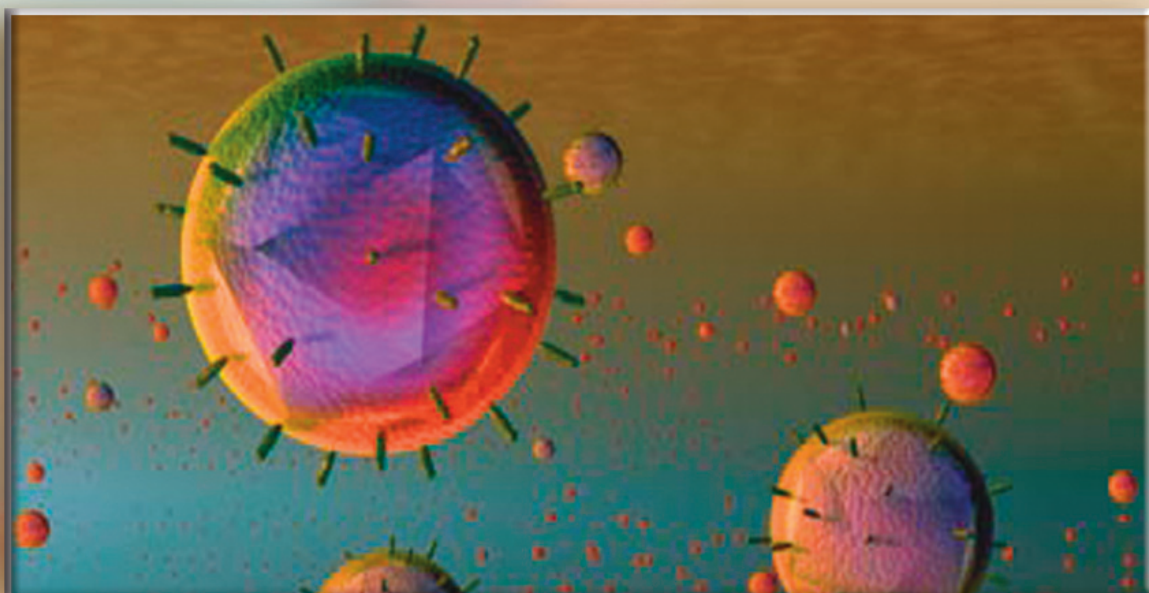


# Guía de práctica clínica

Hepatitis C









# Guía de práctica clínica

Hepatitis C



**XUNTA DE GALICIA**  
Consellería de Sanidade

Santiago de Compostela, 2009

## FICHA TÉCNICA

### **Edita:**

Xunta de Galicia.  
Consellería de Sanidade.  
División de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde.

### **Autores (por orde alfabética):**

Abraira García, Luisa. Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.  
García Sierra, Alberto. Médico de atención primaria. Centro de Saúde A Milagrosa. Lugo.  
Guillán Pavón, Begoña. Servizo de Medicina Preventiva. Hospital da Costa. Burela (Lugo).  
Otero Antón, Esteban. Servizo de Medicina Interna. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.  
Suárez López, Francisco. Servizo de Dixestivo. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña.

### **Coordinación:**

García Caeiro, Ángela L. Servizo de Procesos Asistenciais. División de Asistencia Sanitaria. Servizo Galego de Saúde.

### **Revisada por:**

Dr. Santiago Tomé Martínez de Rituerto. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago.

Servizo de Control de Enfermidades Transmisibles. Subdirección Xeral de Epidemioloxía e Sistemas de Información. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

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

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

### **Depósito Legal:**

C 352-2009

### **Deseño e impresión:**

*Ofelmaga, s.l.*

Tel. 981 80 66 69



## PRESENTACIÓN

O Plan de saúde de Galicia 2006-2010 marca, entre os problemas de saúde máis prioritarios na poboación galega, as hepatites víricas. Por este motivo, dentro do obxectivo de “elaborar unha estratexia de acción fronte ás hepatites víricas”, encárgalle á División de Asistencia Sanitaria do Servizo Galego de Saúde a elaboración dunhas directrices de diagnóstico, detección precoz e tratamento delas e que para a hepatite C se plasman neste documento.

As hepatites víricas crónicas son un importante problema de saúde no noso medio. Aínda que descoñecemos o seu impacto exacto na nosa poboación, a Organización Mundial da Saúde estima que cerca dun 3% da poboación pode estar afectado pola hepatite C. Tendo en conta as porcentaxes de prevalencia de anticorpos fronte ao virus da hepatite C en España e de evolución da enfermidade, estímase que en Galicia poderían chegar a producirse uns 6.000 casos de cirrose hepática e uns 900 de hepatocarcinomas.

Un dos mecanismos importantes de control desta enfermidade é o seu diagnóstico precoz para tratar o estado de portador, que é descoñecido por moitos dos pacientes afectados. O control dos mecanismos de transmisión da enfermidade e o diagnóstico e tratamento axeitado desta son medidas que axudarán a diminuír o seu impacto social, sempre e cando sexamos capaces de implicar a todos os niveis sanitarios: técnicos da Consellería de Sanidade, profesionais de atención primaria e especializada do Servizo Galego de Saúde.

As guías de práctica clínica son un importante elemento para a mellora da calidade dun sistema sanitario, pois axudan ao establecemento dunha práctica asistencial máis segura, útil e eficiente. As guías sintetizan gran cantidade de información que por diferentes medios se poñen a disposición dos profesionais e son unha ferramenta de apoio á toma de decisións no manexo da enfermidade, tanto desde o punto de vista da saúde pública coma da práctica asistencial en condicións específicas.

A guía que agora presentamos pretende marcar estratexias xenéricas de actuación no proceso asistencial da hepatite C, cun obxectivo claro de homoxeneizar o manexo da enfermidade en toda a comunidade autónoma e de mellora da continuidade asistencial entre atención primaria e especializada. A información ao paciente e aos seus familiares non se esqueceu nela.

Agradezo a todos os membros do grupo elaborador da guía o seu esforzo e dedicación; sen a súa colaboración non sería posible levala a cabo.

*María José Rubio Vidal*  
Conselleira de Sanidade







## ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>A HEPATITE C: XENERALIDADES. EPIDEMIOLOXÍA</b> .....	<b>15</b>
Mecanismos de transmisión da enfermidade .....	21
Prevención da transmisión.....	23
<b>DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C</b> .....	<b>31</b>
Métodos diagnósticos .....	33
<b>CRITERIOS DE DERIVACIÓN AO ESPECIALISTA</b> .....	<b>37</b>
<b>HEPATITE C AGUDA</b> .....	<b>41</b>
Historia natural .....	43
Tratamento .....	43
<b>AVALIACIÓN DO GRAO DE LESIÓN HEPÁTICA</b> .....	<b>45</b>
<b>TRATAMENTO DA HEPATITE C</b> .....	<b>51</b>
Xustificación do tratamento .....	53
Obxectivos do tratamento .....	54
O tratamento óptimo: interferón pegilado e ribavirina.....	54
Factores predictivos de resposta ao tratamento.....	57
Terapias complementarias e medidas adicionais.....	59
Tratamento en subgrupos de pacientes .....	61
Progresión da enfermidade non tratada .....	65
Contraindicacións do tratamento .....	67
Efectos adversos do tratamento .....	68
Controis durante o tratamento.....	70
Custos do tratamento .....	72

<b>DIFUSIÓN</b> .....	<b>73</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>77</b>
Revisións sistemáticas da colaboración Cochrane .....	79
Resultados dos ensaios clínicos aleatorizados do tratamento combinado de peginterferon e ribavirina en pacientes sen tratamento previo .....	83
Consentimento informado .....	85
Información para pacientes .....	89
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>93</b>



## 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 dixestiva alta

**GPC:** guía de práctica clínica

**ICSI:** Institute for Clinical Systems Improvement

**IFN:** interferón

**IMC:** índice de masa corporal

**NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence

**RBV:** ribavirina

**RVP:** resposta viral precoz

**RVR:** resposta viral rápida

**RVS:** resposta viral sostida

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**UDVP:** usuarios de drogas por vía parenteral

**VHB:** virus da hepatitis B

**VHC:** virus da hepatitis C

**VIH:** virus da inmunodeficiencia humana





## INTRODUCCIÓN

O Plan de saúde de Galicia 2006-2010, instrumento superior de planificación do Sistema Sanitario Galego, fai explícita a necesidade de atención ás hepatitis víricas no noso medio e por isto encárgalle á División de Asistencia Sanitaria do Servizo Galego de Saúde unha serie de liñas de actuación en relación a estas. Entre os problemas identificados polos expertos elaboradores do Plan en relación ás hepatitis víricas crónicas en Galicia sinálanse, entre outros, a ausencia de criterios para o diagnóstico precoz da enfermidade e as diferenzas na súa abordaxe terapéutica. A elaboración deste documento encádrase neste contexto.

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

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

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

Para a elaboración desta guía formouse un grupo multidisciplinar de profesionais relacionados co tema de estudo. No grupo de traballo integráronse técnicos da Dirección Xeral de Saúde Pública, especialistas en medicina preventiva e saúde pública, dixestólogos-hepatólogos dos hospitais do Servizo Galego de Saúde e médicos de atención primaria. Incorpórase ao grupo persoal do Servizo de Procesos Asistenciais da División de Asistencia Sanitaria con labores de coordinación. Non se incluíron no grupo de elaboración da guía representantes dos pacientes con hepatitis C, pero revisáronse traballos relacionados coas súas experiencias<sup>1</sup>.

As fases de elaboración da guía foron as seguintes:

- ❑ Decisión, por parte do grupo elaborador da guía, daqueles aspectos que deberían ser abordados nela.

- ❑ Busca de guías de práctica clínica sobre o tema tanto en organismos recompiladores como elaboradores de GPC, nacionais e internacionais. En primeiro lugar utilizouse a base de datos Trip<sup>a</sup>, para a identificación de guías. Consultáronse o *National Guideline Clearinghouse* (NGC)<sup>b</sup>, Gin<sup>c</sup> e no ámbito nacional a páxina web de *Guíasalud*<sup>d</sup>. Revisáronse de xeito explícito as páxinas web do NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para a Excelencia Clínica do Reino Unido), do SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Red Escocesa Intercolexiada sobre Guías de Práctica Clínica) e do NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, Grupo sobre guías de Nova Zelandia) dado que son organismos con ampla experiencia na elaboración deste tipo de documentos. Por último levouse a cabo unha busca de revisións sistemáticas na base de datos da colaboración Cochrane<sup>e</sup> e unha consulta xeral en Internet. As buscas realizáronse no mes de novembro de 2007. O termo de busca foi de xeito xenérico "*hepatitis*".
- ❑ Elaboración da guía coa documentación recuperada da forma descrita e baseándose noutra evidencia científica considerada polos autores.
- ❑ A guía de base utilizada foi a do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*<sup>2</sup>, publicada en decembro do ano 2006. A revisión dela co Instrumento AGREE<sup>f,3</sup>, mostrou que a súa calidade era o suficientemente alta como para poder ser utilizada na práctica sen modificacións.
- ❑ Utilizáronse ademais as guías do ICSI (*Institute for Clinical Systems Improvements*)<sup>4</sup>, NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)<sup>5</sup>, *British Columbia Medical Association*<sup>6</sup>, Guía Clínica da Comunidade Valenciana<sup>7</sup>, Consenso para o tratamento das hepatites B e C da Asociación Española para o Estudo do Fígado<sup>8</sup>, AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*)<sup>9</sup>, *American Gastroenterological Association*<sup>10,11</sup>, *Australian Family Physician*<sup>12</sup>, *American Family Physician*<sup>13</sup>, e *Victorian Government Department of Human Services*<sup>14</sup>.
- ❑ A guía establece unha serie de recomendacións explícitas graduadas en función da calidade da evidencia científica que as apoia. Para a graduación da forza das recomendacións empregáronse os seguintes niveis:

<sup>a</sup> [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

<sup>b</sup> [www.ngc.com](http://www.ngc.com). O *National Guideline Clearinghouse* (NGC), Centro Nacional de Guías de EEUU é un organismo recompilador de guías de cobertura internacional pertencente á AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*, Axencia para a Investigación e a Calidade en Saúde).

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

<sup>d</sup> [www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es). É un catálogo de guías realizadas en España. A 16 de novembro de 2007 non había ningunha guía de hepatite incluída no catálogo.

<sup>e</sup> En anexos figura unha táboa coas revisións sistemáticas da colaboración Cochrane e as súas principais conclusións.

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

## Niveis de evidencia e graos de recomendación, SIGN 50

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

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

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







## **A HEPATITE C:**

### **XENERALIDADES. EPIDEMIOLOXÍA**

**Mecanismos de transmisión da enfermidade**

**Prevenición da transmisión**





## A HEPATITE C: XENERALIDADES. EPIDEMIOLOXÍA

A Organización Mundial da Saúde (OMS) estima o número de persoas que padecen infección crónica polo virus da hepatite C (VHC) entre 130 e 170 millóns, é dicir, unha prevalencia da orde do 2,5% da poboación mundial, a maioría en Asia (92 millóns) e África (28 millóns). En Europa estímase que pode haber uns 9 millóns de afectados e en América uns 12,5<sup>15</sup>.

En Europa, prodúcense amplas variacións xeográficas na distribución da prevalencia. Así, no sur de Europa, a prevalencia global oscila entre o 2,5% e o 3,5%, mentres que no norte de Europa a prevalencia é menor do 1%.

Estudos epidemiolóxicos realizados en España ofrecen unha prevalencia de persoas anti-VHC positivas en poboación xeral de entre o 1 e o 2,6%, o que suporía un número de persoas infectadas entre 480.000 e 760.000.

Aprécianse amplas diferenzas xeográficas cunha maior afectación nas comunidades máis urbanizadas (entre o 2,5 e o 2,6% de Madrid e Cataluña respectivamente) e menor nas menos urbanizadas (1,6% en Asturias).

A distribución por idade tamén é heteroxénea mostrando unha curva con dous picos, indicativos de patróns epidemiolóxicos diferentes, que dependen do mecanismo de transmisión máis prevalente en cada grupo. Os picos correspóndense co grupo de idade entre 30 e 45 anos, a infección dos cales é atribuíble ao consumo de drogas por vía parenteral, e o dos maiores de 65 anos, atribuíble á recepción de transfusións antes de 1990 ou ao uso clínico de xiringas non esterilizadas antes de 1975 que foi cando se introduciu en España o material dun só uso.

As diferenzas por sexo son máis notables nas idades comprendidas entre 25 e 45 anos, onde é máis elevada a prevalencia en homes, quizais debido a que a toxicomanía intravenosa é máis frecuente neles.

Estímase que a influencia da inmigración na prevalencia da hepatite C en España é potencialmente alta, e depende da procedencia da poboación inmigrada. Os estudos levados a cabo en mostras pequenas concordan cos patróns internacionais coñecidos, de forma que asiáticos (entre o 11 e o 15%) e subsaharianos (entre o 8 e o 17%) rexistran as cifras máis altas, mentres que as dos noroeste africanos son similares ás autóctonas (1,9%) e as dos latinoamericanos, inferiores (0,4%)<sup>16</sup>.

O coñecemento da incidencia da hepatite C ten varias limitacións xa que a maioría das infeccións agudas polo VHC pasan clinicamente inadvertidas polo que non se diagnostican, e

ao non existir indicadores de infección recente, non se poden diferenciar as infeccións agudas de crónicas nun paciente con anticorpos fronte ao VHC positivos. A información sobre casos incidentes notificados á Rede Nacional de Vixilancia Epidemiolóxica demostran unha redución progresiva da hepatite “non A non B” (epígrafe baixo o que se notifica a hepatite C) en España ao longo dos últimos anos, a incidencia anual dos cales pasou de 6,8 por 100.000 habitantes en 1977 a 1,8 en 2006<sup>17</sup>. Segundo o estudo de Bruguera et al<sup>16</sup>, onde se especula que só se lles declaran o 20% de casos de hepatites virais agudas aos servizos de vixilancia epidemiolóxica, estímase que o número anual de casos de hepatite aguda C con expresión clínica en España sería da orde de 4.600 por ano.

Cóñécense polo menos 6 xenotipos e máis de 30 subtipos do VHC. A distribución porcentual dos xenotipos na poboación española infectada mostra un predominio moi acentuado do xenotipo 1, especialmente o 1b, que vén representar máis do 70% de todos os casos<sup>16</sup>.

En Galicia a hepatite C é de declaración obrigatoria desde 1990 baixo o epígrafe “outras hepatites víricas” para distinguila das hepatites A e B. Este epígrafe abrangue fundamentalmente casos de hepatite C, segundo o demostra un estudo dos casos notificados na provincia da Coruña no trienio 1998-2000, en que o 93% das notificacións tiñan confirmación analítica<sup>18</sup>.

Os casos notificados diminuíron progresivamente desde o ano 1997, cando se produciu o pico de máxima incidencia cunha taxa de 13,5 por cen mil habitantes ata unha taxa de 2 por cen mil no ano 2007. Observouse ademais un aumento na mediana de idade dos casos pasando dos 31 anos no ano 1998 aos 43 do ano 2007, o que suxire máis o avellentamento da cohorte que a incorporación de novos casos.

A prevalencia en doadores de sangue en Galicia, segundo o estudo levado a cabo por Eiras et al<sup>19</sup> desde maio de 1999 a xuño de 2001, era de 1,35‰ doadores ou de 1‰ doadores segundo se utilizase seroloxía ou técnicas de detección por RNA RT-PCR. A incidencia detectada nese período foi de 2,87 por 100.000 persoas ano.

Outro estudo cuxo obxectivo era determinar a prevalencia do VHC en Galicia, no período 2005-2006, foi realizado a partir do uso dos rexistros de accidentes laborais no que estaba implicado o sangue dos pacientes aos que se lles realizou a seroloxía do VHC. Este estudo levouse a cabo en dúas áreas hospitalarias (Complexo Hospitalario Universitario de Santiago e Complexo Hospitalario Universitario de Vigo) e os datos obtidos mostraron unha prevalencia global axustada por idade de 8,6 (IC95%: 6,37 -10,75) en maiores de 20 anos. Esta prevalencia considérase sobreestimada xa que aínda que no estudo se descartaron os casos que pertencían a grupos de risco, en gran parte dos rexistros non se pode consignar este dato, e ademais existe a sospeita de que a probabilidade de petición de seroloxía e notificación da picada depende da percepción de risco por parte do accidentado. Por outra parte, a probabilidade de ingresos dos casos infectados é maior (datos inéditos pendentes de publicación).

Outra fonte de datos procedente das altas hospitalarias móstranos unha prevalencia global no período 1996 a 2006 do primeiro diagnóstico realizado de VHC en pacientes ingresados do 0,4%. Observáronse dous picos de máxima frecuencia unha na terceira e cuarta década da vida e outro en maiores de 60 anos. A evolución temporal mostra un predominio de casos entre os 20 e os 39 anos ao inicio do período, seguido dun desprazamento cara á quinta década da vida ao final do período, asociados ambos os dous a unha mesma cohorte de nacemento de 1960 a 1979 (datos inéditos pendentes de publicación).

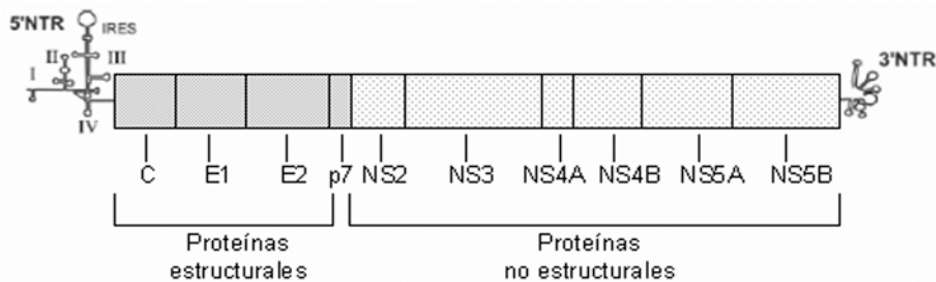


Finalmente, a distribución de xenotipos, segundo un estudo levado a cabo na área de Ferrol no ano 2002, mostra un predominio claro do xenotipo 1b nos pacientes sen factores de risco coñecidos e naqueles con historia de transfusións. No grupo de pacientes con antecedentes de UDVP a distribución de xenotipos foi máis variada, e son os máis prevalentes o 1a e o 3a<sup>20</sup>.

En canto á súa **etioloxía**, convén sinalar que a enfermidade (tanto na súa forma aguda como crónica) está producida polo **virus da hepatitis C (VHC)**, descuberto en 1989. Este axente infeccioso é un pequeno virus ARN de 9.600 nucleótidos, monocatenario e lineal, e é o único membro do xénero *Hepacivirus* na familia *Flaviviridae*<sup>21</sup>. Como o VHC non se multiplica a través dun DNA intermediario, non se integra no xenoma do hóspede<sup>21</sup>.

O seu xenoma contén un só marco de lectura que nos seus extremos ten as rexións non codificantes (**NTR**) 5' e 3' entre as que se atopa unha rexión de lectura aberta (**open reading frame**) que codifica unha poliproteína formadora de proteínas víricas que poden ser estruturais (C: core o nucleocápside; E1 e E2: glicoproteínas 1 e 2 da envoltura, con dúas rexións hipervariables), ou non estruturais (nonstrutural, **NS**). Ambas as dúas están separadas polo péptido de membrana p7<sup>7</sup>.

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



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

As rexións hipervariables codifican as proteínas da envoltura viral que cambian entre os diferentes tipos e que lle permite ao virus evadir as defensas inmunitarias do hóspede dirixidas contra as proteínas da cuberta vírica, conferíndolle unha elevada heteroxeneidade xenética (como en todos os virus ARN).

Esta grande heteroxeneidade do VHC comporta unha resposta variable ao tratamento con interferón así como que exista unha ampla gama de presentacións clínicas (desde formas asintomáticas ata formas crónicas, cirrose e carcinoma hepatocelular).

O índice de multiplicación do VHC é altísimo (de ata  $10^{12}$  virións ao día), e quizais a causa de que circule a concentracións moi baixas en soro sexa que a súa vida media é de só 2,7 horas<sup>21</sup>.

O VHC presenta unha elevada taxa de mutación, o que leva consigo a ausencia de inmunidade humoral eficaz por parte do hóspede.

Demostrouse a existencia de anticorpos neutralizantes contra o VHC, aínda que son de breve duración, e non se probou que a infección polo VHC confira inmunidade duradeira contra a reinfección. Polo tanto, tras a infección aguda non parece que se produza inmunidade *heteróloga* nin *homóloga*.

O **período de incubación** está nun rango de tempo que vai de 2 semanas a 6 meses. O máis habitual é que aconteza entre a sexta e a novena semanas<sup>14,22</sup>.

O **reservorio** compóñeno os seres humanos infectados -de xeito agudo ou crónico- polo VHC<sup>14,22</sup>.

En canto as súas **manifestacións clínicas**, sinalar que a maior parte das infeccións polo VHC son asintomáticas, e a aguda só pode detectarse nos pacientes que desenvolven elevados niveis séricos de ALT. Cando aparecen síntomas e signos, estes son similares aos doutras formas de hepatites víricas pero xeralmente cun curso máis benigno<sup>14,22</sup>.

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

En canto á **susceptibilidade e resistencia** á enfermidade é importante destacar que toda persoa non inmunizada é susceptible de infectarse. O grao de inmunidade que segue á infección polo VHC é incerto. Se a infección se resolve e o virus é aclarado do sangue, a persoa pode reinfectarse de novo co mesmo ou diferente tipo de virus, aínda que hai evidencia de que a probabilidade de reinfección descende tras a primeira infección polo VHC<sup>14,22</sup>.

A **historia natural** e o **curso clínico** da infección polo VHC son variables. En xeral, a hepatite aguda por VHC adoita pasar desapercibida, evolucionando a hepatite fulminante en moi raras ocasións<sup>12</sup> ou excepcionalmente<sup>23</sup>. Do 10% ao 15% dos pacientes eliminan o virus tras a afectación (incluso pode chegar ao 30-50%<sup>7,13</sup> ao cabo duns poucos anos). O 80% dos pacientes con infección crónica van evolucionar a longo prazo cara a unha hepatopatía: un 10-20% desenvolverán cirrose hepática nun período de 15-40 anos, e un 5% un carcinoma hepatocelular tras 40 anos de infección.

As consecuencias que a longo prazo pode ter a infección polo VHC (hepatite crónica, cirrose hepática e hepatocarcinoma), especialmente entre as persoas infectadas hai máis de 20 anos, supoñen un importante problema de saúde pública e un alto custo para o sistema sanitario<sup>24</sup>. Considérase que en países desenvolvidos a hepatite C é responsable do 75% das hepatites crónicas, do 50% das cirroses hepáticas e do 70% dos hepatocarcinomas<sup>25</sup>.



**Tabla 1.** Diagnóstico principal dos receptores de transplante de fígado en España. 1984-2007.

	Total		VHC		
	n	%	Positivo	Negativo	Non consta
Cirrose alcohólica	4.004	30,6	289	3.526	189
Cirrose 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
Cirrose por VHB	636	4,9	39	577	81
Cirrose biliar primaria	484	3,6	15	446	23
Enfermedades biliares conxénitas	427	3,3	1	327	99
Cirrose criptoxenética	392	3	0	342	50
Outras	1.632	12,1	82	1.296	112
Total	13.501		4.829	7.817	774

Fonte: Rexistro Español de Transplante Hepático. Organización Nacional de Transplantes<sup>26</sup>.

## MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DA ENFERMIDADE

### TRANSMISIÓN PARENTERAL

O **uso de drogas por vía intravenosa** é a principal forma de transmisión do VHC (máis do 50% dos UDVP son anti-VHC positivos).

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

Outras vías de transmisión parenteral inclúen a **hemodiálise**, o **transplante de órganos** (antes de 1992), as **tatuaxes** e os **piercing**.

A transmisión por **exposición ocupacional** tras picada accidental en persoal sanitario é rara. A incidencia media de seroconversión é do 1,8% (rango: 0%-7%). É pouco frecuente a transmisión por exposición mucosa a sangue. Non se describiron casos de contaxio por contacto con pel non intacta<sup>27</sup>.

### Transmisión nosocomial

A hospitalización é un factor de risco para adquirir a infección por VHC (por desinfección inadecuada do material, compartir material contaminado entre os pacientes e a práctica de procedementos invasivos)<sup>28,29</sup>.

Este tipo de transmisión pode acontecer de **paciente a paciente** (documentado en salas de hemodiálise, hematoloxía e hepatoloxía<sup>28</sup>), **de paciente a persoal sanitario** (en consultas odontolóxicas e traumatolóxicas), e **do persoal sanitario ao paciente** (en casos excepcionais de cirurxía cardíaca ou de cavidades profundas, nas que non existe visión directa por parte do cirurxián).

### **Rutas alternativas de transmisión parenteral**

Transmisión **intrafamiliar** por exposición parenteral inaparente, quizais por compartir rasuradoras, cepillos dentais ou cortaúñas.

## **TRANSMISIÓN NON PARENTERAL**

### **Transmisión sexual**

O risco de transmisión a longo prazo en relacións monógamas heterosexuais é menor do 5%. O risco incrementase polo menos ata o dobre se o paciente mantén relacións sexuais sen protección (sen preservativo) con múltiples parellas sexuais, en caso de coinfección polo VIH, e se se padecen enfermidades de transmisión sexual. Non existen evidencias que sustenten a transmisión do VHC a través do sexo oral.

### **Transmisión vertical ou perinatal**

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

A lactación materna non foi implicada a longo prazo na transmisión do VHC ao acabado de nacer<sup>30</sup>, excepto en casos de gretas na mamila con sangrado<sup>31</sup>.

### **Transmisión horizontal**

A transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, sempre que non haxa relacións sexuais ou contacto sanguíneo, é practicamente inexistente ou excepcional.

## **FORMAS DE TRANSMISIÓN INAPARENTE**

No 30-40% de casos de hepatite por VHC o mecanismo de transmisión é descoñecido e obsérvase con máis frecuencia en:

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





## PREVENCIÓN DA TRANSMISIÓN

### TRANSMISIÓN SEXUAL

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

### TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR OU HORIZONTAL

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

### TRANSMISIÓN PARENTERAL

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

#### Prevenção primaria:

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

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

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

#### Grao de recomendación B

- Hemodiálise:
  - Os pacientes deben ter asignadas as súas padiolas ou cadeiras na sala de hemodiálise, que se limparán e desinfectarán despois de cada uso.
  - Non se poderán compartir aparatos médicos como tesoiras, manguitos de presión arterial, pinzas, etc. Despois de seren utilizados desinfectaranse e esterilizaranse.
  - Non se compartirá medicación entre pacientes.
  - A medicación prepararase nunha área centralizada.
  - Débense separar as áreas limpas e contaminadas.
  - Non se debe compartir carro entre pacientes porque pode existir risco de contaminación e infección cruzada.
- As persoas que poñan *piercing* ou tatuaxes deben realíalos tomando as medidas de precaución universal, limpeza e desinfección de superficies, limpeza, desinfección e esterilización de material. As agullas e xiringas serán desbotables.
- Os UDVP para minimizar o contaxio deben seguir as seguintes medidas:
  - Entrar nalgún programa de desintoxicación, para deixar de utilizar drogas. Se isto non é posible ou non as queren deixar de tomar terán que seguir as medidas para evitar riscos.
    - Non utilizar material (agullas, xiringas, auga, pallas, algodóns ou equipos de preparación) utilizado por outras persoas.
    - Utilizar xiringas e agullas estériles.
    - Utilizar auga estéril e se non é posible auga potable, limpa.
    - Utilizar gasa, algodón e antiséptico co que desinfectar a zona da picada.
    - As xiringas son dun só uso, non se poden reutilizar.

### Prevención secundaria

- Grupos nos que se recomenda realizar cribado do VHC.

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



### Grupos que deben ser testados para VHC

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

### **Grao de recomendación D**

### Grupos aos que se lles debe ofrecer o test

- Persoas con hipertransaminasemia non filiada.
- Usuarios actuais ou antigos de drogas por vía parenteral.
- Portadores do VIH.
- Hemofílicos que recibiron concentrados de factores antihemofilia antes de 1987.
- Antecedente de transfusión sanguínea e/ou transplantes antes de 1992.
- Fillos de nais con infección por VHC (carece de utilidade antes dos 18 meses de idade).
- Exposición ocupacional.
- Persoas que recibiron tratamento médico ou dental en países onde a prevalencia do VHC é común e os métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de *piercings* ou tatuaxes en circunstancias onde o procedemento de control da infección se sospeita que non é óptimo.
- Persoas con múltiples parellas sexuais.
- Contactos sexuais e domésticos con portadores do VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC.

### **Grao de recomendación D**

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

- Persoal sanitario portador do VHC<sup>32</sup>:

Calquera persoal sanitario, que sospeite que poida ser portador do VHC ou outros virus de transmisión sanguínea, debe realizar un cribado para determinalo. Se é positivo o médico que o atende realizará unha valoración do seu estado.

Os traballadores sanitarios con VHC clasificaranse en tres grupos:

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación C**

Os procedementos invasivos predispoñentes a exposicións son aqueles nos que existe risco de que un accidente a un traballador sanitario poida poñer en contacto o seu sangue cos tecidos abertos do paciente. Estes procedementos inclúen aqueles que se realizan dentro dunha cavidade aberta, ferida ou espazo escasamente visualizado do paciente, no que as mans ou as puntas dos dedos ata con luvas, do traballador sanitario non están visibles durante todo o tempo e están en contacto con instrumentos cortantes, puntas de agulla, ou tecidos cortantes (dentes ou espículas de óso).

**TRANSMISIÓN VERTICAL (NAI-FILLO)**

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

**Grao de recomendación A**



Non se recomenda a determinación rutineira de ARN-VHC nos fillos de nais con hepatite C. A determinación de anti-VHC pode realizarse a partir dos 18 meses e nos casos positivos debe confirmarse co ARN-VHC<sup>9</sup>.

#### **Grao de recomendación A**

O risco de evolución crónica da infección neonatal (ARN-VHC+ aos 3 anos) é do 78-81%, con evolución a formas clínica ou histoloxicamente graves no 1-2% dos nenos ou adolescentes<sup>8</sup>.

#### **Grao de recomendación A**

No caso de infección crónica por VHC (sen coinfección) a realización de cesárea por criterio obstétrico ten o mesmo risco de transmisión que o parto vaxinal. Non debe indicarse cesárea programada para evitar a infección, xa que non hai datos que apoiem esa práctica como preventiva.

O virus existe no leite materno, pero non se asocia á transmisión da infección. A taxa de infectados é igual nos nenos alimentados con leite materno ou comercial. A posibilidade de infección ocorrida despois do nacemento, pola convivencia íntima coa nai, considérase nula. Recoméndase explicarlle os datos á nai e que sexa ela a que decida se dar lactación ou non<sup>30</sup>.

### **TRANSMISIÓN OCUPACIONAL<sup>33</sup>**

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

- Ferida percutánea por picada ou corte.
- Contacto de mucosas ou pel non intacta (cando a pel exposta está gretada, presenta abrasións, ferida aberta ou dermatite).
- Contacto con pel intacta de duración prolongada (varios minutos ou máis) ou que afecta a superficies extensas.
- Mordeduras humanas con exposición a sangue. Aínda que a transmisión por esta vía é moi rara, a avaliación clínica debe considerar a posible exposición tanto da persoa mordida como da que morde. Se existe exposición a sangue de calquera das persoas afectadas, debe proporcionarse o seguimento postexposición.

## Prevenición

### 1.-Evitar a exposición

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

#### **Grao de recomendación B**

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

#### **Flúidos orgánicos implicados na transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea**

Sangue: é o principal fluído orgánico implicado na transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea.

Soro, plasma e todos os fluídos biolóxicos visiblemente contaminados con sangue.

Mostras de laboratorio ou cultivos que conteñan concentrados de VHB, VHC, VIH.

Seme, secrecións vaxinais/uterinas.

Os líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico e amniótico, presentan un risco indeterminado de transmisión de patóxenos de transmisión sanguínea.

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

Secrecións nasais, esputos, suor, lágrimas, urina, saliva, feces, ou vómitos ao menos que conteñan sangue.

A exposición ocupacional a leite materno non foi implicado na transmisión a traballadores sanitarios.

### 2.- Profilaxe postexposición

Na actualidade non existe ningunha medida considerada eficaz de profilaxe post-exposición do VHC. Non está recomendado o uso de inmunoglobulina polivalente nin de antivirais logo dunha exposición accidental a sangue ou fluídos corporais dun paciente con infección por VHC<sup>27</sup>.

#### **Grao de recomendación B**



Aínda que a prevención das exposicións é o principal xeito de evitar as infeccións ocupacionais por patóxenos de transmisión sanguínea, a adecuada actuación post-exposición é un elemento importante de seguridade no traballo.

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

***Grao de recomendación C***

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

O traballador accidentado deberá dirixirse a medicina preventiva a comunicar o accidente.







**DIAGNÓSTICO**

**DA HEPATITE C**







## DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS<sup>2,34</sup>

A infección polo VHC confírmase ao usar a combinación de test de anticorpos ao VHC e a detección do ARN-VHC.

A positividade do test de anticorpos anti-VHC implica unha infección previa polo virus da hepatite C, mentres que a positividade ARN-VHC implica unha infección actual.

En todo paciente con hepatite aguda deben determinarse anti-VHC e ARN viral mediante unha técnica sensible. A mostra máis adecuada é o sangue ou soro. Os test de anticorpos, pero non de ARN, tamén poden realizarse en saliva e en pingas de sangue seco.

Dado que na infección aguda a aparición de anti-VHC (seroconversión) detectables por técnicas de enzimoimmunoensaio de terceira xeración ocorre entre 6 e 12 semanas logo da exposición (período ventá), a determinación de ARN ou de antíxeno core permite identificar a infección polo VHC durante o período ventá, antes da aparición de anticorpos, o que resulta especialmente útil no cribado de doadores de sangue, en pacientes con hepatite aguda seronegativa, ou tras exposición accidental percutánea a sangue contaminado. A posterior seroconversión adoita confirmar o diagnóstico ás poucas semanas. A presenza simultánea de anti-VHC e ARN non permite distinguir infección aguda doutra causa de hepatite nun portador crónico. A presenza de anti-VHC en ausencia repetida de ARN viral adoita observarse en pacientes que sufriron exposición ao VHC e resolveron espontaneamente a infección ou poden corresponder a falsos positivos. Por outra banda, no seguimento dunha hepatite aguda C, a normalización do nivel de transaminasas a miúdo acompáñase da desaparición transitoria do ARN viral durante varias semanas, a resolución espontánea da infección require demostrar a ausencia de ARN nunha nova mostra obtida entre 3 e 6 meses despois.

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

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

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

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

**Grao de recomendación B**

Ante o achado de positividade de anti-VHC débese determinar sempre o ARN-VHC para dilucidar que se trata dunha infección activa por VHC.

**Grao de recomendación D**

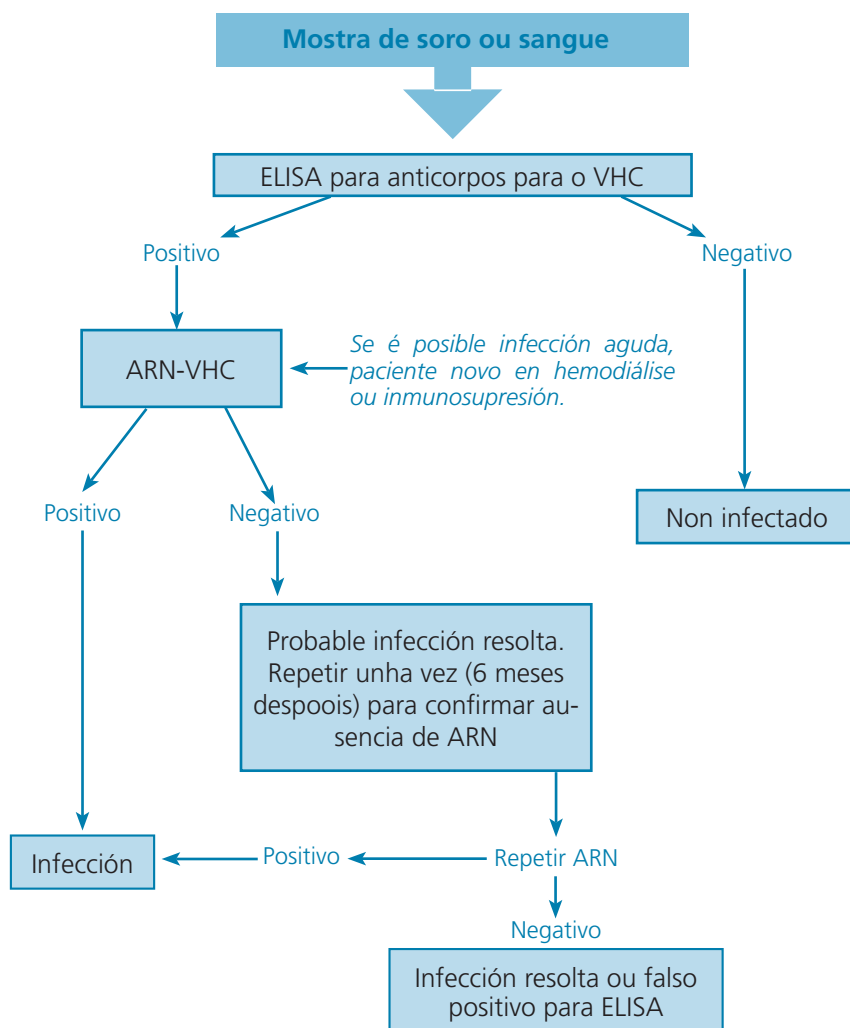
Se se considera realizar terapia antiviral debe realizarse análise do xenotipo de VHC.

**Grao de recomendación D**

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

**Grao de recomendación D**

De acordo co anterior, suxírese o seguinte esquema de diagnóstico de hepatite C en adultos<sup>2</sup>:





## Marcadores serolóxicos

Os anticorpos anti-VHC determínanse mediante técnicas de enzimoimmunoensaio (EIA, no momento actual de 3ª xeración). En suxeitos inmunocompetentes e con hepatite crónica a sensibilidade e especificidade destas está en torno ao 99%. En pacientes inmunodeprimidos a súa sensibilidade é menor, polo que un resultado negativo non descarta exposición ou infección. Neste tipo de pacientes estaría indicada a realización de técnicas de *immunoblot*, como a técnica RIBA.

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

## Probas moleculares

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

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

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

### A) Técnicas cualitativas

As técnicas cualitativas determinan o ARN do VHC no soro ou no plasma mediante a "Reacción en Cadea da Polimerasa" (PCR) ou a través da "Amplificación Mediada por Transcrición" (*Transcription-Mediated-Amplification*, TMA).

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

### B) Técnicas cuantitativas

Miden a carga vírica e son moi útiles para establecer a pauta terapéutica máis eficaz así como para valorar a resposta a esta.

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





**CRITERIOS DE**

**DERIVACIÓN AO ESPECIALISTA**









## CRITERIOS DE DERIVACIÓN AO ESPECIALISTA

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

Os pacientes con infección aguda polo VHC deberían ser derivados a coidados especializados inmediatamente.

**Grao de recomendación A**

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

**Grao de recomendación ✓**

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

**Grao de recomendación D**

Todos os pacientes con anti-VHC + pediráselles ARN-VHC, que de ser positivo será un motivo de derivación ao nivel especializado para a súa valoración.

**Grao de recomendación C**

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





## HEPATITE C AGUDA







# HEPATITE C AGUDA

## HISTORIA NATURAL

A hepatitis C aguda na maioría dos casos (60-75%) cursa de forma asintomática. O marcador máis precoz da infección é o ARN-VHC, que pode detectarse desde a 1ª-2ª semana tras a infección, con títulos flutuantes, podendo ser ocasionalmente indetectables. A aparición de anti-VHC pode demorarse unhas semanas ou incluso ata 9 meses. Cando aparecen síntomas (entre 2 e 8 semanas tras a infección) estes son indistinguibles dos propios das hepatites agudas A ou B.

A hepatitis C aguda pode seguir tres cursos evolutivos<sup>35</sup>:

- Nun 10-30% dos casos normalízanse as transaminasas de xeito máis ou menos rápido e negativízase o ARN-VHC, o que marca a erradicación do virus con recuperación completa. É recomendable confirmar a negatividade cunha segunda determinación de ARN.
- Nun 10-20% dos casos o paciente experimenta unha normalización das transaminasas con persistencia de ARN-VHC positivo, constituíndo unha hepatitis crónica xeralmente con lesión hepática mínima, aínda que nunha cuarta parte dos casos poden cursar cunha lesión hepática máis grave.
- O 40-60% restante manteñen elevadas as transaminasas e positivo o ARN-VHC máis aló de 6 meses logo da infección, cunha evolución á forma crónica da enfermidade; é a partir dese momento cando pasa a considerarse o caso como hepatitis C crónica.

## TRATAMENTO

O tratamento con interferón aumenta a probabilidade de resolución dunha hepatitis C aguda. As mellores pautas de tratamento foron a utilización dunha dose de indución de 5 MU diarias de interferón alfa-2b perante 4 semanas, seguidas de 5 MU 3 veces por semana hasta

completar 6 meses, ou a utilización de 1.5 ug/kg/semana de interferón pegilado alfa-2b durante 24 semanas. A adición de ribavirina ao tratamento non demostrou un aumento da eficacia. Non está claro o mellor momento para o inicio do tratamento, aínda que parece prudente esperar unhas 8 semanas para dar tempo a que algúns casos se resolvan espontaneamente. A duración óptima do tratamento non está claramente establecida, se ben na maioría dos estudos utilizouse entre 12 e 24 semanas.

O diagnóstico de hepatite C aguda debe facerse mediante determinación de ARN-VHC en soro<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación B***

Debe iniciarse tratamento con interferón pegilado ás súas doses habituais nos casos que non se resolvesen espontaneamente ás 8-12 semanas do diagnóstico<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación A***

O tratamento con interferón debe manterse entre 12 e 24 semanas<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación C***



**AVALIACIÓN DO GRADO**

**DE LESIÓN HEPÁTICA**









## AVALIACIÓN DO GRAO DE LESIÓN HEPÁTICA

### CLÍNICA

A estimación do dano hepático mediante a valoración clínica resulta inapropiada, e tende a infraestimar o dano presente na biopsia hepática<sup>36</sup>.

### BIOPSIA HEPÁTICA

A biopsia hepática é o mellor método para valorar tanto a actividade necroinflamatoria (grao) como a fibrose hepática (estadio), e proporciona información sobre o prognóstico e probabilidade de resposta ao tratamento.

Nas reunións de consenso internacionais realizadas antes do ano 2000<sup>37,38</sup>, a biopsia hepática era considerada o patrón de referencia para establecer a indicación de tratamento antiviral. Non obstante, o seu papel está sendo reavaliado na actualidade debido a diversas razóns, que se poden resumir nas seguintes categorías:

- limitacións inherentes á propia técnica: a) a realización dunha biopsia hepática asóciase a unha probabilidade non desprezable de complicacións graves (morbilidade significativa do 5.9% e mortalidade do 0.13-0.33%)<sup>39</sup>; b) a mostra obtida pode non ser representativa da totalidade do órgano, diminuindo a sensibilidade da técnica en paralelo ao tamaño da mostra; c) a interpretación da biopsia está suxeita a variabilidade intra e interobservador; d) escasa aceptación por parte do paciente; e) elevado custo económico; e f) obtención dunha foto fixa, cando a fibrose é un proceso dinámico.

-limitacións derivadas da maior eficacia da terapéutica actual. A utilidade da biopsia hepática diminúe a medida que aumenta a eficacia da medicación dispoñible.

-limitacións derivadas da aparición de técnicas non invasivas. Recentemente apareceron diversos métodos non invasivos para a predición da fibrose hepática, polo que é previsible que a súa estandarización limite a indicación da biopsia hepática.

Por todo o anterior, as últimas conferencias de consenso diminuíron o nivel de exixencia deste exame<sup>11,40</sup> recoñecendo que a biopsia hepática pode non ser necesaria en todos os pacientes antes do tratamento antiviral, en particular nos pacientes infectados polos xenotipos 2 ou 3, nos que a taxa de resposta virolóxica persistente co tratamento é ao redor do 70-80%. Polo tanto, a biopsia hepática estaría indicada naqueles pacientes nos que se precise excluír

outras enfermidades hepáticas e cando a información provista por esta sexa determinante para iniciar o tratamento antiviral<sup>8</sup>, especialmente os pacientes infectados polos xenotipos 1 e 4 (sobre todo aqueles con transaminasas normais ou minimamente aumentadas).

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

## MARCADORES DE FIBROSE

Durante os últimos anos desenvolvéronse diversos índices ou modelos de fibrose, baseados en determinacións serolóxicas relativamente sinxelas, que demostraron a súa utilidade para predicir o estadio de fibrose de pacientes con hepatite C crónica<sup>41</sup>. Non obstante, estes métodos non están exentos de notables limitacións. En primeiro lugar, a ausencia de linealidade da fibrose hepática dificulta o establecemento dunha correlación directa entre puntuación e estadio de fibrose. En segundo lugar, estes modelos teñen un elevado valor en fibroses extremas (estadios iniciais ou avanzados), aínda que con escaso valor en fibrose intermedia<sup>42</sup>. En terceiro lugar, o valor predictivo negativo de fibrose significativa é xeralmente inferior ao referido polos autores na súa serie de validación. En cuarto lugar, algún dos parámetros empregados de cando en cando determínanse na práctica clínica. Para rematar, estes modelos validáronse exclusivamente en ensaios transversais, pero a súa utilidade en estudos lonxitudinais de seguimento non se avaliou de forma sistemática. Como conclusión podemos afirmar que, polo momento, son de escasa utilidade na práctica clínica.

## ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN-FIBROSCAN

Trátase dunha técnica de recente aparición na cal, e usando como sonda un detector denominado Fibroscan que inclúe un transdutor ultrasónico e produce unha vibración de baixa frecuencia e amplitude, transmítese unha onda de rozamento a través do tecido. A rixidez do tecido, o estadio de fibrose e a velocidade de propagación da onda son directamente proporcionais. Os primeiros estudos realizados en pacientes con hepatite C demostraron elevados valores de curva ROC para definir o estadio de fibrose<sup>43,44</sup>, o que a converte nunha técnica prometedora para a avaliación da fibrose hepática<sup>2</sup>. Quizais o factor limitante máis importante desta técnica sexa a avaliación de pacientes obesos.

Os modelos analíticos non deben usarse como alternativa á biopsia hepática para clasificar os estadios intermedios de fibrose.

### **Grao de recomendación B**

Os índices analíticos poden utilizarse como alternativa á biopsia hepática para establecer o diagnóstico de cirrose.

### **Grao de recomendación B**



A biopsia hepática non é imprescindible nos pacientes infectados por xenotipos 1 ou 4 nos que se estableceu previamente a indicación de tratamento.

***Grao de recomendación D***

A biopsia hepática non é necesaria nos pacientes infectados por xenotipos 2-3.

***Grao de recomendación D***





## TRATAMENTO

### DA HEPATITE C

Xustificación do tratamento

Obxectivos do tratamento

O tratamento óptimo: interferón pegilado e ribavirina

Factores predictivos de resposta ao tratamento

Terapias complementarias e medidas adicionais

Tratamento en subgrupos de pacientes

Progresión da enfermidade non tratada

Contraindicacións do tratamento

Efectos adversos do tratamento

Controis durante o tratamento

Custos do tratamento





## TRATAMENTO DA HEPATITE C

### XUSTIFICACIÓN DO TRATAMENTO

A infección polo VHC pode manifestarse con formas clínicas moi diferentes e de gravidade variable, desde formas asintomáticas de hepatite aguda ata hepatite crónica ou cirrose e hepatocarcinoma.

Os datos sobre a historia natural da hepatite C indican que entre o 55% e o 85% dos pacientes que desenvolven unha hepatite aguda evolucionarán á cronicidade. Entre eles, un 5-20% desenvolverán unha cirrose logo dun período de evolución de 20-25 anos e unha vez establecida a cirrose o risco de desenvolver un hepatocarcinoma sitúase no 1-4% anual<sup>45</sup>.

Unha vez cronificada a infección é excepcional a súa erradicación de xeito espontáneo<sup>46</sup>. Só a administración de terapia antiviral é capaz de lograr, cunha taxa variable de eficacia, a eliminación da infección.

Establecer o prognóstico individual dos pacientes resulta habitualmente extraordinariamente difícil, xa que a evolución dun caso concreto está condicionada por moitas variables capaces de modificar a progresión da enfermidade<sup>47,48</sup>.

Por isto, todas as persoas infectadas polo VHC son candidatos potenciais a seren tratados. Non obstante, a decisión de tratar os pacientes con hepatite C é un tema complexo que debe considerar numerosas variables: idade, grao de actividade necroinflamatoria e estadio de fibrose se se dispón dunha biopsia hepática, probabilidade de resposta, enfermidades asociadas, contraindicacións ao tratamento e o grao de motivación do paciente<sup>9</sup>.

En xeral, recoméndase tratar os pacientes de 18 a 65 anos<sup>7</sup>, pero a idade biolóxica (estado do paciente e posibles comorbilidades) é máis importante que a idade cronolóxica. Os datos procedentes de pacientes de idade avanzada ( $\geq 65$  anos) suxiren que non é preciso modificar as doses do tratamento como consecuencia da idade.

Aínda que, clasicamente, se consideraron os pacientes con transaminasas normais como non subsidiarios de tratamento<sup>37,38</sup>, o maior coñecemento da historia natural destes pacientes, a maior eficacia da terapia actual e a constatación de que a súa eficacia e seguridade é superpoñible á dos pacientes con transaminasas elevadas, condicionou un cambio nesta política abstencionista. De feito, a última recomendación da AASLD e un recente documento de posicionamento da AGA establecen que a decisión de tratar un paciente non debe depender das cifras de transaminasas, senón dos factores enriba mencionados<sup>9,10</sup>.

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

### **Grao de recomendación A**

## **OBXECTIVOS DO TRATAMENTO**

A finalidade do tratamento é prever as complicacións da hepatite C. Diversos estudos demostraron que os pacientes que alcanzan unha resposta virolóxica sostida presentan un mellor prognóstico que os pacientes non tratados ou tratados sen éxito, reducíndose o risco de desenvolver cirrose, carcinoma hepatocelular<sup>49</sup> e incluso a mortalidade<sup>50</sup>. Por isto, o obxectivo principal do tratamento establecémoslo en lograr unha resposta viral sostida, definida como a ausencia de ARN detectable en soro 24 semanas despois da finalización do tratamento.

A recaída tardía nos pacientes con resposta viral sostida é infrecuente (1-13% dos pacientes<sup>51,52</sup>, polo que de persistir a negatividade do ARN-VHC aos 6 meses de finalizar o tratamento pode asumirse a curación da infección<sup>53</sup>.

A técnica utilizable ha de ser sensible, consideradas como tales aquelas capaces de detectar  $\leq 50$  UI/ml de ARN-VHC<sup>54</sup>.

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

### **Grao de recomendación B**

## **O TRATAMENTO ÓPTIMO: INTERFERÓN PEGILADO E RIBAVIRINA**

Desde que en 1986 se comprobara a súa utilidade na hepatite crónica non-A non-B, o interferón alfa pola súa acción antiviral, inmunomoduladora e antifibroxénica, foi o fármaco máis utilizado no tratamento da hepatite C, inicialmente en monoterapia e posteriormente asociado a ribavirina (RBV)<sup>55,56</sup>.

Dada a curta semivida plasmática do interferón desenvóléronse diversas tecnoloxías para unir o interferón alfa a distintas moléculas que permitan alargar a súa permanencia nos tecidos logo da súa administración e así, ademais de poder espazar as inxeccións, conseguir mellorar a súa eficacia. Os primeiros produtos desenvolvidos con este obxectivo foron os IFN pegilados, aínda que outras tecnoloxías están en desenvolvemento, por exemplo o albuferon, un construto de IFN alfa-2b unido a albumina.

Os resultados dos dous grandes estudos de rexistro<sup>57,58</sup> permitiron establecer que o tratamento dos pacientes con hepatite C debe basearse na administración de interferón pegilado e ribavirina<sup>11,54,59</sup>, posto que a taxa de resposta virolóxica sostida que se consegue con este tratamento é significativamente superior á que se pode obter co tratamento combinado con





interferón non pegilado alfa-2b e ribavirina ou con monoterapia con interferón pegilado  $\alpha$ -2a (ver anexos). Este tratamento induce unha resposta viral sostida no 55% dos pacientes: 45% nos de xenotipo 1 e 80% nos de xenotipos 2-3.

Existen dous tipos de IFN pegilado aprobados pola Axencia Europea de Medicamentos (EMA) que difiren de xeito considerable na súa estrutura: o IFN alfa-2a pegilado está unido a unha molécula de polietilenglicol ramificada de 40 kDa de peso molecular (Pegasys, Hoffman-La Roche) mentres que o IFN alfa-2b pegilado o fai a unha cadea lineal de 12 kDa (Peg-Intron, Schering-Plough). Esta diferente estrutura xustifica as diferenzas farmacocinéticas que existen entre eles, aínda que a relevancia clínica de tales diferenzas soamente pode avaliarse en ensaios clínicos.

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

Non se dispón dos datos definitivos do estudo IDEAL, deseñado para comparar directamente os interferóns pegilados alfa-2b e alfa-2a entre si, polo que de momento carecemos de evidencias científicas que permitan asignar unha maior eficacia terapéutica a un ou outro fármaco.

O tratamento de elección nos pacientes con hepatite crónica C é a combinación de interferón pegilado e ribavirina.

### **Grao de recomendación A**

## **ESQUEMA DE TRATAMENTO: influencia do xenotipo.**

Os diversos estudos prospectivos realizados confirmaron o xenotipo como o principal factor prognóstico de resposta ao tratamento antiviral combinado<sup>57,58,60</sup>. De aí que o esquema actual de tratamento se establece en función daquel.

### **Xenotipo 1**

A dose recomendada de IFN-PEG alfa-2b é de 1.5  $\mu$ g/kg/semana. A dose óptima de IFN-PEG alfa-2a foi establecida en 180  $\mu$ g/semana, independentemente do peso do paciente.

Respecto da dose de RBV, os estudos realizados coinciden en sinalar que é necesario axustala ao peso do paciente. Con IFN-PEG alfa-2a, as doses recomendadas son de 1.000 mg/día en pacientes de < 75 kg e de 1.200 mg en pacientes de  $\geq$  75 kg, comprobouse que doses de 800 mg/día son menos eficaces<sup>58,60</sup>. A dose utilizada con IFN-PEG alfa-2b foi inicialmente fixa, de 800 mg/día. Non obstante, a análise da resposta axustando a dose de RBV ao peso do paciente demostrou que doses superiores a 10.6 mg/kg/día resultan máis eficaces<sup>57,61</sup>. Por isto,

a dose diaria de RBV recomendada é de 800 mg para os pacientes de < 65 kg, 1.000 mg para os pacientes que pesan entre 65 e 85 kg, 1.200 mg para os pacientes de 86-105 kg e 1.400 mg para aqueles pacientes con máis de 106 kg.

A duración óptima do tratamento debe ser de 48 semanas, xa que reducir o tempo de tratamento condiciona unha menor taxa de resposta viral sostida (RVS)<sup>57</sup>. Estudos máis recentes suxiren que é posible incrementar o rendemento do tratamento se a súa duración se axusta aos requirimentos individuais de cada paciente. De feito, dous estudos multicéntricos<sup>62,63</sup>, puxeron de manifesto que, naqueles pacientes con baixa carga viral basal (< 600.000 UI/ml) e que alcanzan unha resposta virolóxica rápida, é posible reducir a duración do tratamento a 24 semanas. En base a estes resultados, a ficha técnica de ambos IFN-PEG inclúe a posibilidade de tratar 24 semanas a pacientes con este perfil virolóxico. O carácter retrospectivo e a diferente metodoloxía utilizada en ambos os dous estudos limitan a interpretación dos resultados e a obtención de conclusións firmes.

Non existen suficientes datos como para recomendar prolongar o tratamento a 72 semanas, aínda que dous recentes estudos, un deles un multicéntrico español, suxiren que algúns pacientes respondedores lentos poderían beneficiarse desta prolongación do tratamento<sup>64,65</sup>.

### Xenotipos 2 e 3

As doses de interferón son idénticas ás utilizadas en caso de xenotipo 1. Cos dous tipos de IFN-PEG a dose de RBV recomendada é de 800 mg ao día<sup>60</sup>.

A duración óptima do tratamento foi establecida en 24 semanas<sup>9</sup>. Non obstante, estudos recentes sobre o papel da cinética viral nas fases iniciais do tratamento demostraron que aqueles pacientes con resposta viral rápida (ARN-VHC negativo na semana 4) poden ser tratados durante 12 ou 16 semanas<sup>66,67</sup> se se administran doses axustadas ao peso de RBV, e non os 800 mg recomendados nos tratamentos de 24 semanas. Aínda que outros estudos obtiveron resultados diferentes<sup>68</sup>, é posible que a utilización de menores doses de ribavirina poida ter condicionado esta peor resposta. Por isto, algunhas guías recentes<sup>2,8</sup> establecen a recomendación de reducir o período de tratamento nestes pacientes.

Pola contra, en pacientes con ARN-VHC positivo na semana 4 de tratamento, a resposta obtida logo dunha terapia de 24 semanas é subóptima, e débense realizar novos estudos que permitan definir o tipo e duración óptima do tratamento.

Aínda que os pacientes con xenotipo 2 mostran maior sensibilidade ao peginterferón e ribavirina e maiores taxas de resposta que os pacientes infectados co xenotipo 3, non existe suficiente información para diferenciar estratexias de tratamento en función do xenotipo<sup>8</sup>. Non obstante, para aqueles pacientes infectados polo xenotipo 3 con viremia basal elevada ou fibrose avanzada, algúns autores recomendan prolongar o tratamento ata 48 semanas<sup>11</sup>.

Non existen estudos que comparen a eficacia de cada un dos interferóns pegilados, polo que non se pode realizar esta análise<sup>8</sup>.



## Outros xenotipos

A información dispoñible para pacientes infectados co xenotipo 4 é moito máis escasa<sup>69</sup>, recomendándose neles unha estratexia similar ao xenotipo 1: interferón pegilado a doses plenas máis ribavirina (1.000-1.200 mg) durante 48 semanas<sup>8,10</sup>.

Os datos sobre os xenotipos 5 e 6 son exiguos polo que non é posible establecer recomendacións firmes sobre a estratexia terapéutica máis acertada.

Para pacientes con xenotipo 1 e 4 o tratamento con interferón pegilado máis ribavirina debe planearse para 48 semanas, usando unha dose de ribavirina de 1.000 mg para pacientes con peso inferior a 75 kg e de 1.200 mg para aqueles con máis de 75 kg.

### **Grao de recomendación A**

Para pacientes con xenotipo 1 e baixa viremia pode reducirse o período de tratamento a 24 semanas se alcanzan unha RVR.

### **Grao de recomendación C**

Nos pacientes con xenotipos 2-3 o tratamento recomendado é de 24 semanas.

### **Grao de recomendación A**

Nos pacientes infectados por xenotipo 2-3, que alcanzan unha resposta virolóxica rápida, pode considerarse a redución do tratamento a 12-16 semanas.

### **Grao de recomendación B**

## **FACTORES PREDICTIVOS DE RESPONSA AO TRATAMENTO**

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

O xenotipo do VHC é o principal factor prognóstico de resposta ao tratamento antiviral combinado<sup>57,58,60</sup> e, polo tanto, o primeiro determinante do algoritmo vixente de tratamento.

Aínda que a viremia se considerou durante anos como un factor prognóstico de resposta ao tratamento, a súa relevancia real está limitada pola falta de estandarización das técnicas para a súa determinación. No momento actual acéptase que a existencia dunha alta carga viral (> 800.000 UI/ml) condiciona unha peor resposta ao tratamento<sup>58</sup>.

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

A idade demostrou ser unha variable independente de resposta ao tratamento antiviral combinado. No estudo de rexistro do IFN-PEG alfa-2a demostrouse que os pacientes menores de 40 anos presentaban unha taxa de RVS superior á dos pacientes maiores desta idade<sup>58</sup>.

Unha meta-análise recente confirmou a diferente posibilidade de resposta en función da orixe étnica para pacientes infectados polo xenotipo 1 (16% para os pacientes afroamericanos vs. 32% para pacientes caucásicos)<sup>70</sup>.

A fibrose hepática desempeña un papel importante na posibilidade de alcanzar RVS, sendo unha variable independente de predición de resposta, tanto cando se comparan pacientes cirróticos fronte a non cirróticos<sup>57</sup>, como ao analizar a velocidade de progresión da fibrose<sup>71</sup>.

Aínda que dous estudos de cohortes demostraron que a resposta ao tratamento con interferón non pegilado é inversamente proporcional á cantidade de alcohol consumida durante o período de tratamento<sup>72,73</sup>, non se dispón de referencias válidas para o tratamento con IFN-pegilado + RBV, aínda que é posible que sexa o menor cumprimento do tratamento e non o consumo per se que condicione unha menor resposta virolóxica<sup>74</sup>.

A adherencia ao tratamento é outro factor determinante da posibilidade de resposta, especialmente nos pacientes infectados polo xenotipo 1. Diversos estudos demostraron que a posibilidade de alcanzar unha RV é significativamente maior entre os que demostraron un bo cumprimento terapéutico<sup>75,76</sup>. Para os efectos prácticos, o cumprimento terapéutico foi definido como a realización do tratamento en doses abundas de IFN-PEG e RBV (iguais ou superiores ao 80% das doses totais prescritas de ambos os dous fármacos) durante polo menos o 80% do tempo de prescrición<sup>61</sup>. En xeral, as modificacións nas doses de tratamento afectan máis a probabilidade de RVS se acontecen antes da semana 12<sup>61</sup> e se implican ás doses de RBV máis que ás do IFN-peg<sup>77</sup>.

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación A**

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

**Grao de recomendación A**



## TERAPIAS COMPLEMENTARIAS E MEDIDAS ADICIONAIS

De momento, non contamos con opcións diferentes ao IFN-RBV para lograr a erradicación do VHC<sup>4</sup>. Dúas recentes meta-análises<sup>78,79</sup> concluíron que non existen evidencias abundas para recomendar a utilización de tratamentos alternativos ou complementarios para os pacientes con hepatite crónica C. Esta conclusión circunscríbese tanto a herbas medicinais como a fármacos. Entre todos eles, a amantadina foi o fármaco máis extensamente avaliado. Aínda que algúns estudos de cohortes demostraron certo beneficio coa súa administración, este non foi corroborado en ensaios controlados e aleatorizados<sup>80,81</sup>, polo que no momento actual non pode recomendarse a amantadina como un fármaco eficaz no tratamento da hepatite C<sup>11</sup>.

Ningún estudo demostrou que exista algunha dieta que mellore o prognóstico da hepatite crónica C, de modo que a dieta será libre. Non obstante, dado que algúns pacientes evidencian malnutrición, é importante a súa identificación e tratamento mediante as recomendacións pertinentes. Á vez, e sen que exista unha base científica suficiente, parece lóxico garantir unha achega vitamínica e de minerais suficiente, polo que se suplementará no caso de déficit, como en calquera outra situación<sup>2</sup>.

Recentemente, algúns estudos demostraron que o sobrepeso (IMC >25) se asocia á existencia de esteatose hepática e ao maior estadio de fibrose<sup>82,83</sup>. Dado que a fibrose, a esteatose e as cifras de ALT diminúen coa redución controlada de peso e o exercicio físico, é aconsellable incorporar estas recomendacións nos hábitos de vida do paciente. Estas recomendacións son extrapolables aos pacientes con síndrome metabólica e sobrepeso candidatos ao tratamento antiviral, xa que a súa melloría podería incrementar a posibilidade de alcanzar unha resposta virolóxica sostida<sup>84</sup>.

A influencia do consumo de alcohol na progresión da enfermidade hepática polo VHC é unha evidencia enteiramente establecida<sup>85,86</sup> aínda que resulta controvertida a cantidade mínima diaria capaz de inducir o risco de progresión<sup>10</sup>. Neste sentido, postulouse que unha inxestión superior a 31-50 g/día no home e 21-50 g/día nas mulleres pode agravar a lesión histolóxica dos pacientes con hepatite C<sup>86</sup>. Outros estudos atopan mesmo unha relación entre menores consumos e a progresión da fibrose<sup>87</sup>. Por iso, a abstinencia de alcohol debe ser recomendada a todos os pacientes, aínda que é probable que o consumo esporádico de pequenas cantidades non exerza un efecto prexudicial en pacientes non alcohólicos.

A influencia negativa do tabaco tamén foi postulada<sup>88</sup> e, aínda que a súa influencia parece menor que a do alcohol, apuntouse que fumar máis de 15 cigarros ao día acrecenta o risco de progresión<sup>86</sup>. Non se dispón de datos sobre os potenciais beneficios do abandono do tabaco, aínda que é posible que poida contribuír a mellorar a calidade de vida dos pacientes con hepatite C<sup>89</sup>.

No referente ao cannabis, varios estudos recentes demostraron o efecto prexudicial do seu consumo regular, por acelerar a progresión da fibrose e aumentar a severidade da esteatose<sup>90,91</sup>.

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

Demostrouse que o grao de motivación é un compoñente fundamental do cumprimento terapéutico por parte do paciente<sup>92</sup>. Diversos factores, entre os que destaca o nivel de comunicación do paciente co equipo médico e a súa accesibilidade aos profesionais sanitarios, determinan o grao de motivación. De aí a relevancia de formular un enfoque multidisciplinario que inclúa persoal de enfermaría, farmacéuticos hospitalarios e psicólogos clínicos. A implicación dun equipo de enfermaría especializado demostrou a súa utilidade na atención aos pacientes con hepatite C en tratamento antiviral<sup>93</sup>.

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

***Grao de recomendación A***

Aos pacientes con sobrepeso debe aconsellárselles unha redución realista de peso.

***Grao de recomendación C***

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

***Grao de recomendación D***

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

***Grao de recomendación B***

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

***Grao de recomendación D***

É aconsellable formular un enfoque multidisciplinario incluíndo persoal de enfermaría, farmacéuticos hospitalarios e psicólogos clínicos ou especialistas en conduta.

***Grao de recomendación D***

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

***Grao de recomendación D***



## TRATAMENTO EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

### Nenos

O tratamento con interferón e ribavirina só é aplicable en nenos maiores de 2-3 anos<sup>8,9,10</sup>.

**Grao de recomendación C**

O tratamento combinado en nenos habitualmente é ben tolerado<sup>8</sup>.

**Grao de recomendación A**

En nenos infectados por VHC débese facer un seguimento para identificar a minoría que presenta un risco de fibrose progresiva durante a infancia e que poden ser candidatos a tratamento<sup>2</sup>.

**Grao de recomendación D**

En nenos con evidencia de enfermidade hepática moderada ou grave pode considerarse a tratamento con interferón pegilado e ribavirina, controlado por un servizo de pediatría con persoal experto no manexo da hepatite C<sup>2</sup>.

**Grao de recomendación D**

### Pacientes con cirrose

Os pacientes con cirrose hepática compensada, con función de síntese hepática conservada, cun número suficiente de plaquetas e leucocitos, son candidatos a recibir tratamento con interferón pegilado e ribavirina<sup>2,9</sup>.

**Grao de recomendación A**

O tratamento con interferón en pacientes con cirrose hepática compensada pode reducir o risco de desenvolvemento de hepatocarcinoma<sup>2</sup>.

**Grao de recomendación A**

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, preferiblemente naqueles en lista de espera dun transplante hepático, pódese realizar tratamento antiviral a doses baixas, con vixilancia por clínicos experimentados<sup>9</sup>.

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación A**

### Pacientes con transaminasas persistentemente normais<sup>9</sup>

Aproximadamente un 20% dos pacientes con hepatite C crónica e transaminasas persistentemente normais presentan unha fibrose hepática  $\geq$  F2<sup>94</sup>.

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

A eficacia e seguridade do tratamento con interferón pegilado e ribavirina é similar nos pacientes con transaminasas normais e nos que as teñen elevadas<sup>95</sup>.

#### **Grao de recomendación A**

A probabilidade de resposta virolóxica ao tratamento con interferón pegilado e ribavirina é similar nos pacientes con transaminasas normais que naqueles con transaminasas elevadas<sup>95</sup>.

#### **Grao de recomendación A**

Independentemente do valor das transaminasas, a decisión de iniciar tratamento con interferón e ribavirina debe individualizarse baseándose na gravidade histolóxica da enfermidade hepática, os potenciais efectos secundarios, a probabilidade de resposta e a presenza de patoloxías asociadas<sup>9</sup>.

#### **Grao de recomendación C**

### Pacientes coinfectados polo VIH

Débase determinar o anti-VHC en todos os pacientes infectados polo VIH. Tanto nos anti-VHC+ como naqueles anti-VHC- con enfermidade hepática sen causa identificable débese determinar o ARN-VHC<sup>9</sup>.

#### **Grao de recomendación C**

Nos pacientes con hepatite C crónica e infección polo VIH débese empregar o tratamento con interferón pegilado e ribavirina cando a probabilidade de enfermidade hepática avanzada e a probabilidade de resposta ao tratamento sexan maiores que o risco dos efectos secundarios do tratamento. A duración do tratamento debe ser de 48 semanas, independentemente do xenotipo<sup>2,8,9,10</sup>.

#### **Grao de recomendación A**

A probabilidade de resposta é maior en pacientes con carga viral indetectable ou baixa e uns CD4 estables por enriba de 250 cel/ml<sup>8</sup>.

#### **Grao de recomendación B**

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





A ribavirina debe empregarse con precaución en pacientes tratados con zidovudina e estavudina. Se é posible os pacientes que reciben didanosina deben cambiar de tratamento antes de empezar a tomar ribavirina<sup>9</sup>.

***Grao de recomendación C***

O pacientes coinfectados polo VIH e VHC con cirrose hepática descompensada poden ser candidatos a un transplante hepático<sup>9</sup>.

***Grao de recomendación C***

En pacientes con fibrose avanzada ou cirrose que non responden ás 12 semanas ou 24 semanas do inicio do tratamento combinado pódese valorar o tratamento de mantemento en monoterapia con interferón para enlenteecer a progresión da enfermidade hepática<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación C***

## Coinfección polo VHB

En pacientes coinfectados polos virus B e C débese considerar o tratamento combinado con interferón pegilado e ribavirina, posto que a súa eficacia é similar á dos pacientes monoinfectados<sup>2</sup>.

***Grao de recomendación C***

## Pacientes transplantados

O tratamento pretransplante con interferón e ribavirina nos pacientes en lista de espera de transplante hepático pode previr a reinfección postransplante aproximadamente nun 20% dos casos. Non obstante esta posibilidade está limitada a pacientes que poidan tolerala (sen citopenias e con disfunción hepática leve ou moderada) e a tolerancia é mala<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación D***

En pacientes transplantados e con hepatitis C é recomendable manter os niveis de fármacos inmunosupresores no mínimo posible se non están a recibir tratamento antiviral<sup>10</sup>.

***Grao de recomendación D***

Os pacientes transplantados hepáticos con recorrencia da hepatitis C postransplante son subsidiarios de tratamento antiviral. Os riscos e beneficios do tratamento deben sopesarse cuidadosamente en cada caso e o tratamento debe controlarse por equipos de transplante con experiencia no tratamento da hepatitis C<sup>8,9,10</sup>.

***Grao de recomendación D***

Recoméndase iniciar o tratamento con interferón pegilado e ribavirina en pacientes nos que se evidencie progresión da fibrose hepática en biopsias seriadas ou nos que se obxectiva fibrose polo menos portal e/ou actividade necroinflamatoria rechamante nalgunha das biopsias realizadas logo do transplante<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación D***

### **Pacientes con insuficiencia renal crónica e transplantados renais**

A ribavirina causa anemia hemolítica o grao da cal depende da severidade da insuficiencia renal, polo que debe evitarse como tratamento inicial da hepatite C nos pacientes con insuficiencia renal<sup>2,9</sup>.

***Grao de recomendación A***

É recomendable efectuar tratamento antiviral en todos os pacientes en hemodiálise infectados polo VHC que estean pendentes de transplante renal e que non presenten contraindicación<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación D***

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

***Grao de recomendación D***

En casos de recidiva tras o tratamento con interferón poderíase efectuar un novo ciclo de tratamento combinándoo con 800 mg/semana de ribavirina<sup>8</sup>.

***Grao de recomendación D***

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

***Grao de recomendación D***

### **Pacientes non respondedores e recaedores**

Considéranse non respondedores os pacientes que non logran negativizar o ARN-VHC durante o tratamento ou ao finalizalo. Considéranse recaedores aqueles pacientes con ARN-VHC negativo ao final do tratamento nos que posteriormente reaparece unha viremia positiva.



En pacientes non respondedores ou recaedores a tratamento con interferón alfa en monoterapia ou a tratamento combinado con interferón alfa e ribavirina pódese intentar retratamento con interferón pegilado e ribavirina<sup>2,9,10</sup>.

#### ***Grao de recomendación D***

A probabilidade de resposta viral sostida tras o retratamento con interferón pegilado e ribavirina é maior nos pacientes que soamente recibiran tratamento previo en monoterapia con interferón alfa, nos infectados por xenotipos distintos do 1, nos recaedores e nos non cirróticos<sup>2,8</sup>.

#### ***Grao de recomendación B***

En pacientes non respondedores a tratamento con interferón pegilado e ribavirina pódese intentar tratamento de indución con dose dobre de interferón pegilado alfa 2a durante 12 semanas máis ribavirina, seguido da dose estándar de interferón pegilado e ribavirina durante 72 semanas<sup>8,96</sup>.

#### ***Grao de recomendación A***

Non hai evidencia de que a adición doutros fármacos como amantadina, interleukina 12 ou micofenolato mofetilo ao tratamento combinado con interferón pegilado e ribavirina mellore as taxas de resposta do retratamento en pacientes non respondedores ou recaedores a tratamento previo<sup>2,8</sup>.

#### ***Grao de recomendación C***

Os pacientes non respondedores ao tratamento estándar e con fibrose hepática avanzada poderían beneficiarse do tratamento de mantemento con doses baixas de interferón pegilado. Este beneficio é especialmente importante en pacientes nos que se reduce significativamente a cifra de transaminasas<sup>10</sup>.

#### ***Grao de recomendación C***

### **PROGRESIÓN DA ENFERMIDADE NON TRATADA<sup>8</sup>**

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

#### ***Grao de recomendación A***

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

#### ***Grao de recomendación B***

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación D**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación C**



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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación B**

## **CONTRAINDICACIÓNS DO TRATAMENTO**

- Hipersensibilidade coñecida ao interferón, á ribavirina ou a algún dos excipientes.
- Insuficiencia hepática grave ou cirrose descompensada (agás en pacientes candidatos a transplante hepático).
- Coinfección co VIH con cirrose e unha puntuación de Child-Pugh  $\geq 6$ .
- Historia de enfermidade cardíaca previa grave, incluíndo a cardiopatía inestable ou non controlada durante os seis meses previos.
- Nenos acabados de nacer e nenos de ata 3 anos a causa do alcohol bencílico contido como excipiente.
- Enfermidade psiquiátrica grave e depresión maior e incontrolada.
- Consumo activo de substancias de abuso e alcohol, en ausencia de participación nun programa de deshabitación e soporte.
- Hepatite autoinmune. Os pacientes con enfermidades de base autoinmune deben ser avaliados coidadosamente, sopesando o risco-beneficio de iniciar a terapia con interferón.

- Enfermidade tiroidea preexistente, non controlada con tratamento convencional.
- En pacientes con insuficiencia renal e aclaramento de creatinina < 50 ml/minuto está contraindicada a administración de ribavirina. En pacientes con insuficiencia renal terminal debe reducirse a dose do interferón (a 135 en caso do IFN-PEG alfa-2a). Non se dispón de datos sobre o uso de IFN-PEG alfa-2b en pacientes con aclaramento de creatinina < 15 ml/minuto.

**Embarazo:** descoñécese o risco do interferón en mulleres embarazadas, polo que só se utilizará se o seu eventual beneficio xustifica o risco potencial para o feto. Dados os graves defectos natais que provoca a ribavirina, o seu emprego está contraindicado durante o embarazo. As mulleres fértiles e as súas parellas masculinas deberán utilizar, cada un, un método anticonceptivo eficaz durante o tratamento e os catro meses seguintes á súa finalización. Os pacientes masculinos e as súas parellas femininas deben manter a recomendación previa, estendendo o control ata os sete meses da finalización da terapia.

## EFFECTOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

### Síntomas seudogripais

- Febre, calafríos, artromialxias ou cefaleas son frecuentes co tratamento.
- Tenden a mitigarse con doses sucesivas.
- É aconsellable administrar a inxección pola tarde-noite.
- Unha adecuada hidratación e o exercicio moderado poden ser eficaces<sup>97</sup>.
- A toma de paracetamol, ata un máximo de 2 g ao día poden atenuar estes efectos.

### Toxicidade hematolóxica

- Supoñen a principal causa de redución de dose e abandono do tratamento.
- A anemia é unha complicación frecuente (75% dos pacientes)<sup>8</sup>.
- Máis intensa nas primeiras 4-8 semanas de tratamento.
- Se a hemoglobina descende por debaixo de 10 g/l, reducir a RBV a 600 mg/día.
- Suspende a RBV cando a hemoglobina cae por debaixo de 8.5 g/l.
- A utilización de eritropoietina é unha medida eficaz para corrixir a anemia e mellora a calidade de vida<sup>98,99</sup>.
- Reducir a dose de interferón ante unha neutropenia por debaixo dos 750/mm<sup>3</sup> e suspender o tratamento con recontos inferiores a 500/mm<sup>3</sup>.
- A utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) resulta útil para aumentar o reconto leucocitario<sup>100</sup>.
- Aínda que o tratamento con interferón causa unha redución do 10-50% do reconto plaquetar basal, os fenómenos hemorráxicos son excepcionais<sup>101</sup>.
- Axuste de doses só con valores inferiores a 50.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Supresión do tratamento con descensos por debaixo de 25.000 células/mm<sup>3</sup>.
- Non existe ningún tratamento aprobado para a trombopenia asociada ao tratamento.



## Toxicidade neuropsiquiátrica

- A perda de concentración, a irritabilidade e a fragilidade emocional son efectos adversos moi frecuentes durante o tratamento.
- O principal efecto neuropsiquiátrico é a depresión, identificada ata nun 31% dos pacientes nos ensaios de rexistro<sup>57,58</sup>.
- É o efecto adverso do tratamento con maior impacto na calidade de vida dos pacientes, obrigando con frecuencia á suspensión do tratamento<sup>68</sup>.
- Os antidepressivos inhibidores da recaptación de serotonina (IRSS), como paroxetina, fluoxetina, citalopram e sertralina, son efectivos<sup>102</sup>.
- Polo momento, non se recomenda a administración profiláctica universal<sup>8</sup>.

## Trastornos tiroideos

- Ata un 6% dos pacientes tratados con IFN poden desenvolver hipo ou hipertiroidismo.
- O sexo feminino e a detección de anticorpos antitiroideos (antimicrosomais e antitiroglobulina) son factores de risco para a súa aparición<sup>103</sup>.
- A aparición de hipotiroidismo esixe a instauración de tratamento substitutivo, e non é necesaria a interrupción do tratamento<sup>68</sup>.
- O desenvolvemento de hipertiroidismo é menos frecuente, en ocasións precede o hipotiroidismo durante a evolución dunha tiroidite autoinmune, e é máis difícil de manexar; a miúdo require a suspensión do tratamento antiviral.

## Efectos dermatolóxicos

- Son complicacións frecuentes pero non limitan o tratamento.
- Son habituais a sequidade da pel, o prurito e o eritema no punto da inxección<sup>104</sup>.
- É aconsellable rotar o punto da picada.
- En ocasións prodúcense ou exacerban algúns trastornos dermatolóxicos autoinmunes como o lupus, a psoríase, a vitilix e o lique plano.
- O prurito é inducido pola RBV, e habitualmente responde ao tratamento tópico con emolientes ou cremas de esteroides.
- A alopecia é moderada e reversible tras a finalización do tratamento.

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

## CONTROIS DURANTE O TRATAMENTO

### Analíticos

Débense realizar controis clínicos, hematolóxicos e bioquímicos para avaliar a tolerancia ao tratamento a intervalos regulares. As recomendacións sobre a frecuencia coa que as devanditas revisións deben efectuarse varían entre cada 2 semanas durante os dous primeiros meses de tratamento<sup>6</sup> ás máis xeneralizadas de cada 1-3 meses<sup>2,4,10</sup>.

As análises bioquímicas deben incluír probas de función tiroidea (autoanticorpos, TSH, T<sub>4</sub> libre) antes do inicio do tratamento así como ás 12 semanas (TSH, T<sub>4</sub> libre) e en calquera momento en que se sospeite disfunción tiroidea<sup>2,10</sup>.

### Violóxicos

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

A cuantificación do ARN-VHC debe realizarse mediante técnicas estandarizadas e sensibles, capaces de detectar polo menos 50 UI/ml<sup>54,105</sup>. É aconsellable empregar a mesma técnica de cuantificación basal, e ao longo do tratamento<sup>105</sup>, dado que as diferentes técnicas difiren tanto en sensibilidade coma no rango dinámico.

Nos xenotipos 1 e 4 a cuantificación do ARN viral debe determinarse basalmente e á semana 12 de tratamento (resposta violóxica precoz)<sup>8,9</sup>. A resposta violóxica precoz (RVP), definida como unha diminución  $\geq 2 \log_{10}$  da carga viral basal á semana 12, conduce a unha probabilidade de RVS no 65-72% dos pacientes. Pola contra, a ausencia de RVP condiciona unha taxa de RVS do 0-3%<sup>77</sup>.

Nos pacientes con xenotipo 1 ou 4 que reduciron a carga viral en máis de 2 log na semana 12 (RVP), pero que non negativizaron o virus, é necesario que o negativicen na semana 24 para poder continuar o tratamento<sup>2,8,9</sup>.

Nos pacientes con carga viral basal inferior a 600.000 UI/ml (IFN-PEG  $\alpha$ -2b) debe cuantificarse o ARN-VHC á semana 4 de tratamento xa que se o ARN é  $< 50$  UI/ml (resposta violóxica rápida, RVR), é posible que a duración do tratamento poida reducirse a 24 semanas<sup>8</sup>.

Considérase que o tratamento é ineficaz e, polo tanto, débese suspender se non se obtivo unha RVP ou se o ARN persiste detectable á semana 24 de tratamento<sup>2,8,9</sup>. O ARN debe cuantificarse ao finalizar o tratamento, xa que a ausencia de resposta violóxica (ARN  $> 50$  UI/ml) é indicativa de fracaso primario.

Dada a alta taxa de resposta alcanzada nos pacientes con xenotipo 2 ou 3, suxeriu-se que nestes pacientes non é necesario valorar a RVP<sup>9</sup>, aínda que datos recentes apoian a determinación do ARN-VHC á semana 4 (RVR) coa intención de individualizar o período de tratamento<sup>2,8</sup>.





En todos os pacientes con resposta virolóxica (ARN negativo ao final do tratamento) debe valorarse se a resposta é sostida (RVS), determinando o ARN aos 6 meses despois de finalizar o tratamento<sup>2,8,9</sup>. Dado que a recaída virolóxica tardía nos pacientes con RVS é moi infrecuente e que adoita acompañarse de reelevación das transaminasas, o control posterior dos pacientes pode facerse determinando soamente os niveis de transaminasas<sup>7</sup>. Non obstante, algunhas guías<sup>6</sup> esixen unha nova constatación da negatividade do ARN-VHC aos 18 meses de finalizar o tratamento, antes de asumir a curación do paciente.

## Pacientes cirróticos

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

Para a detección de varices esofagogástricas recoméndase a realización dunha endoscopia dixestiva alta (EDA) unha vez establecido o diagnóstico de cirrose. Nos pacientes con cirrose compensada e sen varices na EDA inicial, esta debería repetirse aos 3 anos. En caso de descompensación, a EDA debería realizarse no momento da súa detección e repetirse anualmente. Nos pacientes nos que se detecten varices esofagogástricas a actitude a seguir vén condicionada polo tamaño das varices, a presenza de signos de risco nestas e o estadio funcional do paciente (Child A-B-C)<sup>106</sup>.

Para o diagnóstico precoz do hepatocarcinoma, a realización dunha ecografía abdominal cada 6 meses demostrou maior eficacia que a exploración anual<sup>107</sup>.

Os resultados dos estudos que valoraron a sensibilidade e especificidade da alfafeto-proteína para a detección do hepatocarcinoma nos pacientes con VHC demostraron a limitada utilidade deste marcador, ineficaz para o seu emprego illado<sup>107</sup>.

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

A función tiroidea debe ser monitorizada basalmente, á semana 12 de tratamento e sempre que se sospeite disfunción da mesma.

### **Grao de recomendación D**

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

### **Grao de recomendación A**

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

### **Grao de recomendación A**

Nos pacientes con xenotipo 2-3 debe determinarse o ARN-VHC á semana 4 de tratamento (RVR), e se é negativo, pode considerarse a redución do tratamento a 12 ou 16 semanas.

**Grao de recomendación B**

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

**Grao de recomendación C**

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

**Grao de recomendación A**

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

**Grao de recomendación D**

## **CUSTOS DO TRATAMENTO**

Analizando unicamente os custos dos fármacos, o tratamento con interferón pegilado só oscila entre 153 e 167\$ á semana. A combinación de interferón pegilado e ribavirina (por exemplo Pegasys® e Copegus®), implica un custo de entre 327 e 380\$ á semana<sup>4</sup>. Usando un valor medio de 354\$, o custo para un tratamento de 48 semanas é de 16.992\$. Para o tratamento dunha cirrose descompensada informouse un custo de 20.000\$ ao ano e para o transplante de fígado estímase 200.000\$ o primeiro ano e 20.000 en anos sucesivos<sup>4</sup>.

Para Brady et al<sup>108</sup>, o tratamento con interferón pegilado xunto a ribavirina mostrouse máis efectivo que a ausencia de tratamento ou tratamento con interferón e ribavirina en canto a resultados en saúde en termos de RVS, diminución do risco de enfermidades hepáticas relacionadas coa hepatite crónica e morte. Tamén mostrou maiores beneficios en canto a anos de vida e anos de vida axustados por calidade.



## DIFUSIÓN







## DIFUSIÓN

Este documento atópase dispoñible na páxina web do Servizo Galego de Saúde, no apartado de publicacións, subapartado de atención especializada.

Edítase ademais en formato papel que será enviada a todos os médicos de atención primaria da comunidade autónoma e a aqueles especialistas directamente relacionados co tema.

A guía complementase cun folleto de información para pacientes e unha guía de consulta rápida, que incluimos en anexos. Achégase, así mesmo, un modelo de formulario de consentimento informado.





## ANEXOS

**Revisión sistemática da colaboración  
Cochrane**

**Resultados dos ensaios clínicos aleatorizados  
do tratamento combinado de peginterferon e  
ribavirina en pacientes sen tratamento previo**

**Consentimento informado**

**Información para pacientes**







## ANEXOS

### REVISIÓNS SISTEMÁTICAS DA COLABORACIÓN COCHRANE

CITA	Data de modificación máis recente	CONCLUSIÓNS DOS AUTORES
Chen W, Liu J, Gluud C. <b>Ácidos biliares para la hepatitis viral</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	22 de agosto de 2007	Os ácidos biliares conduciron a unha melloría significativa nas actividades da transaminasa sérica na hepatitis B e C pero non demostraron efectos sobre a desaparición do virus. Existen probas insuficientes para apoiar ou refutar os efectos sobre as medidas de resultado a longo prazo que inclúen o carcinoma hepatocelular, a descompensación hepática e a mortalidade relacionada co fígado. Necesítanse ensaios aleatorios con calidade metodolóxica alta antes de que se considere o uso clínico.
Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. <b>Cardo mariano para la hepatopatía alcohólica y/o la hepatitis viral B o C</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	14 de xullo de 2007	Estes resultados cuestionan os efectos beneficiosos do cardo mariano nos pacientes con hepatopatía alcohólica e/ou con hepatitis viral B ou C, e destacan a ausencia de probas de alta calidade para apoiar esta intervención. Necesítanse ensaios clínicos aleatorios do cardo mariano versus placebo, axeitadamente realizados e informados.

CITA	Data de modificación máis recente	CONCLUSIÓNS DOS AUTORES
<p>Bosch-Capblanch X, Abba K, Prictor M, Garner P. <b>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</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>21 de febreiro de 2007</p>	<p>Existen probas limitadas de que os contratos poden contribuír potencialmente a mellorar a adherencia, pero non existen probas abondas de estudos amplos, de boa calidade, para recomendar o uso rutineiro dos contratos co fin de mellorar a adherencia ao tratamento ou aos réximes de saúde preventivos.</p>
<p>Yang XY, Zhuo Q, Wu TX, Liu GJ. <b>Bicyclol para el tratamiento de la hepatitis C crónica</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>09 de novembro de 2006</p>	<p>Só un ensaio clínico aleatorio estudou o bicyclol en pacientes con hepatite C crónica. Este ensaio pequeno e a curto prazo non achou probas para apoiar ou rexeitar o seu uso. Necesítanse ensaios clínicos aleatorios amplos, a dobre cego, con seguimento a longo prazo para examinar os posibles beneficios e efectos nocivos asociados co bicyclol. O uso do bicyclol só pode recomendarse en ensaios aleatorios</p> <p>* O bicyclol é un fármaco sintético novo contra a hepatite, usado en China para o tratamento da hepatite C crónica</p>
<p>McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. <b>Cesárea versus parto vaginal para la prevención de la transmisión materno infantil del virus de la hepatitis C</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>28 de xullo de 2006</p>	<p>Actualmente, non hai probas provenientes de ECA sobre as cales basear recomendacións de prácticas con respecto á cesárea programada versus parto vaxinal para previr a transmisión materno infantil do virus da hepatite C. A falta de datos de ensaios, as probas para informar mulleres e cuidadores obtéñense só dos estudos observacionais que están suxeitos a distorsións. Necesítase unha revisión sistemática destes estudos. É necesario determinar se as mulleres e os profesionais da saúde apoiarían un ensaio controlado aleatorio pragmático amplo para achegar probas con respecto aos riscos e beneficios da cesárea electiva programada versus parto vaxinal programado para mulleres con infección por VHC.</p>

CITA	Data de modificación máis recente	CONCLUSIÓN DOS AUTORES
<p>Brok J, Gluud LL, Gluud C. <b>Monoterapia con ribavirina para la hepatitis C crónica</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>23 de agosto de 2005</p>	<p>Atopouse que a ribavirina versus placebo/ningunha intervención non tivo efectos beneficiosos significativos sobre a resposta virolóxica e a morbilidade hepática, pero pode mellorar a resposta bioquímica e histolóxica transitoriamente. A ribavirina aumentou o risco de anemia. Por conseguinte, non se pode recomendar a monoterapia con ribavirina para os pacientes con hepatite C crónica fóra dos ensaios aleatorios.</p>
<p>Brok J, Gluud LL, Gluud C. <b>Ribavirina máis interferón versus interferón solo para la hepatitis C crónica</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>25 de maio de 2005</p>	<p>En comparación co interferón só, a combinación de ribavirina máis interferón é máis eficaz para eliminar o virus da hepatite C e mellorar a histoloxía hepática. Isto pode dar como resultado unha menor morbilidade e mortalidade. Non obstante, o tratamento combinado aumentou significativamente o risco de numerosos eventos adversos.</p>
<p>Brok J, Mellerup MT, Krogsgaard K, Gluud C. <b>Glucocorticosteroides para la hepatitis viral C</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>18 de febreiro de 2004</p>	<p>Non hai probas abundas para confirmar ou descartar os efectos beneficiosos ou prexudiciais dos glicocorticosteroides na hepatite C crónica con ou sen trastornos autoinmunes. Esta revisión non pode descartar os posibles efectos adversos graves dos glicocorticosteroides. Polo tanto, esta revisión non pode establecer se o tratamento con glicocorticosteroides pode ser administrado sen perigo no caso das indicacións que requiren glicocorticosteroides sen descartar a presenza de hepatite viral C. O efecto dos glicocorticosteroides na hepatite C aguda non se examinou en ensaios aleatorios.</p>
<p>Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. <b>Hierbas medicinales para la infección por virus de la hepatitis C</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i>, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a>. (Traducida de <i>The Cochrane Library</i>, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd.).</p>	<p>14 de novembro de 2002</p>	<p>Non existen probas sólidas sobre a eficacia de calquera herba medicinal para o tratamento da infección por VHC. Non se deben utilizar herbas medicinais para a infección por VHC fóra de ensaios clínicos aleatorios.</p>

CITA	Data de modificación máis recente	CONCLUSIÓNS DOS AUTORES
Myers RP, Poynard T. <b>Interferón para pacientes con hepatitis C crónica que non responden ao interferón y para pacientes que presentan recaída</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Dispoñible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	18 de agosto de 2002	O retratamento con interferón causa eliminación virolóxica sostida nunha minoría de pacientes con hepatitis C crónica sen resposta ou con recaída despois da monoterapia con interferón. O tratamento de 48 semanas é superior ao de 24 semanas, pero as doses maiores de tres MU tres veces por semana non son máis eficaces. Non hai datos acerca do efecto sobre os resultados clínicos.
Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T. <b>Interferón para pacientes con hepatitis C crónica sin tratamento previo con interferón</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Dispoñible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	22 de febreiro de 2002	O interferón resulta efectivo para eliminar o virus e mellorar a bioquímica e histoloxía hepáticas nos pacientes con hepatitis C crónica sen tratamento previo con interferón. As doses máis altas e as duracións prolongadas son máis efectivas, pero están asociadas con eventos adversos máis frecuentes. O interferón asóciase a beneficios similares nos pacientes con cirrose, pero a eficacia nos pacientes con niveis normais de aminotransferasas non está comprobada.
Gluud LL, Krogsgaard K, Gluud C. <b>Ribavirina con o sin interferón alfa para la hepatitis C crónica</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Dispoñible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	Retirouse por ser substituída por outras xa citadas	
Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP, Poynard T. <b>Interferón para la hepatitis C aguda</b> (Revisión Cochrane traducida). En: <i>La Biblioteca Cochrane Plus</i> , 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Dispoñible en: <a href="http://www.update-software.com">http://www.update-software.com</a> . (Traducida de <i>The Cochrane Library</i> , 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).	4 de decembro de 2001	O interferón alfa é efectivo para mellorar os resultados bioquímicos e alcanzar aclaramento virolóxico permanente nos pacientes con hepatitis C aguda adquirida por transfusión. O efecto sobre os resultados clínicos a longo prazo non puido ser avaliado debido a limitacións nos datos actuais

## RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DO TRATAMENTO COMBINADO DE PEGINTERFERON E RIBAVIRINA EN PACIENTES SEN TRATAMENTO PREVIO\*

Estudo	Resultados	Xenotipo 1		Xenotipos 2/3	
		Nº suxeitos tratados	RVS	Nº suxeitos tratados	RVS
Manns et al, 2001	IFN $\alpha$ -2b, 3 mU 3 veces por semana + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 75 kg), 48 semanas	343	33%	146	79%
	Peg-IFN $\alpha$ -2b (1.5 $\mu$ g/kg/semana, 4 semanas, seguido de 0.5 $\mu$ g/kg/semana, 44 semanas) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 75 kg), 48 semanas	349	34%	153	80%
	Peg-IFN $\alpha$ -2b (1.5 $\mu$ g/kg/semana) + RBV (800 mg/día), 48 semanas	348	42%	147	82%
Fried et al, 2002	IFN $\alpha$ -2a, 3 mU 3 veces por semana + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 75 kg), 48 semanas	285	36%	145	61%
	Peg-IFN $\alpha$ -2a (180 $\mu$ g/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 75 kg), 48 semanas	298	46%	140	76%
	Peg-IFN $\alpha$ -2a (180 $\mu$ g/semana), 48 semanas	145	21%	69	45%
Hadziyannis et al, 2004	Peg-IFN $\alpha$ -2a, 180 $\mu$ g/semana + RBV (800 mg/día), 24 semanas	101	29%	106	78%
	Peg-IFN $\alpha$ -2a (180 $\mu$ g/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 75 kg), 24 semanas	118	41%	162	78%
	Peg-IFN $\alpha$ -2a (180 $\mu$ g/semana) + RBV (800 mg/día), 48 semanas	250	40%	111	73%
	Peg-IFN $\alpha$ -2a (180 $\mu$ g/semana) + RBV (1.000 mg <75 kg, 1.200 mg $\geq$ 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.



## CONSENTIMENTO INFORMADO<sup>h</sup>

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

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

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

Dadas as repercusións negativas dos tratamentos da hepatitis C, recoméndase a sinatura dun documento de consentimento por parte do paciente que vai recibir o tratamento. Debe quedar constancia por escrito da negativa do paciente a recibir o tratamento.

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

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

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

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

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

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

<sup>h</sup> Este apartado elabórase con base na seguinte lexislación:

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

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

A información debe incluír, polo menos, os seguintes aspectos:

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

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

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

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



## FORMULARIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

### TRATAMENTO DA HEPATITE C CON PEGINTERFERÓN-RIBAVIRINA

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

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

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

Aalgúns pacientes o tratamento pode chegar a producilles perda de concentración, irritabilidade, labilidade emocional e depresión, que poden ser tratadas. Tamén se poden producir alteracións das hormonas tiroideas. No caso de que se produza hipotiroidismo, este pode ser tratado.

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

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

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

Riscos personalizados:

D./Da. ...., maior de idade,  
con D.N.I. nº, ..... con domicilio en .....  
rúa ....., nº..... e teléfono.....

**MANIFESTO:**

Que fun informado polo médico D. .... do hospital  
..... con data de ...../...../..... acerca do tratamento da  
hepatite C, dos beneficios e efectos secundarios derivados deste así como dos riscos no caso de non  
someterme ao devandito tratamento.

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

**CONSINTO:**

Aos facultativos do Servizo de ..... para que me administren o  
tratamento mencionado. Son coñecedor de que no caso de urxencia ou por causas imprevistas poderán  
realizarme as actuacións médicas necesarias para manterme con vida ou evitarme un dano.

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

Por incapacidade ou renuncia á toma de decisión: persoa que autoriza (familiar ou titor legal)  
D./Dna. .... DNI ..... en  
calidade de .....

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

*Sinatura do paciente*

*Sinatura do representante legal*

*Sinatura do facultativo*

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

*Sinatura do paciente  
(ou persoa autorizada)*

*Sinatura da testemuña*

*Sinatura do facultativo*

## INFORMACIÓN PARA PACIENTES

### *A hepatitis C: que é?*

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

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

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

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

No momento actual non existe vacina contra a hepatitis C.

### *Como se transmite?*

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

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

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

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

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

### *Como se prevén a transmisión?*

En caso de drogodependencia non se deben compartir xamais xiringas.

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

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

Os condóns deben utilizarse correctamente, xa que senón non cumpren o seu papel de protección. Para iso débese premer a punta mentres se desenrola para que quede unha bolsa de aire para o seme. Ao retiralo débese suxeitar a base do condón para evitar perdas de seme. Posteriormente, débese atar o condón para evitar derrames e refugalo no lugar adecuado. Son dun só uso.

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

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

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

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

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

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

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

### ***Posibilidades de tratamento. Efectos secundarios. Contraindicacións.***

Os tratamentos para esta enfermidade están mellorando continuamente. No momento actual empréganse principalmente dous fármacos: o interferón e a ribavirina. A súa eficacia vai depender do tipo de virus e doutros factores como a raza, idade, consumo de alcohol, presenza de obesidade, etc. É moi importante para conseguir un bo efecto do tratamento que este se cumpra axeitadamente.

Outros tratamentos alternativos non demostraron ser eficaces.

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

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

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

A algúns pacientes o tratamento pode chegar a producirilles perda de concentración, irritabilidade, fragilidade emocional e depresión que poden ser tratadas. Tamén se poden producir

alteracións das hormonas tiroides. No caso de que se produza hipotiroidismo este pode ser tratado.

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

O tratamento non pode administrárlles a aqueles pacientes que presentaron alerxia a algún dos medicamentos utilizados. Tampouco se pode administrar en casos de enfermidade cardíaca grave, insuficiencia hepática grave ou cirrose descompensada, casos de enfermidade psiquiátrica grave ou depresión maior incontrolada, ou casos de enfermidade tiroide ou insuficiencia renal.

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

### *Evolución da enfermidade sen tratamento.*

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

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

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

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

### *Medidas especiais noutros hábitos de vida.*

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

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

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

**Non dubide en preguntar.**

### *Páxinas da internet*

Asociación Española de Enfermos de Hepatite C: [www.aehc.es](http://www.aehc.es)





## 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](http://www.aehc.es)
- 2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. [Internet] SIGN, December 2006. [acceso noviembre 2007]. Disponible en: [www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf)
- 3 The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. Disponible en: [www.agreecollaboration.org](http://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](http://www.icsi.org)
- 5 National Institute for Health and Clinical Excellence. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. London: NICE, August 2006. Nice technology appraisal guidance 106.
- 6 British Columbia Medical Association. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Viral Hepatitis Testing. [Internet]. British Columbia: British Columbia Medical Association; 2005 [acceso 15 noviembre 2007]. Disponible en: <http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/vihep.pdf>
- 7 Primo Vera J, Diago Madrid M, Pascual de la Torre M. Hepatitis C. Guía de Actuación Clínica. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2004. Serie M (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](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, Fornis 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/jsp/centros/epidemiologia/seriesTemporalesAnuales.jsp>.
- 18 Boletín epidemiológico 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*, 18<sup>th</sup> 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](http://www.ont.es).
- 27 Polo R, Aguirrebengoa Ibarburen 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 Fornis 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, Fornis 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 urgente 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- $\alpha$ 2a 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 peginterferon  $\alpha$ -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. *Gastroenterology*. 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. *Hepatology*. 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 Vilorio 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 individualized Management of hepatitis C virus patients with initially 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-2<sup>a</sup> (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 maintenance 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, Bjørø K, Hellum K, Myrvang B, Bjørø T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med*. 2002; 251 (5): 400-6.
- 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 cost-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.









