.º) HVC aguda durante o período de baixo nivel de viremia 3.º) En tratados, VHC inferior aos límites detectables
Negativo	Positivo	Infección presente (xeralmente en inmunodeprimidos ou hemodializados)	1.º) Infección aguda temperá 2.º) VHC crónica en inmunodeprimidos 3.º) Falso positivo ARN-VHC

* Infección por VHC aguda ou crónica dependendo do contexto clínico.

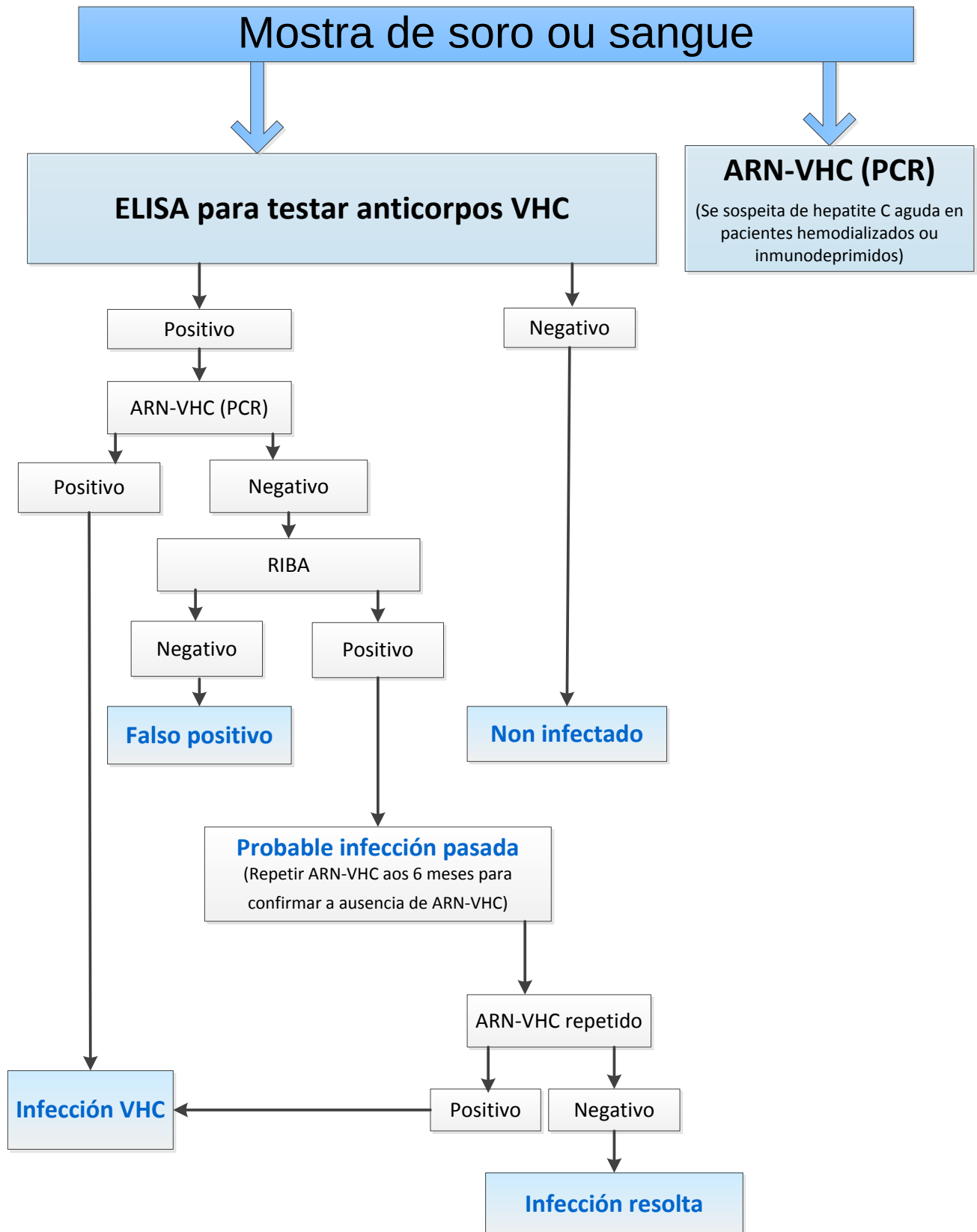
Adaptado de AASLD Practice Guidelines 2009¹⁵ e Carey⁵³.

Interpretación de resultados de test diagnósticos en sospeita de infección VHC			
Test anti-VHC inicial	Test VHC de confirmación		Interpretación dos resultados dos test
ELISA (Enzyme-linked Immunoabsorbent assay)	RIBA (Recombinant immunoblot assay)	ARN-VHC PCR (Polymerase Chain Reaction)	
Negativo	Non necesario	Non necesario	Non hai infección ou é unha infección moi temperá (realizar PCR se hai sospeita clínica de infección aguda por VHC)
Positivo	Positivo	Positivo	Infección actual polo VHC
Positivo	Negativo	Negativo	Test anti-VHC falso positivo
Positivo	Positivo	Negativo	Infección pasada polo VHC (a situación máis frecuente) Infección actual (a situación máis infrecuente)*

Un só resultado negativo do ARN-VHC non pode determinar o estado de infección, como en persoas que puidesen ter unha viremia intermitente.

Adaptado de Wilkins et al¹⁹ e CDC⁵⁴.

De acordo co anterior suxírese o seguinte esquema de diagnóstico de hepatitis C en adultos



CRITERIOS DE DERIVACIÓN AO ESPECIALISTA

Deben ser derivados á atención especializada os pacientes que reúnan un dos seguintes criterios

Os pacientes con infección aguda polo VHC deberían ser derivados a coidados especializados inmediatamente^{2,17}.

Grao de recomendación A

Todos os pacientes con infección crónica polo VHC e enfermidade hepática avanzada e/ou subsidiaria de tratamento.

Grao de recomendación ☒

A todos os individuos, incluídos os usuarios de drogas por vía parenteral, diagnosticados de infección crónica por VHC deberíaselles ofrecer integrarse en coidados multidisciplinares para poder incrementar ao máximo a súa resposta e retención nos servizos ofrecidos².

Grao de recomendación D

A todos os pacientes con anti-VHC+ pediráselles ARN-VHC^{15,16}, que de ser positivo será un motivo de derivación a nivel especializado para a súa avaliación.

Grao de recomendación C

Calquera persoa con posible infección por VHC que demande a derivación.

HEPATITE C AGUDA

HISTORIA NATURAL

A hepatitis C aguda na maioría dos casos (50-90 %) cursa de forma asintomática. Cando aparecen síntomas (entre 2 e 8 semanas tras a infección) estes son indistinguibles dos propios das hepatitis agudas A ou B¹⁶.

O diagnóstico da infección polo VHC baséase na detección dos anticorpos anti-VHC, que adoitan encontrarse a partir da semana 8 tras a exposición ao virus, e na detección do ARN-VHC, máis precoz, que adoita detectarse entre a 2ª e a 8ª semanas tras a exposición. Só na metade dos casos sintomáticos, détectanse anticorpos no momento do inicio da clínica⁵⁵.

Un 30-50 % dos casos sintomáticos resólvese espontaneamente, xeralmente en menos de tres meses, con maior probabilidade en mozos, mulleres e en casos asociados a ictericia⁵⁶. Recentemente, algúns estudos mostraron que polimorfismos próximos ao xene do Interferón 28B, ademais de asociarse a unha maior resposta ao interferón, tamén se asocian a unha maior probabilidade de aclaramento espontáneo do virus^{57,58}. O resto dos casos evoluciona cara á cronicidade. A mortalidade é moi baixa (< 0,1 %)⁵⁹.

TRATAMENTO

A maior parte dos pacientes que resolve espontaneamente a infección polo VHC faíno nos primeiros 3 meses tras o diagnóstico. Non hai datos que indiquen que atrasar o tratamento entre 3 e 6 meses tras o diagnóstico empeore a resposta ao tratamento, pero si o atrasar máis alá dos 12 meses⁶⁰.

O tratamento da infección aguda baséase no uso do interferón e é altamente eficaz, con taxas de resposta virolóxica sostida de ata o 98 %^{61,62,63}. Non obstante, dado o custo e os efectos secundarios de tratamento, o ideal sería non tratar os pacientes que espontaneamente erradican a infección.

Non hai ensaios clínicos randomizados que comparen o interferón convencional co pegilado. As mellores pautas de tratamento foron a utilización dunha dose de indución de 5 MU diarias de interferón alfa-2b durante 4 semanas, seguidas de 5 MU 3 veces por semana ata completar 24 semanas, ou a utilización de 180 mcg de peg-IFN alfa-2a por semana ou 1.5 mcg/kg/semana de peg-IFN alfa-2b. Nalgúns casos de resposta vírica completa (viremia indetectable) na semana 4 podería valorarse unha pauta de 12 semanas de tratamento^{64,65}.

A adición de ribavirina (RBV) ao tratamento non demostrou un aumento da eficacia.

Non hai datos sobre a influencia do xenotipo vírico na resposta ao tratamento da hepatitis C aguda.

O diagnóstico de hepatitis C aguda debe facerse mediante determinación de ARN-VHC en soro¹⁶.

Grao de recomendación B

Os pacientes con infección aguda polo VHC que non resolven espontaneamente a infección, deberían iniciar tratamento con interferón^{2,17}.

Grao de recomendación A

O tratamento con interferón debe manterse 24 semanas independentemente do xenotipo do virus^{2,17}.

Grao de recomendación D

AVALIACIÓN DO GRAO DE LESIÓN HEPÁTICA

É aconsellable avaliar a gravidade do dano hepático antes de iniciar o tratamento, especialmente nos pacientes con cirrose, onde a probabilidade de resposta ao tratamento e o prognóstico tras a terapia están alterados.

CLÍNICA

A estimación do dano hepático mediante a valoración clínica resulta inapropiada, e tende a infraestimar o dano presente na biopsia hepática⁶⁶.

BIOPSIA HEPÁTICA

A biopsia hepática é o mellor método para valorar tanto a actividade necroinflamatoria (grao) coma a fibrose hepática (estadio), e proporciona información sobre o prognóstico e probabilidade de resposta ao tratamento e a presenza doutros elementos histopatolóxicos que poden influír na evolución da progresión da lesión hepática (como o alcohol ou a esteatose) e mesmo na toma de decisións respecto do manexo en ata un 5 % dos pacientes.

Considerada o patrón de referencia para establecer a indicación de tratamento antiviral, o seu papel está a ser reavaliado na actualidade debido a diversas razóns, que se poden resumir nas seguintes categorías:

- limitacións inherentes á propia técnica: a) a realización dunha biopsia hepática asóciase a unha probabilidade non desprezable de complicacións graves (morbilidade significativa do 5.9 % e mortalidade do 0.13-0.33 %)⁶⁷; b) a mostra obtida pode non ser representativa da totalidade do órgano, diminuindo a sensibilidade da técnica en paralelo ao tamaño da mostra; c) a interpretación da biopsia está suxeita a variabilidade intra e interobservador; d) escasa aceptación por parte do paciente; e) elevado custo económico; e f) obtención dunha foto fixa, cando a fibrose é un proceso dinámico.
- limitacións derivadas da maior eficacia da terapéutica actual. A utilidade da biopsia hepática diminúe a medida que aumenta a eficacia da medicación dispoñible.
- limitacións derivadas da aparición de técnicas non invasoras que supoñen unha alternativa á biopsia con maiores niveis de seguridade.

Por todo o anterior, as últimas conferencias de consenso diminuíron o nivel de esixencia deste exame^{11,68} recoñecendo que a biopsia hepática pode non ser necesaria en todos os pacientes antes do tratamento antiviral, en particular nos pacientes infectados polos xenotipos 2 ou 3, nos que a taxa de resposta virolóxica persistente co tratamento é arredor do 70-80 %.

Polo tanto, a biopsia hepática estaría indicada naqueles pacientes nos que se precise excluír outras enfermidades hepáticas e cando a información provista por esta sexa determinante para iniciar o tratamento antiviral⁸, especialmente os pacientes infectados polos xenotipos 1 e 4 (sobre todo aqueles con transaminasas normais ou minimamente aumentadas).

Os pacientes con insuficiencia renal terminal candidatos a transplante renal^{8,11}, deberían ser biopsiados coa finalidade de considerar o dobre transplante (fígado e ril) nos que presenten cirrose.

MARCADORES DE FIBROSE

Desenvolvéronse diversos índices ou modelos de fibrose, baseados en determinacións serolóxicas relativamente sinxelas, que demostraron a súa utilidade para predicir o estadio de fibrose dos pacientes con hepatite C crónica⁶⁹. Inclúen marcadores habituais como a GOT, GPT, o tempo de protrombina ou o nivel de plaquetas, ou outros máis específicos como marcadores directos ou indirectos de fibrose. Actualmente parecen funcionar ben para detectar graos de fibrose significativa (F2-F4), pero non tanto en fases máis leves, polo que o seu uso, sós ou combinados coa elastografía, pode mellorar a precisión diagnóstica nos pacientes con hepatite C crónica, reducindo a necesidade de biopsia^{70,71}.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN-FIBROSCAN

Esta técnica, que utiliza as lecturas dos ultrasóns para medir a rixidez do tecido hepático en unidades de kPa pode utilizarse para valorar o grao de fibrose dos pacientes con hepatite crónica^{72,73} aínda que tendo en conta os factores que poden alterar o seu rendemento, como son a idade, a obesidade ou a presenza de actividade necroinflamatoria. Ten maior precisión para a detección de cirrose que de graos menores de fibrose (sensibilidade 87 %, especificidade 91 % para a cirrose). Nos casos de fibrose significativa (F2-F4), a sensibilidade é do 70 % e a especificidade do 84 %⁷⁴.

Determinar o grao de fibrose é crucial na toma de decisións nos pacientes con hepatite C crónica¹⁶.

Grao de recomendación A

É importante identificar os pacientes con cirrose xa que o seu pronóstico e resposta ao tratamento están alterados¹⁶.

Grao de recomendación A

A biopsia hepática é a proba de referencia para avaliar o grao de inflamación e o estadio de fibrose.

Grao de recomendación A

A elastografía de transición pódese utilizar para valorar o grao de fibrose nos pacientes con hepatite C crónica.

Grao de recomendación A

Os índices analíticos pódense recomendar para a detección de fibrose significativa.

Grao de recomendación B

TRATAMENTO DA HEPATITE C

XUSTIFICACION DO TRATAMENTO

A infección polo VHC pódese manifestar con formas clínicas moi diferentes e de gravidade variable, dende formas asintomáticas de hepatite aguda ata hepatite crónica ou cirrose e hepatocarcinoma.

Os datos sobre a historia natural da hepatite C indican que entre o 55 % e o 85 % dos pacientes que desenvolven unha hepatite aguda evolucionarán á cronicidade. Entre eles, un 5-20% desenvolverán unha cirrose tras un período de evolución de 20-25 anos e unha vez establecida a cirrose o risco de desenvolver un hepatocarcinoma sitúase no 1-4 % anual⁷⁵.

Unha vez cronificada a infección é excepcional a súa erradicación de forma espontánea⁷⁶.

Só a administración de terapia antiviral é capaz de lograr, cunha taxa variable de eficacia, a eliminación da infección.

Establecer o pronóstico individual dos pacientes resulta habitualmente extraordinariamente difícil, xa que a evolución dun caso concreto está condicionada por moitas variables capaces de modificar a progresión da enfermidade^{77,78}. Por iso, todas as persoas infectadas polo VHC son candidatos potenciais a ser tratados.

Non obstante, a decisión de tratar os pacientes con hepatite C é un tema complexo que debe considerar numerosas variables: idade, grao de actividade necroinflamatoria e estadio de fibrose se se dispón dunha biopsia hepática, probabilidade de resposta, enfermidades asociadas, contraindicacións ao tratamento e o grao de motivación do paciente¹⁵.

En xeral, recoméndase tratar os pacientes de 18 a 65 anos⁷, pero a idade biolóxica (estado do paciente e posibles comorbilidades) é máis importante que a idade cronolóxica. Os datos procedentes de pacientes de idade avanzada (≥ 65 anos) suxiren que non é preciso modificar as doses do tratamento como consecuencia da idade.

Aínda que clasicamente se considerou os pacientes con transaminasas normais como non subsidiarios de tratamento^{79,80}, o maior coñecemento da historia natural destes pacientes, a maior eficacia da terapia actual e a constatación de que a súa eficacia e seguridade é superpoñible á dos pacientes con transaminasas elevadas, condicionou un cambio nesta política abstencionista. De feito, a última recomendación da AASLD e un recente documento de posicionamento da AGA establecen que a decisión de tratar un paciente non debe depender das cifras de transaminasas, senón dos factores arriba mencionados^{10,15}.

Todos os pacientes con hepatite crónica polo VHC son candidatos potenciais a recibir tratamento, tanto se teñen as transaminasas elevadas como normais.

Grao de recomendación A

Deberíase iniciar o tratamento sen demora nos pacientes con fibrose avanzada (METAVIR score F3-F4) e consideraríase seriamente nos pacientes con fibrose moderada (METAVIR score F2)¹⁶.

Grao de recomendación A

OBXECTIVOS DO TRATAMENTO

O obxectivo do tratamento para a hepatite C crónica é a erradicación do virus. A meta do tratamento é lograr unha resposta viral sostida (RVS), definida como un nivel indetectable de RNA vírico ás 24 semanas de rematado o tratamento. En pacientes non cirróticos a RVS asóciase a resolución da enfermidade hepática.

A finalidade do tratamento é previr as complicacións da hepatite C. Diversos estudos demostraron que os pacientes que alcanzan unha resposta virolóxica sostida presentan un mellor pronóstico que os pacientes non tratados ou tratados sen éxito, reducíndose o risco de desenvolver cirrose, carcinoma hepatocelular⁸¹ e mesmo a mortalidade⁸².

A recaída tardía nos pacientes con RVS é infrecuente (1-13% dos pacientes^{83,84}), polo que de persistir a negatividade do ARN-VHC aos 6 meses de finalizar o tratamento pode asumirse a curación da infección⁸⁵.

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

O obxectivo do tratamento na infección crónica polo VHC é a erradicación do virus¹⁶.

Grao de recomendación A

A resposta virolóxica sostida debe considerarse como un marcador de eliminación do virus¹⁷.

Grao de recomendación B

A resposta vírica sostida é a meta do tratamento, que implica a curación da infección na práctica totalidade dos pacientes.

Grao de recomendación A

TRATAMENTO ÓPTIMO DA HEPATITE C

As determinacións intermedias da CV permiten valorar a probabilidade de alcanzar unha RVS e adaptar a pauta de tratamento.

Nas guías de tratamento da EASL de 2011¹⁶, e da AASLD de 2009¹⁵, o tratamento estándar baseábase na dobre terapia con interferón- α pegilado (peg-IFN) e RBV. A porcentaxe de pacientes que alcanza a SVR é do 40-50 % para os infectados polo VHC xenotipo 1 e do 65-80 % para os infectados polos xenotipos 2 e 3^{11,86,87}, cunha duración do tratamento de 24 semanas para os xenotipos 2 e 3, e de 48 semanas para o resto.

Para os pacientes infectados polo xenotipo 1 do VHC, o tratamento óptimo baséase na asociación dun inhibidor da proteasa (boceprevir o telaprevir) con peg-IFN e RBV^{88,89,90,91}, cun aumento da taxa de RVS ata valores entre o 70-80%.

Existen dous tipos de IFN pegilado aprobados pola Axencia Europea de Medicamentos (EMA) que difiren de forma considerable na súa estrutura: o IFN α -2a pegilado está unido a unha molécula de polietilenglicol ramificada de 40 kDa de peso molecular (Pegasys, Hoffman-La Roche) mentres que o IFN α -2b pegilado o fai a unha cadea linear de 12 kDa (Peg-Intron, Schering-

Plough). Esta diferente estrutura xustifica as diferenzas farmacocinéticas que existen entre eles, aínda que a relevancia clínica de tales diferenzas só pode avaliarse en ensaios clínicos.

O IFN pegilado α -2a preséntase en forma de xiringas precargadas de 135 e 180 μ g. A dose recomendada é de 180 μ g administrados por vía subcutánea unha vez por semana. O IFN pegilado α -2b preséntase en forma de viais para preparación inxectable de 50, 80, 100 e 120 μ g, sendo a dose recomendada de 1.5 μ g/kg de peso, administrados igualmente unha vez por semana por vía subcutánea.

No caso da RBV, a dose diaria habitual repártese en dúas tomas, e axústase ao peso e ao tipo de IFN utilizado. Para o IFN- α 2a, a dose é de 1000 mg ou 1200 mg segundo o peso sexa menor ou maior de 75 Kg. Cando se utiliza o IFN- α 2b a dose é de 800 mg, 1.000 mg, 1.200 mg ou 1.400 mg segundo o peso estea por debaixo de 65 Kg, entre 65 Kg e 85 Kg, entre 85 Kg e 105 Kg ou maior de 105 Kg respectivamente.

ESQUEMA DE TRATAMENTO: INFLUENCIA DO XENOTIPO

Xenotipo 1

Tanto en pacientes *naïve* como en pacientes retratados a taxa de RVS é maior cando se utiliza a tripla terapia con peg-IFN, RBV e un inhibidor da proteasa (IP): boceprevir ou telaprevir⁸⁸.

A dose recomendada para o boceprevir é de 800 mg, administrados con comida, tres veces ao día. A de telaprevir de 750 mg, administrados con comida tres veces ao día. Para ambos os dous fármacos, os comprimidos han de tragarse enteiros (sen mastigar, triturar ou disolver).

Non hai estudos directos que comparen os dous IP entre si. Aínda que algún estudo parece conferir unha lixeira vantaxe ao peg-IFN- α 2a, nos pacientes tratados con tripla terapia, non hai datos que suxiran que un peg-IFN é superior ao outro^{90,92}.

Pacientes que non recibiron tratamento previamente

Como norma xeral, a duración do tratamento será de 48 semanas.

No caso do tratamento con boceprevir, a tripla terapia ten unha duración de 32 semanas, é precedida dunha pauta de peg-IFN+RBV de catro semanas (*lead-in*) e vai seguida de outras 12 semanas de tratamento con peg-IFN+RBV. Nos pacientes sen cirrose cuxa CV é indetectable ás semanas 8 e 24, a duración do tratamento pode acurtarse ata cumprir 28 semanas (4 semanas de peg-IFN+RBV máis 24 semanas de tripla terapia). Nos casos en que á semana 12 do tratamento a CV sexa maior de 100 UI/ml ou detectable na semana 24, deberíase suspender todo o tratamento. Naqueles casos nos que tras o *lead-in* teñen unha CV indetectable ás 4 semanas, pódese considerar unha pauta estándar de tratamento con peg-IFN+RBV durante 24 semanas⁹².

No caso do telaprevir, é recomendable utilizar a tripla terapia durante 12 semanas máis 36 semanas adicionais de peg-IFN+RBV. Nos pacientes sen cirrose que teñen unha CV indetectable nas semanas 4 e 12 podería acurtarse o tratamento ata facer un total de 24 semanas (12 semanas de tripla terapia máis 12 semanas de peg-IFN+RBV). Se a CV é superior a 1.000 UI/ml nas semanas 4 ou 12 ou aínda é detectable na semana 24, deberíase suspender todo o tratamento.

Pacientes previamente tratados

No caso de recidivas ou de pacientes con resposta parcial tras lo tratamento previo con peg-IFN+RBV, iniciárase tratamento con tripla terapia como se expón no punto anterior.

No caso de resposta nula a un tratamento previo recoméndase iniciar un tratamento con peg-IFN+RBV de 4 semanas. Se o descenso da CV á semana 4 é maior dun logaritmo, iniciárase o tratamento con tripla terapia cunha duración total de 48 semanas. Nos casos en que a diminución da CV sexa menor a un logaritmo, recoméndase suspender o tratamento.

Todos os pacientes infectados co xenotipo 1 do VHC deberían ser considerados candidatos para o tratamento con tripla terapia¹⁶.

Grao de recomendación A

Non se debe utilizar un inhibidor da proteasa se non vai asociado ao tratamento con peg-IFN e RBV⁸⁸.

Grao de recomendación A

Pódese valorar un tratamento guiado en función da resposta (menor de 48 semanas) nos casos de pacientes sen cirrose e sen tratamento previo ou tratados por unha recidiva.

Grao de recomendación A

Xenotipos 2 e 3

O tratamento de elección é a combinación de peg-IFN e RBV. As doses de interferón son idénticas ás utilizadas en caso de xenotipo 1. Cos dous tipos de peg-IFN a dose de RBV recomendada é fixa, de 800 mg ao día⁹³.

A duración óptima do tratamento foi establecida en 24 semanas⁹. Tras 24 semanas de tratamento, a taxa de RVS é do 74 % e o 68 % para os xenotipos 2 e 3 respectivamente. Nos casos de viremia elevada, a RVS alcánzase no 75 e 58 % respectivamente. Por último, cando esta é baixa, a taxa de RVS oscila entre o 84-86 %. Neste último caso, tratamentos de 12-16 semanas obteñen valores moi similares aos tratamentos de 24 semanas⁹⁴. Un segundo metaanálise suxire que os pacientes con xenotipos 2 e 3 que alcanzan unha rápida resposta vírica na semana 4 de tratamento poden recibir o tratamento con peg-IFN+RBV durante 12-16 semanas, cuns resultados similares aos tratamentos de 24 semanas⁹⁵.

Pola contra, en pacientes con ARN-VHC positivo á semana 4 de tratamento, a resposta obtida tras unha terapia de 24 semanas é subóptima, debendo realizarse novos estudos que permitan definir o tipo e duración óptima do tratamento.

O tratamento estándar para os xenotipos 2 e 3 do VHC é a combinación de IFN pegilado máis RBV durante 24 semanas.

Grao de recomendación A

Nos pacientes cunha rápida resposta virolóxica ás 4 semanas de tratamento, pódese considerar unha pauta de 12-16 semanas.

Grao de recomendación B

Outros xenotipos

Os pacientes infectados polo xenotipo 4 do VHC deberán recibir tratamento con peg-IFN+RBV axustada ao peso do paciente durante un período de 48 semanas. En aqueles pacientes que na semana 12 non diminuíron en dous logaritmos a CV ou que na semana 24 ten unha CV detectable, deberían formularse a suspensión do tratamento.

Nos casos de infección polos xenotipos 5 e 6, a pauta de tratamento e a duración é similar á do xenotipo 5^{96,97}.

Para os pacientes infectados polos xenotipos 4-6 do VHC, a pauta óptima de tratamento é o IFN máis RBV axustada por peso do paciente durante 48 semanas.

Grao de recomendación A

FACTORES PREDITIVOS DE RESPOTA AO TRATAMENTO

Os factores prognósticos de resposta ao tratamento con peg-IFN e RBV pódense dividir nos seguintes grupos: factores virais (xenotipo e carga viral), metabólicos (obesidade, resistencia á insulina, esteatose), xenéticos e o estadio de fibrose.

O xenotipo do VHC é o principal factor prognóstico de resposta ao tratamento antiviral combinado^{93,98,99} e, polo tanto, o primeiro determinante do algoritmo vixente de tratamento.

Aínda que a viremia se considerou durante anos como un factor prognóstico de resposta ao tratamento, a súa relevancia real limitouse pola falta de estandarización das técnicas para a súa determinación. No momento actual acéptase que a existencia dunha alta carga viral (>800.000 UI/ml) condiciona unha peor resposta ao tratamento⁹⁹.

A resistencia á insulina, a esteatose hepatocitaria e a obesidade inflúen negativamente na taxa de RVS. Non obstante, dado que adoitan coincidir nos pacientes infectados polo xenotipo 1, o peso específico de cada variable non se coñece con exactitude e varía en función do deseño e ferramentas empregadas nos distintos estudos.

A idade demostrou ser unha variable independente de resposta ao tratamento antiviral combinado. No estudo de rexistro do peg-IFN alfa-2a demostrouse que os pacientes menores de 40 anos presentaban unha taxa de RVS superior á dos pacientes maiores desta idade⁹⁹.

Outra meta-análise confirmou a diferente posibilidade de resposta en función da orixe étnica para pacientes infectados polo xenotipo 1 (16 % para os pacientes afroamericanos, 24 % para os hispanos, 32 % para pacientes caucásicos e 59 % para os asiáticos)¹⁰⁰.

A fibrose hepática desempeña un papel importante na posibilidade de alcanzar RVS, e é unha variable independente de predición de resposta, tanto cando se comparan pacientes cirróticos fronte a non cirróticos⁹⁸, como ao analizar a velocidade de progresión da fibrose¹⁰¹.

Aínda que dous estudos de cohortes demostraron que a resposta ao tratamento con interferón non pegilado é inversamente proporcional á cantidade de alcohol consumida durante o período de tratamento^{102,103}, non se dispón de referencias válidas para o tratamento con peg-IFN + RBV, aínda que é posible que sexa o menor cumprimento do tratamento e non o consumo per se o que condicione unha menor resposta virolóxica¹⁰⁴.

A adherencia ao tratamento é outro factor determinante da posibilidade de resposta, especialmente nos pacientes infectados polo xenotipo 1. Diversos estudos demostraron que a posibilidade de alcanzar unha RV é significativamente maior entre os que demostraron un bo cumprimento terapéutico^{105,106}. Para efectos prácticos, o cumprimento terapéutico foi definido como a realización do tratamento en doses abondo de peg-IFN e RBV (iguais ou superiores ao 80% das doses totais prescritas de ambos os dous fármacos) durante polo menos o 80% do tempo de prescrición¹⁰⁷. En xeral, as modificacións nas doses de tratamento afectan máis á probabilidade de RVS se ocorren antes da semana 12¹⁰⁷ e se implican ás doses de RBV máis que ás do peg-IFN¹⁰⁸.

Os pacientes afroamericanos infectados polo xenotipo 1 presentan taxas de RVS inferiores ás dos pacientes caucásicos.

Grao de recomendación B

Os pacientes han de ser advertidos de que a posibilidade de resposta sostida é inferior en pacientes de maior idade.

Grao de recomendación A

Os pacientes han de ser informados de que a adherencia ao tratamento aumenta as posibilidades de alcanzar unha RVS.

Grao de recomendación A

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS E MEDIDAS ADICIONAIS

Non existen evidencias abondo para recomendar a utilización de tratamentos alternativos ou complementarios para os pacientes con hepatite crónica C^{109,110}. Esta conclusión circunscríbese tanto a herbas medicinais coma a fármacos. Entre todos eles, a amantadina foi o fármaco máis extensamente avaliado.

Aínda que algúns estudos de cohortes demostraron certo beneficio coa súa administración, este non foi corroborado en ensaios controlados e aleatorios^{111,112}, polo que no momento actual non pode recomendarse a amantadina como un fármaco eficaz no tratamento da hepatite C¹¹.

Ningún estudo demostrou que exista algunha dieta que mellore o pronóstico da hepatite crónica C, de modo que a dieta será libre. Non obstante, dado que algúns pacientes evidencian malnutrición, é importante a súa identificación e tratamento mediante as recomendacións pertinentes. Á vez, e sen que exista unha base científica suficiente, parece lóxico garantir unha achega vitamínica e de minerais suficiente, polo que se suplementará en caso de déficit, como en calquera outra situación².

Algúns estudos demostraron que o sobrepeso (IMC ≥ 25) se asocia á existencia de esteatose hepática e maior estadio de fibrose^{113,114}. Dado que a fibrose, a esteatose e as cifras de ALT diminúen coa redución controlada de peso e o exercicio físico, é aconsellable incorporar estas recomendacións nos hábitos de vida do paciente. Estas recomendacións son extrapolables aos pacientes con síndrome metabólica e sobrepeso candidatos ao tratamento antiviral, xa que a súa melloría podería incrementar a posibilidade de alcanzar unha resposta virolóxica sostida¹¹⁵.

A influencia do consumo de alcohol na progresión da enfermidade hepática polo VHC é unha evidencia enteiramente establecida^{116,117} aínda que resulta controvertida a cantidade mínima

diaria capaz de inducir o risco de progresión¹⁰. Neste sentido, postulouse que unha inxestión superior a 31-50 gr/día no varón e 21-50 gr/día nas mulleres pode agravar a lesión histolóxica dos pacientes con hepatite C¹¹⁷. Outros estudos encontran mesmo unha relación entre menores consumos e a progresión da fibrose¹¹⁸. Por iso, a abstinencia de alcohol debe ser recomendada a todos os pacientes, aínda que é probable que o consumo esporádico de pequenas cantidades non exerza un efecto prexudicial en pacientes non alcohólicos.

A influencia negativa do tabaco tamén foi postulada¹¹⁹ e, aínda que a súa influencia parece menor que a do alcohol, apuntouse que fumar máis de 15 cigarros ao día incrementa o risco de progresión¹²⁰. Non se dispón de datos sobre os potenciais beneficios do abandono do tabaco, aínda que é posible que poida contribuír a mellorar a calidade de vida dos pacientes con hepatite C¹²¹.

No referente ao cannabis, varios estudos recentes demostraron o efecto prexudicial do seu consumo regular, por acelerar a progresión da fibrose e aumentar a severidade da esteatose^{122,123}.

Dado que o éxito do tratamento da hepatite crónica C require elevados niveis de cumprimento e adherencia por parte dos pacientes, é necesario recoñecer e cubrir todos aqueles aspectos negativos que poidan influír de forma directa ou indirecta sobre este cumprimento.

Demostrouse que o grao de motivación é un compoñente fundamental do cumprimento terapéutico por parte do paciente¹²⁴. Diversos factores, entre os que destaca o nivel de comunicación do paciente co equipo médico e a súa accesibilidade aos profesionais sanitarios, determinan o grao de motivación. De aí a relevancia de formular un enfoque multidisciplinario que inclúa persoal de enfermaría, farmacéuticos hospitalarios e psicólogos clínicos. A implicación dun equipo de enfermaría especializado, demostrou a súa utilidade na atención aos pacientes con hepatite C en tratamento antiviral¹²⁵.

Non existen tratamentos alternativos eficaces para os pacientes con hepatite C crónica.

Grao de recomendación A

Aos pacientes con sobrepeso débese aconsellar unha redución realista de peso.

Grao de recomendación C

Durante o tratamento antiviral os pacientes han de ser avisados sobre a posibilidade de ver reducida a súa tolerancia ao exercicio físico.

Grao de recomendación D

Os pacientes han de ser advertidos de que o consumo de alcohol, mesmo en cantidades moderadas, pode acelerar a progresión do dano hepático.

Grao de recomendación B

Igualmente, han de ser advertidos de que o tabaco pode acelerar a progresión da enfermidade.

Grao de recomendación D

É aconsellable formular un enfoque multidisciplinario incluído persoal de enfermaría, farmacéuticos

hospitalarios e psicólogos clínicos ou especialistas en conduta.

Grao de recomendación D

Os responsables da organización hospitalaria deben facilitar e fomentar o deseño de estratexias encamiñadas a favorecer o cumprimento terapéutico.

Grao de recomendación D

TRATAMIENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

Hai pouca información dos moitos subgrupos con necesidade de tratamento. Algúns estudos en fase 1 e 2 que pode achegar información provisional que orienten algúns aspectos do tratamento. Os inhibidores da proteasa teñen un amplo metabolismo hepático, con eliminación a través das feces e mínima excreción urinaria, polo que non é necesario o seu axuste en insuficiencia renal.

- **Nenos**

Non hai datos de seguridade e eficacia dos inhibidores da proteasa en nenos, polo que o seu uso non está recomendado en menores de 18 anos.

O tratamento con interferón e RBV só é aplicable en nenos maiores de 2-3 anos^{8,9,10}.

Grao de recomendación C

O tratamento combinado en nenos habitualmente é ben tolerado^{8,10}.

Grao de recomendación A

En nenos infectados por VHC débese facer un seguimento para identificar a minoría que presenta un risco de fibrose progresiva durante a infancia e que poden ser candidatos a tratamento².

Grao de recomendación D

En nenos con evidencia de enfermidade hepática moderada ou grave pode considerarse o tratamento con peg-IFN e RBV, controlado por un servizo de pediatría con persoal experto no manexo da hepatitis C².

Grao de recomendación D

- **Pacientes con cirrose**

Os pacientes con cirrose compensada que son tratados con inhibidores da proteasa teñen maior probabilidade de sufrir efectos secundarios graves, que levan á finalización precoz do tratamento nun 7-15 % dos casos¹²⁶.

Os pacientes con cirrose hepática compensada, con función de síntese hepática conservada, cun número suficiente de plaquetas e leucocitos, son candidatos a recibir tratamento con peg-IFN e RBV^{2,9}.

Grao de recomendación A

O tratamento con interferón en pacientes con cirrose hepática compensada pode reducir o risco de desenvolvemento de hepatocarcinoma².

Grao de recomendación A

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, preferiblemente naqueles en lista de espera dun transplante hepático, pódese realizar tratamento antiviral a doses baixas, con vixilancia por clínicos experimentados⁹.

Grao de recomendación B

Nos pacientes con cirrose descompensada non é recomendable o tratamento antiviral (agás en casos especiais en lista de espera de transplante hepático) e deben remitirse para valoración de entrada en lista de espera de transplante hepático^{9,10}.

Grao de recomendación A

- Pacientes con transaminasas persistentemente normais⁹

Aproximadamente un 20 % dos pacientes con hepatite C crónica e transaminasas persistentemente normais presentan unha fibrose hepática $\geq$ F2¹²⁷.

Entre un 15-20 % dos pacientes con transaminasas normais teñen incrementos espontáneos destas, que se asocian a maior risco de progresión da fibrose.

A eficacia e seguridade do tratamento con peg-IFN e RBV é similar nos pacientes con transaminasas normais e nos que as teñen elevadas¹²⁸.

Grao de recomendación A

A probabilidade de resposta virolóxica ao tratamento con peg-IFN e RBV é similar nos pacientes con transaminasas normais que naqueles con transaminasas elevadas¹²⁸.

Grao de recomendación A

Independentemente do valor das transaminasas a decisión de iniciar tratamento con interferón e

⁹ Non existe un criterio unánime para a súa definición aínda que o máis utilizado é o de "cifras de ALT dentro do rango de normalidade do laboratorio de referencia durante 3 determinacións consecutivas, estando dúas delas separadas polo menos 6 meses".

RBV debe individualizarse baseándose na gravidade histolóxica da enfermidade hepática, os potenciais efectos secundarios, a probabilidade de resposta e a presenza de patoloxías asociadas⁹.

Grao de recomendación C

- Pacientes coinfectados por VIH

A progresión da enfermidade hepática está acelerada nestes pacientes, especialmente cando teñen un baixo nivel de CD4.

Nos pacientes con niveis baixos de CD4 (< 200 c/ml) é aconsellable mellorar o nivel de inmunodeficiencia con HAART antes de iniciar o tratamento específico fronte ao VHC.

As interaccións farmacolóxicas teñen especial relevancia nos pacientes coinfectados polo VIH e en tratamento con axentes antivíricos directos (boceprevir, telaprevir) o que fai necesario revisar o tratamento antirretrovírico antes de iniciar o tratamento contra o VHC.

Ata a data, a maior parte dos estudos realizados con boceprevir realizáronse con peg-IFN-α2b e os realizados con telaprevir con peg-IFN-α2a.

No caso dos pacientes tratados con boceprevir, debería suspenderse o tratamento se a CV ás 12 semanas é > 100 UI/ml ou se é detectable ás 24 ou ás 36 semanas. No caso do telaprevir, debería suspenderse se a CV ás 4 ou 12 semanas é > 1.000 UI/ml ou se é detectable nas semanas 24 ou 36.

Débese determinar o anti-VHC en todos os pacientes infectados por VIH. Tanto nos anti-VHC+ como naqueles anti-VHC- con enfermidade hepática sen causa identificable débese determinar o ARN-VHC⁹.

Grao de recomendación C

Todos os pacientes coinfectados polo VHC e o VIH deberían ser considerados candidatos para o tratamento do VHC¹⁷.

Grao de recomendación A

Todos os pacientes coinfectados polo xenotipo 1 deberían ser considerados para tratamento con inhibidores da proteasa¹⁷.

Grao de recomendación C

Os pacientes coinfectados polo xenotipo 1 e que non sexan candidatos a tratamento con inhibidores da proteasa deberían ser candidatos a tratamento con peg-IFN e RBV. A duración do tratamento debe ser de 48 semanas, en función da resposta vírica^{2,8,9,10}.

Grao de recomendación A

Os pacientes coinfectados por xenotipos 2 e 3 deberían ser tratados con peg-IFN e RBV axustada ao peso durante 48 semanas¹⁷.

Grao de recomendación A

Os pacientes coinfectados polos xenotipos 2 e 3 que presenten unha resposta virolóxica precoz poden ser considerados candidatos a un tratamento de 24 semanas¹⁷.

Grao de recomendación A

Os pacientes coinfectados por VIH e VHC con cirrose hepática descompensada poden ser candidatos a un transplante hepático⁹.

Grao de recomendación C**- Coinfección polo VHB**

A pesar de que o VHB e o VHC comparten vías de transmisión, a coinfección VHB-VHC non é frecuente. A coinfección, non obstante, provoca unha evolución acelerada cara ao dano hepático terminal.

Non hai guías específicas para o tratamento da coinfección VHB-VHC. Non obstante, dado que un dos dous virus adoita ser o dominante, determinar cal deles é, é o primeiro paso á hora de establecer o tratamento axeitado.

Respecto dos inhibidores da proteasa non hai evidencia dispoñible no tratamento dos pacientes coinfectados polo VHB e o xenotipo 1 do VHC, polo que o seu uso debería ser individualizado en centros con experiencia no manexo de pacientes con hepatite B.

- Pacientes transplantados

Despois do transplante hepático, un 95 % dos pacientes presenta unha recorrencia do VHC.

Na actualidade están en marcha ensaios clínicos na subpoboación de pacientes transplantados.

Tanto o telaprevir coma o boceprevir presentan interaccións coa ciclosporina e o tacrólimus, especialmente con este último.

O tratamento pretransplante con interferón e RBV nos pacientes en lista de espera de transplante hepático pode previr a reinfección postransplante aproximadamente nun 20 % dos casos. Non obstante esta posibilidade está limitada a pacientes que poidan tolerala (sen citopenias e con disfunción hepática leve ou moderada) e a tolerancia é mala⁸.

Grao de recomendación D

En pacientes transplantados e con hepatite C é recomendable manter os niveis de fármacos inmunosupresores no mínimo posible se non están a recibir tratamento antiviral¹⁰.

Grao de recomendación D

Os pacientes transplantados hepáticos con recorrencia da hepatite C postransplante son subsidiarios de tratamento antiviral. Os riscos e beneficios do tratamento deben sopesarse coidadosamente en cada caso e o tratamento debe controlarse por equipos de transplante con experiencia no tratamento da hepatite C^{8,9,10}.

Grao de recomendación D

- Pacientes con insuficiencia renal crónica e transplantados renais

Os inhibidores da proteasa teñen metabolismo hepático polo que non é necesario facer axustes de dose nos casos de insuficiencia renal. Non obstante, ata a data non hai datos que avalen o uso de inhibidores da proteasa en pacientes en diálise.

A RBV causa anemia hemolítica cuxo grao depende da severidade da insuficiencia renal, polo que debe evitarse como tratamento inicial da hepatite C nos pacientes con insuficiencia renal^{2,9}.

Grao de recomendación A

É recomendable efectuar tratamento antiviral en todos os pacientes en hemodiálise infectados por VHC que estean pendentes de transplante renal e que non presenten contraindicación⁸.

Grao de recomendación D

Pódese empregar como tratamento inicial interferón alfa 2 a/2 b non pegilado (3 MU tres veces por semana durante 48 semanas), peg-IFN alfa 2a (135 ug/semana durante 48 semanas) ou peg-IFN alfa 2b (50 % da dose correspondente durante 48 semanas)⁸.

Grao de recomendación D

En casos de recidiva tras o tratamento con interferón poderíase efectuar un novo ciclo de tratamento combinándoo con 800 mg/semana de RBV⁸.

Grao de recomendación D

O tratamento con interferón alfa non se recomenda en pacientes transplantados renais infectados por VHC pola súa escasa eficacia e elevado risco de rexeitamento^{8,9}.

Grao de recomendación D

- Pacientes non respondedores, respondedores parciais e recaedores

Hai tres categorías de pacientes que recibiron tratamento previo para o VHC e que fracasaron no tratamento. Por un lado están os non respondedores ou respondedores nulos, que son aqueles nos que o ARN do VHC non descendeu polo menos 2 log₁₀ IU/ml tras 12 semanas de tratamento. En segundo lugar están os respondedores parciais, que son aqueles que descenderon polo menos 2 logaritmos na semana 12, pero nos que o ARN era detectable ao final do tratamento,

e recaedores aqueles que conseguiron unha CV indetectable durante o tratamento, pero nos que aparece unha viremia positiva tras a retirada deste.

O retratamento con inhibidores da proteasa alcanzou porcentaxes de RVS do 66 % e do 59 % con telaprevir e boceprevir respectivamente^{129,130}.

Nos pacientes infectados polo xenotipo 1 de VHC, pódese recomendar a tripla terapia con boceprevir ou telaprevir máis peg-IFN e RBV axustada ao peso nos pacientes cun tratamento previo ineficaz.

Grao de recomendación A

O tratamento guiado pola resposta virolóxica en pacientes pretratados pódese aplicar a pacientes con recaída e respondedores parciais¹³¹.

Grao de recomendación B

En pacientes non respondedores ou recaedores a tratamento con interferón alfa en monoterapia ou a tratamento combinado con interferón alfa e RBV pódese intentar retratamento con peg-IFN e RBV^{2,9,10}.

Grao de recomendación D

A probabilidade de resposta viral sostida tras o retratamento con peg-IFN e RBV é maior nos pacientes que só recibiran tratamento previo en monoterapia con interferón alfa, nos infectados por xenotipos distintos do 1, nos recaedores e nos non cirróticos.

Grao de recomendación B

PROGRESIÓN DA ENFERMIDADE NON TRATADA⁸

A infección crónica polo VHC non leva consigo unha maior mortalidade global con respecto a grupos similares non infectados, pero si un maior risco de morrer por enfermidade hepática.

Grao de recomendación A

A proporción de pacientes con infección crónica polo VHC que desenvolven cirrose hepática é aproximadamente dun 15 % aos 20 anos.

Grao de recomendación B

O ritmo de progresión non é igual en todos os pacientes, e así un 33 % desenvolven cirrose en menos de 20 anos, mentres que outro 31 % dos pacientes necesitan 50 anos ou máis para desenvolver a mesma lesión. Estímase que a progresión global da fibrose é de 0,133 unidades/ano.

Grao de recomendación B

A menor idade na adquisición da infección mellor evolución da fibrose. A adquisición da hepatite C por enriba dos 40 anos de idade asóciase cunha progresión máis rápida.

Grao de recomendación D

A progresión da fibrose hepática é maior nos homes que nas mulleres.

Grao de recomendación B

A fibrose progresa máis rápido nos enfermos afroamericanos que nos caucasianos e latinos.

Grao de recomendación C

Fumar máis de 15 cigarros diarios ou fumar cannabis é un factor de risco independente de progresión da inflamación hepática e a fibrose nos pacientes con hepatite C crónica.

Grao de recomendación C

O consumo de alcohol por enriba dos 50 gr diarios asóciase cunha progresión máis rápida da fibrose hepática.

Grao de recomendación B

A progresión da fibrose hepática é máis lenta nos pacientes con transaminasas persistentemente normais que naqueles con elevación de transaminasas.

Grao de recomendación B

Calcúlase que o risco de cirrose é do 15 % aos 30 anos cando na biopsia hepática non hai fibrose, pero é aproximadamente do 50 % aos 20 anos cando hai unha fibrose estadio un.

Grao de recomendación B

A progresión da hepatite C crónica cara á cirrose hepática é máis rápida nos pacientes coinfectados por VIH, de forma que se duplica a progresión da fibrose e se incrementa 6 veces o risco de descompensacións.

Grao de recomendación B

A progresión da hepatite C crónica en pacientes coinfectados con recuperación da resposta inmune tras o tratamento eficaz do VIH segue un curso similar ao dos pacientes mono infectados.

Grao de recomendación C

A presenza de esteatose hepática podería ter unha influencia negativa sobre a evolución da hepatite C crónica, pero a corrección da esteatose non demostrou un efecto positivo.

Grao de recomendación B

A ferritina sérica está aumentada no 20-60 % dos pacientes con hepatite C crónica, pero a depleción de ferro mediante sangrías non exerce ningunha influencia sobre a actividade do VHC ou a progresión da enfermidade hepática.

Grao de recomendación C

Non hai relación entre o xenotipo nin a carga viral e a progresión da enfermidade hepática.

Grao de recomendación B

Un dos riscos evolutivos da infección crónica por VHC é o desenvolvemento dun hepatocarcinoma, que se produce sempre a partir dunha lesión cirrótica. O risco de desenvolvemento dun hepatocarcinoma nos enfermos con cirrose hepática por VHC é do 1-4 % anual. A supresión da actividade viral leva consigo unha redución da incidencia de hepatocarcinoma.

Grao de recomendación B

O risco de desenvolvemento de linfomas non hodgkinianos está aumentado en pacientes con infección crónica por VHC.

Grao de recomendación B

CONTRAINDICACIÓN DO TRATAMENTO

- Hipersensibilidade coñecida ao interferón, á RBV, boceprevir ou telaprevir o a algún dos excipientes.
- Insuficiencia hepática grave ou cirrose descompensada (agás en pacientes candidatos a transplante hepático).
- Hepatite autoinmune. Os pacientes con enfermidades de base autoinmune deben ser avaliados coidadosamente, sopesando o risco-beneficio de iniciar a terapia con interferón.
- Coinfección co VIH con cirrose e unha puntuación de Child-Pugh ≥ 6 .
- En pacientes con insuficiencia renal e aclaramento de creatinina < 50 ml/min está contraindicada a administración de RBV por producir anemia hemolítica. En pacientes con insuficiencia renal terminal debe reducirse a dose do interferón (a 135 mcrg en caso do peg-IFN α -2a). Non se dispón de datos sobre o uso de peg-IFN α -2b en pacientes con aclaramento de creatinina < 15 ml/minuto.
- Historia de enfermidade cardíaca previa grave, incluíndo a cardiopatía inestable ou non controlada durante os seis meses previos.
- Enfermidade psiquiátrica grave e depresión maior e incontrolada. Non se debería excluír do tratamento a pacientes estables, aínda que se recomenda un seguimento estreito, especialmente as primeiras catro semanas de tratamento.
- Enfermidade tiroide preexistente, non controlada con tratamento convencional.
- Consumo activo de substancias de abuso e alcohol, en ausencia de participación nun programa de deshabitación e soporte.
- Bebés que acaban de nacer e nenos de ata 3 anos a causa do alcohol bencílico contido como excipiente.
- Embarazo: descoñécese o risco do interferón en mulleres embarazadas, polo que só se utilizará se o seu eventual beneficio xustifica o risco potencial para o feto. Dados os graves defectos natais que provoca a RBV, o seu emprego está contraindicado durante o embarazo. Tampouco se coñece se o peg-IFN e a RBV se excretan no leite materno.
- - As mulleres fértiles e as súas parellas masculinas deberán utilizar cada un un método anticonceptivo eficaz durante o tratamento e os catro meses seguintes á súa finalización. Os pacientes masculinos e as súas parellas femininas deben manter a recomendación previa, estendendo o control ata os sete meses da finalización da terapia.
- Cos inhibidores da proteasa débese ter especial coidado con aqueles fármacos que se metabolizan a través do citocromo P450 (CYP) 3A4. Así mesmo, débese ter especial precaución con outros fármacos que alargan o intervalo QT.

EFFECTOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

Acontecen con máis frecuencia nos pacientes en tratamento cos inhibidores da proteasa. No caso do boceprevir, a anemia e a disxeusia son os máis frecuentes, mentres que para o telaprevir, o rash, a anemia, o prurito e a diarrea son os máis frecuentes^{132,133}.

Síntomasseudogripais

- Febre, calafríos, artromialxias ou cefaleas son frecuentes co tratamento.
- Tenden a mitigarse con doses sucesivas.
- É aconsellable administrar a inxección pola tarde-noite.
- Unha axeitada hidratación e o exercicio moderado poden ser eficaces¹³⁴.
- A toma de paracetamol, ata un máximo de 2 g ao día, pode atenuar estes efectos.

Toxicidade hematolóxica

- Supoñen a principal causa de redución de dose e abandono do tratamento.
- A anemia é unha complicación frecuente (75 % dos pacientes)⁸. Coa introdución do telaprevir e o boceprevir no tratamento, a anemia pode ser máis frecuente e intensa, e aparecer nas primeiras semanas deste (36 % e 49 % respectivamente fronte ao 15-30% do tratamento estándar con IFN-RBV).
- Se a hemoglobina descende por debaixo de 10 g/l, reducir a RBV a 600 mg/día.
- Suspende a RBV cando a hemoglobina cae por debaixo de 8.5 g/l.
- A utilización de eritropoietina é unha medida eficaz para corrixir a anemia e mellora a calidade de vida^{135,136}. Non obstante, dous estudos recentes demostraron que a redución de dose de RBV como medida para mellorar a anemia fronte á administración de eritropoietina nos pacientes tratados con boceprevir ou telaprevir, non reduciu a probabilidade de alcanzar unha RVS^{137,138}.
- Reducir a dose de interferón ante unha neutropenia por debaixo dos 750/mm³ e suspender o tratamento con recontos inferiores a 500/mm³.
- A utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) resulta útil para aumentar o reconto leucocitario¹³⁹.
- Aínda que o tratamento con interferón causa unha redución do 10-50 % do reconto plaquetar basal, os fenómenos hemorráxicos son excepcionais¹⁴⁰.
- Axuste de dose só con valores inferiores a 50.000 células/mm³.
- Supresión do tratamento con descensos por debaixo de 25.000 células/mm³.
- Non existe ningún tratamento aprobado para a trombopenia asociada ao tratamento.

Toxicidade neuropsiquiátrica

- A perda de concentración, a irritabilidade e a labilidade emocional son efectos adversos moi frecuentes durante o tratamento.
- O principal efecto neuropsiquiátrico é a depresión, identificada ata nun 31% dos pacientes nos ensaios de rexistro^{98,99}.
- É o efecto adverso do tratamento con maior impacto na calidade de vida dos pacientes, obrigando con frecuencia á suspensión do tratamento¹³⁴.
- Os antidepressivos inhibidores da recaptación de serotonina (IRSS), como paroxetina, fluoxetina, citalopram e sertralina, son efectivos¹⁴¹. Polo momento, non se recomenda a administración profiláctica universal⁸.

Trastornos tiroides

- Ata un 6 % dos pacientes tratados con IFN poden desenvolver hipo ou hipertiroidismo.
- O sexo feminino e a detección de anticorpos antitiroides (antimicrosomais e antitiroglobulina) son factores de risco para a súa aparición¹⁴².
- A aparición de hipotiroidismo esixe a instauración de tratamento substitutivo, e non é necesaria a interrupción do tratamento¹³⁴.
- O desenvolvemento de hipertiroidismo é menos frecuente, en ocasións precede ao hipotiroidismo durante a evolución dunha tiroidite autoimune, e é máis difícil de manexar, o que require a miúdo a suspensión do tratamento antiviral.

Efectos dermatolóxicos

- ❑ **En relación co tratamento con IFN e RBV**
 - Son complicacións frecuentes pero non limitan o tratamento.
 - Son habituais a sequidade da pel, o prurito e o eritema no punto da inxección¹⁴³ (ata no 50 % dos pacientes).
 - É aconsellable rotar o punto da picada.
 - En ocasións prodúcese ou exacerban algúns trastornos dermatolóxicos autoimunes como o lupus, a psoríase, a vitilixe e o lique plano.
 - O prurito é inducido pola RBV, e habitualmente responde ao tratamento tópico con emolientes ou cremas de esteroides.
 - A alopecia é moderada e reversible tras a finalización do tratamento.
- ❑ **En relación co tratamento con telaprevir**^{129,133,144}
 - Descríbíronse casos de rash cutáneo, eczematoso e prurixinoso, en máis da metade dos pacientes tratados. É potencialmente mortal, e obriga a retirar o fármaco en máis do 5 % dos pacientes. En máis da metade dos casos aparece nas primeiras catro semanas de tratamento. Descríbíronse algúns casos de síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosynophilia and Systemic Symptoms) ou SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions).
 - Nos exantemas leves non adoita ser necesario interromper o tratamento. Poderán utilizarse antihistamínicos e corticoides tópicos.
 - Nos exantemas moderados pode ser necesario retirar o tratamento, empezando polo telaprevir. Se o exantema non mellora pasados 7 días retirárase a RBV.
 - Nos casos de exantema grave (Stevens-Johnson, necrolise epidérmica tóxica, erupción ampolosa xeneralizada, exantema que afecta a máis do 50 % da superficie corporal, ou que se asocia a vesículas, ampolas, desprendemento epidérmico, púrpura ou síntomas sistémicos), suspenderase o telaprevir de forma inmediata e definitiva. Se o exantema non mellora pasados 7 días retirárase a RBV.
 - A administración de inhibidores da proteasa non poderá continuarse despois da súa retirada por un efecto adverso. A RBV ou o IFN poderán continuarse pasadas dúas semanas das súas suspensión se mellora o exantema agás nos casos de exantema grao 4 (Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, erupción ampolosa xeneralizada).

Outros efectos adversos (alteracións visuais, hipoacusia, sinusite...) son moito máis infrecuentes e, en xeral, de menor relevancia clínica.

CONTROIS DURANTE O TRATAMENTO

- Analíticos

Débense realizar controis clínicos, hematolóxicos e bioquímicos para avaliar a tolerancia ao tratamento a intervalos regulares. As recomendacións sobre a frecuencia coa que as devanditas revisións han de efectuarse varían entre cada 2 semanas durante os dous primeiros meses de tratamento⁶ ás máis xeneralizadas de cada 1-3 meses^{2,4,10}.

As análises bioquímicas deben incluír probas de función tiroide (autoanticorpos, TSH, T₄ libre) antes do inicio do tratamento así como ás 12 semanas (TSH, T₄ libre) e en calquera momento en que se sospeite disfunción tiroide^{2,10}.

- Viroolóxicos

A valoración da resposta bioquímica (normalización de transaminasas) ten menos valor que a valoración da resposta virolóxica (negativización do ARN viral), dado que a primeira non sempre se acompaña da desaparición da viremia e que, en ocasións, poden estar elevadas malia a negatividade do ARN-VHC.

Unha vez iniciado o tratamento para o VHC, o mellor predictor dunha resposta virolóxica sostida é a resposta virolóxica na semana 12 do tratamento. Unha resposta virolóxica precoz (RVP) defínese como unha redución de 2 log₁₀ do ARN vírico e unha resposta completa como a supresión completa do ARN do virus.

A RVP, definida como unha diminución $\geq 2 \log_{10}$ da carga viral basal á semana 12, conduce a unha probabilidade de resposta virolóxica sostida (RVS) do 65-72 % dos pacientes. Pola contra, a ausencia de RVP condiciona unha taxa de RVS do 0-3 %¹⁰⁸.

A cuantificación do ARN-VHC ha de realizarse mediante técnicas estandarizadas e sensibles, capaces de detectar polo menos 50 UI/ml^{86,145}. É aconsellable empregar a mesma técnica de cuantificación basal, e ao longo do tratamento¹⁴⁵, dado que as diferentes técnicas difiren tanto en sensibilidade coma no rango dinámico.

Nos pacientes infectados polo xenotipo 1 e tratados con tripla terapia recoméndase determinar a CV nas semanas 12 e 24 do tratamento e tamén á finalización deste e 6 meses despois nos casos en que se alcanza unha carga viral indetectable ao finalizar o tratamento.

Nos pacientes tratados con telaprevir tamén é recomendable unha determinación na semana 4. No caso do boceprevir, unha CV superior a 100 UI/ml na semana 12 ou detectable na semana 24 sería indicación de retirada do tratamento. No caso do telaprevir, unha CV superior a 1.000 UI/ml nas semanas 4 ou 12, ou unha carga detectable na semana 24 sería indicación de retirada do tratamento.

Polo contrario, nos pacientes naïve e sen cirrose, se a CV é indetectable nas semanas 12 e 24 para o caso do boceprevir, ou nas semanas 4 e 12 para o caso do telaprevir, poderíase retirar o tratamento tras 28 e 24 semanas de tratamento total respectivamente.

Dada a alta taxa de resposta alcanzada nos pacientes con xenotipo 2 ou 3, suxeríuse que nestes pacientes non é necesario valorar a RVP⁹, aínda que datos recentes apoian a determinación do ARN-VHC á semana 4 (RVR) coa intención de individualizar o período de tratamento^{2,8}.

O ARN debe cuantificarse ao finalizar o tratamento, xa que a ausencia de resposta virolóxica (ARN >50 UI/ml) é indicativa de fracaso primario.

En todos os pacientes con resposta virolóxica (ARN negativo ao final do tratamento) debe valorarse se a resposta é sostida (RVS), determinando o ARN aos 6 meses despois de finalizar o tratamento^{2,8,9}. Dado que a recaída virolóxica tardía nos pacientes con RVS é moi infrecuente e que adoita acompañarse de reelevación das transaminasas, o control posterior dos pacientes pode facerse determinando soamente os niveis de transaminasas⁷. Non obstante, algunhas guías⁶ esixen unha nova constatación da negatividade do ARN-VHC aos 18 meses de finalizar o tratamento, antes de asumir a curación do paciente.

- Pacientes cirróticos

Os pacientes con cirrose deben seguir as recomendacións establecidas para o diagnóstico precoz do hepatocarcinoma e da existencia de varices esofagogástricas.

Para a detección de varices esofagogástricas recoméndase a realización dunha endoscopia dixestiva alta (EDA) unha vez establecido o diagnóstico de cirrose. Nos pacientes con cirrose compensada e sen varices na EDA inicial, esta debería repetirse aos 3 anos. En caso de descompensación, a EDA debería realizarse no momento da detección desta e repetirse anualmente.

Nos pacientes nos que se detecten varices esofagogástricas a actitude que se vai seguir vén condicionada polo tamaño das varices, a presenza de signos de risco nestas e o estadio funcional do paciente (Child A-B-C)¹⁴⁶.

Para o diagnóstico precoz do hepatocarcinoma, a realización dunha ecografía abdominal cada 6 meses demostrou maior eficacia que a exploración anual¹⁴⁷.

Os resultados dos estudos que valoraron a sensibilidade e especificidade da alfafetoproteína para a detección do hepatocarcinoma nos pacientes con VHC demostraron a limitada utilidade deste marcador, ineficaz para o seu emprego illado¹⁴⁷.

Non existen suficientes datos para modificar estas recomendacións nos pacientes cirróticos con RVS tras o tratamento antiviral.

A función tiroide debe ser monitorizada basalmente, á semana 12 de tratamento e sempre que se sospeite disfunción desta.

Grao de recomendación D

Nos pacientes con xenotipo 1 debe valorarse a resposta virolóxica á semana 12 de tratamento (RVP).

Grao de recomendación A

Os pacientes infectados polo xenotipo 1 que non logran unha resposta virolóxica precoz, deben suspender o tratamento.

Grao de recomendación A

Nos pacientes con xenotipo 2-3 debe determinarse o ARN-VHC á semana 4 de tratamento (RVR),

e se é negativo, pode considerarse a redución do tratamento a 12 ou 16 semanas.

Grao de recomendación B

O cribado de hepatocarcinoma e varices esofagogástricas debe recomendarse só a pacientes con cirrose.

Grao de recomendación C

A determinación da alfafetoproteína sérica non debería empregarse de forma illada para a detección do hepatocarcinoma nos pacientes con cirrose por VHC.

Grao de recomendación A

A ecografía abdominal é a exploración aconsellada para o diagnóstico do hepatocarcinoma e debe realizarse cada seis meses.

Grao de recomendación D

CUSTOS DO TRATAMENTO

Analizando unicamente o custo do tratamento farmacolóxico segundo o prezo de venda de laboratorio (PVL) para un paciente de 75 Kg, o tratamento semanal con peg-IFN ten un custo de 191,40 €, a RBV de 61,25 €, o telaprevir de 2.217,60 € e o boceprevir de 756,00 €. En termos de custo global de tratamento e tendo en conta unha duración estándar de 48 semanas (incluídos 12 de tripla terapia con telaprevir ou 32 de tripla terapia con boceprevir), o custo da tripla terapia con telaprevir ascende a 38.738,40 € e o 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, núm. 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. Conselleria de Sanitat, 2004. Serie M (Manuais), 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; 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 novembro 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. 2013; 57 (4):1333-42.
- ²³ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- ²⁴ Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc). 2006; 127 (3):113-7.
- ²⁵ Eiras A, Saulea 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, núm. 1.
- ²⁸ DXIXSP. As enfermidades de declaración obrigatoria en Galicia durante o 2011. Boletín Epidemiológico de Galicia; vol XXV, núm. 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 núm. 164. Xullo 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 Ibarguren 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; 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; 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. 2.ª edición.
- ⁴⁷ Consellería de Sanidade. Plan de minimización de riscos microbiolóxicos no medio hospitalario de Galicia. Guía de recomendacións de actuación urgente tras a 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, Forns 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, Gonçales 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, Kakiyama 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 naïve 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, Mavrier 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, Bjørø K, Hellum K, Myrvang B, Bjørø 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 atópase dispoñible na páxina web do Servizo Galego de Saúde, no apartado de publicacións da organización.

A guía complementase cunha epígrafe de información para pacientes, que incluimos en anexos. Inclúese así mesmo un modelo de formulario de consentimento informado.

ANEXOS

REVISIÓNS SISTEMÁTICAS DA COLABORACIÓN COCHRANE

CITA	Data en que a revisión foi avaliada como actualizada/Data de modificación máis recente	CONCLUSIÓNS DOS AUTORES
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.).	14 de febreiro de 2013	1. Considerando a ausencia de beneficios clínicos e de efectos adversos frecuentes, actualmente non existen probas para recomendar o tratamento antiviral para a infección do enxerto hepático recorrente con HCV (virus da hepatitis C). 2. Necesítanse ensaios clínicos aleatorios adicionais con metodoloxía axeitada e duración axeitada do seguimento.
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	14 de febreiro de 2013	Actualmente non hai probas a partir das cales recomendar o tratamento antiviral profiláctico para previr a recorrencia da infección por HCV no transplante hepático primario ou no novo transplante. Necesítanse ensaios clínicos con asignación aleatoria adicionais con metodoloxía axeitada e duración axeitada do seguimento.
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	16 de agosto de 2012.	Os datos clínicos estaban limitados aos pacientes con probas histolóxicas de fibrose grave que se trataron novamente con peg-IFN. Neste escenario, o novo tratamento con interferón non pareceu proporcionar beneficios clinicamente significativos e, cando se consideraron só os ensaios con baixo risco de nesgo, o novo tratamento por varios anos puido aumentar a mortalidade por todas as causas. O dito tratamento tamén produce efectos adversos. Por outro lado, o tratamento logrou unha melloría nalgúns resultados alternativos, especificamente, as respostas virais e as probas histolóxicas sostidas da inflamación. O novo tratamento con monoterapia con interferón non pode recomendarse para estes pacientes. Non hai datos clínicos dispoñibles para os pacientes con fibrose menos grave. A resposta viral sostida non pode usarse como un marcador alternativo para o tratamento da hepatitis C neste contexto

		clínico, con taxas de resposta virais sostidas baixas, e necesita ser validado noutros contextos en que se informen taxas de resposta virais sostidas maiores.
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	Non dispoñible	Os resultados desta revisión apoian os PAJ (programas de acceso a agullas-xiringas) a grande escala como unha intervención a nivel estrutural para reducir as infeccións por VIH e VHC a nivel da poboación. Debido ao efecto devastador das epidemias por VIH e VHC, o financiamento e o perfeccionamento xunto coa execución de PAJ en lugares con prevalencia alta de infección por VIH e VHC é importante como parte dunha estratexia integral para a prevención e o control das infeccións por VIH e VHC. Os PAJ "pilotos" a pequena escala non deben considerarse programas efectivos de prevención da infección por VIH. Os responsables de tomar decisións de saúde pública deben apoiar o financiamento e a execución de PAJ dentro dunha estratexia integral para a prevención e o tratamento dos trastornos de abuso de substancias e as enfermidades hematóxicas infecciosas.
Katz L, Goldvaser H, Gafer-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 xaneiro de 2012	Esta revisión demostra unha maior proporción de resposta virolóxica sostida despois da extensión do tratamento de 48 semanas a 72 semanas en pacientes con infección polo xenotipo 1 do VHC nos que o ARN do VHC aínda foi detectable aínda que diminuíu en 2 log despois de 12 semanas e se volveu negativo despois de 24 semanas de tratamento, e nos pacientes con ARN do VHC detectable despois de catro semanas de tratamento con peginterferón máis RBV. Os efectos observados da intervención poden ser causados tanto por erros sistemáticos (nesgo) coma por erros aleatorios (intervención do azar). Non se informou sobre a mortalidade e o informe dos resultados clínicos e os eventos adversos foi insuficiente. Necesítanse máis datos para recomendar ou rexeitar a política de estender o período de tratamento para os pacientes con resposta 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 xaneiro de 2012	Os datos non xustifican de forma convincente o uso habitual de nutrición parenteral, nutrición enteral ou suplementos nutritivos orais nos pacientes con enfermidades hepáticas. O feito de que todos estes ensaios, menos un, tivesen un risco alto de nesgo mesmo pon en dúbida os poucos efectos beneficiosos que se demostraron. Necesítanse datos de ensaios aleatorios ben deseñados e realizados que inclúan un grupo control sen tratar antes de poder realizar recomendacións. Os ensaios futuros deben ter poder estatístico abondo para observar diferenzas pequenas pero clinicamente importantes.
Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Suplementos de	1 de febreiro de 2011	Non se encontraron probas para apoiar ou refutar o uso de suplementos de antioxidantes en pacientes con enfermidades hepáticas. Os suplementos de

antioxidantes para las enfermedades hepáticas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 3. Art. No.: CD007749. DOI: 10.1002/14651858.CD007749		antioxidantes poden aumentar a actividade dos encimas hepáticos.
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 maio de 2009	O peginterferón máis RBV podería considerarse como un tratamento para os pacientes con hepatite C crónica e VIH estable que non recibiron tratamento para a hepatite C, xa que esta intervención depuraría do sangue o ARN-VHC. As probas a favor proveñen principalmente da análise deste resultado indirecto non validado que se avaliou en comparacións con outros tratamentos antivíricos. Non existen probas de tratamentos de pacientes con recidivas ou que non responderon ao tratamento anterior. Débese realizar unha coidadosa monitorización dos 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	Os ácidos biliares conduciron a unha melloría significativa nas actividades da transaminasa sérica na hepatite B e C pero non demostraron efectos sobre a desaparición do virus. Existen probas insuficientes para apoiar ou refutar os efectos sobre as medidas de resultado a longo prazo que inclúen o carcinoma hepatocelular, a descompensación hepática e a mortalidade relacionada co fígado. Necesítanse ensaios aleatorios con calidade metodolóxica alta antes de que se considere o 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 xullo de 2007	Estes resultados cuestionan os efectos beneficiosos do cardo mariano nos pacientes con hepatopatía alcohólica e/ou con hepatite viral B ou C, e destacan a ausencia de probas de alta calidade para apoiar esta intervención. Necesítanse ensaios clínicos aleatorios do cardo mariano versus placebo, axeitadamente realizados e informados.
Bosch-Capblanch X, Abba K, Prictor M, Garner P. Contratos entre pacientes y profesionales de la salud para mejorar la adherencia al 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.	21 de febreiro de 2007	Existen probas limitadas de que os contratos poden contribuír potencialmente a mellorar a adherencia, pero non existen probas abondo de estudos amplos, de boa calidade, para recomendar o uso rutineiro dos contratos co fin de mellorar a adherencia ao tratamento ou aos réximes de saúde preventivos.

Oxford: Update Software Ltd. Dispoñible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).		
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. Dispoñible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	09 de novembro de 2006	Só un ensaio clínico aleatorio estudou o bicyclol* en pacientes con hepatite C crónica. Este ensaio pequeno e a curto prazo non achou probas para apoiar ou rexeitar o seu uso. Necesítanse ensaios clínicos aleatorios amplos, a dobre cego, con seguimento a longo prazo para examinar os posibles beneficios e efectos nocivos asociados co bicyclol. O uso do bicyclol só pode recomendarse en ensaios aleatorios. * O bicyclol é un fármaco sintético novo contra a hepatite, usado en China para o tratamento da hepatite C crónica.
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. Dispoñible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	28 de xullo de 2006	Actualmente, non hai probas provenientes de ECA sobre as cales basear recomendacións de prácticas con respecto á cesárea programada versus parto vaginal para previr a transmisión materno infantil do virus da hepatite C. A falta de datos de ensaios, as probas para informar mulleres e coidadores obtéñense só dos estudos observacionais que están suxeitos a nesgos. Necesítase unha revisión sistemática destes estudos. É necesario determinar se as mulleres e os profesionais da saúde apoiarían un ensaio controlado aleatorio pragmático amplo para achegar probas con respecto aos riscos e beneficios da cesárea electiva programada versus parto vaginal programado para mulleres con infección por VHC.
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. Dispoñible en: http://www.update-software.com . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	23 de agosto de 2005	Encontrouse que a RBV versus placebo/ningunha intervención non tivo efectos beneficiosos significativos sobre a resposta virolóxica e a morbilidade hepática, pero pode mellorar a resposta bioquímica e histolóxica transitoriamente. A RBV aumentou o risco de anemia. Por conseguinte, non se pode recomendar a monoterapia con RBV para os pacientes con hepatite C crónica fóra dos ensaios aleatorios.
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. Dispoñible en: http://www.update-software.com .	25 de maio de 2005	En comparación co interferón só, a combinación de RBV máis interferón é máis eficaz para eliminar o virus da hepatite C e mellorar a histoloxía hepática. Isto pode dar como resultado unha menor morbilidade e mortalidade. Non obstante, o tratamento combinado aumentou significativamente o risco de numerosos eventos adversos.

(Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).		
Brok J, Møllerup 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.).	18 de febreiro de 2004	Non hai probas abondo para confirmar ou descartar os efectos beneficiosos ou prexudiciais dos glicocorticosteroides na hepatitis C crónica con ou sen trastornos autoinmunes. Esta revisión non pode descartar os posibles efectos adversos graves dos glicocorticosteroides. Polo tanto, esta revisión non pode establecer se o tratamento con glicocorticosteroides pode ser administrado sen perigo no caso das indicacións que requiren glicocorticosteroides sen descartar a presenza de hepatitis viral C. O efecto dos glicocorticosteroides na hepatitis C aguda non se examinou en ensaios aleatorios.
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.).	14 de novembro de 2002	Non existen probas sólidas sobre a eficacia de calquera herba medicinal para o tratamento da infección por VHC. Non se deben utilizar herbas medicinais para a infección por VHC fóra de ensaios clínicos aleatorios.
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.).	18 de agosto de 2002	O retratamento con interferón causa eliminación virolóxica sostida nunha minoría de pacientes con hepatitis C crónica sen resposta ou con recaída despois da monoterapia con interferón. O tratamento de 48 semanas é superior ao de 24 semanas, pero as doses maiores de tres MU tres veces por semana non son máis eficaces. Non hai datos acerca do efecto sobre os resultados clínicos.
Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T. 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	22 de febreiro de 2002	O interferón resulta efectivo para eliminar o virus e mellorar a bioquímica e histoloxía hepáticas nos pacientes con hepatitis C crónica sen tratamento previo con interferón. As doses máis altas e as duracións prolongadas son máis efectivas, pero están asociadas con eventos adversos máis frecuentes. O interferón asóciase a beneficios similares nos pacientes con cirrose, pero a eficacia nos pacientes con niveis normais de aminotransferasas non está comprobada.

& Sons, Ltd.		
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.	Retirouse por ser substituída por outras xa citadas	
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.	4 de decembro de 2001	O interferón alfa é efectivo para mellorar os resultados bioquímicos e alcanzar aclaramento virolóxico permanente nos pacientes con hepatite C aguda adquirida por transfusión. O efecto sobre os resultados clínicos a longo prazo non puido ser avaliado debido a limitacións nos datos actuais.

CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DO TRATAMENTO ESTÁNDAR**Xenotipo 1 (e 4)**

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

Xenotipo 2 e 3

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

Pacientes non respondedores ou recaedores

Controis clínicos e analíticos cada 6-12 meses

Pacientes con cirrose

Controis clínicos, analíticos e ecográficos polo menos cada 6 meses ou máis frecuentemente dependendo da situación clínica do paciente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO^h

Para os efectos das leis enténdese por consentimento informado a conformidade libre, voluntaria e consciente dun paciente, manifestada no pleno uso das súas facultades despois de recibir a información axeitada, para que teña lugar unha actuación que afecte a súa saúde.

Queda establecido tamén nas leis que o consentimento debe ser, por regra xeral, verbal e prestarase por escrito nos casos de intervención cirúrxica, procedementos diagnósticos e terapéuticos invasores, e, en xeral, na aplicación de procedementos que supoñan riscos ou inconvenientes de notoria e previsible repercusión negativa sobre a saúde do paciente.

Todo paciente ten dereito a decidir libremente, despois de recibir a información axeitada, entre as opcións clínicas dispoñibles. Así mesmo, ten dereito a negarse ao tratamento, agás nos casos que determina a lei. A negativa ao tratamento debe constar por escrito.

Dadas as repercusións negativas dos tratamentos da hepatite C, recoméndase a sinatura dun documento de consentimento por parte do paciente que vai recibir o dito tratamento.

Debe quedar constancia por escrito da negativa do paciente a recibir o tratamento.

O titular do dereito á información é o paciente. Serán informadas as persoas vinculadas a el, por razóns familiares ou de feito, na medida que o paciente o permita de forma expresa ou tácita.

Cando o paciente estea circunstancialmente incapacitado para tomar decisións, por criterio do médico responsable da asistencia, o dereito corresponderá aos seus familiares e no seu defecto ás persoas vinculadas de feito a el.

Cando o paciente sexa un incapacitado legal o dereito corresponde ao seu representante legal. Cando por criterio do médico responsable o incapacitado reúna suficientes condicións de madureza facilitaráselle a información de acordo coa súa capacidade.

En pacientes menores de idade que non son capaces de comprender o alcance da intervención, o consentimento darao o representante legal despois de oír a opinión do menor se ten doce anos cumpridos.

Cando se trata de menores non incapaces nin incapacitados, pero emancipados ou con dezaseis anos cumpridos,, non cabe prestar o consentimento por substitución.

En canto á información proporcionada ao paciente a lexislación establece que esta debe ser obxectiva, específica e axustada ao procedemento, evitando os aspectos alarmistas que poidan incidir de forma negativa no paciente.

A información debe incluír, polo menos os seguintes aspectos:

- identificación e descrición do procedemento
- obxectivo deste

^h A presente epígrafe elabórase sobre a base da seguinte lexislación:

Lei 3/2001, do 28 de maio, reguladora do consentimento informado e da historia clínica dos pacientes (DOG núm. 111 do 8 de xuño de 2001), modificada pola Lei 3/2005, do 7 de marzo (DOG núm. 55 do 21 de marzo de 2005).

Lei 41/2002, do 14 de novembro, básica reguladora da autonomía do paciente e de dereitos e obrigas en materia de información e documentación clínica (BOE núm. 274 do 15 de novembro de 2002).

- beneficios que se esperan acadar
- alternativas razoables ao procedemento
- consecuencias previsibles da súa realización
- consecuencias da non realización do procedemento
- riscos frecuentes
- riscos pouco frecuentes, cando sexan de especial gravidade e estean asociados ao procedemento de acordo co estado da ciencia
- riscos personalizados de acordo coa situación clínica do paciente
- contraindicacións

O formulario de consentimento informado, ademais da información citada, debe conter os seguintes datos mínimos:

- identificación do centro
- identificación do procedemento
- identificación do paciente, representante legal, familiar ou achegado que presta o consentimento
- identificación do médico que informa
- consentimento do paciente ou do familiar, achegado ou representante legal que autoriza
- declaración do paciente de que coñece que o consentimento pode ser revogado en calquera momento sen expresión da causa da revogación
- lugar e data
- firmas do médico, paciente, familiar, representante legal ou persoa a el achegada.

No documento de consentimento informado debe quedar constancia de que o paciente ou a persoa destinataria da información recibe unha copia do devandito documento e de que comprende de forma axeitada a información.



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRATAMENTO DA HEPATITE C

Vostede padece unha infección polo virus da hepatitis C. Aínda que non todos os pacientes con esta enfermidade son candidatos a recibir tratamento, vostede reúne as características consideradas pola comunidade científica para recibilo. A finalidade do tratamento é diminuír a cantidade de virus no sangue e deter a progresión da enfermidade para previr as complicacións da infección, principalmente o desenvolvemento de cirrose hepática e carcinoma. O tratamento actual baséase na combinación de dous ou tres medicamentos, segundo o caso: o peginterferón alfa e a ribavirina e os inhibidores da proteasa (telaprevir e boceprevir). O primeiro deles adminístrase mediante inxección subcutánea unha vez por semana, os outros por vía oral todos os días. A duración do tratamento vai depender do tipo de virus pero sitúase entre 6 meses e un ano. A eficacia do tratamento tamén está condicionada polo tipo de virus, ademais dunha serie de características persoais (obesidade, resistencia á insulina, esteatose), factores xenéticos e estadio de fibrose. Nalgúns pacientes o tratamento pode non facer efecto aínda que se cumpra estritamente este.

No momento actual non contamos con opcións terapéuticas diferentes a este tratamento combinado.

O tratamento con estes medicamentos pode provocar uns efectos indesexables. En ocasións producen síntomas parecidos aos da gripe (febre, calafríos etc.). Noutros pacientes prodúcese alteracións sanguíneas como anemia. É importante a realización de todas as análises que pautan os especialistas para poder controlar estes efectos xa que se son moi importantes pode chegar a ter que suspenderse o tratamento.

A algúns pacientes o tratamento pode chegar a producilles perda de concentración, irritabilidade, fragilidade emocional e depresión que poden ser tratadas. Tamén se poden producir alteracións das hormonas tiroides. En caso de que se produza hipotiroidismo este pode ser tratado.

A aparición de problemas na pel tamén é unha complicación frecuente deste tratamento.

O tratamento non se lles pode administrar a aqueles pacientes que presentaron alerxia a algún dos medicamentos utilizados. Tampouco se pode administrar en casos de enfermidade cardíaca grave, insuficiencia hepática grave ou cirrose descompensada, casos de enfermidade psiquiátrica grave ou depresión maior incontrolada, ou casos de enfermidade tiroide ou insuficiencia renal. O tratamento non debe administrarse durante o embarazo. É importante que lle comunique ao seu médico se vostede se encontra nalgunha destas situacións.

En ausencia de tratamento, arredor do 15 % dos pacientes van desenvolver unha cirrose hepática nun prazo medio de 20 anos. Un 5 % van padecer un cancro de fígado.

Riscos personalizados:

D./Dona....., maior de idade, con DNI núm.,
..... con domicilio en rúa
....., núm. e teléfono.....

MANIFESTO:

Que fun informado polo médico D. do hospital
..... con data do/...../..... acerca do tratamento da
hepatite C, dos beneficios e efectos secundarios derivados do mesmo así como dos riscos en caso
de non someterme ao dito tratamento.

Declaro que comprendín axeitadamente toda a información que se me proporcionou e tiven e teño
a oportunidade de propoñer e resolver as miñas dúbidas e de obter toda a información
complementaria que creo necesaria. Por iso considérome en condicións de sopesar debidamente
tanto os posibles riscos como a utilidade e beneficios que poida obter e polo tanto

CONSINTO:

Aos facultativos do Servizo de a que me administren o
tratamento mencionado. Son coñecedor de que en caso de urxencia ou por causas imprevistas
poderán realizarme as actuacións médicas necesarias para manterme con vida ou evitarme un
dano.

Sei que en calquera momento podo revogar o meu consentimento sen xustificación ningunha.

Por incapacidade ou renuncia á toma de decisión: persoa que autoriza (familiar ou titor legal)

D./Dona..... DNI en
calidade de

Asino dous exemplares (dos que recibo unha copia) en: o
..... de de

Sinatura do paciente

Sinatura do representante legal

Sinatura do facultativo

O día decidín REVOGAR o consentimento para a realización do
tratamiento referido neste documento.

Sinatura do paciente (ou
persoa autorizada)

Sinatura da testemuña

Sinatura do facultativo

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

A hepatite C: que é?

As hepatites son inflamacións producidas no fígado por diferentes causas. Unha delas é a infección por un virus. Os virus que afectan o fígado son de distintos tipos e xeralmente denomínanse con letras. O virus da hepatite C é un deles.

Este virus pode afectar o fígado de forma aguda ou crónica. A infección aguda non sempre se manifesta, moitas veces pasa desapercibida ata que se detecta a afectación crónica da glándula, nunha análise de rutina. A hepatite C aguda pode curarse de forma espontánea ou con tratamento.

No 20 % dos pacientes con hepatite C crónica non se vai danar o fígado, polo que non terán ningún tipo de repercusión sobre a súa saúde. O 10-20 % dos pacientes con hepatite crónica van desenvolver unha cirrose hepática e un 5 % vai chegar a padecer un cancro de fígado.

En España crese que pode haber entre 500.000 e 800.000 afectados por esta enfermidade.

No momento actual non existe vacina contra a hepatite C.

Como se transmite?

A infección pode transmitirse por diferentes vías. A maior parte dos casos danse por transmisión a través do sangue. Por iso unha gran proporción de casos preséntanse en usuarios de drogas por vía intravenosa. Outros casos producíronse por transfusións de sangue realizadas hai anos, cando por descoñecemento da súa existencia non se determinaba a súa afectación no sangue dos doadores. Este feito puido ocorrer tamén en casos de transplante de órganos. As tatuaxes e *piercings* tamén poden ser unha posible causa de transmisión da enfermidade.

O risco de contaxio por vía sexual é moi baixo en caso de relacións monógamas estables.

As persoas con parellas múltiples ou que practican sexo anal teñen unha maior probabilidade de contaxio da enfermidade.

En sexo oral hai risco de contaxio en caso de lesións.

As posibilidades de transmisión de nai a fillo no embarazo e/ou o parto son tamén bastante baixas, de arredor do 5 %. Non se demostrou transmisión pola lactación materna pero recoméndase suspender esta en casos de gretas que sangran na mamila.

O risco de transmisión dentro da familia é moi baixo pero debe terse coidado de non compartir máquinas de afeitar, cepillos dentais ou cortaúñas dunha persoa infectada. Non é necesario ter un coidado especial cos pratos, os vasos ou a roupa do paciente, salvo se están manchadas con sangue.

Como se prevén a transmisión?

En caso de drogodependencia non se deben compartir xamais xiringas.

A práctica de sexo con protección pode previr as infeccións de transmisión sexual, as hepatites A, B e C e o VIH.

Para a protección utilízanse condóns, mellor os de látex, porque os de pel natural teñen uns poros que poden permitir o paso de virus. Se existise alerxia ao látex a opción son os de poliuretano. Tamén existen condóns femininos que son fundas de poliuretano que se colocan na vaxina.

Os condóns deben utilizarse correctamente, xa que senón non cumpren o seu papel de protección. Para iso débese premer a punta mentres se desenrola para que quede unha bolsa de aire para o

seme. Ao retiralo débese suxeitar a base do condón para evitar perdas de seme. Posteriormente, débese atar o condón para evitar derrames e refugalo no lugar adecuado. Son dun só uso.

Tamén se deben utilizar condóns para practicar sexo oral en homes. Para practicar sexo oral en mulleres utilizaranse láminas dentais de látex, ou papel transparente de cociña.

Para sexo manual, para previr a transmisión a través de feridas na pel, pódense utilizar luvas ou dedais de látex ou nitrilo. Recoméndase cubrir os cortes ou feridas con apósitos impermeables.

Os lubricantes que se utilicen cos condóns ou barreiras de látex deben ser a base de auga xa que os que conteñen aceites ou vaselina, poden danar o látex e rompelo.

Os condóns lubricados que conteñan nonoxinol 9, non deben utilizarse xa que causan irritación e lesións nas membranas mucosas.

Para diminuír o risco de contaxio do virus da hepatitis C durante o sexo oral ou os bicos profundos, debe practicarse unha hixiene bucal adecuada. Desaconséllase cepillarse os dentes ou usar fío dental xusto antes ou despois do sexo oral ou os bicos profundos, xa que isto pode facer sangrar as enxivas e provocar pequenas abrasións.

Cando a relación é estable e monógama non é necesario cambiar as prácticas sexuais, aínda que os dous membros da parella deben discutir as opcións dispoñibles para protexerse se un deles está preocupado polo tema da transmisión. Recoméndase a utilización de métodos de barreira durante o período menstrual.

As persoas que tiveron algún contacto de risco deben acudir ao médico para descartar a infección.

Posibilidades de tratamento. Efectos secundarios. Contraindicacións.

Os tratamentos para esta enfermidade están mellorando continuamente. No momento actual empréganse, segundo o caso, o interferón e a ribavirina e os inhibidores da proteasa (telaprevir e boceprevir). A súa eficacia vai depender do tipo de virus e doutros factores como a raza, idade, consumo de alcohol, presenza de obesidade, etc. É moi importante para conseguir un bo efecto do tratamento que este se cumpra axeitadamente.

Outros tratamentos alternativos non demostraron ser eficaces.

A finalidade do tratamento é diminuír a cantidade de virus no sangue e deter a progresión da enfermidade. Nalgúns pacientes o tratamento pode non fornecer efecto aínda que se cumpra estritamente o mesmo.

A duración do tratamento depende do tipo de virus pero sitúase entre seis meses e un ano.

O tratamento con estes medicamentos pode provocar uns efectos indesexables. En ocasións producen síntomas parecidos aos da gripe (febre, calafríos etc.). Noutros pacientes prodúcense alteracións sanguíneas como anemia. É importante a realización de todas as análises que pautan os especialistas para poder controlar estes efectos xa que se son moi importantes pode chegar a ter que suspenderse o tratamento.

A algúns pacientes o tratamento pode chegar a producirilles perda de concentración, irritabilidade, fragilidade emocional e depresión que poden ser tratadas. Tamén se poden producir alteracións das hormonas tiroides. No caso de que se produza hipotiroidismo este pode ser tratado.

A aparición de problemas na pel tamén é unha complicación frecuente deste tratamento.

O tratamento non se lles pode administrar a aqueles pacientes que presentaron alerxia a algún dos medicamentos utilizados. Tampouco se pode administrar en casos de enfermidade cardíaca grave,

insuficiencia hepática grave ou cirrose descompensada, casos de enfermidade psiquiátrica grave ou depresión maior incontrolada, ou casos de enfermidade tiroide ou insuficiencia renal.

O tratamento non debe administrarse durante o embarazo nin en nenos recentemente nados ou menores de tres anos.

Evolución da enfermidade sen tratamento.

Non se demostrou que os afectados por esta enfermidade teñan un maior risco de mortalidade xeral, pero si teñen un maior risco de morrer por enfermidades do fígado.

Un 15 % dos pacientes con hepatite crónica C que non reciben tratamento van desenvolver unha cirrose hepática aos 20 anos de infectarse. A cirrose pode evolucionar a un cancro de fígado.

Se un ten máis de 40 anos no momento da infección a evolución é peor que se a enfermidade se contrae a menor idade. Os homes tamén teñen unha peor evolución da súa enfermidade que as mulleres.

Os pacientes que ademais de hepatite C están infectados polo VIH teñen peor pronóstico.

Medidas especiais noutros hábitos de vida.

Se vostede é obeso é importante que reduza o seu peso a través de medidas dietéticas. A súa capacidade de realizar exercicio físico pode estar alterada por efecto do tratamento.

Non consuma alcohol, este vai agravar os danos producidos pola enfermidade no seu fígado. Reduza ou elimine o consumo de tabaco pois se acelera a progresión da súa enfermidade.

Para calquera consulta a mellor fonte de información é o seu médico. El coñece a súa situación concreta e aconsellaralle.

Non dubide en preguntar.



Servizo Galego
de Saúde



Asistencia Sanitaria

Guías

22
D



XUNTA
DE GALICIA