Guía de práctica clínica

Hepatitis C

XUNTA DE GALICIA

Guía de práctica clínica

Hepatitis C

XUNTA DE GALICIA
Consellería de Sanidade

Santiago de Compostela, 2009

FICHA TÉCNICA

Edita:
Xunta de Galicia.
Consellería de Sanidad.

División de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

Autores (por orde alfabético):

Abraira García, Luisa. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
García Sierra, Alberto. Médico de Atención Primaria. Centro de Salud A Milagrosa. Lugo.
Guillán Pavón, Begoña. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital da Costa. Burela (Lugo).
Otero Antón, Esteban. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
Suárez López, Francisco. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Coordinación:
García Caeiro, Ángela L. Servicio de Procesos Asistenciales. División de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud.

Revisado por:
Dr. Santiago Tomé Martínez de Rituerto. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Servicio de Control de Enfermedades Transmisibles. Subdirección general de Epidemiología y Sistemas de Información. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.

Esta guía ha sido financiada por la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y el Servicio Gallego de Salud sin ningún tipo de financiación externa para su realización.
Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de intereses.

Diseño:
Ofelmaga, s.l.
Telf. 981 80 66 69

PRESENTACIÓN

El Plan de Salud de Galicia 2006-2010 marca entre los problemas de salud más prioritarios en la población gallega las hepatitis víricas. Es por ello que, dentro del objetivo de "elaborar una estrategia de acción frente a las hepatitis víricas", encarga a la División de Asistencia Sanitaria del Servicio Gallego de Salud la elaboración de unas directrices de diagnóstico, detección precoz y tratamiento de las mismas y que para la hepatitis C se plasman en el presente documento.

Las hepatitis víricas crónicas son un importante problema de salud en nuestro medio. Aunque desconocemos su impacto exacto en nuestra población, la Organización Mundial de la Salud estima que cerca de un 3% de la población puede estar afectado por la hepatitis C. Teniendo en cuenta los porcentajes de prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en España y de evolución de la enfermedad, se estima que en Galicia podrían llegar a producirse unos 6.000 casos de cirrosis hepática y unos 900 de hepatocarcinomas.

Uno de los mecanismos importantes de control de esta enfermedad es su diagnóstico precoz para tratar el estado de portador, que es desconocido por muchos de los pacientes afectados. El control de los mecanismos de transmisión de la enfermedad y el diagnóstico y tratamiento adecuado de la misma, son medidas que ayudarán a disminuir su impacto social, siempre y cuando, seamos capaces de implicar a todos los niveles sanitarios: técnicos de la Consellería de Sanidad, profesionales de atención primaria y especializada del Servicio Gallego de Salud.

Las Guías de Práctica Clínica son un importante elemento para la mejora de la calidad de un sistema sanitario, pues ayudan al establecimiento de una práctica asistencial más segura, útil y eficiente. Las guías sintetizan gran cantidad de información que por diferentes medios se ponen a disposición de los profesionales y son una herramienta de apoyo a la toma de decisiones en el manejo de la enfermedad, tanto desde el punto de vista de la salud pública como de la práctica asistencial en condiciones específicas.

La guía que ahora presentamos pretende marcar estrategias genéricas de actuación en el proceso asistencial de la hepatitis C, con un objetivo claro de homogenización del manejo de la enfermedad en toda la Comunidad Autónoma y de mejora de la continuidad asistencial entre atención primaria y especializada. La información al paciente y a sus familiares no se ha olvidado en la misma.

Agradezco a todos los miembros del grupo elaborador de la guía su esfuerzo y dedicación, sin su colaboración no hubiese sido posible llevarla a cabo.

María José Rubio Vidal
Conselleira de Sanidad

ÍNDICE

PRESENTACIÓN **5**

ABREVIATURAS **9**

INTRODUCCIÓN **11**

LA HEPATITIS C: GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA 15

Mecanismos de transmisión de la enfermedad 21

Prevención de la transmisión 23

DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C **31**

Métodos diagnósticos 33

CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA **37**

HEPATITIS C AGUDA **41**

Historia natural 43

Tratamiento 43

EVALUACIÓN DEL GRADO DE LESIÓN HEPÁTICA **45**

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C **51**

Justificación del tratamiento 53

Objetivos del tratamiento 54

El tratamiento óptimo: interferón pegilado y ribavirina. 54

Factores predictivos de respuesta al tratamiento 57

Terapias complementarias y medidas adicionales 59

Tratamiento en subgrupos de pacientes 61

Progresión de la enfermedad no tratada 65

Contraindicaciones del tratamiento 67

Efectos adversos del tratamiento 68

Controles durante el tratamiento 70

Costes del tratamiento 72

DIFUSIÓN **73**

ANEXOS **77**

Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane 79

Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados del tratamiento combinado de peginterferon y ribavirina en pacientes sin tratamiento previo 83

Consentimiento informado 85

Información para pacientes 89

Guía de consulta rápida 93

BIBLIOGRAFÍA **103**

ABREVIATURAS

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ALT: alaninotransferasa

BOE: Boletín Oficial del Estado

IC: intervalo de confianza

DOG: Diario Oficial de Galicia

EDA: endoscopia digestiva alta

GPC: guía de práctica clínica

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

IFN: interferón

IMC: índice de masa corporal

NICE: National Institute for Health adn Clinical Excelence

RBV: ribavirina

RVP: respuesta viral precoz

RVR: respuesta viral rápida

RVS: respuesta viral sostenida

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

El **Plan de Salud de Galicia 2006-2010**, instrumento superior de planificación del Sistema Sanitario Gallego, hace explícita la necesidad de atención a las hepatitis víricas en nuestro medio y es por ello que encarga a la División de Asistencia Sanitaria del Servicio Gallego de Salud una serie de líneas de actuación en relación a las mismas. Entre los problemas identificados por los expertos elaboradores del Plan en relación a las hepatitis víricas crónicas en Galicia se señalan, entre otros, la ausencia de criterios para el diagnóstico precoz de la enfermedad y las diferencias en su abordaje terapéutico. La elaboración de este documento se encuadra en este contexto.

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

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

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

Para la **elaboración** de esta guía se constituyó un grupo multidisciplinar de profesionales relacionados con el tema de estudio. En el grupo de trabajo se integraron técnicos de la Dirección General de Salud Pública, especialistas en medicina preventiva y salud pública, digestólogos-hepatólogos de los hospitales del Servicio Gallego de Salud y médicos de atención primaria. Se incorpora al grupo personal del Servicio de Procesos Asistenciales de la División de Asistencia Sanitaria con labores de coordinación. No se han incluido en el grupo de elaboración de la guía representantes de los pacientes con hepatitis C pero se han revisado trabajos relacionados con sus experiencias[1].

Las fases de elaboración de la guía fueron las siguientes:

- Decisión, por parte del grupo elaborador de la guía, de aquellos aspectos que deberían ser abordados en la misma.

- Búsqueda de guías de práctica clínica sobre el tema tanto en organismos recopiladores como elaboradores de GPCs, nacionales e internacionales. En primer lugar se utilizó la base de datos Trip[a], para la identificación de guías. Se consultaron el *National Guideline Clearinghouse* (NGC)[b], Gin[c] y a nivel nacional la página web de Guíasalud[d]. Se revisaron de forma explícita las páginas web del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica) y del NZGG (*New Zealand Guidelines* Group, Grupo sobre guías de Nueva Zelanda) dado que son organismos con amplia experiencia en la elaboración de este tipo de documentos. Por último se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas en la base de datos de la Colaboración Cochrane[e] y una consulta general en Internet. Las búsquedas se realizaron en el mes de noviembre de 2007. El término de búsqueda fue de forma genérica "*hepatitis*".

- Elaboración de la guía con la documentación recuperada de la forma descrita y en base a otra evidencia científica considerada por los autores.

- La guía de base utilizada fue la del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*[2], publicada en diciembre del año 2006. La revisión de la misma con el Instrumento AGREE[f,3] mostró que su calidad era lo suficientemente alta como para poder ser utilizada en la práctica sin modificaciones.

- Se utilizaron además las guías del ICSI (*Institute for Clinical Systems Improvements*)[4], NICE (*National Institute for Health adn Clinical Excelence)*[5], *British Columbia Medical Association*[6], Guía Clínica de la Comunidad Valenciana[7], Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C de la Asociación Española para el estudio del hígado[8], AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*)[9], *American Gastroenterological Association*[10,11], *Australian Family Physician*[12], *American Family Physician*[13], y *Victorian Government Department of Human Services*[14].

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

---

[a] www.tripdatabase.com

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

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

[d] www.guiasalud.es. Es un catálogo de guías realizadas en España. A fecha 16 de noviembre de 2007 no había ninguna guía de hepatitis incluída en el catálogo.

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

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

Niveles de evidencia y grados de recomendación, SIGN 50

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

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

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

LA HEPATITIS C:

GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA

Mecanismos de transmisión de la enfermedad
Prevención de la transmisión

LA HEPATITIS C: GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima el número de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) entre 130 y 170 millones, es decir, una prevalencia del orden del 2,5% de la población mundial, la mayoría en Asia (92 millones) y África (28 millones). En Europa se estima que puede haber unos 9 millones de afectados y en América unos 12,5[15].

En Europa, se producen amplias variaciones geográficas en la distribución de la prevalencia. Así, en el sur de Europa, la prevalencia global oscila entre el 2,5% y el 3,5%, pero en el norte de Europa la prevalencia es menor del 1%.

Estudios epidemiológicos realizados en España aportan una prevalencia de personas anti-VHC positivas en población general entre el 1 y el 2,6% lo que supondría un número de personas infectadas entre 480.000 y 760.000.

Se aprecian amplias diferencias geográficas con una mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (entre el 2,5 y el 2,6% de Madrid y Cataluña respectivamente) y menor en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias).

La distribución por edad también es heterogénea mostrando una curva con dos picos, indicativos de patrones epidemiológicos diferentes, que dependen del mecanismo de transmisión más prevalente en cada grupo. Los picos se corresponden con el grupo de edad entre 30 y 45 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso.

Las diferencias por sexo son más notables en las edades comprendidas entre 25 y 45 años, donde es más elevada la prevalencia en varones, quizá debido a que la toxicomanía intravenosa es más frecuente en ellos.

Se estima que la influencia de la inmigración en la prevalencia de la hepatitis C en España es potencialmente alta, y depende de la procedencia de la población inmigrada. Los estudios llevados a cabo en muestras pequeñas concuerdan con los patrones internacionales conocidos, de forma que asiáticos (entre el 11 y el 15%) y subsaharianos (entre el 8 y el 17%) registran las cifras más altas, mientras que las de los norteafricanos son similares a las autóctonas (1,9%) y las de los latinoamericanos, inferiores (0,4%)[16].

El conocimiento de la incidencia de la hepatitis C tiene varias limitaciones ya que la mayoría de las infecciones agudas por el VHC pasan clínicamente inadvertidas por lo que no

se diagnostican, y al no existir indicadores de infección reciente, no se pueden diferenciar las infecciones agudas de las crónicas en un paciente con anticuerpos frente al VHC positivos. La información sobre casos incidentes notificados a la red nacional de Vigilancia Epidemiológica demuestran una reducción progresiva de la hepatitis "no A no B" (epígrafe bajo el que se notifica la hepatitis C) en España a lo largo de los últimos años, cuya incidencia anual ha pasado de 6,8 por 100.000 habitantes en 1977 a 1,8 en 2006[17]. Según el estudio de Bruguera et al[16], donde se especula que sólo se declaran el 20% de los casos de hepatitis virales agudas a los servicios de vigilancia epidemiológica, se estima que el número anual de casos de hepatitis aguda C con expresión clínica en España sería del orden de 4.600 por año.

Se conocen al menos 6 genotipos y más de 30 subtipos del VHC. La distribución porcentual de los genotipos en la población española infectada muestra un predominio muy acentuado del genotipo 1, especialmente el 1b, que viene a representar más del 70% de todos los casos[16].

En **Galicia** la hepatitis C es de declaración obligatoria desde 1990 bajo el epígrafe "otras hepatitis víricas" para distinguirla de las hepatitis A y B. Este epígrafe abarca fundamentalmente casos de hepatitis C según lo demuestra un estudio de los casos notificados en la provincia de A Coruña en el trienio 1998-2000, en que el 93% de las notificaciones tenían confirmación analítica[18].

Los casos notificados disminuyeron progresivamente desde el año 1997 cuando se produjo el pico de máxima incidencia con una tasa de 13,5 por cien mil habitantes hasta una tasa de 2 por cien mil en el año 2007. Se observó además un aumento en la mediana de edad de los casos pasando de los 31 años en el año 1998 a los 43 del año 2007, lo que sugiere más el envejecimiento de la cohorte que la incorporación de nuevos casos.

La prevalencia en donantes de sangre en Galicia según el estudio llevado a cabo por Eiras et al[19] desde mayo de 1999 a junio de 2001, era de 1,35‰ donantes o de 1‰ donantes según se utilizara serología o técnicas de detección por ARN RT-PCR. La incidencia detectada en ese periodo fue de 2,87 por 100.000 personas año.

Otro estudio cuyo objetivo era determinar la prevalencia del VHC en Galicia en el periodo 2005-2006, fue realizado a partir del uso de los registros de accidentes laborales en el que estaba implicada la sangre de los pacientes a los que se realizó la serología del VHC. Este estudio se llevó a cabo en dos áreas hospitalarias (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y Complejo Hospitalario Universitario de Vigo) y los datos obtenidos mostraron una prevalencia global ajustada por edad de 8,6 (IC95%: 6,37 – 10,75) en mayores de 20 años. Esta prevalencia se considera sobreestimada ya que aunque en el estudio se descartaron los casos que pertenecían a grupos de riesgo, en gran parte de los registros no se puede consignar este dato y además existe la sospecha de que la probabilidad de petición de serología y notificación del pinchazo depende de la percepción de riesgo por parte del accidentado. Por otra parte la probabilidad de ingresos de los casos infectados es mayor (datos inéditos pendientes de publicación).

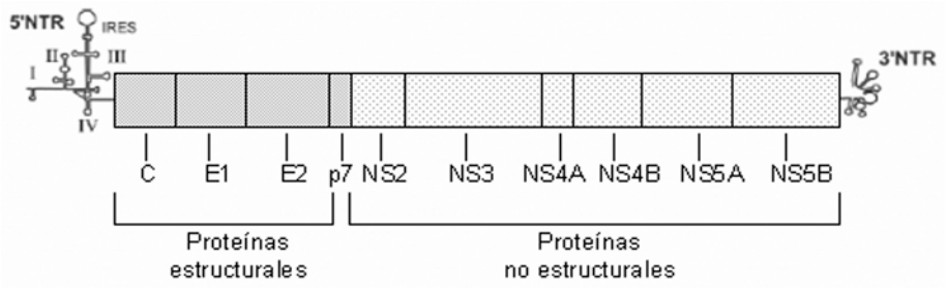
Otra fuente de datos procedente de las altas hospitalarias nos muestra una prevalencia en el periodo 1996 a 2006 del primer diagnóstico realizado de VHC en paciente ingresados del 0,4%. Se observaron dos picos de máxima frecuencia uno en la tercera y cuarta década de la vida y otro en mayores de 60 años. La evolución temporal muestra un predominio de casos entre los 20 a 39 años al inicio del periodo seguido de un desplazamiento hacia la quinta década de la vida al final del periodo, asociados ambos a una misma cohorte de nacimiento de 1960 a 1979 (datos inéditos pendientes de publicación).

Finalmente, la distribución de genotipos, según un estudio llevado a cabo en el área de Ferrol en el año 2002, muestra un predominio claro del genotipo 1b en los pacientes sin factores de riesgo conocidos y en aquellos con historia de transfusiones. En el grupo de pacientes con antecedentes de UDVP la distribución de genotipos fue más variada, siendo los más prevalentes el 1a y el 3a[20].

En cuanto a su **etiología** señalar que la enfermedad (tanto en su forma aguda como crónica) está producida por el **virus de la Hepatitis C (VHC)**, descubierto en 1989. Este agente infeccioso es un pequeño virus ARN de 9.600 nucleótidos, monocatenario y lineal, siendo el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia *Flaviviridae*[21]. Como el VHC no se multiplica a través de un ADN intermediario, no se integra en el genoma del huésped[21].

Su genoma contiene un solo marco de lectura que en sus extremos tiene las regiones no codificantes *(NTR)* 5' y 3' entre las que se encuentra una región de lectura abierta (*open reading frame*) que codifica una poliproteína formadora de proteínas víricas que pueden ser estructurales (C: core o nucleocápside; E1 y E2: glicoproteínas 1 y 2 de la envoltura, con dos regiones hipervariables), o no estructurales (nonstructural, *NS*). Ambas están separadas por el péptido de membrana p7[7].

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



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

Las regiones hipervariables codifican las proteínas de la envoltura viral que cambian entre los diferentes tipos y que permite al virus evadir las defensas inmunitarias del huésped dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica, confiriéndole una elevada heterogeneidad genética (como en todos los virus ARN).

Esta gran heterogeneidad del VHC comporta una respuesta variable al tratamiento con interferón así como que exista una amplia gama de presentaciones clínicas (desde formas asintomáticas hasta formas crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular).

El índice de multiplicación del VHC es altísimo (de hasta 10^{12} viriones al día), y quizás la causa de que circule a concentraciones muy bajas en suero sea que su vida media es de tan sólo 2,7 horas[21].

El VHC presenta una elevada tasa de mutación, lo que lleva consigo la ausencia de inmunidad humoral eficaz por parte del huésped.

Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el VHC, si bien son de breve duración, no habiéndose probado que la infección por el VHC confiera inmunidad duradera contra la reinfección. Por tanto, tras la infección aguda no parece que se produzca inmunidad *heteróloga* ni *homóloga*.

El **periodo de incubación** está en un rango de tiempo que va de 2 semanas a 6 meses. Lo más habitual es que ocurra entre la sexta y la novena semanas[14,22].

El **reservorio** lo componen los seres humanos infectados -de manera aguda o crónica- por el VHC[14,22].

En cuanto a sus **manifestaciones clínicas** señalar que la mayor parte de las infecciones con VHC son asintomáticas. Cuando aparecen síntomas y signos, éstos son similares a los de otras formas de hepatitis víricas pero generalmente con un curso más benigno[14,22].

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

En cuanto a la **susceptibilidad y resistencia** a la enfermedad es importante destacar que toda persona no inmunizada es susceptible de infectarse. El grado de inmunidad que sigue a la infección por el VHC es incierto. Si la infección se resuelve y el virus es eliminado de la sangre, la persona puede reinfectarse de nuevo con el mismo o diferente tipo, aunque hay evidencia de que la probabilidad de reinfección desciende tras la primera infección por el VHC[14,22].

La **historia natural** y el **curso clínico** de la infección por el VHC son variables. En general, la hepatitis aguda por VHC suele pasar desapercibida, evolucionando a hepatitis fulminante en muy raras ocasiones[12] o excepcionalmente[23]. Del 10% al 15% de los pacientes eliminan el virus tras la afectación (incluso puede llegar al 30-50%[7,13] al cabo de unos pocos años). El 80% de los pacientes con infección crónica van a evolucionar a largo plazo hacia una hepatopatía: un 10-20% desarrollarán cirrosis hepática en un periodo de 15-40 años, y un 5% un carcinoma hepatocelular tras 40 años de infección.

Las consecuencias que a largo plazo puede tener la infección por VHC (hepatitis crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma), especialmente entre las personas infectadas hace más de 20 años, suponen un importante problema de salud pública y un alto coste para el sistema sanitario[24]. Se considera que en países desarrollados la hepatitis C es responsable del 75% de las hepatitis crónicas, del 50% de las cirrosis hepáticas y del 70% de los hepatocarcinomas[25].

Tabla 1. **Diagnóstico principal de los receptores de trasplante de hígado en España. 1984-2007.**

	Total		VHC		
	n	%	Positivo	Negativo	Nonconsta
Cirrosis Alcohólica	4.004	30,6	289	3.526	189
Cirrosis por VHC	3.376	25,8	3.299	0	77
Carcinoma hepatocelular	1.900	14,6	1.077	741	82
Fallo hepático agudo	650	5	27	562	61
Cirrosis por VHB	636	4,9	39	577	81
Cirrosis biliar primaria	484	3,6	15	446	23
Enfermedades biliares congénitas	427	3,3	1	327	99
Cirrosis criptogenética	392	3	0	342	50
Otras	1.632	12,1	82	1.296	112
Total	13.501		4.829	7.817	774

Fuente: Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes[26]

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

TRANSMISIÓN PARENTERAL

El **uso de drogas por vía intravenosa** es la principal forma de transmisión del VHC (más del 50% de los UDVP son anti-VHC positivos).

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

Otras vías de transmisión parenteral incluyen la **hemodiálisis**, el **trasplante de órganos** (antes de 1992), los **tatuajes** y los **"piercing"**.

La transmisión por **exposición ocupacional** tras pinchazo accidental en personal sanitario es rara. La incidencia media de seroconversión es del 1,8% (rango: 0%-7%). Es poco frecuente la transmisión por exposición mucosa a sangre. No se han descrito casos de contagio por contacto con piel no intacta[27].

Transmisión nosocomial

La hospitalización es un factor de riesgo para adquirir la infección por VHC (por desinfección inadecuada del material, compartir material contaminado entre los pacientes y la práctica de procedimientos invasivos)[28,29].

Este tipo de transmisión puede ocurrir **de paciente a paciente** (documentado en salas de hemodiálisis, hematología y hepatología[28]), **de paciente a personal sanitario** (en consultas odontológicas y traumatológicas) o **del personal sanitario al paciente** (en casos excepcionales de cirugía cardiaca o de cavidades profundas, en las que no existe visión directa por parte del cirujano).

Rutas alternativas de transmisión parenteral

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

TRANSMISIÓN NO PARENTERAL

Transmisión sexual

El riesgo de transmisión a largo plazo en relaciones monógamas heterosexuales es menor del 5%. El riesgo se incrementa hasta el doble si el paciente mantiene relaciones sexuales sin protección (sin preservativo) con múltiples parejas sexuales, en caso de coinfección por el VIH y si se padecen enfermedades de transmisión sexual. No existen evidencias que sustenten la transmisión del VHC a través del sexo oral, excepto en casos de lesiones mucosas.

Transmisión vertical o perinatal

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

La lactancia materna no ha sido implicada a largo plazo en la transmisión del VHC al recién nacido[30], excepto en casos de grietas en el pezón con sangrado[31].

Transmisión horizontal

La transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, siempre que no haya relaciones sexuales o contacto sanguíneo, es prácticamente inexistente o excepcional.

FORMAS DE TRANSMISIÓN INAPARENTE

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

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

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

TRANSMISIÓN SEXUAL

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

TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR U HORIZONTAL

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

TRANSMISIÓN PARENTERAL

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

Prevención Primaria:

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

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

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

Grado de recomendación B

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

Prevención Secundaria

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

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

Grupos que deben ser testados para VHC

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

Grado de recomendación D

Grupos a los que se debe ofrecer el test

- Personas con hipertransaminasemia no filiada.
- Usuarios actuales o antiguos de drogas por vía parenteral.
- Portadores del VIH.
- Hemofílicos que recibieron concentrados de factores antihemofilia antes de 1987.
- Antecedente de transfusión sanguínea y/o trasplantes antes de 1992.
- Hijos de madres con infección por VHC (carece de utilidad antes de los 18 meses de edad).
- Exposición ocupacional.
- Personas que recibieron tratamiento médico o dental en países donde la prevalencia del VHC es común y los métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de piercings o tatuajes en circunstancias donde el procedimiento de control de la infección se sospecha que no es óptimo.
- Personas con múltiples parejas sexuales.
- Contactos sexuales y domésticos con portadores del VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC.

Grado de recomendación D

- Personas a las que de rutina no se les recomienda el screening:
    - o Personal sanitario.
    - o Mujeres embarazadas.
    - o Población general.
    - o Contactos domiciliarios no sexuales con personas VHC positivas.

- Personas en las cuales en principio no es necesario realizar pruebas:
    - o Receptores de trasplante de tejidos (piel, córnea, músculo…).
    - o Adictos a cocaína intranasal u otras drogas no inyectadas.
    - o Personas con múltiples parejas o con infecciones de transmisión sexual.
    - o Personas con tatuajes o *piercings*.

- Personal sanitario portador del VHC[32]

Cualquier personal sanitario, que sospeche que pueda ser portador del VHC u otros virus de transmisión sanguínea debe realizar un screening para determinarlo. Si es positivo el médico que lo atiende realizará una valoración de su estado.

Los trabajadores sanitarios con VHC se clasificarán en tres grupos:

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación C

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

TRANSMISIÓN VERTICAL (MADRE-HIJO)

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

Grado de recomendación A

No se recomienda la determinación rutinaria de ARN-VHC en los hijos de madres con hepatitis C. La determinación de anti-VHC puede realizarse a partir de los 18 meses y en los casos positivos debe confirmarse con el ARN-VHC[9].

Grado de recomendación A

El riesgo de evolución crónica de la infección neonatal (ARN-VHC+ a los 3 años) es del 78-81%, con evolución a formas clínica o histológicamente graves en el 1-2% de los niños o adolescentes[8].

Grado de recomendación A

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

El virus existe en la leche materna, pero no se asocia a la transmisión de la infección. La tasa de infectados es igual en los niños alimentados con leche materna o comercial. La posibilidad de infección ocurrida después del nacimiento, por convivencia íntima con la madre, se considera nula. Se recomienda explicar los datos a la madre y que sea ella la que decida si dar lactancia o no[30].

TRANSMISIÓN OCUPACIONAL[33]

Se entiende por exposición ocupacional aquella que puede poner al trabajador en riesgo de infección por patógeno de transmisión sanguínea, y que por lo tanto puede requerir de profilaxis postexposición, debido a que supuso contacto con sangre, tejidos u otros fluidos orgánicos implicados en el contagio de patógenos de transmisión sanguínea durante el desarrollo de su labor profesional, a través de:

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

Prevención

1.-*Evitar la exposición*

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

Grado de recomendación B

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

Fluidos orgánicos implicados en la transmisión de patógenos de transmisión sanguínea

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

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

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

2.- *Profilaxis postexposición*

En la actualidad no existe ninguna medida considerada eficaz de profilaxis post exposición del VHC. No está recomendado el uso de inmunoglobulina polivalente ni de antivirales después de una exposición accidental a sangre o fluidos corporales de un paciente con infección por VHC[27].

Grado de recomendación B

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

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

Grado de recomendación C

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

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

DIAGNÓSTICO

DE LA HEPATITIS C

DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS[2,34]

La infección por el VHC se confirma al usar la combinación de test de anticuerpos al VHC y la detección del ARN-VHC.

La positividad del test de anticuerpos anti-VHC implica una infección previa por el virus de la hepatitis C, mientras que la positividad ARN-VHC implica una infección actual.

En todo paciente con hepatitis aguda deben determinarse anti-VHC y ARN viral mediante una técnica sensible. La muestra más adecuada es la sangre o suero. Los test de anticuerpos, pero no de ARN, también pueden realizarse en saliva y en gotas de sangre seca.

Dado que en la infección aguda la aparición de anti-VHC (seroconversión) detectables por técnicas de enzimoinmunoensayo de tercera generación ocurre entre 6 y 12 semanas después de la exposición (período ventana), la determinación de ARN o de antígeno core permite identificar la infección por el VHC durante el período ventana, antes de la aparición de anticuerpos, lo que resulta especialmente útil en el cribado de donantes de sangre, en pacientes con hepatitis aguda seronegativa, o tras exposición accidental percutánea a sangre contaminada. La posterior seroconversión suele confirmar el diagnóstico a las pocas semanas. La presencia simultánea de anti-VHC y ARN no permite distinguir infección aguda de otra causa de hepatitis en un portador crónico. La presencia de anti-VHC en ausencia repetida de ARN viral suele observarse en pacientes que sufrieron exposición al VHC y resolvieron espontáneamente la infección o pueden corresponder a falsos positivos. Por otra parte, en el seguimiento de una hepatitis aguda C, la normalización del nivel de transaminasas a menudo se acompaña de la desaparición transitoria del ARN viral durante varias semanas, la resolución espontánea de la infección requiere demostrar la ausencia de ARN en una nueva muestra obtenida entre 3 y 6 meses después.

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

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

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

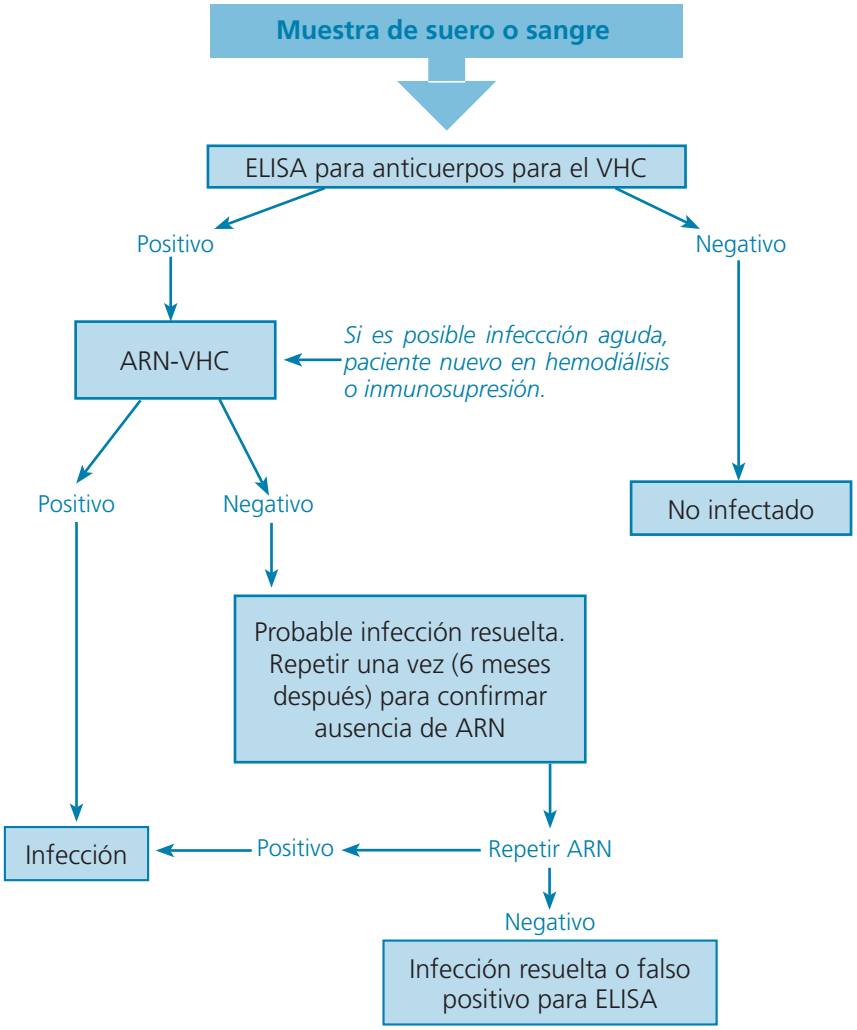
El diagnóstico de VHC debe realizarse siempre que sea posible en sangre o suero.
Grado de recomendación B

Ante el hallazgo de positividad de anti-VHC se debe determinar siempre el ARN-VHC para dilucidar que se trata de una infección activa por VHC.
Grado de recomendación D

Si se considera realizar terapia antiviral debe realizarse análisis del genotipo de VHC.
Grado de recomendación D

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

De acuerdo con lo anterior se sugiere el siguiente esquema de diagnóstico de hepatitis C en adultos[2]:



Marcadores Serológicos

Los anticuerpos anti-VHC se determinan mediante técnicas de enzimoinmunoensayo (EIA, en el momento actual de 3ª generación). En sujetos inmunocompetentes y con hepatitis crónica la sensibilidad y especificidad de las mismas está en torno al 99%. En pacientes inmunodeprimidos su sensibilidad es menor, por lo que un resultado negativo no descarta exposición o infección. En este tipo de pacientes estaría indicada la realización de técnicas de *inmunoblot*, como la técnica RIBA.

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

Pruebas moleculares

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

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

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

A) Técnicas cualitativas

Las técnicas cualitativas determinan el ARN del VHC en el suero o en el plasma mediante la "Reacción en Cadena de la Polimerasa" (*PCR*) o a través de la "Amplificación Mediada por Transcripción" *(Transcription-Mediaded-Amplification,* TMA*)*.

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

B) Técnicas cuantitativas

Miden la carga vírica y son muy útiles para establecer la pauta terapéutica más eficaz así como para valorar la respuesta al mismo.

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

CRITERIOS DE

DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA

CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA

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

Los pacientes con infección aguda por el VHC deberían ser derivados a cuidados especializados inmediatamente.

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación ✔

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación C

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

HEPATITIS C AGUDA

HEPATITIS C AGUDA

HISTORIA NATURAL

La hepatitis C aguda en la mayoría de los casos (60-75%) cursa de forma asintomática. El marcador más precoz de la infección es el ARN-VHC, que puede detectarse desde la 1ª-2ª semana tras la infección, con títulos fluctuantes, pudiendo ser ocasionalmente indetectables. La aparición de anti-VHC puede demorarse unas semanas o incluso hasta 9 meses. Cuando aparecen síntomas (entre 2 y 8 semanas tras la infección) éstos son indistinguibles de los propios de las hepatitis agudas A o B.

La hepatitis C aguda puede seguir tres cursos evolutivos[35]:

- En un 10-30% de los casos se normalizan las transaminasas de forma más o menos rápida y se negativiza el ARN-VHC, lo que marca la erradicación del virus con recuperación completa. Es recomendable confirmar la negatividad con una segunda determinación de ARN.
- En un 10-20% de los casos el paciente experimenta una normalización de las transaminasas con persistencia de ARN-VHC positivo, constituyendo una hepatitis crónica generalmente con lesión hepática mínima, aunque en una cuarta parte de los casos pueden cursar con una lesión hepática más grave.
- El 40-60% restante mantienen elevadas las transaminasas y positivo el ARN-VHC más allá de 6 meses tras la infección, con una evolución a la forma crónica de la enfermedad, siendo a partir de este momento cuando pasa a considerarse el caso como hepatitis C crónica.

TRATAMIENTO

El tratamiento con interferón aumenta la probabilidad de resolución de una hepatitis C aguda. Las mejores pautas de tratamiento han sido la utilización de una dosis de inducción

de 5 MU diarias de interferón alfa-2b durante 4 semanas seguidas de 5 MU 3 veces por semana hasta completar 6 meses, o el empleo de1.5 ug/kg/semana de interferón pegilado alfa-2b durante 24 semanas. La adición de ribavirina al tratamiento no ha demostrado un aumento de la eficacia. No está claro el mejor momento para el inicio del tratamiento, aunque parece prudente esperar unas 8 semanas para dar tiempo a que algunos casos se resuelvan espontáneamente. La duración óptima del tratamiento no está claramente establecida, si bien en la mayoría de los estudios se ha empleado entre 12 y 24 semanas.

El diagnóstico de hepatitis C aguda debe hacerse mediante determinación de ARN-VHC en suero[8].

Grado de recomendación B

Debe iniciarse tratamiento con interferón pegilado a sus dosis habituales en los casos que no se hayan resuelto espontáneamente a las 8-12 semanas del diagnóstico[8].

Grado de recomendación A

El tratamiento con interferón debe mantenerse entre 12 y 24 semanas[8].

Grado de recomendación C

EVALUACIÓN DEL GRADO

DE LESIÓN HEPÁTICA

EVALUACIÓN DEL GRADO DE LESIÓN HEPÁTICA

CLÍNICA

La estimación del daño hepático mediante la valoración clínica resulta inapropiada, y tiende a infraestimar el daño presente en la biopsia hepática[36].

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es el mejor método para valorar tanto la actividad necroinflamatoria (grado) como la fibrosis hepática (estadio), y proporciona información sobre el pronóstico y probabilidad de respuesta al tratamiento.

En las reuniones de consenso internacionales celebradas antes del año 2000[37,38], la biopsia hepática era considerada el patrón de referencia para establecer la indicación de tratamiento antiviral. Sin embargo, su papel está siendo reevaluado en la actualidad debido a diversas razones, que se pueden resumir en las siguientes categorías:

-limitaciones inherentes a la propia técnica: a) la realización de una biopsia hepática se asocia a una probabilidad no despreciable de complicaciones graves (morbilidad significativa del 5.9% y mortalidad del 0.13-0.33%)[39]; b) la muestra obtenida puede no ser representativa de la totalidad del órgano, disminuyendo la sensibilidad de la técnica en paralelo al tamaño de la muestra; c) la interpretación de la biopsia está sujeta a variabilidad intra e interobservador; d) escasa aceptación por parte del paciente; e) elevado coste económico; y f) obtención de una foto fija, cuando la fibrosis es un proceso dinámico.

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

-limitaciones derivadas de la aparición de técnicas no invasivas. Recientemente han aparecido diversos métodos no invasivos para la predicción de la fibrosis hepática, por lo que es previsible que su estandarización limite la indicación de la biopsia hepática.

Por todo lo anterior, las últimas conferencias de consenso han disminuido el nivel de exigencia de este examen[11,40] reconociendo que la biopsia hepática puede no ser necesaria en todos los pacientes antes del tratamiento antiviral, en particular en los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3, en quienes la tasa de respuesta virológica persistente con el tratamiento es

alrededor del 70-80%. Por tanto, la biopsia hepática estaría indicada en aquellos pacientes en los que se precise excluir otras enfermedades hepáticas y cuando la información provista por la misma sea determinante para iniciar el tratamiento antiviral[8], especialmente los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4 (sobre todo aquellos con transaminasas normales o mínimamente aumentadas).

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

MARCADORES DE FIBROSIS

Durante los últimos años se han desarrollado diversos índices o modelos de fibrosis, basados en determinaciones serológicas relativamente sencillas, que han demostrado su utilidad para predecir el estadio de fibrosis de pacientes con hepatitis C crónica[41]. Sin embargo, estos métodos no están exentos de notables limitaciones. En primer lugar, la ausencia de linealidad de la fibrosis hepática dificulta el establecimiento de una correlación directa entre puntuación y estadio de fibrosis. En segundo lugar, estos modelos tienen un elevado valor en fibrosis extremas (estadios iniciales o avanzados), aunque con escaso valor en fibrosis intermedia[42]. En tercer lugar, el valor predictivo negativo de fibrosis significativa es generalmente inferior al referido por los autores en su serie de validación. En cuarto lugar, alguno de los parámetros empleados rara vez se determina en la práctica clínica. Por último, estos modelos se han validado exclusivamente en ensayos transversales, pero su utilidad en estudios longitudinales de seguimiento no se ha evaluado de forma sistemática. Como conclusión podemos afirmar que, por el momento, son de escasa utilidad en la práctica clínica.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN-FIBROSCAN

Se trata de una técnica de reciente aparición en la cual, y usando como sonda un detector denominado Fibroscan que incluye un transductor ultrasónico y produce una vibración de baja frecuencia y amplitud, se transmite una onda de rozamiento a través del tejido. La rigidez del tejido, el estadio de fibrosis y la velocidad de propagación de la onda son directamente proporcionales. Los primeros estudios realizados en pacientes con hepatitis C demostraron elevados valores de curva ROC para definir los distintos estadios de fibrosis[43,44], lo que la convierte en una técnica prometedora para la evaluación de la fibrosis hepática[2]. Quizá el factor limitante más importante de esta técnica sea la evaluación de pacientes obesos.

Los modelos analíticos no deben usarse como alternativa a la biopsia hepática para clasificar los estadios intermedios de fibrosis.

Grado de recomendación B

Los índices analíticos pueden emplearse como alternativa a la biopsia hepática para establecer el diagnóstico de cirrosis.

Grado de recomendación B

La biopsia hepática no es imprescindible en los pacientes infectados por genotipos 1 o 4 en los que se haya establecido previamente la indicación de tratamiento.

Grado de recomendación D

La biopsia hepática no es necesaria en los pacientes infectados por genotipos 2-3.

Grado de recomendación D

TRATAMIENTO

DE LA HEPATITIS C

Justificación del tratamiento

Objetivos del tratamiento

El tratamiento óptimo: interferón pegilado y ribavirina

Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Terapias complementarias y medidas adicionales

Tratamiento en subgrupos de pacientes

Progresión de la enfermedad no tratada

Contraindicaciones del tratamiento

Efectos adversos del tratamiento

Controles durante el tratamiento

Costes del tratamiento

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

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

Los datos sobre la historia natural de la hepatitis C indican que entre el 55% y el 85% de los pacientes que desarrollan una hepatitis aguda evolucionarán a la cronicidad. Entre ellos, un 5-20% desarrollarán una cirrosis tras un periodo de evolución de 20-25 años y una vez establecida la cirrosis el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma se sitúa en el 1-4% anual[45].

Una vez cronificada la infección es excepcional su erradicación de forma espontánea[46]. Sólo la administración de terapia antiviral es capaz de lograr, con una tasa variable de eficacia, la eliminación de la infección.

Establecer el pronóstico individual de los pacientes resulta habitualmente extraordinariamente difícil, ya que la evolución de un caso concreto está condicionada por muchas variables capaces de modificar la progresión de la enfermedad[47,48].

Por ello, todas las personas infectadas por el VHC son candidatos potenciales a ser tratados. No obstante, la decisión de tratar a los pacientes con hepatitis C es un tema complejo que debe considerar numerosas variables: edad, grado de actividad necroinflamatoria y estadio de fibrosis si se dispone de una biopsia hepática, probabilidad de respuesta, enfermedades asociadas, contraindicaciones al tratamiento y el grado de motivación del paciente[9].

En general, se recomienda tratar a los pacientes de 18 a 65 años[7], pero la edad biológica (estado del paciente y posibles comorbilidades) es más importante que la edad cronológica. Los datos procedentes de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) sugieren que no es preciso modificar las dosis del tratamiento como consecuencia de la edad.

Aunque clásicamente se ha considerado a los pacientes con transaminasas normales como no subsidiarios de tratamiento[37,38], el mayor conocimiento de la historia natural de estos pacientes, la mayor eficacia de la terapia actual y la constatación de que su eficacia y seguridad es superponible a la de los pacientes con transaminasas elevadas, ha condicionado un cambio en esta política abstencionista. De hecho, la última recomendación de la AASLD y un reciente documento de posicionamiento de la AGA establecen que la decisión de tratar a un paciente no debe depender de las cifras de transaminasas, sino de los factores arriba mencionados[9,10].

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

Grado de recomendación A

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es prevenir las complicaciones de la hepatitis C. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida presentan un mejor pronóstico que los pacientes no tratados o tratados sin éxito, reduciéndose el riesgo de desarrollar cirrosis, carcinoma hepatocelular[49] e incluso la mortalidad[50]. Por ello, el objetivo principal del tratamiento lo establecemos en lograr una respuesta viral sostenida, definida como la ausencia de ARN detectable en suero 24 semanas después de la finalización del tratamiento.

La recaída tardía en los pacientes con respuesta viral sostenida es infrecuente (1-13% de los pacientes[51,52], por lo que de persistir la negatividad del ARN-VHC a los 6 meses de finalizar el tratamiento puede asumirse la curación de la infección[53].

La técnica utilizable ha de ser sensible, consideradas como tales aquellas capaces de detectar ≤ 50 UI/ml de ARN-VHC[54].

La respuesta virológica sostenida debe considerarse como un marcador de eliminación del virus.
Grado de recomendación B

EL TRATAMIENTO ÓPTIMO: INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA

Desde que en 1986 se comprobara su utilidad en la hepatitis crónica no-A no-B, el interferón alfa (IFN) por su acción antiviral, inmunomoduladora y antifibrogénica, ha sido el fármaco más utilizado en el tratamiento de la hepatitis C, inicialmente en monoterapia y posteriormente asociado a ribavirina (RBV)[55,56].

Dada la corta semivida plasmática del interferón se han desarrollado diversas tecnologías para unir el interferón alpha a distintas moléculas que permitan alargar su permanencia en los tejidos tras su administración y así, además de poder espaciar las inyecciones, conseguir mejorar su eficacia. Los primeros productos desarrollados con este objetivo han sido los IFN pegilados, aunque otras tecnologías están en desarrollo, como por ejemplo el albuferon, un constructo de IFN α-2b unido a albúmina.

Los resultados de los dos grandes estudios de registro[57,58] han permitido establecer que el tratamiento de los pacientes con hepatitis C debe basarse en la administración de interferón pegilado y ribavirina[11,54,59], puesto que la tasa de respuesta virológica sostenida que se consigue con este tratamiento es significativamente superior a la que se puede obtener con el tratamiento

combinado con interferón no pegilado α-2b y ribavirina o con la monoterapia con interferón pegilado α-2a (ver Anexos). Este tratamiento induce una respuesta viral sostenida en el 55% de los pacientes: 45% en los genotipo 1 y 80% en los genotipos 2-3.

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

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

No se disponen de los datos definitivos del estudio IDEAL, diseñado para comparar directamente los interferones pegilados α-2b y α-2a entre sí, por lo que de momento carecemos de evidencias científicas que permitan asignar una mayor eficacia terapéutica a uno u otro fármaco.

El tratamiento de elección en los pacientes con hepatitis crónica C es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Grado de recomendación A

ESQUEMA DE TRATAMIENTO: influencia del genotipo.

Los diversos estudios prospectivos realizados, han confirmado el genotipo como el principal factor pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral combinado[57,58,60]. De ahí que el esquema actual de tratamiento se establece en función del mismo.

Genotipo 1

La dosis recomendada de IFN-peg α-2b es de 1.5 µg/kg/semana. La dosis óptima de IFN-peg α-2a ha sido establecida en 180 µg/semana, independientemente del peso del paciente.

Respecto a la dosis de RBV, los estudios realizados coinciden en señalar que es necesario ajustarla al peso del paciente. Con IFN-peg α-2a, las dosis recomendadas son de 1.000 mg/día en pacientes de < 75 kg y de 1.200 mg en pacientes de ≥ 75 kg, habiéndose comprobado que dosis de 800 mg/día son menos eficaces[58,60]. La dosis utilizada con IFN-peg α-2b fue inicialmente fija, de 800 mg/día. Sin embargo, el análisis de la respuesta ajustando la dosis de RBV al peso del paciente ha demostrado que dosis superiores a 10.6 mg/kg/día resultan más eficaces[57,61].

Por ello, la dosis diaria de RBV recomendada es de 800 mg para los pacientes de < 65 kg, 1.000 mg para los pacientes que pesan entre 65 y 85 kg, 1.200 mg para los pacientes de 86-105 kg y 1.400 mg para aquellos pacientes con más de 106 kg.

La duración óptima del tratamiento ha de ser de 48 semanas, ya que el reducir el tiempo de tratamiento condiciona una menor tasa de RVS[57]. Sin embargo estudios más recientes sugieren que es posible incrementar el rendimiento del tratamiento si su duración se ajusta a los requerimientos individuales de cada paciente. De hecho, dos estudios multicéntricos[62,63] han puesto de manifiesto que en aquellos pacientes con baja carga viral basal (< 600.000 UI/ml) y que alcanzan una respuesta virológica rápida, es posible reducir la duración del tratamiento a 24 semanas. En base a estos resultados, la ficha técnica de ambos IFN-Peg incluye la posibilidad de tratar 24 semanas a pacientes con este perfil virológico. El carácter retrospectivo y la diferente metodología empleada en ambos estudios limitan la interpretación de los resultados y la obtención de conclusiones firmes.

No existen suficientes datos como para recomendar prolongar el tratamiento a 72 semanas, aunque dos recientes estudios, uno de ellos un multicéntrico español sugieren que algunos pacientes respondedores lentos podrían beneficiarse de esta prolongación del tratamiento[64,65].

Genotipos 2 y 3

Las dosis de interferón son idénticas a las utilizadas en caso de genotipo 1. Con los dos tipos de IFN-peg la dosis de RBV recomendada es de 800 mg al día[60].

La duración óptima del tratamiento ha sido establecida en 24 semanas[9]. No obstante, estudios recientes sobre el papel de la cinética viral en las fases iniciales del tratamiento han demostrado que aquellos pacientes con respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo en la semana 4) pueden ser tratados durante 12 o 16 semanas[66,67] si se administran dosis ajustadas al peso de RBV, y no los 800 mg recomendados en los tratamientos de 24 semanas. Aunque otros estudios han obtenido resultados diferentes[68], es posible que la utilización de menores dosis de ribavirina pueda haber condicionado esta peor respuesta. Por ello, algunas guías recientes[2,8] establecen la recomendación de reducir el período de tratamiento en estos pacientes.

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

Aunque los pacientes con genotipo 2 muestran mayor sensibilidad al peginterferón y ribavirina y mayores tasas de respuesta que los pacientes infectados con el genotipo 3, no existe suficiente información para diferenciar estrategias de tratamiento en función del genotipo[8]. No obstante, para aquellos pacientes infectados por el genotipo 3 con viremia basal elevada o fibrosis avanzada, algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento a 48 semanas[11].

No existen estudios que hayan comparado la eficacia de cada uno de los interferones pegilados, por lo que no se puede realizar este análisis[8].

Otros genotipos

La información disponible para pacientes infectados con el genotipo 4 es mucho más escasa[69], recomendándose en ellos una estrategia similar a los genotipo 1: interferón pegilado a dosis plenas más ribavirina (1.000-1.200 mg) durante 48 semanas[8,10].

Los datos sobre los genotipos 5 y 6 son exiguos por lo que no es posible establecer recomendaciones firmes sobre la estrategia terapéutica más acertada.

Para pacientes con genotipo 1 y 4 el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina debe planearse para 48 semanas, usando una dosis de ribavirina de 1.000 mg para pacientes con peso inferior a 75 kg y de 1.200 mg para aquellos con más de 75 kg.
Grado de recomendación A

Para pacientes con genotipo 1 y baja viremia puede reducirse el periodo de tratamiento a 24 semanas si alcanzan una RVR.
Grado de recomendación C

En los pacientes con genotipos 2-3 el tratamiento recomendado es de 24 semanas.
Grado de recomendación A

En los pacientes infectados por genotipo 2-3, que alcanzan una respuesta virológica rápida, puede considerarse la reducción del tratamiento a 12-16 semanas.
Grado de recomendación B

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

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

El genotipo del VHC es el principal factor pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral combinado[57,58,60] y por tanto, el primer determinante del algoritmo vigente de tratamiento.

Aunque la viremia se ha considerado durante años como un factor pronóstico de respuesta al tratamiento, su relevancia real se ha limitado por la falta de estandarización de las técnicas para su determinación. En el momento actual se acepta que la existencia de una alta carga viral (> 800.000 UI/ml) condiciona una peor respuesta al tratamiento[58].

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

La edad ha demostrado ser una variable independiente de respuesta al tratamiento antiviral combinado. En el estudio de registro del IFN-peg alfa-2a se demostró que los pacientes menores de 40 años presentaban una tasa de RVS superior a la de los pacientes mayores de esta edad[58].

Un meta-análisis reciente ha confirmado la diferente posibilidad de respuesta en función del origen étnico para pacientes infectados por el genotipo 1 (16% para los pacientes afroamericanos vs 32% para pacientes caucásicos)[70].

La fibrosis hepática desempeña un papel importante en la posibilidad de alcanzar RVS, siendo una variable independiente de predicción de respuesta, tanto cuando se comparan pacientes cirróticos frente a no cirróticos[57], como al analizar la velocidad de progresión de la fibrosis[71].

Aunque dos estudios de cohortes han demostrado que la respuesta al tratamiento con interferón no pegilado es inversamente proporcional a la cantidad de alcohol consumida durante el periodo de tratamiento[72,73], no se disponen de referencias válidas para el tratamiento con IFN-pegilado + RBV, aunque es posible que sea el menor cumplimiento del tratamiento y no el consumo *per se* el que condicione una menor respuesta virológica[74].

La adherencia al tratamiento es otro factor determinante de la posibilidad de respuesta, especialmente en los pacientes infectados por el genotipo 1. Diversos estudios han demostrado que la posibilidad de alcanzar una RV es significativamente mayor entre quienes demostraron un buen cumplimiento terapéutico[75,76]. A efectos prácticos, el cumplimiento terapéutico ha sido definido como la realización del tratamiento en dosis suficientes de IFN-peg y RBV (iguales o superiores al 80% de las dosis totales prescritas de ambos fármacos) durante al menos el 80% del tiempo de prescripción[61]. En general, las modificaciones en las dosis de tratamiento afectan más a la probabilidad de RVS si ocurren antes de la semana 12[61] y si implican a las dosis de RBV más que a las del IFN-peg[77].

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación A

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS Y MEDIDAS ADICIONALES

De momento, no contamos con opciones diferentes al IFN-RIB para lograr la erradicación del VHC[4]. Dos recientes meta-análisis[78,79] han concluido que no existen evidencias suficientes para recomendar la utilización de tratamientos alternativos o complementarios para los pacientes con hepatitis crónica C. Esta conclusión se circunscribe tanto a hierbas medicinales como a fármacos. Entre todos ellos, la amantadina ha sido el fármaco más extensamente evaluado. Aunque algunos estudios de cohortes han demostrado cierto beneficio con su administración, éste no ha sido corroborado en ensayos controlados y randomizados[80,81], por lo que en el momento actual no puede recomendarse la amantadina como un fármaco eficaz en el tratamiento de la hepatitis C[11].

Ningún estudio ha demostrado que exista alguna dieta que mejore el pronóstico de la hepatitis crónica C, de modo que la dieta será libre. No obstante, dado que algunos pacientes evidencian malnutrición, es importante su identificación y tratamiento mediante las recomendaciones pertinentes. A la vez, y sin que exista una base científica suficiente, parece lógico garantizar un aporte vitamínico y de minerales suficiente, por lo que se suplementará en caso de déficit, como en cualquier otra situación[2].

Recientemente, algunos estudios han demostrado que el sobrepeso (IMC > 25) se asocia a la existencia de esteatosis hepática y mayor estadio de fibrosis[82,83]. Dado que la fibrosis, la esteatosis y las cifras de ALT disminuyen con la reducción controlada de peso y el ejercicio físico, es aconsejable el incorporar estas recomendaciones en los hábitos de vida del paciente. Estas recomendaciones son extrapolables a los pacientes con síndrome metabólico y sobrepeso candidatos al tratamiento antiviral, ya que su mejoría podría incrementar la posibilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida[84].

La influencia del consumo de alcohol en la progresión de la enfermedad hepática por el VHC es una evidencia enteramente establecida[85,86] aunque resulta controvertida la cantidad mínima diaria capaz de inducir el riesgo de progresión[10]. En este sentido, se ha postulado que una ingesta superior a 31-50 g/día en el varón y 21-50 g/día en las mujeres puede agravar la lesión histológica de los pacientes con hepatitis C[86]. Otros estudios encuentran incluso una relación entre menores consumos y la progresión de la fibrosis[87]. Por ello, la abstinencia de alcohol debe ser recomendada a todos los pacientes, aunque es probable que el consumo esporádico de pequeñas cantidades no ejerza un efecto perjudicial en pacientes no alcohólicos.

La influencia negativa del tabaco también ha sido postulada[88] y, aunque su influencia parece menor que la del alcohol, se ha apuntado que fumar más de 15 cigarrillos al día acrecienta el riesgo de progresión[86]. No se disponen de datos sobre los potenciales beneficios del abandono del tabaco, aunque es posible que pueda contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C[89].

En lo referente al cannabis, varios estudios recientes han demostrado el efecto perjudicial de su consumo regular, por acelerar la progresión de la fibrosis y aumentar la severidad de la esteatosis[90,91].

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

Se ha demostrado que el grado de motivación es un componente fundamental del cumplimiento terapéutico por parte del paciente[92]. Diversos factores, entre los que destaca el nivel de comunicación del paciente con el equipo médico y su accesibilidad a los profesionales sanitarios, determinan el grado de motivación. De ahí la relevancia de plantear un enfoque multidisciplinario que incluya personal de enfermería, farmacéuticos hospitalarios y psicólogos clínicos. La implicación de un equipo de enfermería especializado, ha demostrado su utilidad en la atención a los pacientes con hepatitis C en tratamiento antiviral[93].

No existen tratamientos alternativos eficaces para los pacientes con hepatitis C crónica.
Grado de recomendación A

A los pacientes con sobrepeso debe aconsejarse una reducción realista de peso.
Grado de recomendación C

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

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

Igualmente, han de ser advertidos de que el tabaco puede acelerar la progresión de la enfermedad.
Grado de recomendación D

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

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

TRATAMIENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

Niños

El tratamiento con interferón y ribavirina solo es aplicable en niños mayores de 2-3 años[8,9,10].

Grado de recomendación C

El tratamiento combinado en niños habitualmente es bien tolerado[8].

Grado de recomendación A

En niños infectados por VHC se debe hacer un seguimiento para identificar a la minoría que presenta un riesgo de fibrosis progresiva durante la infancia y que pueden ser candidatos a tratamiento[2].

Grado de recomendación D

En niños con evidencia de enfermedad hepática moderada o grave puede considerarse el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, controlado por un servicio de pediatría con personal experto en el manejo de la hepatitis C[2].

Grado de recomendación D

Pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis hepática compensada, con función de síntesis hepática conservada, con un número suficiente de plaquetas y leucocitos, son candidatos a recibir tratamiento con interferón pegilado y ribavirina[2,9].

Grado de recomendación A

El tratamiento con interferón en pacientes con cirrosis hepática compensada puede reducir el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma[2].

Grado de recomendación A

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, preferiblemente en aquellos en lista de espera de un trasplante hepático, se puede realizar tratamiento antiviral a dosis bajas, con vigilancia por clínicos experimentados[9].

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación A

Pacientes con transaminasas persistentemente normales[g]

Aproximadamente un 20% de los pacientes con hepatitis C crónica y transaminasas persistentemente normales presentan una fibrosis hepática ≥ F2[94].

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

La eficacia y seguridad del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es similar en los pacientes con transaminasas normales y en los que las tienen elevadas[95].

Grado de recomendación A

La probabilidad de respuesta virológica al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es similar en los pacientes con transaminasas normales que en aquellos con transaminasas elevadas[95].

Grado de recomendación A

Independientemente del valor de las transaminasas la decisión de iniciar tratamiento con interferón y ribavirina debe individualizarse basándose en la gravedad histológica de la enfermedad hepática, los potenciales efectos secundarios, la probabilidad de respuesta y la presencia de patologías asociadas[9].

Grado de recomendación C

Pacientes coinfectados por el VIH

Se debe determinar el anti-VHC en todos los pacientes infectados por VIH. Tanto en los anti-VHC+ como en aquellos anti-VHC- con enfermedad hepática sin causa identificable se debe determinar el ARN-VHC[9].

Grado de recomendación C

En los pacientes con hepatitis C crónica e infección por el VIH se debe emplear el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina cuando la probabilidad de enfermedad hepática avanzada y la probabilidad de respuesta al tratamiento sean mayores que el riesgo de los efectos secundarios del tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de 48 semanas, independientemente del genotipo[2,8,9,10].

Grado de recomendación A

La probabilidad de respuesta es mayor en pacientes con carga viral indetectable o baja y unos CD4 estables por encima de 250 cel/ml[8].

Grado de recomendación B

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

La ribavirina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con zidovudina y estavudina. Si es posible los pacientes que reciben ddI deben cambiar de tratamiento antes de empezar a tomar ribavirina[9].

Grado de recomendación C

Los pacientes coinfectados por VIH y VHC con cirrosis hepática descompensada pueden ser candidatos a un trasplante hepático[9].

Grado de recomendación C

En pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis que no responden a las 12 semanas o 24 semanas del inicio del tratamiento combinado se puede valorar el tratamiento de mantenimiento en monoterapia con interferón para enlentecer la progresión de la enfermedad hepática[8].

Grado de recomendación C

Coinfección por el VHB

En pacientes coinfectados por los virus B y C se debe considerar el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina, puesto que su eficacia es similar a la de los pacientes monoinfectados[2].

Grado de recomendación C

Pacientes trasplantados

El tratamiento pretrasplante con interferón y ribavirina en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático puede prevenir la reinfección postrasplante aproximadamente en un 20% de los casos. Sin embargo esta posibilidad está limitada a pacientes que puedan tolerarla (sin citopenias y con disfunción hepática leve o moderada) y la tolerancia es mala[8].

Grado de recomendación D

En pacientes trasplantados con hepatitis C es recomendable mantener los niveles de fármacos inmunosupresores en el mínimo posible si no están recibiendo tratamiento antiviral[10].

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Se recomienda iniciar el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes en los que se evidencie progresión de la fibrosis hepática en biopsias seriadas o en los que se objetive fibrosis al menos portal y/o actividad necroinflamatoria llamativa en alguna de las biopsias realizadas tras el trasplante[8].

Grado de recomendación D

Pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplantados renales

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

Grado de recomendación A

Es recomendable efectuar tratamiento antiviral en todos los pacientes en hemodiálisis infectados por VHC que estén pendientes de trasplante renal y que no presenten contraindicación[8].

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

En casos de recidiva tras el tratamiento con interferón se podría efectuar un nuevo ciclo de tratamiento combinándolo con 800 mg/semana de ribavirina[8].

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Pacientes no respondedores y recaedores

Se consideran no respondedores los pacientes que no logran negativizar el ARN-VHC durante el tratamiento o al finalizarlo. Se consideran recaedores aquellos pacientes con ARN-VHC negativo al final del tratamiento en los que posteriormente reaparece una viremia positiva.

En pacientes no respondedores o recaedores a tratamiento con interferón alfa en monoterapia o a tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina se puede intentar retratamiento con interferón pegilado y ribavirina[2,9,10].

Grado de recomendación D

La probabilidad de respuesta viral sostenida tras el retratamiento con interferón pegilado y ribavirina es mayor en los pacientes que solo habían recibido tratamiento previo en monoterapia con interferón alfa, en los infectados por genotipos distintos del 1, en los recaedores y en los no cirróticos[2,8].

Grado de recomendación B

En pacientes no respondedores a tratamiento con interferón pegilado y ribavirina se puede intentar tratamiento de inducción con dosis doble de interferón pegilado alfa 2a durante 12 semanas más ribavirina, seguido de la dosis estándar de interferón pegilado y ribavirina durante 72 semanas[8,96].

Grado de recomendación A

No hay evidencia de que la adición de otros fármacos como amantadina, interleukina 12 o micofenolato mofetilo al tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina mejore las tasas de respuesta del retratamiento en pacientes no respondedores o recaedores a tratamiento previo[2,8].

Grado de recomendación C

Los pacientes no respondedores al tratamiento estándar y con fibrosis hepática avanzada podrían beneficiarse del tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado. Este beneficio es especialmente importante en pacientes en los que se reduce significativamente la cifra de transaminasas[10].

Grado de recomendación C

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD NO TRATADA[8]

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

La progresión de la fibrosis hepática es más lenta en los pacientes con transaminasas persistentemente normales que en aquellos con elevación de transaminasas.

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO

- Hipersensibilidad conocida al interferón, a la ribavirina o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (excepto en pacientes candidatos a trasplante hepático).
- Coinfección con el VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6.
- Historia de enfermedad cardiaca previa grave, incluyendo la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos.
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente.
- Enfermedad psiquiátrica grave y depresión mayor e incontrolada.
- Consumo activo de sustancias de abuso y alcohol, en ausencia de participación en un programa de deshabituación y soporte.
- Hepatitis autoinmune. Los pacientes con enfermedades de base autoinmune deben ser evaluados cuidadosamente, sopesando el riesgo-beneficio de iniciar la terapia con interferón.
- Enfermedad tiroidea preexistente, no controlada con tratamiento convencional.

- En pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina < 50 ml/min está contraindicada la administración de ribavirina. En pacientes con Insuficiencia Renal Terminal debe reducirse la dosis del interferón (a 135 en caso del IFN-peg α-2a). No se disponen de datos sobre el uso de IFN-peg α-2b en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto.

Embarazo: se desconoce el riesgo del interferón en mujeres embarazadas, por lo que sólo se utilizará si su eventual beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Dados los graves defectos natales que provoca la ribavirina, su empleo está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres fértiles y sus parejas masculinas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben mantener la recomendación previa, extendiendo el control hasta los siete meses de la finalización de la terapia.

EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

Síntomas seudogripales

- Fiebre, escalofríos, artromialgias o cefaleas son frecuentes con el tratamiento.
- Tienden a mitigarse con dosis sucesivas.
- Es aconsejable el administrar la inyección por la tarde-noche.
- Una adecuada hidratación y el ejercicio moderado pueden ser eficaces[97].
- La toma de paracetamol, hasta un máximo de 2 g al día pueden atenuar estos efectos.

Toxicidad hematológica

- Suponen la principal causa de reducción de dosis y abandono del tratamiento.
- La anemia es una complicación frecuente (75% de los pacientes)[8].
- Más intensa en las primeras 4-8 semanas de tratamiento.
- Si la hemoglobina desciende por debajo de 10 g/l, reducir la RBV a 600 mg/día.
- Suspender la RBV cuando la hemoglobina cae por debajo de 8.5 g/l.
- La utilización de eritropoyetina es una medida eficaz para corregir la anemia y mejora la calidad de vida[98,99].
- Reducir la dosis de interferón ante una neutropenia por debajo de los 750/mm^3 y suspender el tratamiento con recuentos inferiores a 500/mm^3.
- La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) resulta útil para aumentar el recuento leucocitario[100].
- Aunque el tratamiento con interferón causa una reducción del 10-50% del recuento plaquetar basal, los fenómenos hemorrágicos son excepcionales[101].
- Ajuste de dosis sólo con valores inferiores a 50.000 células/mm^3.
- Supresión del tratamiento con descensos por debajo de 25.000 células/mm^3.
- No existe ningún tratamiento aprobado para la trombopenia asociada al tratamiento.

Toxicidad neuropsiquiátrica

- La pérdida de concentración, la irritabilidad y la labilidad emocional son efectos adversos muy frecuentes durante el tratamiento.
- El principal efecto neuropsiquiátrico es la depresión, identificada hasta en un 31% de los pacientes en los ensayos de registro[57,58].
- Es el efecto adverso del tratamiento con mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes, obligando con frecuencia a la suspensión del tratamiento[68].
- Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), como paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina, son efectivos[102].
- Por el momento, no se recomienda la administración profiláctica universal[8].

Trastornos tiroideos

- Hasta un 6% de los pacientes tratados con IFN pueden desarrollar hipo o hipertiroidismo.
- El sexo femenino y la detección de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales y antitiroglobulina) son factores de riesgo para su aparición[103].
- La aparición de hipotiroidismo exige la instauración de tratamiento sustitutivo, no siendo necesaria la interrrupción del tratamiento[68].
- El desarrollo de hipertiroidismo es menos frecuente, en ocasiones precede al hipotiroidismo durante la evolución de una tiroiditis autoinmune, y es más difícil de manejar, requiriendo a menudo la suspensión del tratamiento antiviral.

Efectos dermatológicos

- Son complicaciones frecuentes pero no limitan el tratamiento.
- Son habituales la sequedad de piel, el prurito y el eritema en el punto de la inyección[104].
- Es aconsejable rotar el punto del pinchazo.
- En ocasiones se producen o exacerban algunos trastornos dermatológicos autoinmunes como el lupus, la psoriasis, el vitíligo y el liquen plano.
- El prurito es inducido por la RBV, y habitualmente responde al tratamiento tópico con emolientes o cremas de esteroides.
- La alopecia es moderada y reversible tras la finalización del tratamiento.

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

CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO

Analíticos

Se deben realizar controles clínicos, hematológicos y bioquímicos para evaluar la tolerancia al tratamiento a intervalos regulares. Las recomendaciones sobre la frecuencia con la que dichas revisiones han de efectuarse varían entre cada 2 semanas durante los dos primeros meses de tratamiento[6] a las más generalizadas de cada 1-3 meses[2,4,10].

Los análisis bioquímicos deben incluir pruebas de función tiroidea (autoanticuerpos, TSH, T_4 libre) antes del inicio del tratamiento así como a las 12 semanas (TSH, T_4 libre) y en cualquier momento en que se sospeche disfunción tiroidea[2,10].

Virológicos

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

La cuantificación del ARN-VHC ha de realizarse mediante técnicas estandarizadas y sensibles, capaces de detectar al menos 50 UI/ml[54,105]. Es aconsejable el emplear la misma técnica de cuantificación basal, y a lo largo del tratamiento[105], dado que las diferentes técnicas difieren tanto en sensibilidad como en el rango dinámico.

En los genotipos 1 y 4 la cuantificación del ARN viral ha de determinarse basalmente y a la semana 12 de tratamiento (respuesta virológica precoz)[8,9]. La respuesta virológica precoz (RVP), definida como una disminución $\geq 2 \log_{10}$ de la carga viral basal a la semana 12, conduce a una probabilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) del 65-72% de los pacientes. Por el contrario, la ausencia de RVP condiciona una tasa de RVS del 0-3%[77].

En los pacientes con genotipo 1 o 4 que han reducido la carga viral en más de 2 log en la semana 12 (RVP), pero que no han negativizado el virus, es necesario que lo negativicen en la semana 24 para poder continuar el tratamiento[2,8,9].

En los pacientes con carga viral basal inferior a 600.000 UI/ml (IFN-peg α-2b) debe cuantificarse el ARN-VHC a la semana 4 de tratamiento ya que si el ARN es < 50 UI/ml (respuesta virológica rápida, RVR), es posible que la duración del tratamiento pueda reducirse a 24 semanas[8].

Se considera que el tratamiento es ineficaz y, por lo tanto, se debe suspender, si no se ha obtenido una RVP o si el ARN persiste detectable a la semana 24 de tratamiento[2,8,9]. El ARN debe cuantificarse al finalizar el tratamiento, ya que la ausencia de respuesta virológica (ARN > 50 UI/ml) es indicativa de fracaso primario.

Dada la alta tasa de respuesta alcanzada en los pacientes con genotipo 2 o 3, se ha sugerido que en estos pacientes no es necesario valorar la RVP[9], aunque datos recientes apoyan

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

En todos los pacientes con respuesta virológica (ARN negativo al final del tratamiento) debe valorarse si la respuesta es sostenida (RVS), determinando el ARN a los 6 meses después de haber finalizado el tratamiento[2,8,9]. Dado que la recaída virológica tardía en los pacientes con RVS es muy infrecuente y que suele acompañarse de reelevación de las transaminasas, el control posterior de los pacientes puede hacerse determinando solamente los niveles de transaminasas[7]. No obstante, algunas guías[6] exigen una nueva constatación de la negatividad del ARN-VHC a los 18 meses de finalizar el tratamiento, antes de asumir la curación del paciente.

Pacientes cirróticos

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

Para la detección de varices esofagogástricas se recomienda la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) una vez establecido el diagnóstico de cirrosis. En los pacientes con cirrosis compensada y sin varices en la EDA inicial, ésta debería repetirse a los 3 años. En caso de descompensación, la EDA debería realizarse en el momento de la detección de la misma y repetirse anualmente. En los pacientes en los que se detecten varices esofagogástricas la actitud a seguir viene condicionada por el tamaño de las varices, la presencia de signos de riesgo en las mismas y el estadio funcional del paciente (Child A-B-C)[106].

Para el diagnóstico precoz del hepatocarcinoma, la realización de una ecografía abdominal cada 6 meses ha demostrado mayor eficacia que la exploración anual[107].

Los resultados de los estudios que han valorado la sensibilidad y especificidad de la alfafetoproteina para la detección del hepatocarcinoma en los pacientes con VHC han demostrado la limitada utilidad de este marcador, ineficaz para su empleo aislado[107].

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

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación B

El screening de hepatocarcinoma y varices esofagogástricas debe recomendarse sólo a pacientes con cirrosis.

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación D

COSTES DEL TRATAMIENTO

Analizando únicamente los costes de los fármacos, el tratamiento con interferón pegilado aislado oscila entre 153 y 167$ a la semana. La combinación de interferón pegilado y ribavirina (por ejemplo Pegasys® y Copegus®), implica un coste de entre 327 y 380 $ a la semana[4]. Usando un valor medio de 354$, el coste para un tratamiento de 48 semanas es de 16.992 $. Para el tratamiento de una cirrosis descompensada se ha informado un coste de 20.000$ al año y para el trasplante de hígado se estiman 200.000$ el primer año y 20.000 en años sucesivos[4].

Para Brady et al[108], el tratamiento con interferón pegilado junto a ribavirina se ha mostrado más efectivo que la ausencia de tratamiento o tratamiento con interferón y ribavirina en cuanto a resultados en salud en términos de RVS, disminución del riesgo de enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis crónica y muerte. También ha mostrado mayores beneficios en cuanto a años de vida y años de vida ajustados por calidad.

DIFUSIÓN

DIFUSIÓN

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

Se edita además en formato papel que será enviado a todos los médicos de atención primaria de la Comunidad Autónoma y a aquellos especialistas directamente relacionados con el tema.

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

ANEXOS

Revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane

Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados del tratamiento combinado de peginterferon y ribavirina en pacientes sin tratamiento previo

Consentimiento informado

Información para pacientes

Guía de consulta rápida

REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE

CITA	Fecha de modificación más reciente	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
Chen W, Liu J, Gluud C. **Ácidos biliares para la hepatitis viral** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	22 de agosto de 2007	Los ácidos biliares condujeron a una mejoría significativa en las actividades de la transaminasa sérica en la hepatitis B y C pero no demostraron efectos sobre la desaparición del virus. Existen pruebas insuficientes para apoyar o refutar los efectos sobre las medidas de resultado a largo plazo que incluyen el carcinoma hepatocelular, la descompensación hepática y la mortalidad relacionada con el hígado. Se necesitan ensayos aleatorios con calidad metodológica alta antes de que se considere el uso clínico.
Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. **Cardo mariano para la hepatopatía alcohólica y/o la hepatitis viral B o C** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	14 de julio de 2007	Estos resultados cuestionan los efectos beneficiosos del cardo mariano en los pacientes con hepatopatía alcohólica y/o con hepatitis viral B o C, y destacan la ausencia de pruebas de alta calidad para apoyar esta intervención. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios del cardo mariano versus placebo, adecuadamente realizados e informados.

CITA	Fecha de modificación más reciente	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
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: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	21 de febrero de 2007	Existen pruebas limitadas de que los contratos pueden contribuir potencialmente a mejorar la adherencia, pero no existen pruebas suficientes de estudios amplios, de buena calidad, para recomendar el uso rutinario de los contratos a fin de mejorar la adherencia al tratamiento o a los regímenes de salud preventivos.
Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. **Bicyclol para el tratamiento de la hepatitis C crónica** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	09 de noviembre de 2006	Sólo un ensayo clínico aleatorio estudió el bicyclol* en pacientes con hepatitis C crónica. Este ensayo pequeño y a corto plazo no halló pruebas para apoyar o rechazar su uso. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios amplios, a doble ciego, con seguimiento a largo plazo para examinar los posibles beneficios y efectos nocivos asociados con el bicyclol. El uso del bicyclol sólo puede recomendarse en ensayos aleatorios * El bicyclol es un fármaco sintético nuevo contra la hepatitis, usado en China para el tratamiento de la hepatitis 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: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	28 de julio de 2006	Actualmente, no hay pruebas provenientes de ECA sobre las cuales basar recomendaciones de prácticas con respecto a la cesárea programada versus parto vaginal para prevenir la transmisión materno infantil del virus de la hepatitis C. A falta de datos de ensayos, las pruebas para informar a mujeres y cuidadores se obtienen sólo de los estudios observacionales que están sujetos a sesgos. Se necesita una revisión sistemática de estos estudios. Es necesario determinar si las mujeres y los profesionales de la salud apoyarían un ensayo controlado aleatorio pragmático amplio para aportar pruebas con respecto a los riesgos y beneficios de la cesárea electiva programada versus parto vaginal programado para mujeres con infección por VHC.

CITA	Fecha de modificación más reciente	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
Brok J, Gluud LL, Gluud C. **Monoterapia con ribavirina para la hepatitis C crónica** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	23 de agosto de 2005	Se encontró que la ribavirina versus placebo/ninguna intervención no tuvo efectos beneficiosos significativos sobre la respuesta virológica y la morbilidad hepática, pero puede mejorar la respuesta bioquímica e histológica transitoriamente. La ribavirina aumentó el riesgo de anemia. Por consiguiente, no se puede recomendar la monoterapia con ribavirina para los pacientes con hepatitis C crónica fuera de los ensayos aleatorios.
Brok J, Gluud LL, Gluud C. **Ribavirina más interferón versus interferón solo para la hepatitis C crónica** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	25 de mayo de 2005	En comparación con el interferón solo, la combinación de ribavirina más interferón es más eficaz para eliminar el virus de la hepatitis C y mejorar la histología hepática. Esto puede dar como resultado una menor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el tratamiento combinado aumentó significativamente el riesgo de numerosos eventos adversos.
Brok J, Mellerup MT, Krogsgaard K, Gluud C. **Glucocorticosteroides para la hepatitis viral C** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	18 de febrero de 2004	No hay pruebas suficientes para confirmar o descartar los efectos beneficiosos o perjudiciales de los glucocorticosteroides en la hepatitis C crónica con o sin trastornos autoinmunes. Esta revisión no puede descartar los posibles efectos adversos graves de los glucocorticosteroides. Por lo tanto, esta revisión no puede establecer si el tratamiento con glucocorticosteroides puede ser administrado sin peligro en el caso de las indicaciones que requieren glucocorticosteroides sin descartar la presencia de hepatitis viral C. El efecto de los glucocorticosteroides en la hepatitis C aguda no se ha examinado en ensayos aleatorios.
Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. **Hierbas medicinales para la infección por virus de la hepatitis C** (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	14 de noviembre de 2002	No existen pruebas sólidas sobre la eficacia de cualquier hierba medicinal para el tratamiento de la infección por VHC. No se deben utilizar hierbas medicinales para la infección por VHC fuera de ensayos clínicos aleatorios.

CITA	Fecha de modificación más reciente	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
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: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	18 de agosto de 2002	El retratamiento con interferón causa eliminación virológica sostenida en una minoría de pacientes con hepatitis C crónica sin respuesta o con recaída después de la monoterapia con interferón. El tratamiento de 48 semanas es superior al de 24 semanas, pero las dosis mayores de tres MU tres veces por semana no son más eficaces. No hay datos acerca del efecto sobre los resultados clínicos.
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: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.	22 de febrero de 2002	El interferón resulta efectivo para eliminar el virus y mejorar la bioquímica e histología hepáticas en los pacientes con hepatitis C crónica sin tratamiento previo con interferón. Las dosis más altas y las duraciones prolongadas son más efectivas, pero están asociadas con eventos adversos más frecuentes. El interferón se asocia a beneficios similares en los pacientes con cirrosis, pero la eficacia en los pacientes con niveles normales de aminotransferasas no está comprobada.
Gluud LL, Krogsgaard K, Gluud C. **Ribavirina con o sin interferón alfa para la hepatitis C crónica** (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.	Se retiró por ser sustituida por otras ya 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: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.	4 de diciembre de 2001	El interferón alfa es efectivo para mejorar los resultados bioquímicos y alcanzar aclaramiento virológico permanente en los pacientes con hepatitis C aguda adquirida por transfusión. El efecto sobre los resultados clínicos a largo plazo no pudo ser evaluado debido a limitaciones en los datos actuales

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE PEGINTERFERON Y RIBAVIRINA EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO*

Estudio	Resultados	Genotipo 1		Genotipos 2/3	
		Nº sujetos tratados	RVS	Nº sujetos tratados	RVS
Manns et al, 2001	IFN α-2b, 3 mU 3 veces por semana + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 48 semanas	343	33%	146	79%
	Peg-IFN α-2b (1.5 µg/kg/semana, 4 semanas, seguido de 0.5 µg/kg/semana, 44 semanas) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 48 semanas	349	34%	153	80%
	Peg-IFN α-2b (1.5 µg/kg/semana) + RBV (800 mg/día), 48 semanas	348	42%	147	82%
Fried et al, 2002	IFN α-2a, 3 mU 3 veces por semana + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 48 semanas	285	36%	145	61%
	Peg-IFN α-2a (180 µg/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 48 semanas	298	46%	140	76%
	Peg-IFN α-2a (180 µg/semana), 48 semanas	145	21%	69	45%
Hadziyannis et al, 2004	Peg-IFN α-2a, 180 µg/semana + RBV (800 mg/día), 24 semanas	101	29%	106	78%
	Peg-IFN α-2a (180 µg/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 24 semanas	118	41%	162	78%
	Peg-IFN α-2a (180 µg/semana) + RBV (800 mg/día), 48 semanas	250	40%	111	73%
	Peg-IFN α-2a (180 µg/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg ≥ 75 kg), 48 semanas	271	51%	165	77%

*Tomado de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. [Internet] SIGN, December 2006.

CONSENTIMIENTO INFORMADO[h]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La información debe incluir, al menos los siguientes aspectos:

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

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

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

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

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON PEGINTERFERÓN-RIBAVIRINA

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

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

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

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

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

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

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

Riesgos personalizados:

D./Da....., mayor de edad,

con D.N.I. nº, ... con domicilio en .....

calle ....., nº..... y teléfono.....

MANIFIESTO:

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

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

CONSIENTO:

A los facultativos del Servicio de ..... a que me administren el tratamiento mencionado. Soy conocedor de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarme las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme un daño.
Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento sin justificación ninguna.

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

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

Firma del paciente *Firma del representante legal* *Firma del facultativo*

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

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

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

La hepatitis C: ¿qué es?

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

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

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

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

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

¿cómo se transmite?

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

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

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

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

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

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

¿cómo se previene la transmisión?

En caso de drogodependencia no se deben compartir jamás jeringuillas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Posibilidades de tratamiento. Efectos secundarios del mismo. Contraindicaciones.

Los tratamientos para esta enfermedad están mejorando continuamente. En el momento actual se emplean principalmente dos fármacos: el interferón y la ribavirina. Su eficacia va a depender del tipo de virus y de otros factores como la raza, edad, consumo de alcohol, presencia de obesidad, etc. Es muy importante para conseguir un buen efecto del tratamiento el que éste se cumpla adecuadamente.

Otros tratamientos alternativos no han demostrado ser eficaces.

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

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

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

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

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

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

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

Evolución de la enfermedad sin tratamiento.

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

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

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

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

Medidas especiales en otros hábitos de vida.

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

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

Para cualquier consulta la mejor fuente de información es su médico. Él conoce su situación concreta y le aconsejará.
No dude en preguntar.

Páginas de Internet

Asociación Española de Enfermos de Hepatitis C: www.aehc.es

GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA

Prevención de la transmisión ocupacional

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

Grado de recomendación B

Profilaxis post-exposición

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

Trabajadores sanitarios con VHC

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

Grado de recomendación C

Trabajadores sanitarios que realizan procedimientos invasivos no incluidos en los Procedimientos Invasivos Predisponentes a Exposiciones y que aplican en su trabajo las Precauciones Universales: pueden continuar desarrollando su labor habitual.

Realizarán controles médicos rutinarios. Si existe Comisión de Evaluación de trabajadores sanitarios afectados por virus de transmisión sanguínea, el médico del trabajador podrá realizar las consultas oportunas a la Comisión manteniendo el anonimato del trabajador.

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación C

Diagnóstico de la hepatitis C

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

Grado de recomendación B

Ante el hallazgo de positividad de anti-VHC se debe determinar siempre el ARN-VHC para dilucidar que se trata de una infección activa por VHC.

Grado de recomendación D

Si se considera realizar terapia antiviral debe realizarse análisis del genotipo de VHC.

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Cribado de la hepatitis C

Grupos que deben ser testados para VHC

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

Grado de recomendación D

Grupos a los que se debe ofrecer el test

- Personas con hipertransaminasemia no filiada
- Usuarios actuales o antiguos de drogas por vía parenteral
- Portadores del VIH.
- Hemofílicos que recibieron concentrados de factores antihemofilia antes de 1987.
- Antecedente de transfusión sanguínea y /o trasplantes antes de 1992
- Hijos de madres con infección por VHC (carece de utilidad antes de los 18 meses de edad).
- Exposición ocupacional
- Personas que recibieron tratamiento médico o dental en países donde la prevalencia del VHC es común y los métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de piercings o tatuajes en circunstancias donde el procedimiento de control de la infección se sospecha que no es óptimo.
- Personas con múltiples parejas sexuales
- Contactos sexuales y domésticos con portadores del VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC

Grado de recomendación D

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

Los pacientes con infección aguda VHC deberían ser derivados a cuidados especializados inmediatamente.

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación ☑

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

Grado de recomendación D

Todos los pacientes con Anti-VHC + se les pedirá ARN-VHC, que de ser positivo será un motivo de derivación a nivel especializado para su valoración.

Grado de recomendación C

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

Hepatitis C aguda

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

Grado de recomendación B

Debe iniciarse tratamiento con interferón pegilado a sus dosis habituales en los casos que no se hayan resuelto espontáneamente a las 8-12 semanas del diagnóstico.

Grado de recomendación A

El tratamiento con interferón debe mantenerse entre 12 y 24 semanas

Grado de recomendación C

Evaluación del grado de lesión hepática

La biopsia hepática no es imprescindible en los pacientes infectados por genotipos 1-4 en los que se haya establecido previamente la indicación de tratamiento.

Grado de recomendación D

La biopsia hepática no es necesaria en los pacientes infectados por genotipos 2-3.

Grado de recomendación D

Los modelos analíticos no deben usarse como alternativa a la biopsia hepática para clasificar los estadios intermedios de fibrosis.

Grado de recomendación B

Los índices analíticos pueden emplearse como alternativa a la biopsia hepática para establecer el diagnóstico de cirrosis.

Grado de recomendación B

Tratamiento de la hepatitis C

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación B

El tratamiento de elección en los pacientes con hepatitis crónica C es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Grado de recomendación A

Para pacientes con genotipo 1 y 4 el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina debe planearse para 48 semanas, usando una dosis de ribavirina de 1.000 mg para pacientes con peso inferior a 75 kg y de 1.200 mg para aquellos con más de 75 kg.

Grado de recomendación A

Para pacientes con genotipo 1 y baja viremia puede reducirse el periodo de tratamiento a 24 semanas si alcanzan una RVR.

Grado de recomendación C

En los pacientes con genotipos 2-3 el tratamiento recomendado es de 24 semanas.

Grado de recomendación A

En los pacientes infectados por genotipo 2-3, que alcanzan una respuesta virológica rápida, puede considerarse la reducción del tratamiento a 12-16 semanas.

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación A

A los pacientes con sobrepeso debe aconsejarse una reducción realista de peso.

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Niños

El tratamiento con interferón y ribavirina solo es aplicable en niños mayores de 2-3 años.

Grado de recomendación C

El tratamiento combinado en niños habitualmente es bien tolerado.

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación D

En niños con evidencia de enfermedad hepática moderada o grave puede considerarse el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, controlado por un servicio de pediatría con personal experto en el manejo de la hepatitis C.

Grado de recomendación D

Pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis hepática compensada, con función de síntesis hepática conservada, con un número suficiente de plaquetas y leucocitos, son candidatos a recibir tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación A

Pacientes con transaminasas persistentemente normales

La eficacia y seguridad del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es similar en los pacientes con transaminasas normales y en los que las tienen elevadas.

Grado de recomendación A

La probabilidad de respuesta virológica al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es similar en los pacientes con transaminasas normales que en aquellos con transaminasas elevadas.

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación C

Pacientes coinfectados por VIH

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

Grado de recomendación C

En los pacientes con hepatitis C crónica e infección por el VIH se debe emplear el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina cuando la probabilidad de enfermedad hepática avanzada y la probabilidad de respuesta al tratamiento sean mayores que el riesgo de los efectos secundarios del tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de 48 semanas, independientemente del genotipo.

Grado de recomendación A

La probabilidad de respuesta es mayor en pacientes con carga viral indetectable o baja y unos CD4 estables por encima de 250 cel/ml.

Grado de recomendación B

La ribavirina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con zidovudina y estavudina. Si es posible los pacientes que reciben ddI deben cambiar de tratamiento antes de empezar a tomar ribavirina.

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación C

En pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis que no responden a las 12 semanas o 24 semanas del inicio del tratamiento combinado se puede valorar el tratamiento de mantenimiento en monoterapia con interferón para enlentecer la progresión de la enfermedad hepática.

Coinfección por VHB

En pacientes coinfectados por los virus B y C se debe considerar el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina, puesto que su eficacia es similar a la de los pacientes monoinfectados.

Grado de recomendación C

Pacientes trasplantados

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Se recomienda iniciar el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes en los que se evidencie progresión de la fibrosis hepática en biopsias seriadas o en los que se objetive fibrosis al menos portal y/o actividad necroinflamatoria llamativa en alguna de las biopsias realizadas tras el trasplante.

Grado de recomendación D

Pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplantados renales

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación D

Pacientes no respondedores y recaedores

En pacientes no respondedores o recaedores a tratamiento con interferón alfa en monoterapia o a tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina se puede intentar retratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación B

En pacientes no respondedores a tratamiento con interferón pegilado y ribavirina se puede intentar tratamiento de inducción con dosis doble de interferón pegilado alfa 2a durante 12 semanas más ribavirina, seguido de la dosis estándar de interferón pegilado y ribavirina durante 72 semanas.

Grado de recomendación A

No hay evidencia de que la adición de otros fármacos como amantadina, interleukina 12 o micofenolato mofetilo al tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina mejore las tasas de respuesta del retratamiento en pacientes no respondedores o recaedores a tratamiento previo.

Grado de recomendación C

Los pacientes no respondedores al tratamiento estándar y con fibrosis hepática avanzada podrían beneficiarse del tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado. Este beneficio es especialmente importante en pacientes en los que se reduce significativamente la cifra de transaminasas.

Grado de recomendación C

Progresión de la enfermedad no tratada

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

Grado de recomendación A

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

Grado de recomendación B

El ritmo de progresión no es igual en todos los pacientes, y así un 33% desarrollan cirrosis en menos de 20 años, mientras que otro 31% de los pacientes necesitan 50 años o más para desarrollar la misma lesión. Se estima que la progresión global de la fibrosis es de 0.133 unidades/año.

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación D

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

La progresión de la fibrosis hepática es más lenta en los pacientes con transaminasas persistentemente normales que en aquellos con elevación de transaminasas.

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación C

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

Grado de recomendación B

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

Grado de recomendación B

Contraindicaciones del tratamiento

- Hipersensibilidad conocida al interferón, a la ribavirina o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada (excepto en pacientes candidatos a trasplante hepático).
- Coinfección con el VIH con cirrosis y una puntuación de Child-Pugh ≥ 6.
- Historia de enfermedad cardiaca previa grave, incluyendo la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos.
- Recién nacidos y niños de hasta 3 años a causa del alcohol bencílico contenido como excipiente.
- Enfermedad psiquiátrica grave y depresión mayor e incontrolada.
- Consumo activo de sustancias de abuso y alcohol, en ausencia de participación en un programa de deshabituación y soporte.

- Hepatitis autoinmune. Los pacientes con enfermedades de base autoinmune deben ser evaluados cuidadosamente, sopesando el riesgo-beneficio de iniciar la terapia con interferón.
- Enfermedad tiroidea preexistente, no controlada con tratamiento convencional.
- En pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina < 50 ml/min está contraindicada la administración de ribavirina. En pacientes con Insuficiencia Renal Terminal debe reducirse la dosis del interferón (a 135 en caso del IFN-peg α-2a). No se disponen de datos sobre el uso de IFN-peg α-2b en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/minuto.

Embarazo: se desconoce el riesgo del interferón en mujeres embarazadas, por lo que sólo se utilizará si su eventual beneficio justifica el riesgo potencial para el feto. Dados los graves defectos natales que provoca la ribavirina, su empleo está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres fértiles y sus parejas masculinas deberán utilizar cada uno un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los cuatro meses siguientes a su finalización. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas deben mantener la recomendación previa, extendiendo el control hasta los siete meses de la finalización de la terapia.

CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Genotipo 1 (y 4)

SEMANAS	0	2	4	12	24	48	72
Clínica							
Hematología							
Bioquímica							
F. Tiroidea (TSH, T_4 libre)							
ARN-VHC							

Genotipo 2 y 3

SEMANAS	0	2	4	12	24	48
Clínica						
Hematología						
Bioquímica						
F. Tiroidea (TSH, T_4 libre)						
ARN-VHC						

Pacientes no respondedores o recaedores

Controles clínicos y analíticos cada 6-12 meses

Pacientes con cirrosis

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

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1 Montilla Fernández AM. Aspectos emocionales de la hepatitis C. El perfil del enfermo y cómo afrontar la enfermedad. [Internet]. Valencia: Asociación Española de Enfermos de Hepatitis C [acceso 2 octubre 2007]. Disponible en: www.aehc.es

2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Manegement of hepatitis C. A national clinical guideline. [Internet] SIGN, December 2006. [acceso noviembre 2007]. Disponible en: www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf

3 The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. Disponible en: www.agreecollaboration.org.

4 ICSI (Institute for Clinical Systems Improvements). Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. [Internet]. Bloomington, MN; 2005. Acceso: [noviembre 2007]. Technology Assessment Report, nº 43. Disponible en: www.icsi.org

5 National Institute for Health and Clinical Excellence. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. London: NICE, August 2006. Nice technology appraisal guidance 106.

6 British Columbia Medical Association. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Viral Hepatitis Testing. [Internet]. British Columbia: British Columbia Medical Association; 2005 [acceso 15 noviembre 2007]. Disponible en: http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/vihep.pdf

7 Primo Vera J, Diago Madrid M, Pascual de la Torre M. Hepatitis C. Guía de Actuación Clínica. Valencia: Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat, 2004. Serie M (Manuales), nº 45.

8 Asociación Española para el estudio del hígado. Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29 (Supl 2): 86-92.

9 AASLD practice guideline. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. Hepatology 2004; 39 (4): 1147-71.

10 Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology. 2006; 130 (1): 225-30.

11 Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology. 2006; 130 (1): 231-64.

12 Australian Family Physician (RACGP).- Hepatitis C, An Update. Australian Family Physician. 2003; 32 (10). Disponible en: http://www.racgp.org.au/guidelines/hepatitisc.

13 Moyer LA; Mast EE, Alter MJ. Hepatitis C: Part I. Routine serologic testing and diagnosis. Am Fam Physician. 1999 Jan 1;59(1):79-88, 91-2.

14 Communicable Diseases Section. Victorian Government Department of Human Services. Blue book - Guidelines for the control of infectious diseases. Hepatitis C. [Internet]. Melbourne: State Government of Victoria, Australia; 2005 [acceso marzo de 2008]. Disponible en: http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/hepatitis_c

15 Anon. Hepatitis C: global update. Weekly Epidemiology Record; 1997; 72: 341–4.

16 Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin 2006;127(3):113-7.

17 Series temporales anuales [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. [Acceso 6 febrero de 2008]. Disponible en: http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/seriesTemporalesAnuales.jsp.

18 Boletín epidemiolóxico de Galicia. Vol. XIV (año 2001), nº 1.

19 Eiras A, Sauleda S, Planelles D, Sedeño M, Ibarra A, Vesga MA et al. HCV screening in blood donations using RT-PCR in mini-pool: the experience in Spain after routine use for 2 years. Transfusion. 2003 Jun;43(6):713-20.

20 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.

21 Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, Eds. Harrison, Principios de Medicina Interna, 16 edición.

22 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.

23 Esteban Mur R. Hepatitis por el virus C. Medicine. 2004; 9 (11): 658-662.

24 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: 331-335.

25 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.

26 Registro Español de Trasplante Hepático. 1984-2007. Décima memoria de resultados. [Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes [acceso 21 de noviembre de 2008]. Disponible en: www.ont.es.

27 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).

28 Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of tertiary care center. Hepatology.2005 Jan; 41(1): 115-22.

29 Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. J Hepatol.2008 Jan; 48(1): 20-7.

30 De la Vega-Bueno, A. Hepatitis C. El virus, métodos de diagnóstico, epidemiología, enfermedad autolimitada y crónica. An Pediatr. 2003; 58 (5): 486-8.

31 Díaz-Gómez, N.M. ¿En qué situaciones está contraindicada la lactancia materna? Acta Pediatr Esp. 2005; 63: 321-7.

32 Departamento Sanidad Gobierno Vasco. Trabajadores Sanitarios portadores de VIH y de otros virus transmitidos por sangre: Recomendaciones a seguir. Accidentes biológicos en profesionales sanitarios. 2ª Edición.

33 Consellería de Sanidade. Plan de minimización de riscos microbiológicos no medio hospitalario de Galicia. Guía de recomendacións de actuación urxente trala exposición ocupacional a patóxenos de transmisión sanguínea no medio hospitalario. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2000.

34 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.

35 Alberti A, Bartolotti F. Hepatitis C. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editores. Oxford Textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1999: 903-22.

36 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.

37 National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement Management of Hepatitis C. Hepatology. 1997; 26 (suppl 1): S5-10.

38 Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, February 26-28, 1999. J Hepatol. 1999; 30: 956-61.

39 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.

40 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004; 39 (4): 1147-71.

41 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.

42 Imbert-Bismuth F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet. 2001; 357 (9262): 1069-75.

43 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005; 41 (1): 48-54.

44 Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005; 128 (2): 343-50.

45 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.

46 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): 349-9.

47 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.

48 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.

49 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.

50 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.

51 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.

52 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.

53 Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. Hepatology. 2002; 36 (5 Suppl 1): S114-20.

54 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.

55 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med. 1998; 339 (21): 1485-92.

56 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet. 1998; 352 (9138): 1426-32.

57 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.

58 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.

59 Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. Hepatology. 2002; 36 (5 Suppl 1): S121-7.

60 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-α2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Inter Med. 2004; 140 (5): 346-55.

61 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.

62 Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol. 2006; 44 (1): 97-103.

63 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginteferon α-2a (40 kd)/ribavirin therapy. Hepatology. 2006; 43 (5): 954-60.

64 Berg T, Von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology. 2006; 130 (4): 1086-97.

65 Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology. 2006; 131 (2): 451-60.

66 Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med. 2005; 352 (25): 2609-17.

67 von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005; 129 (2): 522-7.

68 Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solà R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. New Engl J Med. 2007; 357 (2): 124-34.

69 Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon alpha 2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut. 2005; 54 (6): 858-66.

70 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.

71 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.

72 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.

73 Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. Alcohol Clin Exp Res. 1996; 20 (9 Suppl): 371A-377A.

74 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. Gastroenteroloy. 2006; 130 (6): 1607-16.

75 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.

76 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.

77 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.

78 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.

79 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.

80 Helbling B, Stamenic I, Viani F, Gonvers JJ, Dufour JF, Reichen J, et al. Interferon and amantadine in naive chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatologys. 2002; 35 (2): 447-54.

81 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.

82 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.

83 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.

84 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.

85 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 349 (9055): 825-32.

86 Hezode 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.

87 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.

88 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.

89 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.

90 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.

91 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.

92 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005; 353 (5): 487-97.

93 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.

94 Alberti A. Towards more individualizased Management of hepatitis C virus patients with initiallly or persistently normal alanine aminotransferase levels. J Hepatol. 2005; 42: 266-74.

95 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.

96 Jensen D.M., Freilich B, Andreone P, et al. Pegylated interferon alfa-2ª (40 KD) plus ribavirin in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12 KD)/ribavirin: final efficacy and safety outcomes of the REPEAT study. Comunicacion oral. Congreso AASLD. Noviembre 2007.

97 Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. Ann Hepatol. 2004; 3 (1): 5-10.

98 Dietrich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates manteinance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (11): 2491-9.

99 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.

100 Curry MP, Afdhal NH. Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C. Clin Liver Dis. 2005; 9 (3): 439-51.

101 Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 (9): 917-29.

102 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.

103 Dalgard O, Bjøro K, Hellum K, Myrvang B, Bjøro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. J Intern Med. 2002; 251 (5): 400-6.

104 Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2003; 124 (6): 1711-9.

105 Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology. 2002; 36 (Suppl 1): S65-S73.

106 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.

107 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005; 42 (5): 1208-36.

108 Brady B, Siebert U, Sroczynski G, Murphy G, Husereau D, Sherman M, Wong W, Mensinkai S. Clinical and const-effectiveness of interferon-based therapies for chronic hepatitis C virus infection [Technologic Overview no 27]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Servizo Galego
de Saúde

División de
Asistencia Sanitaria

Guía

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE