

Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO
DEL HÍGADO



Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria



Sugerencia de citación del documento:

Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017.



Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título Original: Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria
© 2017, Fundación Española para el Estudio del Hígado. Todos los derechos reservados
ISBN: 978-84-7989-877-9. Depósito legal: M-4503-2017

Los contenidos expresados reflejan la opinión de los autores. En ningún caso los miembros del comité científico, la editorial ni el patrocinador de la obra han de compartir necesariamente el contenido, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores para el supuesto de precisar información adicional sobre lo publicado.

Los titulares del copyright se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Comité científico

Agustín Albillos Martínez

Asociación Española para el Estudio del Hígado

Catedrático de Medicina, Universidad de Alcalá

Jefe de Servicio, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEehd), Instituto de Salud Carlos III, IRYCIS

José Luis Cañada Merino

Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas, Medicina Tropical y del Viajero

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

José María Molero García

Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud San Andrés, Madrid

Servicio Madrileño de la Salud

Santiago Pérez Cachafeiro

Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, PAC de Cambados, Pontevedra

Servizo Galego de Saúde, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Fernando Pérez Escanilla

Responsable de Salud Pública de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Doctor en Medicina, Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de San Juan, Salamanca

Miguel Ángel Simón Marco

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de Zaragoza

Jefe de Sección. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón)

Juan Turnes Vázquez

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)

Jefe de Servicio, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra,

EOXI Pontevedra e O Salnés

Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Equipo técnico

Luzán 5

Deborah Kukielka Zunzunegui, PhD

BUM Investigación Estratégica en Salud

Almudena Tello Díaz

Jefa de Proyecto

Prólogo

La hepatitis C constituye un problema mundial de salud pública que afecta a más de 185 millones de personas, de las que cada año mueren aproximadamente 350.000. Cuando se cronifica, la hepatitis C es una enfermedad progresiva, y un tercio de las personas infectadas acabarán padeciendo cirrosis o carcinoma hepatocelular. Pese a la prevalencia tan alta de la infección, la mayoría de los individuos infectados desconocen que lo están.

A diferencia de otras enfermedades virales crónicas, el tratamiento actual de la hepatitis C cura la infección en más de un 95% de los casos. La curación de la infección evita o detiene la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis y carcinoma hepatocelular, lo cual ocurrirá con más frecuencia cuanto más precozmente se administre el tratamiento. Además de muy eficaces, los nuevos tratamientos son seguros y curan la infección en pautas de 8-12 semanas de duración. Igualmente importante es el hecho de que, además de evitar o mejorar el daño hepático, la curación de la infección descarta al paciente como fuente de contagio y es uno de los instrumentos más eficaces, junto a las medidas preventivas, en las estrategias para eliminar la infección.

La Estrategia Mundial del Sector Sanitario para la Hepatitis Viral 2016-2021, impulsada por la Organización Mundial de la Salud, propone desarrollar y aplicar una serie de medidas encaminadas a reducir en un 30% y en un 90% los nuevos casos de hepatitis crónica y en un 10% y un 65% la mortalidad relacionada con la hepatitis para 2020 y 2030, respectivamente. La estrategia incluye intervenciones como la prevención de la transmisión, el diagnóstico y el tratamiento precoz así como la atención a las personas con hepatitis víricas, especialmente en poblaciones clave y con criterios de garantía y mejora de la calidad, para la optimización tanto de los servicios como de los recursos disponibles. A nivel nacional, el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC), publicado en mayo de 2015, se enmarca en las mencionadas políticas internacionales de prevención, diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales¹.

En este contexto se encuadra la presente *Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria*, elaborada conjuntamente y consensuada por las distintas sociedades de Atención Primaria nacionales y la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Sus objetivos son que los médicos de Atención Primaria dispongan de una guía sobre las indicaciones y estrategias de diagnóstico precoz, los principios de estadificación, tratamiento y seguimiento de la hepatitis C crónica, los criterios de coordinación entre los diferentes niveles asistenciales, y las recomendaciones específicas sobre prevención y educación en salud.

Agustín Albillos Martínez

Índice

Prólogo	5
Abreviaturas	11

RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO Y PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN ATENCIÓN PRIMARIA 13

Introducción.....	15
Objetivos	15
Metodología.....	16

1. MAGNITUD DEL PROBLEMA E HISTORIA NATURAL 19

1.1. Magnitud del problema	21
1.1.1. ¿Cuál es la prevalencia de la infección por el VHC en el mundo y en España?	21
1.1.2. ¿Por qué la hepatitis C es un problema de salud?.....	21
1.1.3. ¿Afecta por igual a todos los grupos poblacionales? ¿Ha cambiado la inmigración la incidencia o la prevalencia?	22
1.1.4. Al ser una enfermedad poco sintomática, ¿qué porcentaje de afectados está diagnosticado?	22
1.2. Historia natural.....	23
1.2.1. ¿Cuál es la historia natural de la hepatitis C crónica?.....	23
1.2.2. ¿Evolucionan a hepatitis crónica todos los pacientes con hepatitis C aguda?	23
1.2.3. ¿Evolucionan todos los pacientes con hepatitis C crónica a cirrosis y cáncer hepático?	23
1.2.4. ¿Qué síntomas produce la hepatitis C crónica?	24
1.2.5. ¿Qué factores se asocian a una mayor velocidad de progresión a cirrosis?	24
1.2.6. ¿La infección crónica por VHC afecta exclusivamente al hígado? ¿Pueden afectarse otros órganos?	25
1.2.7. ¿Cuál es la frecuencia y la relevancia de la coinfección por el VHC y el VIH? ¿Y por otros virus?	26
Resumen de la evidencia.....	27
Recomendaciones	28

2. VÍAS DE TRANSMISIÓN, POBLACIONES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ 29

2.1. Vías de transmisión	31
--------------------------------	----

2.1.1. ¿Cuáles son las vías de transmisión del VHC?	31
2.1.2. ¿Han cambiado en los últimos años las vías y formas de transmisión del VHC?	32
2.2. Poblaciones de riesgo de infección por el VHC	33
2.2.1. ¿Cuáles son las poblaciones con un mayor riesgo de infección por el VHC?	33
2.3. Diagnóstico precoz	35
2.3.1. ¿Por qué es importante diagnosticar a todos los individuos infectados?	35
2.3.2. ¿Cuáles son las formas de cribado poblacional que se pueden realizar?	35
2.3.3. ¿A quiénes hay que realizar la prueba para el diagnóstico de la infección por el VHC?	36
2.3.4. ¿Cuál es la prueba ideal de diagnóstico precoz de la infección por el VHC?	36
2.3.5. ¿Dónde se debe realizar el cribado y el diagnóstico precoz de la infección por el VHC?	38
2.3.6. ¿Cómo debe realizarse la aproximación pre-test y el consejo post-test en la infección por el VHC?	38
Resumen de la evidencia	41
Recomendaciones	42

3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN 43

3.1. Diagnóstico de la infección por el VHC	45
3.1.1. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de sospecha de la infección por el VHC?	45
3.1.2. ¿Es suficiente una serología positiva para establecer el diagnóstico de infección activa?	45
3.1.3. ¿Una prueba serológica negativa excluye completamente la posibilidad de infección activa?	47
3.1.4. ¿Existen alternativas a las pruebas serológicas convencionales para establecer un diagnóstico rápido de la infección por el VHC?	47
3.1.5. ¿Se debe determinar la viremia en todos los infectados por el VHC? ¿Cuál es la diferencia entre viremia y carga viral?	48
3.1.6. ¿Es necesario repetir la determinación de la viremia?	48
3.1.7. ¿Qué importancia tiene el genotipo del VHC y cuándo debe solicitarse?	49
3.2. Estadificación de la enfermedad hepática	49
3.2.1. ¿Cómo se puede conocer el grado de afectación hepática de los pacientes infectados por el VHC?	49

3.2.2. ¿Los valores de las transaminasas son útiles para establecer la gravedad de la enfermedad hepática?	50
3.2.3. ¿Por qué es importante evaluar el grado de fibrosis hepática en los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica por VHC?	50
3.2.4. ¿Disponemos de marcadores séricos para hacer una primera aproximación al grado de fibrosis hepática en Atención Primaria?	50
3.2.5. ¿En qué consiste la elastografía de transición? ¿Cuándo debemos indicarla y cómo se interpreta?	51
3.2.6. ¿Cuáles son los signos clínicos que nos deben hacer sospechar la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis?	51
3.2.7. ¿Qué papel tiene la biopsia hepática en la actualidad?	52
Resumen de la evidencia.	53
Recomendaciones	54

4. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO 55

4.1. ¿Qué pacientes con hepatitis C crónica son candidatos a tratamiento?	57
4.2. ¿Cómo es el proceso asistencial de la infección por el VHC?	57
4.3. ¿Qué medicamentos existen para la hepatitis C crónica?	59
4.4. ¿Ha desaparecido el interferón como tratamiento de la hepatitis C?	60
4.5. ¿En qué se basa actualmente el tratamiento de la hepatitis C?	61
4.6. El tratamiento de la hepatitis C, ¿es el mismo para cualquier genotipo?	61
4.7. ¿Cuál es la eficacia de los fármacos para la hepatitis C crónica?	61
4.8. ¿Qué duración tienen los tratamientos?	61
4.9. ¿Se puede tratar también la hepatitis aguda por el VHC?	64
4.10. ¿Tiene interacciones con los tratamientos concomitantes?	64
4.11. ¿Cuáles son los efectos secundarios y contraindicaciones del tratamiento antiviral?	65
4.12. ¿Qué ocurre si no es efectivo el tratamiento farmacológico de la hepatitis C?	65
4.13. ¿Es posible volver a adquirir la hepatitis C tras la curación?	66
4.14. ¿Cura el tratamiento la infección por el VHC? ¿Cuál es el criterio de curación? ¿Requiere controles de seguimiento posteriores?	66
Resumen de la evidencia.	67
Recomendaciones	67

5. PROCESO ASISTENCIAL. COORDINACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES. 69

5.1. ¿Qué implica y cómo se debe organizar la coordinación entre niveles asistenciales en el paciente con infección crónica por el VHC?	71
---	----

5.2. ¿Qué aspectos pueden facilitar una adecuada coordinación asistencial? . . .	72
5.3. ¿Cuáles son las funciones del médico de Atención Primaria en el proceso asistencial de la infección por el VHC?	73
5.4. ¿Qué pacientes deben derivarse a Atención Especializada? ¿Cuáles son los plazos aceptables de derivación?	76
5.5. ¿Cómo deben implicarse los médicos de Atención Primaria en el seguimiento clínico de un paciente con infección crónica por el VHC?	78
Resumen de la evidencia	79
Recomendaciones	79

6. ACTIVIDADES DE PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. PAPEL DE ENFERMERÍA 81

6.1. ¿Cuáles son las poblaciones de riesgo a las que dirigir la educación sanitaria en las hepatitis víricas?	83
6.2. ¿Cuáles son las medidas higiénicas para prevenir la transmisión del virus?	83
6.3. ¿Presentan los convivientes de infectados por el VHC un mayor riesgo de adquirir la infección?	84
6.4. ¿Cuáles son los consejos higiénicos básicos que hay que proporcionar a los pacientes con infección crónica por el VHC y a los convivientes?	84
6.5. ¿Qué medidas preventivas debe adoptar el personal sanitario para no contagiarse?	85
6.6. ¿Qué papel desempeña el personal de enfermería en la prevención de la infección?	86
6.7. ¿Qué medidas básicas debe conocer el personal de enfermería en las extracciones sanguíneas?	87
6.8. ¿Qué papel desempeña el personal de enfermería en la educación sanitaria en las hepatitis víricas?	87
6.9. ¿Cuál es el riesgo de que una mujer embarazada transmita la infección al recién nacido? ¿Se transmite el VHC por la lactancia materna?	88
6.10. ¿Existe alguna vacuna para evitar el contagio?	88
Resumen de la evidencia	89
Recomendaciones	89

BIBLIOGRAFÍA 91

Abreviaturas

2D	Paritaprevir potenciado con ritonavir más ombitasvir
3D	Paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir y dasabuvir
AAD	Antivirales de acción directa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Atención Especializada
ALT	Alanina-aminotransferasa
Anti-VHC	Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C
AP	Atención Primaria
APRI	Cociente entre aspartato-aminotransferasa y plaquetas
ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato-aminotransferasa
CDC	Center for Disease Control (Estados Unidos)
CHC	Carcinoma hepatocelular
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos)
GGT	Gamma-glutamyltranspeptidasa
GZR	Grazoprevir
HSB	Hombres que tienen sexo con hombres
IFNp	Interferón pegilado
LDV	Ledipasvir
MAE	Médicos de Atención Especializada
MAP	Médicos de Atención Primaria
OBV	Ombitasvir
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)
PEAHC	Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C
PID	Personas que se inyectan drogas
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirina
RVS	Respuesta viral sostenida
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir

TP	Tiempo de protrombina
VEL	Velpatasvir
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

RECOMENDACIONES
PARA EL CRIBADO
Y PREVENCIÓN DE LA
HEPATITIS C EN
ATENCIÓN PRIMARIA

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el abordaje y pronóstico de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha mejorado de forma notable, principalmente gracias a la aparición de nuevas alternativas terapéuticas que alcanzan altas tasas de respuesta virológica sostenida². Aun así, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)³ a día de hoy todavía más de 185 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHC, gran número de ellas desconocedor de su estado, de las que cada año mueren 350.000.

En España, a pesar de que no hay datos lo suficientemente representativos como para inferir la prevalencia poblacional de la infección por el VHC, la situación es similar a la del resto de países europeos en relación a los problemas surgidos a lo largo del proceso asistencial, desde el cribado del paciente hasta su curación. Preguntas como ¿qué tipo de cribado debería ser recomendado?, ¿quién debe realizarse la prueba?, ¿quién debe estar implicado en el tratamiento y seguimiento del paciente infectado?, deben ser respondidas adecuadamente y de manera que aseguren las mejores prácticas y, por tanto, el mayor beneficio para el paciente con VHC.

OBJETIVOS

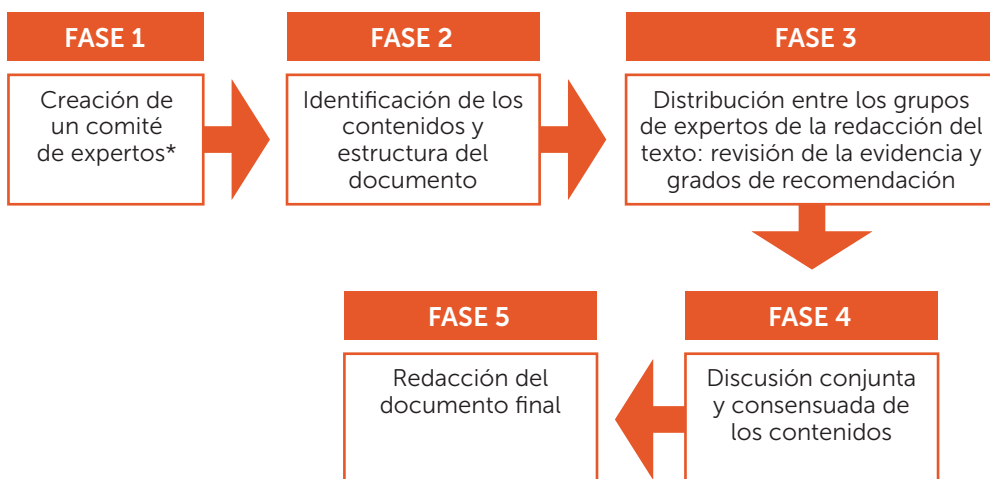
En este escenario, y ante las necesidades aún no cubiertas de la población infectada por el VHC, es necesario la identificación y revisión de la evidencia científica más reciente así como de la práctica clínica que la acompaña, con el objetivo de combinarlas para emitir recomendaciones que permitan una adecuada toma de decisiones en este complejo abordaje que se extiende a lo largo de todo el proceso asistencial.

La Atención Primaria es la puerta de entrada de muchos de los pacientes infectados por el VHC, e incluso del seguimiento en los casos menos graves. Por ello, la coordinación entre el especialista y el médico de Atención Primaria es esencial para la correcta identificación y detección de la enfermedad, así como para la derivación del paciente a los servicios especializados y su posterior seguimiento, si fuera necesario.

Por tanto, las recomendaciones recogidas en este documento están basadas en la evidencia científica disponible y reflejan los datos más recientes sobre el cribado, el manejo y el tratamiento de la hepatitis C crónica con el objetivo de dotar con una herramienta práctica y de fácil implementación al profesional sanitario de Atención Primaria, debido a su creciente e importante papel en la atención al paciente infectado por el VHC.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este documento, se estableció un proceso que incluyó las siguientes fases:



* Miembros de las cuatro sociedades científicas implicadas en el proyecto: Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFyC) y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), coordinado por el Dr. Agustín Albillos (AEEH).

Búsqueda bibliográfica

La estrategia de búsqueda bibliográfica para todos los aspectos incluidos en este documento se ha basado inicialmente en una selección de artículos y publicaciones con referencia específica al tipo de población (general), al tipo de intervención (cribado, tratamiento y seguimiento) y a las variables de resultado (positivo o negativo a la infección por el VHC). La búsqueda bibliográfica fue llevada a cabo por cada autor y, a pesar de ser narrativa, cubre un espectro amplio de bases de datos existentes: Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (OVID) y SciELO. También se llevaron a cabo búsquedas manuales de las referencias bibliográficas consideradas relevantes y no localizadas a través de dichas bases, así como aquellas referencias identificadas por los miembros del grupo coordinador. Se rechazaron aquellos artículos difícilmente asequibles por el país de origen o la lengua en que estaban escritos. Para todas las búsquedas realizadas se consideró como periodo de análisis el comprendido entre enero de 1993 y marzo de 2016.

Tabla 1. Niveles de evidencia según el Canadian Task Force on Preventive Health Care

Niveles de evidencia	Interpretación
I	La evidencia existente surge a partir de ensayos clínicos CON asignación aleatoria
II-1	La evidencia existente surge a partir de ensayos clínicos SIN asignación aleatoria
II-2	La evidencia existente surge a partir de estudios de cohortes, y de casos y controles, idealmente realizados por más de un centro o grupo de investigación
II-3	La evidencia existente surge a partir de comparaciones en el tiempo o entre distintos centros, con o sin la intervención; podrían incluirse resultados provenientes de estudios SIN asignación aleatoria
III	La evidencia existente surge a partir de la opinión de expertos basados en la experiencia clínica estudios descriptivos o informes de comités de expertos

El nivel de evidencia se determinó según las directrices establecidas por el Canadian Task Force on Preventive Health Care⁴. En la **tabla 1** se resumen los niveles de evidencia de los estudios evaluados para la elaboración de este documento. El máximo nivel de evidencia (I) se alcanzó cuando existía un estudio clínico aleatorizado. Los niveles de evidencia van descendiendo con la calidad de inferencia global que los estudios proporcionan: estudios clínicos sin aleatorización, estudios de cohortes, de casos y controles, comparaciones en el tiempo procedentes de estudios sin aleatorización y opiniones de expertos. Los niveles de evidencia alcanzados tras la lectura y evaluación de los distintos estudios individuales sobre la misma pregunta se han traducido en grados de recomendación y se resumen en la **tabla 2**.

Recomendaciones finales

Tras la revisión de la evidencia, esta fue evaluada y discutida en dos reuniones presenciales del comité científico, y sirvió como base para la elaboración de recomendaciones clínicas que fueron consensuadas por unanimidad, lo que dio como resultado un documento de recomendaciones para el cribado y prevención de la hepatitis C en Atención Primaria.

Tabla 2. Grados de recomendación según el Canadian Task Force on Preventive Health Care

Grados de recomendación	Interpretación
A	Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención
B	Existe evidencia moderada para recomendar la intervención clínica de prevención
C	La evidencia disponible es contradictoria y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva; sin embargo, otros factores pueden influir en la decisión
D	Existe evidencia moderada para NO recomendar la intervención clínica de prevención
E	Existe buena evidencia para NO recomendar la intervención clínica de prevención
I	Existe evidencia insuficiente (cualitativa y cuantitativamente) para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influir en la decisión



1. MAGNITUD DEL PROBLEMA E HISTORIA NATURAL

1.1. Magnitud del problema

- 1.1.1. ¿Cuál es la prevalencia de la infección por el VHC en el mundo y en España?
- 1.1.2. ¿Por qué la hepatitis C es un problema de salud?
- 1.1.3. ¿Afecta por igual a todos los grupos poblacionales? ¿Ha cambiado la inmigración la incidencia o la prevalencia?
- 1.1.4. Al ser una enfermedad poco sintomática, ¿qué porcentaje de afectados está diagnosticado?

1.2. Historia natural

- 1.2.1. ¿Cuál es la historia natural de la hepatitis C crónica?
- 1.2.2. ¿Evolucionan a hepatitis crónica todos los pacientes con hepatitis C aguda?
- 1.2.3. ¿Evolucionan todos los pacientes con hepatitis C crónica a cirrosis y cáncer hepático?
- 1.2.4. ¿Qué síntomas produce la hepatitis C crónica?
- 1.2.5. ¿Qué factores se asocian a una mayor velocidad de progresión a cirrosis?
- 1.2.6. ¿La infección crónica por VHC afecta exclusivamente al hígado? ¿Pueden afectarse otros órganos?
- 1.2.7. ¿Cuál es la frecuencia y la relevancia de la coinfección por el VHC y el VIH?
¿Y por otros virus?

1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

1.1.1. ¿Cuál es la prevalencia de la infección por el VHC en el mundo y en España?

La infección por el VHC es un problema de salud pública mundial. Se estima que en el conjunto de la población mundial la prevalencia global de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) en adultos es del 2,0% y del 1,6% en todas las edades. La prevalencia de la infección virémica es del 1,4% (1,2-1,7%) en adultos y del 1,1% (0,9-1,4%) en todas las edades. Todo ello supone unas cifras de entre 92 y 150 millones de personas con anti-VHC y entre 64 y 103 millones de personas con infección virémica^{1,3,5}.

El VHC presenta una gran variabilidad genética, reconociéndose siete genotipos con una distribución geográfica variable. El genotipo más frecuente mundialmente es el genotipo 1, responsable del 46% de las infecciones, seguido por el genotipo 3 (22%) y los genotipos 2 y 4 (13% cada uno). Existen marcadas variaciones geográficas, siendo el genotipo 3 el más prevalente en Asia y el genotipo 4 en Egipto (40% y 93% de las infecciones, respectivamente)⁵. Según datos de la OMS, la mortalidad anual por hepatitis C ha pasado de 333.000 personas en 1990 a 704.000 en 2013⁴. En España, el genotipo 1 afecta al 69% de los casos diagnosticados, el genotipo 3 al 20%, el genotipo 4 al 8% y el genotipo 2 al 3%¹.

Conocer la situación real de la infección por el VHC en el conjunto de España es difícil, porque no se dispone de estudios epidemiológicos recientes y los existentes provienen de pequeñas cohortes⁶⁻¹⁶. Algunos estudios realizados hace varios años estimaban una prevalencia media en adultos del 1,2% (0,3-1,8%)^{1,5,17}. No obstante, los estudios más recientes coinciden en señalar que la prevalencia actual de anti-VHC podría ser menor del 1%¹⁸.

1.1.2. ¿Por qué la hepatitis C es un problema de salud?

La hepatitis C es un problema de salud por su elevada prevalencia y la alta morbimortalidad que conlleva. La hepatitis C es la principal causa de cirrosis y de carcinoma hepatocelular (CHC), y, de hecho, es la responsable del 30% de las indicaciones de trasplante¹⁹. En España, según datos del año 2000 y evaluando todas las causas de mortalidad en las que el VHC está implicado, se estimaron 4.342 fallecimientos, siendo la cirrosis y el CHC las complicaciones más frecuentes. Esta cifra representa el doble de la mortalidad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mismo periodo²⁰. Se estima que desde 2012 se han producido 4.789 muertes anuales, es decir, 13 fallecidos por día, lo que situó al VHC como la primera causa de mortalidad infecciosa²¹.

1.1.3. ¿Afecta por igual a todos los grupos poblacionales? ¿Ha cambiado la inmigración la incidencia o la prevalencia?

La prevalencia de la infección por el VHC varía en función de la edad, los antecedentes de exposición a los factores de riesgo y la procedencia geográfica. En España, la prevalencia es muy baja en menores de 20 años y aumenta con la edad a partir de los 30 años⁶.

En un estudio de seroprevalencia realizado en 2008-2009 en la Comunidad de Madrid, en población general, la prevalencia de anti-VHC fue del 1,8% (1,3-2,5%), siendo del 0% en personas con edad inferior a los 20 años y del 3,9% en personas de entre 41 y 60 años⁷. En una encuesta de seroprevalencia realizada en el País Vasco en 2009, se encontró una prevalencia del 0,7% (0,3-1,2%), y el grupo de edad más afectado fue el de 40-59 años (1,5% [0,5-2,5%])²². A partir de los 30 años la prevalencia presenta una distribución bimodal, con un pico en las cohortes nacidas entre 1960 y 1970 y otro en las nacidas antes de 1940. El primer grupo se habría infectado cuando eran jóvenes por el uso de drogas intravenosas o por infección yatrogénica, y el segundo por transfusiones anteriores al año 1992 o por inyecciones de medicamentos antes de la introducción del material de un solo uso en 1975⁷. En Estados Unidos, la franja de edad donde se concentran las tres cuartas partes de los infectados es el grupo de nacidos entre 1945 y 1965²³. En España, los pacientes infectados son más jóvenes que en Estados Unidos, por lo que se estima que tal cohorte se sitúa en los nacidos entre 1955 y 1975²⁴.

La inmigración es uno de los factores que puede modificar la prevalencia de la infección por el VHC entre la población residente. Ello puede ocurrir en aquellas áreas de España donde residan grupos de población procedentes de países con alta prevalencia, como Egipto, Paquistán o Nigeria⁵. Este no es el caso para los inmigrantes latinoamericanos y norteafricanos, en los que la prevalencia de la hepatitis C es similar a la de la población autóctona de España^{5,6}.

1.1.4. Al ser una enfermedad poco sintomática, ¿qué porcentaje de afectados está diagnosticado?

El gran número de personas infectadas por el VHC que no están diagnosticadas es uno de los retos más importantes a los que se enfrenta cualquier programa de eliminación de la hepatitis C. Se necesitan estrategias simples y eficaces de diagnóstico precoz para que afloren los casos de infección ocultos, especialmente antes de que se produzca el daño hepático. En España, a la espera del resultado del estudio de seroprevalencia de representatividad estatal en marcha, se ha estimado en un 40% la fracción de pacientes con hepatitis C diagnosticados^{1,25}. Los estudios más recientes indican que este porcentaje se ha reducido en los últimos años, coincidiendo con lo descrito en países como Francia^{1,25}. Es más que probable que estas cifras mejoren a medida que se amplíe la cobertura del tratamiento, especialmente en poblaciones de alto riesgo¹.

1.2. HISTORIA NATURAL

1.2.1. ¿Cuál es la historia natural de la hepatitis C crónica?

La hepatitis C crónica es una enfermedad infecciosa crónica de curso progresivo, que en un alto porcentaje de pacientes evoluciona a la cirrosis y al CHC. La velocidad de progresión a cirrosis es mayor en varones, pacientes inmunodeprimidos y cuando existen cofactores de daño hepático, como coinfección por VIH o VHB, abuso de alcohol u obesidad y síndrome metabólico. La mayoría de los pacientes infectados se encuentran asintomáticos y la infección se diagnostica en el curso del estudio de una hipertransaminasemia objetivada en un análisis sanguíneo rutinario o de un cribado oportunista, por ejemplo en donantes de sangre. La curación de la infección se acompaña de una mejoría o incluso de la curación de la enfermedad hepática asociada y elimina el riesgo de transmisión. La comercialización en los últimos años de tratamientos altamente eficaces, que alcanzan tasas de curación de la infección superiores al 90% y prácticamente carentes de efectos adversos, sustenta el desarrollo de programas de diagnóstico precoz y tratamiento temprano de estos pacientes.

1.2.2. ¿Evolucionan a hepatitis crónica todos los pacientes con hepatitis C aguda?

Cuando un paciente padece una infección aguda, la curación espontánea se produce en el 15-50% de los infectados, y se cronifica en el 50-85% restante^{26,27}. El diagnóstico de hepatitis (infección) aguda por VHC es infrecuente, pues la mayoría de los casos son asintomáticos y anictéricos, y solo un 20% presenta manifestaciones clínicas. El diagnóstico de hepatitis C aguda requiere demostrar la seroconversión a anti-VHC positivo o la presencia de ARN del VHC en personas con anti-VHC y ARN previos negativos. La hepatitis crónica por VHC se define por la presencia de ARN del VHC en sangre durante más de 6 meses tras la infección aguda. Una vez desarrollada la enfermedad hepática crónica, la curación espontánea es rara, y la fibrosis hepática va progresando a lo largo del tiempo a una velocidad variable en cada paciente²⁶.

1.2.3. ¿Evolucionan todos los pacientes con hepatitis C crónica a cirrosis y cáncer hepático?

Se estima que un 20-30% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC desarrollarán cirrosis en 25-30 años²⁸⁻³⁰. No obstante, estas tasas varían y dependen de la metodología utilizada en los estudios, prospectivos o retrospectivos, y de las características de la población analizada^{26,31}. El análisis de diferentes estudios mostró que la progresión a cirrosis en 20 años fue del 4% en pacientes con infección por VHC detectada en bancos de sangre (donantes) y del 7% en estudios de pacientes diagnosticados en hospitales generales. Estas cifras aumentan al 22% y 24%, respectivamente, en pacientes diagnosticados en hospitales terciarios o con infección de origen postransfusional³¹.

Una vez desarrollada la cirrosis, existe riesgo de aparición de complicaciones de la hipertensión portal, como ascitis, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía hepática, o de CHC. El riesgo de descompensación es del 2-5% por año y la supervivencia tras la aparición de una complicación es del 82% a 1 año y del 50% a los 5 años^{32,33}. El riesgo de CHC depende de la presencia de fibrosis avanzada, siendo la incidencia anual de un 0,8-1,3% en pacientes F3 y de un 3-5% en aquellos con cirrosis³²⁻³⁴.

1.2.4. ¿Qué síntomas produce la hepatitis C crónica?

La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no presentan síntomas o estos son inespecíficos, mientras que no evolucionen a cirrosis³⁵. El síntoma más frecuente es la fatiga (cansancio). Otros síntomas son: artralgias, mialgia, pérdida de peso, debilidad y alteraciones cognitivas^{35,36}. No obstante, estos síntomas podrían no guardar relación con la actividad o gravedad del daño hepático, ya que en muchas ocasiones es difícil desligarlos de otras enfermedades concomitantes, como la depresión. Analíticamente, los niveles de transaminasas varían a lo largo de la evolución, y aparecen ligeramente elevadas en la mayoría de los pacientes y en valores normales en un tercio de los infectados³⁷. La cirrosis, una vez que se desarrolla y mientras esté compensada también, puede ser asintomática.

1.2.5. ¿Qué factores se asocian a una mayor velocidad de progresión a cirrosis?

Se han identificado varios factores que aceleran la velocidad de progresión a cirrosis de la hepatitis C:

- **Edad en el momento de la infección.** Es uno de los factores más importantes en la progresión. La edad superior a 40 años es un factor independiente asociado a la progresión de la fibrosis y, por tanto, estos pacientes deben controlarse más estrechamente^{30,38}.
- **Sexo.** Numerosos estudios han demostrado que la curación espontánea de la hepatitis C aguda es más frecuente en mujeres. El aclaramiento espontáneo del VHC se observó en el 45% de las mujeres que adquirieron la infección al recibir inmunoglobulinas anti-Rh infectadas³⁹. Un hecho similar se observa en la hepatitis C aguda en las personas que se inyectan drogas (PID)²⁶. Los hombres, por el contrario, tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis y CHC.
- **Obesidad y resistencia a la insulina.** La obesidad y la resistencia a insulina son factores de progresión a cirrosis en cualquiera de los genotipos^{40,41}. La esteatosis es más frecuente en pacientes con infección por VHC que en la población general⁴².
- **Niveles de transaminasas.** Los pacientes con niveles normales de transaminasas suelen presentar fibrosis leve y una velocidad de progresión más lenta que aquellos con niveles elevados^{38,43}. Unos niveles de transaminasas persistentemente normales se observan en un tercio de los pacientes con hepatitis C crónica. Sin embargo, el nivel de hipertransaminasemia no es predictor de eventos clínicos³⁰.

- **Consumo de alcohol, tabaco y drogas.** El consumo de alcohol se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis y una mayor frecuencia de cirrosis y de CHC⁴³, y es uno de los factores que más influye en la progresión de la enfermedad. No se puede precisar la cantidad de alcohol al día que no induce una mayor progresión de la fibrosis, ya que incluso cantidades moderadas pueden empeorar la evolución. No hay evidencia de que el tabaco influya en la evolución de la enfermedad. El consumo de cannabis se asocia también a una progresión más rápida de la fibrosis y, además, potencia el daño del alcohol^{44,45}. Aunque en algún estudio la cafeína ha mostrado un efecto protector al desarrollo de fibrosis hepática, no hay datos que permitan aconsejar su uso para prevenirla⁴⁶.
- **Factores del VHC.** A diferencia del VIH, no se ha podido demostrar que la carga viral del VHC influya en la evolución de la hepatitis C. La asociación entre genotipo y progresión de la enfermedad es poco clara. Se ha sugerido que el genotipo 3 se relaciona con un mayor grado de fibrosis, posiblemente por su frecuente asociación con esteatosis^{47,48}.
- **Asociación con otras infecciones virales.** Con frecuencia, la infección por VHC coexiste con la infección por VIH y VHB. La coinfección VIH/VHC acelera la progresión de la fibrosis: el 30% progresa a cirrosis en 20 años y el 50% lo hace en 30 años, comparado con el 25% de los mono infectados que progresan en 30 años^{49,50}. Algo similar ocurre en pacientes con coinfección por VHB y replicación de este último, mientras que si el ADN del VHB es negativo, la evolución es similar al mono infectado por VHC⁵¹.

1.2.6. ¿La infección crónica por el VHC afecta exclusivamente al hígado? ¿Pueden afectarse otros órganos?

El carácter sistémico de la infección por VHC con múltiples manifestaciones extrahepáticas es cada vez más reconocido^{36,52}. Aunque el órgano diana inicial del VHC es el hígado, la replicación vírica produce activación del sistema inmune y, por tanto, inflamación sistémica. La estimulación crónica del sistema inmune afecta especialmente a los linfocitos B y se asocia a enfermedades reumatológicas y autoinmunes, como la crioglobulinemia mixta, y ocasionalmente a linfoma. La inflamación crónica sistémica puede ser responsable de daño cardiovascular o neurológico. Alrededor de un tercio de los pacientes infectados por VHC presentan manifestaciones extrahepáticas: hematológicas (linfoma no Hodgkin), reumatológicas (crioglobulinemia mixta esencial, vasculitis, síndrome seco), renales (glomerulonefritis membranoproliferativa), cutáneas (porfiria cutánea tarda, liquen plano), metabólicas (diabetes mellitus, resistencia a la insulina), psiquiátricas (depresión), cardiovasculares (disfunción endotelial) o generales (astenia)^{36,52}. De todas ellas, las asociaciones más frecuentes son con la diabetes mellitus (25%) y la depresión (15%)^{36,53}. La hepatitis C produce con frecuencia una disminución de la calidad de vida valorada en la esfera física, mental o laboral (35-68%)⁵⁴. La infección por VHC incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, máxime si existe diabetes o hipertensión arterial asociadas⁵⁵. El tratamiento antiviral mejora la diabetes y la resis-

tencia a la insulina, disminuye la incidencia de enfermedad renal crónica y los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares^{56,57}. La mejoría de la calidad de vida es patente desde el inicio del tratamiento cuando se utilizan regímenes libres de interferón⁵⁸.

1.2.7. ¿Cuál es la frecuencia y la relevancia de la coinfección por el VHC y el VIH? ¿Y por otros virus?

La infección por VHC se puede asociar a infección por otros agentes con los que comparte vía de transmisión y/o condiciones ambientales o hábitos del individuo infectado:

- **Coinfección VIH y VHC.** Ambas infecciones comparten vías de transmisión. La prevalencia de coinfección varía geográficamente y por mecanismo de transmisión, siendo especialmente alta en PID y hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH). Globalmente, un 30% de los pacientes infectados por VIH también lo están por VHC, pero esta tasa alcanza el 90% en infectados por VIH que también son PID⁵⁹. La coinfección por VIH afecta negativamente a la evolución de la infección por VHC, incrementando la viremia, lo que facilita la infectividad y aumenta la velocidad de progresión a cirrosis, especialmente en los pacientes de más edad, consumidores de alcohol y/o con cifras de CD4 inferiores a 200 células/ml^{49,50,60}. Incluso en pacientes en tratamiento antirretroviral en los que la infección VIH está controlada, el riesgo de descompensación hepática es mayor que en los mono infectados⁶¹. Por esta razón, todos los pacientes con coinfección VHC/VIH deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral, independientemente de su grado de fibrosis, iniciando primero el del VIH.
- **Coinfección VHB y VHC.** La coinfección es frecuente en áreas de alta endemicidad de la infección por VHB, como Asia y África subsahariana⁶². En nuestro medio, la tasa de coinfección puede alcanzar cifras del 25%⁶³.
- **Coinfección tuberculosis y VHC.** La coinfección de tuberculosis y VHC se da entre determinados grupos como son los coinfectados por VIH, las PID y los internos en instituciones penitenciarias⁶⁴, así como en pacientes procedentes de países de baja renta.



ERRORES COMUNES

- X Pensar que la hepatitis C crónica es una enfermedad infrecuente y sin capacidad de progresión a cirrosis.
- X Creer que la infección por VHC incide por igual en todos los grupos de población, sin que se hayan identificado grupos con mayor riesgo de padecerla.
- X Considerar que la infección por VHC se circunscribe al hígado y que carece de manifestaciones extrahepáticas.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Magnitud del problema

II-2	La hepatitis C es frecuente: el 2-3% de la población mundial presenta anticuerpos frente al VHC (anti-VHC)
II-2	La hepatitis C es un problema de salud pública por su prevalencia y por el coste sanitario y la morbilidad que conlleva
II-2	La prevalencia de anti-VHC en España se estima en el 1%
II-2	La distribución poblacional de la infección por VHC difiere según la edad y los factores de riesgo
II-2	Se estima que apenas están diagnosticadas un 40% de las personas infectadas por el VHC

Historia natural

I	La infección aguda por VHC puede curar espontáneamente
I	La evolución a hepatitis crónica no ocurre en todos los pacientes con hepatitis aguda por VHC
II-2	La evolución a cirrosis en los pacientes con hepatitis C crónica ocurre en el 20-30% de los casos a lo largo de 25-30 años
II-2	La progresión de la fibrosis se asocia con la edad en el momento de la infección, el sexo, la obesidad y resistencia a la insulina, el consumo de alcohol y la coinfección por VIH
II-2	La mayoría de los pacientes con infección por VHC están asintomáticos, incluso en la fase de cirrosis
II-1	El riesgo de carcinoma hepatocelular depende de la presencia de fibrosis avanzada, siendo la incidencia anual de un 0,8-1,3% en pacientes F3 y de un 3-5% en aquellos con cirrosis
II-2	La infección por VHC es una enfermedad sistémica, con afectación hematológica, metabólica, cardiovascular, renal y dermatológica
II-2	La coinfección VIH/VHC es frecuente y relevante, pues comporta una progresión más rápida a cirrosis

RECOMENDACIONES

A	El cribado periódico de carcinoma hepatocelular con ecografía semestral es obligatorio en los pacientes con hepatitis C y fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4)
B	La valoración de la posible repercusión sistémica de la infección es obligatoria en todo paciente con hepatitis C
A	En todo paciente con hepatitis C debe descartarse la coinfección por VIH y VHB



2. VÍAS DE TRANSMISIÓN, POBLACIONES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ

2.1. Vías de transmisión

2.1.1. ¿Cuáles son las vías de transmisión del VHC?

2.1.2. ¿Han cambiado en los últimos años las vías y formas de transmisión del VHC?

2.2. Poblaciones de riesgo de infección por el VHC

2.2.1. ¿Cuáles son las poblaciones con un mayor riesgo de infección por el VHC?

2.3. Diagnóstico precoz

2.3.1. ¿Por qué es importante diagnosticar a todos los individuos infectados?

2.3.2. ¿Cuáles son las formas de cribado poblacional que se pueden realizar?

2.3.3. ¿A quiénes hay que realizar la prueba para el diagnóstico de la infección por el VHC?

2.3.4. ¿Cuál es la prueba ideal de diagnóstico precoz de la infección por el VHC?

2.3.5. ¿Dónde se debe realizar el cribado y el diagnóstico precoz de la infección por el VHC?

2.3.6. ¿Cómo debe realizarse la aproximación pre-test y el consejo post-test en la infección por el VHC?

2.1. VÍAS DE TRANSMISIÓN

2.1.1. ¿Cuáles son las vías de transmisión del VHC?

El principal vehículo de transmisión del VHC es la sangre o productos hemoderivados infectados, por lo que las vías de transmisión más importantes del VHC son las que seguidamente se exponen.

Transmisión entre personas que se inyectan drogas

Las PID son el grupo con mayor riesgo de infección, con una prevalencia media global de anti-VHC del 70% (50-80%)^{65,66}. La transmisión ocurre al compartir agujas o materiales auxiliares de inyección, infectándose el 30% de ellos en los 2 primeros años tras iniciarse en el hábito. Las PID constituyen el grupo que concentra la mayoría de infectados por VHC en los países desarrollados. Se estima que en España este grupo contribuye un 20% a la frecuencia de infección aguda¹⁵. Estos pacientes tienen una mortalidad muy elevada, lo que refleja que en este colectivo se combina el uso de drogas, la utilización escasa del sistema de salud y de servicios y las coinfecciones.

Transmisión relacionada con la atención sanitaria

Dado que la transmisión se produce por sangre o hemoderivados contaminados, la infección por VHC tiene una elevada prevalencia entre receptores de sangre y hemoderivados y de órganos sólidos y tejidos anteriores a 1992, año en el que se introdujo sistemáticamente el diagnóstico del VHC⁶⁷. En este grupo también se incluyen los pacientes en hemodiálisis crónica⁶⁸. La transmisión yatrogénica también se produce en el curso de procedimientos como técnicas diagnósticas invasivas, cirugía, inyecciones o trabajos dentales, entre otros, en los que se reutilizan o esterilizan inadecuadamente los equipos sanitarios.

La transmisión del VHC por productos sanguíneos o material sanitario contaminado es la forma de transmisión predominante en países con baja renta, debido al incumplimiento de las normas estándar de esterilización e higiene y al uso de transfusiones sanguíneas no testadas, y lo fue en los países desarrollados antes de 1992. No obstante, pese a la implantación de las normas universales de control de la infección, la transmisión yatrogénica del VHC sigue siendo una fuente de nuevos casos en nuestro medio^{15,69}.

Transmisión sexual

Se cree que el vehículo de transmisión del VHC en las relaciones sexuales también es la sangre infectada, en el momento de producirse un sangrado en el contacto entre las mucosas. La transmisión sexual del VHC entre parejas heterosexuales

monógamas es infrecuente (0,07% al año)^{70,71}. El riesgo aumenta en aquellos con múltiples parejas sexuales, infección por VIH, infecciones de transmisión sexual o con prácticas sexuales sin protección y con alto riesgo de sangrado⁷².

La prevalencia en HSH que no están coinfectados por VIH es del 1-7%⁷³, y aumenta en los coinfectados por VIH (0-19%)^{72,74}. En estos grupos cada vez están mejor documentados los brotes epidémicos, la alta incidencia de infección (0,5/100 personas al año) y también de reinfección, que puede alcanzar hasta un 30% tras el tratamiento antiviral efectivo⁷⁴⁻⁷⁶. Los brotes epidémicos de hepatitis C aguda son especialmente frecuentes entre HSH que practican sexo anal sin protección en grupo, combinado con otras prácticas sexuales con alto riesgo de sangrado y el uso de drogas inyectables o de diseño⁷⁷.

Transmisión vertical madre-hijo

El riesgo de transmisión del VHC de una mujer embarazada infectada al recién nacido es del 4-8%, es máximo en el momento del parto y se duplica en mujeres coinfectadas por VIH⁷⁸. El riesgo de transmisión por la lactancia materna es prácticamente nulo.

Otras vías de transmisión

Otras vías de transmisión incluyen el uso de drogas no inyectables como las drogas esnifadas, con una prevalencia del 2-30%, quizás debido a los hábitos de riesgo de transmisión asociados a este consumo⁷⁹. Otras formas de transmisión están asociadas a la realización de procedimientos cosméticos, como el tatuaje o el *piercing*, de acupuntura o a prácticas de escarificación o circuncisión, realizados en condiciones sanitarias deficientes⁸⁰.

El contagio intrafamiliar, tanto por vía sexual en la pareja como no sexual, es poco frecuente, pero el riesgo es mayor que en la población general. El riesgo de transmisión intrafamiliar está relacionado con prácticas inadecuadas de higiene como compartir cuchillas de afeitar o cepillos de dientes en los que pueden quedar restos de sangre^{1,81}.

2.1.2. ¿Han cambiado en los últimos años las vías y formas de transmisión del VHC?

A pesar de la dificultad para conocer la tasa real de nuevos casos de infección por VHC, lo cierto es que su incidencia ha disminuido. Este descenso se ha conseguido, en gran parte, gracias a las medidas preventivas establecidas: el diagnóstico del VHC en los bancos de sangre, la extensión de los programas de reducción de daños (intercambio de jeringuillas) entre las PID, el marcado descenso en el número de personas que se incorporan al consumo de drogas inyectadas y la generalización en el uso del material médico desechable.

De hecho, la transmisión por transfusión de hemoderivados casi ha desaparecido en los países desarrollados⁸². La transmisión ocupacional por inoculación accidental de material contaminado está en franca regresión (0,3-2,8% de los casos agudos).

Un problema creciente es el aumento de los casos de infección en HSH, especialmente en aquellos con coinfección por VIH y con conductas de riesgo, en los que además la tasa de reinfección es muy elevada⁷⁴⁻⁷⁶. En algunos países como Estados Unidos también se está observando un incremento de nuevos casos en poblaciones de jóvenes que han sustituido las drogas de diseño por la heroína. Estas dos formas de transmisión suelen presentarse como brotes de hepatitis C aguda, y constituyen una fuente de transmisión continua de la infección y una nueva amenaza epidemiológica.

En nuestro medio, tras el descubrimiento del VHC, siguieron detectándose casos esporádicos de transmisión en relación con la atención sanitaria, en pacientes que se han realizado un procedimiento diagnóstico invasivo o una intervención quirúrgica, seguido de las prácticas de compartir material de inyección en PID^{6,15,16,69}. La transmisión yatrogénica constituyó la causa del 40-67% de los casos de hepatitis C aguda diagnosticados en diferentes hospitales terciarios de España entre 1989 y 2012^{15,69}. En estos estudios, el mecanismo de contagio se relacionó con intervenciones quirúrgicas, procedimientos invasivos (endoscopia, radiología vascular) o uso de viales multidosis. Evitar estos casos supone un reto para el sistema sanitario y señala la importancia de mantener una adherencia estricta a las precauciones universales de prevención y control de la infección en los centros sanitarios. Más recientemente, y al igual que en otros países de nuestro entorno, la transmisión en HSH con conductas de riesgo, coinfectados o no por VIH, supone una fuente de nuevas infecciones⁸³.

2.2. POBLACIONES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR EL VHC

2.2.1. ¿Cuáles son las poblaciones con un mayor riesgo de infección por el VHC?

Teniendo en cuenta las vías de transmisión previamente mencionadas, se han identificado los grupos de mayor riesgo de infección por VHC (**Tabla 3**). La mayor prevalencia de infección se observa en PID, seguidas por los internos en instituciones penitenciarias y los HSH con coinfección por VIH. En las instituciones penitenciarias coinciden personas procedentes de entornos muy diferentes, con una prevalencia alta de infecciones múltiples y en las que se combinan diferentes rutas de transmisión, como son la parenteral y la sexual. En España, la prevalencia de anti-VHC en personas internas en instituciones penitenciarias en 2016 es del 19,5%. El 26% de los internos VHC positivos están coinfectados por el VIH y el 86% de los internos VIH positivos están coinfectados por el VHC. En este colectivo también son muy prevalentes las enfermedades de transmisión sexual.

Tabla 3. Poblaciones con mayor prevalencia de infección por el VHC

Población	Prevalencia estimada de infección por VHC
Conducta de riesgo	
Personas que se inyectaron o inyectan drogas, incluyendo las que lo hicieron solo una vez	~70%
Personas que inhalan drogas	2-30%
Exposición de riesgo	
Internos en instituciones penitenciarias o con antecedentes de internamiento	19,5%
Hombres que tienen sexo con hombres	1-7% Hasta 19% si VIH o PID
Receptores de productos sanguíneos o de órganos sólidos antes de 1992	5-15%
Hemodiálisis crónica	~10%
Nacidos de madres infectadas por VHC	4-8% 11-25% en madres VIH positivo
Personas que se realizaron tatuajes, <i>piercings</i> o procedimientos con instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) en sitios no regulados	2-30%
Convivientes y parejas sexuales de personas infectadas por VHC	< 3% En parejas heterosexuales monógamas no VIH < 1%
Trabajadores expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico	< 1%
Otros	
Personas con infección por VIH o VHB	Variable

Fuente: elaboración propia a partir de referencias 66-68, 73, 74, 78-81, 84, 87.

2.3. DIAGNÓSTICO PRECOZ

2.3.1. ¿Por qué es importante diagnosticar a todos los individuos infectados?

La hepatitis C es una enfermedad bien definida, frecuente, con una historia natural conocida, con un periodo de latencia prolongado en el que las intervenciones de prevención primaria son coste-efectivas y cumpliría los criterios que establece la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación a los programas de cribado y de diagnóstico precoz⁸⁵. Inicialmente, el diagnóstico se realiza con una prueba (serología) simple, segura, fiable, eficiente y aceptable. Además, existe una prueba de confirmación de la infección y un tratamiento altamente eficaz que proporciona beneficios para el paciente y para la población, especialmente cuando se administra en la fase inicial de la enfermedad. Una revisión sistemática reciente ha demostrado la favorable relación coste-eficacia de los programas de diagnóstico precoz dirigidos a PID y poblaciones de alto riesgo, entre otros⁸⁶.

El diagnóstico y el tratamiento precoz de individuos infectados por VHC se justifica por las razones siguientes³:

- **Terapéuticas:** el tratamiento antiviral es muy eficaz (> 95% de curación) y seguro, y la curación de la infección evita la progresión o mejora la enfermedad hepática crónica.
- **Epidemiológicas:** el tratamiento antiviral cura una enfermedad infecciosa de la que el ser humano es el único reservorio conocido; con ello se evita su contagio y transmisión, siendo la curación el primer paso para el control de la epidemia. Junto con esto, es posible evaluar el entorno del individuo infectado y sus contactos, ampliando la estrategia de diagnóstico precoz.
- **Preventivas:** relativas a los consejos sobre el estilo de vida y las conductas de riesgo. Además de ofrecer la posibilidad de tratamiento, el diagnóstico de un paciente infectado permite aconsejarle para prevenir la progresión de la enfermedad hepática (control del síndrome metabólico, identificación de coinfecciones, evitación del alcohol) y educarle para corregir sus conductas de riesgo, si las tuviera³.

2.3.2. ¿Cuáles son las formas de cribado poblacional que se pueden realizar?

La estrategia de cribado y diagnóstico precoz puede aplicarse a toda la población o a determinadas poblaciones de riesgo. El *Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud* (PEAHC), en su apartado de prevención secundaria, y la *Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de la hepatitis C en Atención Primaria* del Ministerio de Sanidad promueven el diagnóstico precoz en poblaciones prioritarias, en las que la prevalencia de infección por VHC

es alta^{1,87}. Aunque los casos de estas poblaciones no se corresponden con el global de la población infectada, es la estrategia recomendada en la actualidad con la información disponible. No obstante, estudios recientes de modelización en poblaciones de prevalencia baja, como la española, en la era de los antivirales de acción directa (AAD) muestran que el cribado poblacional universal es más coste-efectivo que el realizado por grupos de riesgo u otra estrategia⁸⁸.

Otra posibilidad sería limitar el diagnóstico precoz a una cohorte etaria determinada en la que se concentrasen la mayoría de los individuos infectados, independientemente de los factores de riesgo. Esta estrategia se implantó en Estados Unidos en 2012, donde se ofreció el cribado a los nacidos entre 1945 y 1965⁸⁹. En esa banda etaria se concentraba casi el 75% de todos los pacientes infectados por VHC, siendo la prevalencia de la infección 5 veces más alta que en otras cohortes. El diagnóstico precoz en cohortes por año de nacimiento no está indicado por el momento en España, pues hasta que no dispongamos de los resultados de los estudios en curso se desconoce el grupo de edad en el que se concentra la mayor parte de los infectados (véase 2.3.5). Es probable que este se sitúe en los nacidos entre 1955 y 1975²⁴. En estos grupos etarios se recomienda profundizar en la anamnesis para identificar su posible pertenencia a alguno de los grupos de riesgo de la **Tabla 3**. No obstante, como se ha dicho anteriormente, el cribado por cohorte etaria es una estrategia que se está cuestionando en países en los que está implantada, como Estados Unidos, en favor del cribado universal⁸⁸.

2.3.3. ¿A quiénes hay que realizar la prueba para el diagnóstico de la infección por el VHC?

En la **tabla 4** se indican las poblaciones a las que se debe realizar la prueba diagnóstica. Estas recomendaciones se basan en el propio PEAHC, en la *Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de la hepatitis C en Atención Primaria* del Ministerio de Sanidad, en las *Directrices para la detección, atención y tratamiento de personas con hepatitis C* de la OMS y en las guías de las asociaciones europea y americana para el estudio del hígado^{1,3,87,90-92}. En estos documentos se recomienda ofrecer pruebas de serología del VHC a los individuos que son parte de una población con alta prevalencia de infección por el virus, así como a personas con conductas de riesgo.

2.3.4. ¿Cuál es la prueba ideal de diagnóstico precoz de la infección por el VHC?

La prueba ideal para el diagnóstico precoz de la infección por VHC es la serológica (determinación de anti-VHC). En aquellas personas en las que el resultado sea positivo, se hará la detección de ARN circulante del VHC con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{93,101}. La prueba en saliva podría ser de utilidad en lugares sin acceso a solicitudes serológicas y en población reticente a la extracción sanguínea.

Tabla 4. Poblaciones en las que se recomienda realizar la prueba diagnóstica de VHC

Personas que se inyectan o inhalan drogas, incluyendo las que lo hicieron una sola vez

Personas con antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados anteriores a 1992

Personas con antecedentes de cirugía, procedimientos invasivos, intervenciones médicas u odontológicas antes de la utilización de material de inyección de un solo uso (1980)

Personas con antecedentes de hemodiálisis crónica

Recién nacidos de madres infectadas por VHC, a partir de los 18 meses

Personas con infección por VIH o VHB

Convivientes y parejas sexuales de personas infectadas por VHC

Hombres que tienen sexo con hombres

Trabajadores sexuales

Personas con antecedentes de internamiento en instituciones penitenciarias

Trabajadores tras una exposición accidental reconocida con material biológico posiblemente infectado

Personas con antecedentes de tatuajes, *piercings* o procedimientos con instrumental punzante (manicura, pedicura, acupuntura...) realizados sin las debidas precauciones de seguridad

Personas con hipertransaminasemia o enfermedad hepática aguda o crónica

- La prueba inicial del diagnóstico debe ser la serología (anti-VHC), que se seguirá de la determinación de ARN del VHC en aquellos con serología positiva.
- Descartar la coinfección por VHB y VIH en la mayor parte de los grupos y las enfermedades de transmisión sexual en HSH e internos de instituciones penitenciarias.
- Repetir anualmente la viremia en los pacientes curados de la infección tras recibir tratamiento si continúan con conductas o situaciones de riesgo.
- En pacientes con anticuerpos negativos repetir anualmente la determinación mientras persistan conductas o situaciones de riesgo.

Fuente: elaboración propia a partir de referencias 1, 3, 84, 87, 88, 90, 92.

Un aspecto importante es realizar la prueba para la detección de ARN del VHC inmediatamente después de una prueba serológica positiva en el propio laboratorio, evitando demoras innecesarias en la identificación de pacientes virémicos^{1,3,102}.

2.3.5. ¿Dónde se debe realizar el cribado y el diagnóstico precoz de la infección por el VHC?

El diagnóstico precoz de la infección por VHC se debe realizar en los centros sanitarios, incluyendo centros de atención especializada y primaria, hospitales, centros de atención a PID e instituciones penitenciarias. Cabe destacar el papel clave de los centros de Atención Primaria, con los que contacta anualmente más del 80% de la población, y que han demostrado su eficacia para acometer otras estrategias de diagnóstico precoz, como el cáncer colorrectal y de mama. Más cuestionable es la utilidad de realizar pruebas serológicas o rápidas en Urgencias, con el fin de identificar a aquellos infectados que contactan solo de forma ocasional con el sistema sanitario¹⁰³.

2.3.6. ¿Cómo debe realizarse la aproximación pre-test y el consejo post-test en la infección por el VHC?

La aproximación a un paciente al que se le va a realizar un test de diagnóstico precoz puede ser de adhesión o de exclusión. En el primer caso se pregunta al sujeto potencialmente incluíble si quiere realizarse la prueba, mientras que en el segundo se le explica que se le va a realizar la prueba y se le invita a que él mismo exprese su oposición, si fuera el caso. Esta segunda aproximación parece la más adecuada en el caso de la hepatitis C, dado que se trata de una enfermedad en cierta medida estigmatizada y es necesario explicar al paciente las razones por las que se le va a realizar el diagnóstico precoz¹⁰⁴.

Una vez de realizado el test, e independientemente de su resultado, es incuestionable la importancia de educar y aconsejar para evitar posibles conductas de riesgo y hábitos que impidan que el sujeto infecte a otros o se reinfecte una vez curado³. Ello concierne a la transmisión en el ámbito de la asistencia sanitaria, en las PID y a la transmisión sexual (**Tabla 5**). Además, es importante aconsejar a los pacientes con sobrepeso o ingesta abusiva de alcohol para que reduzcan su peso y el consumo de alcohol³.

Tabla 5. Recomendaciones para prevenir la transmisión de la infección por el VHC**Prevenir la transmisión en servicios de asistencia sanitaria**

Higiene de manos: higiene quirúrgica, lavado de manos y uso de guantes

Manejo y eliminación segura de agujas

Limpieza segura de los equipos

Acceso a sangre y derivados adecuadamente testados

Entrenamiento del personal sanitario

Prevenir la transmisión en personas que se inyectan drogas

Ofrecer equipos estériles de inyección, incluyendo agujas, jeringuillas y material auxiliar

Ofrecer programas de sustitución de opioides y de tratamiento de otras drogodependencias

Reducir las conductas con riesgo de transmisión de la hepatitis C por drogas inyectables e incrementar la adherencia al tratamiento antiviral

Ofrecer programas de revisión de las prácticas de inyección

Ofrecer la vacunación de la hepatitis B

Ofrecer la prueba y consejo para prevenir la infección por VIH

Prevenir la transmisión sexual

Promover el uso de preservativos*

Prueba rutinaria de los trabajadores sexuales en ámbitos de alta prevalencia

Prevenir la transmisión en otras circunstancias

Evitar realizarse tatuajes, *piercings* o procedimientos con instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) con prácticas subestándar de control de la infección

Evitar compartir utensilios de aseo/higiene personal potencialmente contaminados con sangre de una persona infectada

*Excepto en relaciones heterosexuales monógamas.

Fuente: elaboración propia.



ERRORES COMUNES

- X Desconocer las vías de transmisión, las poblaciones de riesgo y la prevalencia de la infección por VHC.
- X Menospreciar el problema de salud pública que supone la infección por VHC.
- X Pensar que el diagnóstico precoz de la infección por VHC hay que aplicarlo a toda la población.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Vías de transmisión

II-2	El principal vehículo de transmisión del VHC es la sangre o hemoderivados infectados y, en consecuencia, la vía de transmisión más importante es la parenteral
II-2	La transmisión sexual ocurre especialmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, sobre todo si existe coinfección por VIH y conductas sexuales de riesgo
II-2	La incidencia de la infección por VHC ha descendido en las últimas décadas por el diagnóstico del VHC en los bancos de sangre, la extensión de los programas de reducción de daños entre las personas que se inyectan drogas y la generalización del uso de material médico desechable

Poblaciones de riesgo

II-2	La hepatitis C se concentra en poblaciones con conductas o exposición de riesgo. La mayor prevalencia se da en las personas que usan o usaron drogas, especialmente inyectables, y en internos de instituciones penitenciarias
II-2	La prevalencia también es alta en los receptores de productos sanguíneos u órganos sólidos anteriores a 1992, los pacientes en hemodiálisis crónica y en los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres

Diagnóstico precoz

II-3	La hepatitis C cumple los requisitos establecidos para los programas de cribado y diagnóstico precoz, pues es un problema de salud importante, es una enfermedad bien definida, frecuente, con una historia natural conocida y con un periodo de latencia prolongado en el que las intervenciones de prevención primaria son coste-efectivas
II-3	El diagnóstico precoz permite identificar y tratar a los pacientes infectados por VHC, evitando la progresión de la enfermedad hepática y la transmisión de la infección

II-1

En la era de los antivirales de acción directa, estudios de modelización recientes indican que en poblaciones de baja prevalencia el cribado poblacional supera en coste-efectividad al realizado en poblaciones de riesgo o en cohorte etaria

III

En España carecemos de información epidemiológica que sustente realizar el diagnóstico precoz en una determinada cohorte etaria

RECOMENDACIONES

A

El diagnóstico precoz de la infección por VHC debe hacerse en los individuos pertenecientes a alguna de las poblaciones de riesgo de la tabla 3

B

Las pruebas de diagnóstico precoz se han de realizar en los centros sanitarios: atención primaria y especializada, hospitales, centros de salud laboral, centros de atención a usuarios de drogas e instituciones penitenciarias

A

La prueba idónea para el diagnóstico precoz es la determinación de anticuerpos frente al VHC en suero

A

La serología positiva deberá confirmarse de forma inmediata por el propio laboratorio mediante la determinación en suero del ARN del VHC



3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

3.1. Diagnóstico de la infección por el VHC

- 3.1.1. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de sospecha de la infección por el VHC?
- 3.1.2. ¿Es suficiente una serología positiva para establecer el diagnóstico de infección activa?
- 3.1.3. ¿Una prueba serológica negativa excluye completamente la posibilidad de infección activa?
- 3.1.4. ¿Existen alternativas a las pruebas serológicas convencionales para establecer un diagnóstico rápido de la infección por el VHC?
- 3.1.5. ¿Se debe determinar la viremia en todos los infectados por el VHC? ¿Cuál es la diferencia entre viremia y carga viral?
- 3.1.6. ¿Es necesario repetir la determinación de la viremia?
- 3.1.7. ¿Qué importancia tiene el genotipo del VHC y cuándo debe solicitarse?

3.2. Estadificación de la enfermedad hepática

- 3.2.1. ¿Cómo se puede conocer el grado de afectación hepática de los pacientes infectados por el VHC?
- 3.2.2. ¿Los valores de las transaminasas son útiles para establecer la gravedad de la enfermedad hepática?
- 3.2.3. ¿Por qué es importante evaluar el grado de fibrosis hepática en los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica por VHC?
- 3.2.4. ¿Disponemos de marcadores séricos para hacer una primera aproximación al grado de fibrosis hepática en Atención Primaria?
- 3.2.5. ¿En qué consiste la elastografía de transición? ¿Cuándo debemos indicarla y cómo se interpreta?
- 3.2.6. ¿Cuáles son los signos clínicos que nos deben hacer sospechar la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis?
- 3.2.7. ¿Qué papel tiene la biopsia hepática en la actualidad?

3.1. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

3.1.1. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de sospecha de la infección por el VHC?

El diagnóstico de la infección crónica por VHC se basa en la detección de anticuerpos específicos anti-VHC (**Figura 1**). Su presencia es indicadora tanto de infección presente y activa como pasada y resuelta. La detección de anti-VHC en suero se realiza mediante técnicas de ELISA que detectan diferentes antígenos específicos del VHC⁹¹. Los anticuerpos anti-VHC pueden ser detectados en sangre periférica tan pronto como a las 3-6 semanas del inicio de la infección. Un test positivo debe confirmarse con una segunda técnica serológica diferente sobre la misma muestra, algo que se realiza de modo rutinario en los laboratorios de microbiología, informándose en este caso el resultado positivo de ambas técnicas. La especificidad de los test actuales es superior al 99%¹⁰⁵, aunque es posible obtener resultados falsamente negativos en algunos subgrupos muy específicos de pacientes como los inmunosuprimidos o aquellos en hemodiálisis. La detección de anti-VHC no tiene ningún valor pronóstico y no permite evaluar el estado de replicación viral.

Además de la serología de VHC, la evaluación inicial de un paciente sospechoso de padecer la enfermedad precisa una analítica que incluya al menos perfiles hepático (AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total) y renal básicos, un hemograma y serologías del VHB y del VIH. Con los datos obtenidos podemos realizar una aproximación inicial para evaluar el grado de daño hepático que presenta el paciente afectado. Posteriormente se puede ampliar la evaluación para descartar otras comorbilidades que influyen sobre la progresión de la fibrosis hepática.

Los anti-VHC pueden detectarse en pacientes con hepatitis aguda que se han curado espontáneamente, así como en los pacientes con hepatitis crónica que se han curado con tratamientos antivirales¹⁰⁶. Es por ello que un resultado positivo debe ser confirmado mediante técnicas moleculares de detección del ARN del VHC. En aquellos casos en los que se confirme la infección activa debe evaluarse el grado de daño hepático y considerar la indicación de tratamiento antiviral.

3.1.2. ¿Es suficiente una serología positiva para establecer el diagnóstico de infección activa?

En las personas con anticuerpos anti-VHC, la presencia de infección crónica activa se establece al detectar ARN del VHC en suero^{23,90}. La determinación del ARN viral circulante se realiza mediante técnicas comerciales de PCR cuantitativas de elevada sensibilidad. Los resultados se expresan en UI/ml. En pacientes en los que se realizan determinaciones consecutivas a lo largo del tiempo es habitual observar oscilaciones importantes de la carga viral que carecen de significación clínica. Es

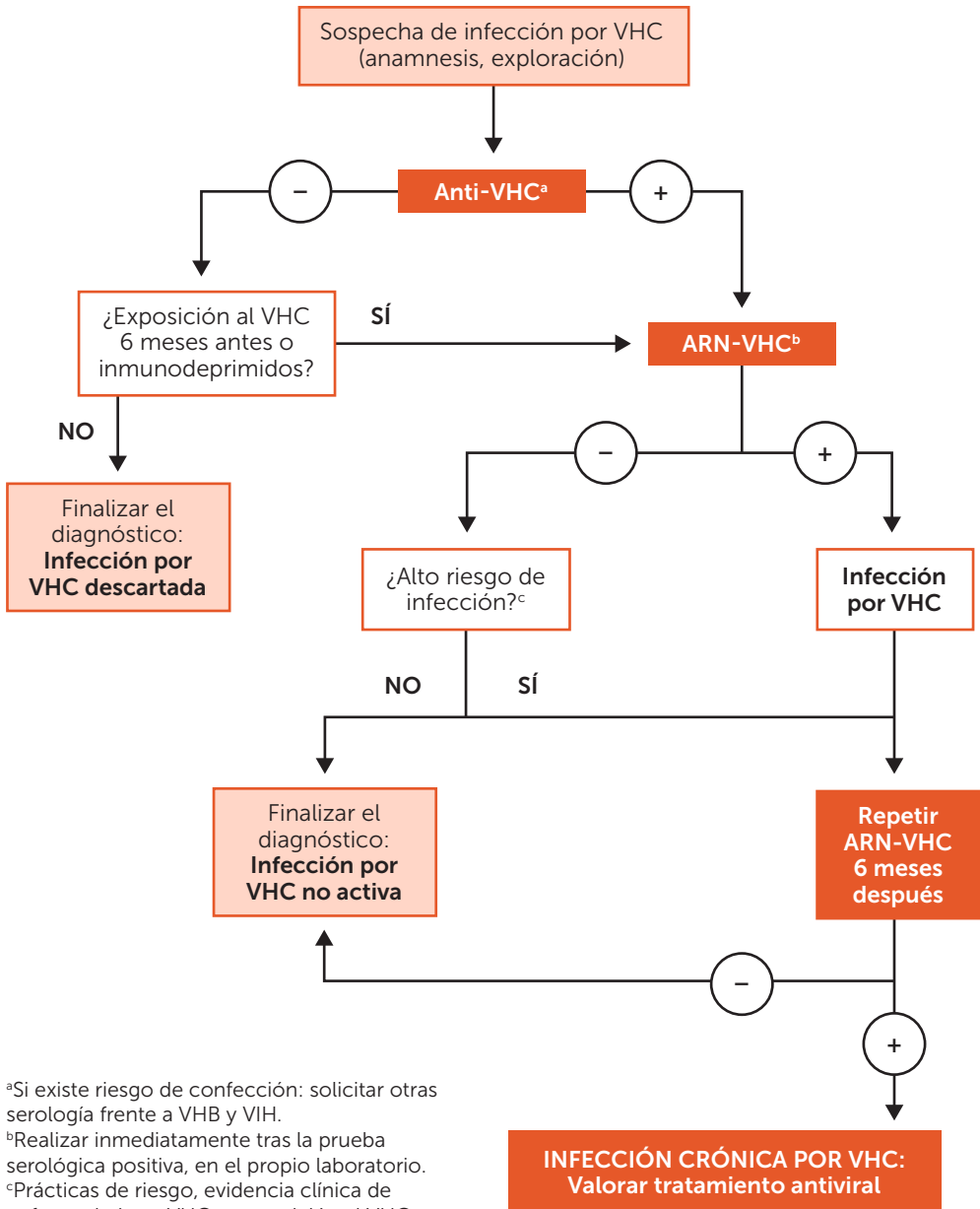


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la infección por el VHC.

Fuente: elaboración propia a partir de AASLD. IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016. Available from: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf

importante destacar que una carga viral elevada no es un factor predictivo de desarrollo de fibrosis ni de una evolución más rápida de la enfermedad.

Las técnicas de análisis del ARN del VHC se utilizan básicamente con fines diagnósticos en las situaciones siguientes¹⁰⁶:

- Confirmación diagnóstica en pacientes con anti-VHC positivos o resultados serológicos dudosos.
- Diagnóstico precoz de la infección aguda durante el periodo de ventana que precede a la seroconversión de anti-VHC.
- Diagnóstico de la infección crónica en pacientes inmunosuprimidos con sospecha clínica de infección por VHC y anti-VHC negativos.
- Diagnóstico precoz de la infección perinatal en recién nacidos de madres portadoras de VHC.

3.1.3. ¿Una prueba serológica negativa excluye completamente la posibilidad de infección activa?

Las pruebas serológicas para detectar el VHC tienen una sensibilidad y una especificidad superiores al 99% en personas inmunocompetentes^{105,107}. Sin embargo, en sujetos inmunosuprimidos (infección por VIH, tratamientos inmunosupresores, hemodiálisis, etc.) su sensibilidad es inferior, por lo que un resultado negativo no descarta completamente la infección. Por ello, en pacientes con un elevado nivel de sospecha en los que la serología es negativa está justificado realizar pruebas de detección del ARN del VHC⁹¹.

3.1.4. ¿Existen alternativas a las pruebas serológicas convencionales para establecer un diagnóstico rápido de la infección por el VHC?

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha aprobado recientemente el uso de un test rápido para la detección de anti-VHC en personas con riesgo de infección. Un estudio reciente realizado por los Centers for Disease Control (CDC) comparó las características de rendimiento de tres pruebas rápidas en sangre y encontró que su especificidad era del 99,5% y la sensibilidad oscilaba entre el 86,8% y el 99,3%¹⁰⁸. Existen también test rápidos para muestras de fluidos orales (saliva), si bien su sensibilidad y especificidad son ligeramente inferiores¹⁰⁹. Sin embargo, en el momento actual no existen directrices sobre el uso más apropiado de estas pruebas rápidas, cuya principal limitación es el coste superior a las pruebas serológicas estándar. La ventaja potencial de su uso reside en la inmediatez del resultado y en que pueden realizarse fuera del ámbito sanitario y facilitar de este modo el diagnóstico en poblaciones con dificultades de acceso a la atención sanitaria, que con frecuencia constituyen al mismo tiempo grupos de alto riesgo de padecer la enfermedad, como por ejemplo los usuarios de drogas por vía parenteral.

3.1.5. ¿Se debe determinar la viremia en todos los infectados por el VHC? ¿Cuál es la diferencia entre viremia y carga viral?

La viremia se debe determinar al menos una vez tras obtener un resultado de anti-VHC positivo, ya que es la técnica que confirma la existencia de infección activa⁹¹. No sería necesario en aquellos pacientes con una historia de infección pasada y curada bien documentada, ni en aquellos con un pronóstico vital reducido por otras comorbilidades, en los que la confirmación de una infección activa por VHC no supondría ningún cambio en su manejo.

En la actualidad, la determinación de la viremia se acompaña de una cuantificación de la carga viral, es decir, de la cantidad de genoma viral presente en la sangre, indicativo del grado de replicación viral. No se ha demostrado una relación entre la carga viral y la gravedad de la enfermedad hepática, ni la velocidad de su progresión a cirrosis. Sin embargo, una carga viral alta constituía un factor de mala respuesta a los tratamientos antivirales basados en interferón. En el escenario actual de AAD, la probabilidad de curación es independiente de la carga viral basal, pero una carga baja (< 6 millones UI/ml) permite seleccionar a grupos de pacientes aptos para recibir pautas cortas (< 8 semanas) de tratamiento.

3.1.6. ¿Es necesario repetir la determinación de la viremia?

La determinación de la viremia se debe repetir en las situaciones siguientes:

- **Al finalizar el tratamiento antiviral.** La viremia se debe determinar al finalizar un tratamiento antiviral, con el fin de confirmar la curación o documentar el fracaso del tratamiento. La curación se establece por la negatividad del ARN del VHC en sangre a las 12 semanas de finalizar el tratamiento (respuesta viral sostenida, RVS). Fuera de este contexto de tratamiento carece de utilidad repetir la carga viral durante el seguimiento a un paciente con hepatitis C crónica.
- **En el estudio diagnóstico de una posible hepatitis C aguda.** Los pacientes con hepatitis aguda por VHC pueden aclarar espontáneamente el virus en los primeros 6 meses tras el contagio. Es conveniente realizar una nueva determinación pasado este tiempo para confirmar la curación espontánea o la cronificación de la infección. Por otro lado, en el contexto de una hepatitis aguda con un ARN del VHC inicialmente negativo, pero en el que existe una elevada sospecha de infección por el VHC, es aconsejable repetir la determinación de la carga viral, ya que en fases iniciales (primeras 3 semanas de infección) puede ser transitoriamente negativa¹¹⁰.
- **En pacientes curados (RVS) de una hepatitis C en los que persisten las conductas de riesgo.** En ellos se debe repetir la viremia anualmente⁹⁰.

3.1.7. ¿Qué importancia tiene el genotipo del VHC y cuándo debe solicitarse?

La evaluación del genotipo se realiza mediante técnicas moleculares de PCR y habitualmente solo es preciso realizar una única determinación en cada paciente. El conocimiento del genotipo del virus resulta clave para la selección del régimen de tratamiento antiviral más apropiado, ya que la mayoría de los fármacos aprobados en la actualidad no son igualmente eficaces frente a todos los genotipos. Habitualmente, la evaluación del genotipo del virus se realiza tras la confirmación de la presencia de infección activa (ARN del VHC positivo), y posteriormente se valora la indicación de tratamiento y qué combinación de fármacos es la idónea.

3.2. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

3.2.1. ¿Cómo se puede conocer el grado de afectación hepática de los pacientes infectados por el VHC?

Una vez diagnosticada la infección por VHC se debe establecer el grado de daño hepático. Este resulta de los fenómenos inflamatorios crónicos causados por el VHC, que a largo plazo provocan la progresiva aparición y extensión de fibrosis, y que en fases avanzadas conllevan una alteración grave de la estructura funcional del parénquima hepático denominada cirrosis.

Para estimar el grado de fibrosis hepática, en el momento actual disponemos de:

- **Técnicas invasivas**, como la biopsia hepática, que permiten evaluar directamente tanto el grado de fibrosis como la actividad necroinflamatoria.
- **Técnicas no invasivas**, entre las que se encuentran⁹²:
 - **Marcadores séricos**: que permiten realizar estimaciones del grado de fibrosis mediante parámetros habitualmente incluidos en la analítica de rutina u otros más sofisticados directamente relacionados con los fenómenos de fibrogénesis hepática.
 - **Pruebas de imagen**: tanto la ecografía como la tomografía computarizada o la resonancia magnética tienen una especificidad aceptable para identificar signos de cirrosis e hipertensión portal, pero carecen de sensibilidad para identificar estadios precoces de fibrosis.
 - **La elastografía transitoria** permite evaluar el grado de rigidez (fibrosis) hepática, utilizando un dispositivo similar a un ecógrafo, de manera rápida, fiable y sencilla.

Los procedimientos no invasivos son preferibles a la realización de una biopsia hepática por su simplicidad, precisión diagnóstica y seguridad, aunque todos ellos comparten la misma debilidad para clasificar con precisión a pacientes con situaciones de fibrosis intermedia o en la zona de transición de fibrosis avanzada a cirrosis hepática. Es por ello que se aconseja utilizar en la práctica clínica al menos dos técnicas simultáneamente para caracterizar el grado de afectación hepática de un paciente.

3.2.2. ¿Los valores de las transaminasas son útiles para establecer la gravedad de la enfermedad hepática?

Los valores de las transaminasas carecen de utilidad para establecer la gravedad de la enfermedad hepática por VHC. De hecho, un porcentaje relevante de pacientes con hepatitis C crónica pueden tener transaminasas normales y presentar fibrosis avanzada¹¹¹. La elevación de las transaminasas traduce la presencia de actividad necroinflamatoria del hígado, pero esta puede fluctuar significativamente durante el seguimiento, de modo que una determinación aislada no refleja la situación de la enfermedad. Por otro lado, las alteraciones en los niveles de transaminasas están influenciadas por otros factores, como la obesidad y la esteatosis hepática, que no se relacionan necesariamente con la existencia de necrosis de los hepatocitos.

Los valores de las transaminasas sí resultan útiles como integrantes de algunos índices indirectos para estimar el grado de gravedad de la fibrosis, como el APRI¹¹², el índice de Forns¹¹³ o el FIB-4¹¹⁴.

3.2.3. ¿Por qué es importante evaluar el grado de fibrosis hepática en los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica por VHC?

Conocer el grado de fibrosis hepática de nuestros pacientes nos permite tomar decisiones respecto a las necesidades de seguimiento y a la indicación de tratamiento. En relación con el seguimiento, podemos diferenciar dos grupos de pacientes: aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 y F4) presentan riesgo de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal o hepatocarcinoma, por lo que deben ser vigilados semestralmente con analítica y ecografía abdominal, aun cuando el tratamiento antiviral haya curado la infección. Por el contrario, los pacientes con fibrosis leve o sin fibrosis no precisan seguimiento específico una vez que se haya curado la infección tras recibir tratamiento antiviral. Aquellos que aún no lo hayan recibido deben ser objeto de un control anual para evaluar su grado de fibrosis y monitorizar la eventual progresión de la enfermedad.

Por otro lado, en nuestro Sistema Nacional de Salud es relevante conocer el grado de fibrosis, ya que es un factor clave para acceder al recibir tratamiento antiviral. En el momento actual la financiación del tratamiento está priorizada a pacientes F2, F3 y F4, y casos particulares de F0 y F1¹.

3.2.4. ¿Disponemos de marcadores séricos para realizar una primera aproximación al grado de fibrosis hepática en Atención Primaria?

Es posible realizar una estimación del grado de fibrosis a través de marcadores séricos directamente relacionados con los fenómenos de fibrogénesis hepática o bien con parámetros analíticos convencionales. Habitualmente los diferentes ín-

índices disponibles combinan variables integradas en una ecuación que genera una puntuación numérica, y para la que se han definido umbrales que identifican grupos de pacientes con una alta probabilidad de presentar fibrosis avanzada/cirrosis (F3/F4) o, por el contrario, ausencia o mínima fibrosis (F0/F1). Son preferibles los índices basados en parámetros analíticos convencionales por su sencillez y rapidez, ya que facilitan su aplicación en la práctica clínica. Los más utilizados son el APRI¹¹², el índice de Forns¹¹³ y el FIB-4¹¹⁴, que utilizan los niveles de AST, plaquetas, GGT, colesterol y/o edad del paciente, tanto por su precisión como por tratarse de algoritmos de uso público no patentados*.

3.2.5. ¿En qué consiste la elastografía de transición? ¿Cuándo debemos indicarla y cómo se interpreta?

La elastografía es una técnica no invasiva que permite evaluar el grado de rigidez del tejido hepático de forma cuantitativa. La técnica mejor evaluada y validada para su uso clínico es la elastografía de transición (FibroScan[®]), que utiliza un dispositivo similar a un ecógrafo para evaluar de manera sencilla, indolora y rápida el grado de rigidez (fibrosis) hepática, obteniendo un resultado cuantitativo expresado en kilopascales. El aprendizaje es sencillo y puede realizarla tanto personal médico como de enfermería entrenado.

En función del resultado obtenido podemos diferenciar entre pacientes sin fibrosis de aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis con una valor predictivo negativo superior al 90%, existiendo unos umbrales estandarizados para identificar con una precisión aceptable pacientes con baja fibrosis (F0-F1), fibrosis moderada (F2), fibrosis avanzada (F3) y cirrosis hepática (F4). Para la correcta interpretación de los resultados es necesario tener en consideración parámetros de calidad del procedimiento y excluir situaciones clínicas que pueden aumentar transitoriamente la rigidez hepática⁹². Una ventaja adicional es que se puede repetir con facilidad a lo largo del seguimiento del paciente para monitorizar la progresión de la enfermedad.

3.2.6. ¿Cuáles son los signos clínicos que nos deben hacer sospechar la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis?

Las telangiectasias múltiples (“arañas vasculares”), el eritema palmar, la circulación venosa prominente en la pared abdominal, la ictericia, la hepatomegalia y/o la esplenomegalia constituyen signos bastante específicos pero muy poco sensibles para identificar pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis. Otros como la ascitis y los edemas de las extremidades inferiores representan descompensaciones de una cirrosis subyacente que se manifiestan en fases avanzadas de la enfermedad.

* EASL. Iliver application. Disponible en: <http://www.easl.eu/research/training-the-liver-study/easl-educational-tools/iliver-application> [último acceso: Febrero 2017].

3.2.7. ¿Qué papel tiene la biopsia hepática en la actualidad?

Si bien la biopsia hepática se sigue considerando como el patrón de referencia para la evaluación del estadio de fibrosis, en el momento actual existen numerosos procedimientos indirectos capaces de estimar de forma adecuada el nivel de fibrosis hepática sin exponer al paciente a los riesgos inherentes a una biopsia. Ello ha supuesto que, *de facto*, sea extraordinariamente infrecuente la necesidad de una biopsia para completar la estadificación de un paciente, manteniendo su utilidad para la evaluación de pacientes con sospecha de afectación hepática por enfermedades concomitantes o en los que existen discrepancias relevantes en la valoración de la fibrosis mediante técnicas no invasivas.



ERRORES COMUNES

- X Pensar que posee relevancia clínica la repetición periódica de la viremia en los pacientes con un diagnóstico confirmado de infección por VHC.
- X Creer que en un paciente con hepatitis C crónica los valores normales o ligeramente elevados de las transaminasas excluyen la presencia de una enfermedad hepática grave.
- X Confiar en una ecografía normal como indicador de ausencia de enfermedad hepática crónica con fibrosis significativa.
- X Pensar que el seguimiento en los pacientes con cirrosis es innecesario y no aporta beneficios, como el diagnóstico precoz de CHC mediante ecografía abdominal semestral.
- X Considerar que únicamente los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis se benefician de un tratamiento antiviral efectivo.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Diagnóstico de la infección por el VHC

II-2	La hepatitis aguda por VHC se sospecha por una elevación significativa de las transaminasas (ALT > 10 veces el límite superior de la normalidad), acompañada o no de ictericia
II-2	La hepatitis crónica suele diagnosticarse habitualmente tras el hallazgo de una elevación persistente de las transaminasas (AST y/o ALT), que refleja la existencia de actividad inflamatoria a nivel hepático
II-2	Los valores de normalidad de AST y ALT no están bien definidos y dependen del sexo y del índice de masa corporal, considerándose adecuados límites superiores de la normalidad de 19-24 UI/l para mujeres y de 30-34 UI/l para varones
II-2	El diagnóstico de la infección crónica por VHC se basa en la detección de anticuerpos específicos anti-VHC mediante técnicas de ELISA que detectan diferentes antígenos específicos del virus
II-2	Ante toda serología positiva (anti-VHC positivo), es necesario estudiar si existe replicación viral, indicativa de infección activa, determinando mediante técnicas moleculares de PCR la presencia de ARN del VHC en suero (viremia)
II-2	La viremia también se debe determinar en pacientes inmunodeprimidos con un elevado nivel de sospecha de infección crónica por VHC en los que la serología sea negativa
II-2	Existen alternativas a las pruebas serológicas convencionales, como son los tests rápidos en sangre y saliva, pero actualmente no existen directrices sobre su uso más apropiado

Estadificación de la enfermedad hepática

II-2	En el momento actual disponemos de diversas técnicas invasivas y no invasivas para estimar el grado de fibrosis hepática
I	El conocimiento del genotipo del virus es clave para seleccionar el régimen de tratamiento antiviral más apropiado, ya que la mayoría de los fármacos aprobados no son activos frente a todos los genotipos
III	No se ha demostrado una relación entre el nivel de carga viral y la gravedad de la enfermedad, ni con su velocidad de progresión a cirrosis

II-2	En general, en pacientes con hepatitis C crónica carece de utilidad la repetición de la carga viral durante el seguimiento. En pacientes con hepatitis aguda es conveniente realizar una nueva determinación pasados 6 meses para evaluar la curación espontánea o la cronificación de la infección
II-2	Los valores de las transaminasas no son suficientes para conocer la gravedad de la enfermedad hepática, pero sí pueden resultar útiles como integrantes de algunos índices indirectos para estimar el grado de la fibrosis
II-1	Conocer el grado de fibrosis hepática permite tomar decisiones respecto al seguimiento
II-1	Los signos clínicos de sospecha de fibrosis avanzada y cirrosis son específicos, pero poco sensibles
II-2	Los índices basados en parámetros analíticos convencionales son sencillos y fáciles de aplicar en la práctica clínica. Los más utilizados son el APRI, el índice de Forns y el FIB-4, que utilizan los niveles de AST, plaquetas, GGT, colesterol y/o edad del paciente
II-2	La elastografía es una técnica no invasiva que permite cuantificar la rigidez del tejido hepático. La técnica mejor evaluada y validada para su uso clínico es la elastografía de transición (FibroScan®)

RECOMENDACIONES

A	La prueba inicial de elección para el diagnóstico de infección por VHC, incluyendo los programas de diagnóstico precoz, es la serológica para detectar anticuerpos frente al virus (anti-VHC)
A	Un resultado positivo de anti-VHC debe confirmarse mediante una prueba molecular que detecte la presencia de ARN del VHC en suero
B	Determinar el ARN del VHC en el caso de obtener un resultado de anti-VHC negativo ante una sospecha alta de infección activa, como hepatitis aguda, situaciones de inmunosupresión y hemodiálisis
B	La serología es la prueba de elección en los programas de diagnóstico precoz y, por tanto, es la indicada en los individuos pertenecientes a alguno de los grupos con alta prevalencia de la infección por conducta o exposición de riesgo
A	Los programas de diagnóstico precoz siempre deben vincularse a ofrecer tratamiento antiviral a los individuos infectados



4. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

- 4.1. ¿Qué pacientes con hepatitis C crónica son candidatos a tratamiento?
- 4.2. ¿Cómo es el proceso asistencial de la infección por el VHC?
- 4.3. ¿Qué medicamentos existen para la hepatitis C crónica?
- 4.4. ¿Ha desaparecido el interferón como tratamiento de la hepatitis C?
- 4.5. ¿En qué se basa actualmente el tratamiento de la hepatitis C?
- 4.6. El tratamiento de la hepatitis C, ¿es el mismo para cualquier genotipo?
- 4.7. ¿Cuál es la eficacia de los fármacos para la hepatitis C crónica?
- 4.8. ¿Qué duración tienen los tratamientos?
- 4.9. ¿Se puede tratar también la hepatitis aguda por el VHC?
- 4.10. ¿Tiene interacciones con los tratamientos concomitantes?
- 4.11. ¿Cuáles son los efectos secundarios y contraindicaciones del tratamiento antiviral?
- 4.12. ¿Qué ocurre si no es efectivo el tratamiento farmacológico de la hepatitis C?
- 4.13. ¿Es posible volver a adquirir la hepatitis C tras la curación?
- 4.14. ¿Cura el tratamiento la infección por el VHC? ¿Cuál es el criterio de curación? ¿Requiere controles de seguimiento posteriores?

4.1. ¿QUÉ PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA SON CANDIDATOS A TRATAMIENTO?

Todos los pacientes con hepatitis C crónica son candidatos a tratamiento antiviral. Dicha recomendación está alineada con las guías de las asociaciones española y europea para el estudio del hígado, la guía de la OMS para el diagnóstico, cuidado y tratamiento de las personas infectadas por el VHC y con el propio PEAHC^{1,91,92}. Los AAD actuales curan la infección (RVS) en más del 95% de los pacientes con apenas efectos adversos. La curación de la infección mejora o detiene la progresión de la enfermedad hepática y el riesgo de hepatocarcinoma, y disminuye la mortalidad de causa hepática y no hepática. Además, la curación elimina al individuo como fuente de transmisión del VHC y forma parte de toda estrategia de eliminación de la infección.

Los planes de los países de nuestro entorno han establecido diferentes criterios de priorización de los tratamientos, fundamentalmente basados en el grado de fibrosis hepática. Esta política obedece sobre todo a criterios de índole presupuestaria y de capacidad del sistema sanitario para gestionar ordenadamente los flujos de pacientes. En este sentido, es importante destacar que la curación de la infección es coste-efectiva en todos los pacientes infectados, independientemente del grado de fibrosis.

En España, el PEAHC, en vigor desde abril de 2015, prevé, en una primera fase, el tratamiento de los pacientes con fibrosis significativa (F2-F4), aquellos con enfermedad extrahepática y los receptores de un trasplante hepático, cardíaco o renal, independientemente del grado de fibrosis hepática¹. Una vez completada esta fase, como ya se ha hecho en la mayor parte de España, es previsible que el acceso al tratamiento antiviral se extienda a todos los pacientes infectados, independientemente de su grado de fibrosis hepática^{115,116}.

4.2. ¿CÓMO ES EL PROCESO ASISTENCIAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC?

La **figura 2** describe el algoritmo asistencial de la infección por VHC. La serología es la prueba inicial que se ha de solicitar ante la sospecha de infección crónica por VHC. Esta prueba ha demostrado su eficacia en entornos de asistencia de urgencias, por lo que debe poder solicitarse no solo en las consultas de Atención Primaria o Especializada, sino en cualquier dispositivo asistencial con el que contacte el paciente. En subpoblaciones con riesgo de exclusión social y/o con dificultades de acceso al sistema sanitario, como las PID, se han propuesto los tests de diagnóstico rápido, que pueden realizarse fuera del ámbito hospitalario^{108,109}. Cabe señalar que la existencia de un resultado negativo no excluye la realización de un nuevo test en caso de exposición a un nuevo riesgo.

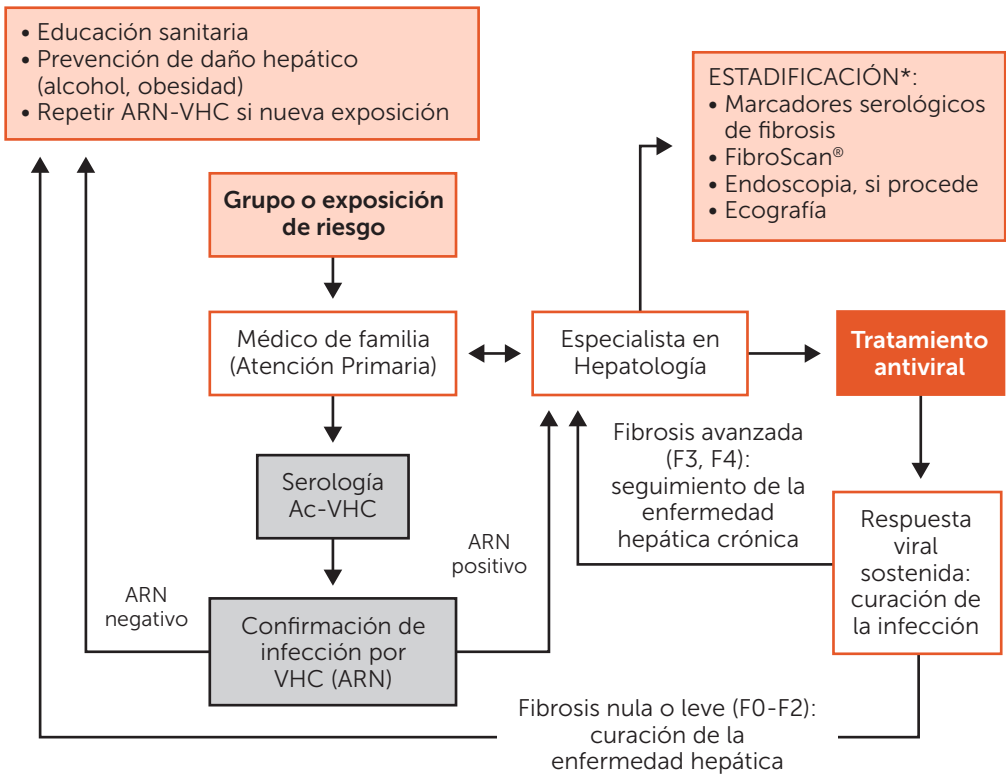


Figura 2. Algoritmo asistencial en el abordaje de la infección por el VHC.

*Algunas de estas pruebas pueden adelantarse en Atención Primaria según la organización del área sanitaria.

Sería recomendable llevar a cabo actividades preventivas post-prueba en los sujetos pertenecientes a poblaciones riesgo a pesar de obtener un resultado negativo. En este sentido, las actividades de educación sanitaria deberían ir enfocadas a evitar exposiciones de riesgo frente al VHC y a prevenir situaciones clínicas que puedan deteriorar la función hepática, principalmente el alcoholismo y la obesidad.

Los resultados positivos deberán contar con una confirmación mediante PCR para detectar ARN del VHC¹⁷, idealmente sobre una muestra de sangre obtenida en el mismo momento que se realizó la extracción para el test serológico con el fin de evitar segundas visitas y agilizar el procedimiento diagnóstico. La realización automática de la PCR en el laboratorio sobre las muestras positivas para anti-VHC disminuirá los costes de confirmación.

Los pacientes con PCR negativa se manejarán como los negativos para anti-VHC, mientras que los positivos deberán ser remitidos a un especialista de Hepatología para recibir tratamiento. Desde Atención Primaria sería recomendable adelantar aquellas pruebas que agilicen el tratamiento, en concreto:

- Solicitar valores de transaminasas, hemograma y sedimento de orina.
- Descartar coinfección por VIH y VHB en todos los pacientes.
- Descartar otras coinfecciones según el riesgo específico:
 - Tuberculosis en inmunodeprimidos e internos en prisión.
 - Enfermedades de transmisión sexual si existe exposición de riesgo.
- Incluir un informe ecográfico. En este sentido, el informe debe ser completo y específico para el parénquima y las vías hepáticas, independientemente de si su realización se ha producido en Atención Primaria o en el entorno hospitalario.

Como indicamos en el apartado anterior, todos los pacientes que no presenten contraindicaciones específicas o situaciones clínicas que no lo recomienden son susceptibles de recibir tratamiento con intención curativa frente a la infección por el VHC.

Los coeficientes analíticos y el FibroScan® siguen siendo útiles para la estadificación y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes que al finalizar el tratamiento presenten RVS y fibrosis nula o leve (F0-F2) pueden ser dados de alta, referidos de nuevo a Atención Primaria y manejados como pacientes negativos para anti-VHC a efectos de educación sanitaria (evitar conductas de riesgo, alcoholismo y obesidad)¹¹⁸. Los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), especialmente cirrosis, con RVS deben continuar su seguimiento por el especialista, pues el riesgo de complicaciones, en particular de CHC, se reduce pero no desaparece. Estos pacientes deben realizarse una ecografía semestral para el diagnóstico precoz de dicha neoplasia^{118,119}. Las personas infectadas que no respondan al primer ciclo de tratamiento deberán asimismo continuar en seguimiento por el especialista y recibir un nuevo ciclo conforme a las guías de práctica clínica vigentes.

Respecto a la hipertensión portal, los pacientes que no han desarrollado varices esofágicas al inicio del tratamiento no precisan un seguimiento específico, mientras que aquellos con varices seguirán las recomendaciones establecidas. Si tras la RVS el paciente presenta alteraciones de las pruebas hepáticas, se deben considerar otras causas de daño (esteatohepatitis no alcohólica, alcohol, fármacos).

Es aconsejable realizar un seguimiento mediante elastografía para comprobar la regresión de la fibrosis. En el caso de pacientes con fibrosis avanzada su regresión no exime la ecografía semestral para el cribado de CHC.

4.3. ¿QUÉ MEDICAMENTOS EXISTEN PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA?

Existen muchos fármacos disponibles, desde el interferón hasta los AAD, que actúan sobre distintas dianas del VHC, como son los inhibidores de la proteasa NS3/NS4, los inhibidores de la polimerasa NS5B y los inhibidores de replicación del complejo NS5A.

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC ha cambiado drásticamente en los últimos años. En 2011, la introducción de los primeros inhibidores de la proteasa, boceprevir y telaprevir, junto con el interferón pegilado (IFNp) y la ribavirina (RBV) supuso un cambio en el tratamiento, pero los efectos adversos y las resistencias fueron sus debilidades⁹¹. Posteriormente, en 2014 se lanzan tres nuevas moléculas:

- Sofosbuvir (SOF): un análogo de nucleótidos que es el mejor inhibidor de la polimerasa. Actúa a nivel de la región NS5B, con actividad pangénica y con una barrera genética a las resistencias elevada.
- Simeprevir (SMV): un inhibidor de NS3/NS4 de primera generación con acción sobre genotipos 1, 2, 4, 5 y 6.
- Daclatasvir (DCV): el mejor inhibidor NS5A con actividad pangénica.

Estos fármacos fueron autorizados por las agencias de los Estados Unidos (FDA) y la europea (EMA) para ser utilizados en estrategias libres de interferón con una duración más corta de los tratamientos. Existen distintas combinaciones disponibles: sofosbuvir asociado a ledipasvir (SOF/LDV), una combinación de dos potentes inhibidores de la polimerasa NS5B y de la NS5A, respectivamente, con una barrera genética moderada; y paritaprevir potenciado con ritonavir más ombitasvir (2D), una combinación de un inhibidor potente de la polimerasa NS3/NS4, con actividad en genotipo 4 y una barrera genética modesta. Esta última combinación 2D más dasabuvir (3D), un inhibidor potente de NS5B no análogo de nucleótidos, con actividad en genotipo 1 y una barrera genética baja, muestra buenos resultados.

En la actualidad acaban de ser aprobadas por las agencias europeas del medicamento nuevas moléculas como velpatasvir (VEL), un nuevo inhibidor NS5B, en combinación con sofosbuvir^{120,121}, y la combinación de grazoprevir (GZR), un inhibidor de la proteasa de segunda generación, con elbasvir (EBR), un nuevo inhibidor NS5B; esta última ya está disponible en España^{28,29}.

4.4. ¿HA DESAPARECIDO EL INTERFERÓN COMO TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?

El interferón fue el primer fármaco en demostrar que era posible la curación de la infección por VHC, consiguiendo el 5-20% de RVS en monoterapia, y alcanzado cifras de hasta el 40-50% utilizando IFNp más RBV, sin diferencias entre IFNp 2a o 2b¹²². Los efectos secundarios, la administración por vía percutánea y la imposibilidad de utilización en pacientes con cirrosis fueron los factores que limitaron su empleo y han hecho que apenas se utilice hoy en día. No obstante, la ausencia de resistencias y su buena eficacia en pacientes con genotipo 3 *naïve* o pretratados en combinación con SOF más RBV, han mantenido su indicación, aunque pronto desaparecerá con el desarrollo de los nuevos fármacos^{123,124}.

4.5. ¿EN QUÉ SE BASA ACTUALMENTE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C?

El cambio más importante en el tratamiento de la infección por VHC estriba en la utilización de los AAD¹²⁵, de forma combinada y en pautas libres de interferón, los cuales actúan sobre distintas dianas del VHC permitiendo una eliminación mantenida del VHC:

- Inhibidores de la proteasa NS3/NS4, que actúan sobre los mecanismos de traslación y proceso de las proteínas del VHC.
- Inhibidores de la polimerasa NS5B, que actúan sobre la replicación viral.
- Inhibidores de replicación del complejo NS5A, que actúan sobre la replicación viral y el ensamblaje del VHC.

Actuando sobre dos o tres de estas dianas, la eficacia del tratamiento es superior al 90% en cualquier escenario de daño hepático.

4.6. EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C, ¿ES EL MISMO PARA CUALQUIER GENOTIPO?

No todos los AAD tienen acción pangenotípica y, por tanto, las estrategias de tratamiento serán diferentes según el genotipo (**Tabla 6**)^{124,126}. El mayor número de combinaciones es para los genotipos 1 y 4, y en menor medida para los genotipos 2 y 3. En algunos casos de enfermedad avanzada se hace necesaria la administración concomitante de RBV.

4.7. ¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA?

La eficacia de los tratamientos actuales valorada por RVS es muy elevada y, en conjunto, superior al 90% (**Tabla 7**)¹²⁷⁻¹²⁹.

4.8. ¿QUÉ DURACIÓN TIENEN LOS TRATAMIENTOS?

La duración de los tratamientos depende de los AAD que se utilicen, del genotipo, del grado de fibrosis y de los tratamientos previos¹²⁴. En general, la duración media del tratamiento para las combinaciones libres de interferón es de 12 semanas. Sin embargo, la utilización del régimen SOF/LDV durante 8 semanas es igualmente eficaz en pacientes con genotipo 1 sin cirrosis, que no han sido previamente tratados y que tienen carga viral baja (< 6.000.000 UI/ml), por lo que se recomienda su uso con objeto de simplificar y abaratar el tratamiento y reducir la exposición a fármacos.

Tabla 6. Estrategias de tratamiento según el genotipo

Genotipo	SOF/LDV	OBV/PTV/r/DSV	OBV/PTV/r	SOF+DCV	SOF+SMV	SOF+RBV	EBR/GZR	SOF/VEL
1a sin cirrosis	8-12 s	12 s + RBV	-	12 s	12 s	-	12 s 16 s + RBV	12 s
1a cirrosis	12-24 s 12 s + RBV	24 s + RBV	-	12 s + RBV	12 s + RBV	-	12 s 16 s + RBV	12 s
1b sin cirrosis	8-12 s	8-12 s	-	12 s	12 s	-	12 s	12 s
1b cirrosis	12-24 s 12 s + RBV	12 s	-	12 s + RBV	12 s + RBV	-	12 s	12 s
2 sin cirrosis	-	-	-	12 s	-	12 s	-	12 s
2 cirrosis	-	-	-	12 s	-	16 s	-	12 s
3 sin cirrosis	-	-	-	12 s	-	-	-	12 s
3 cirrosis	-	-	-	12 s + RBV 24 s + RBV	-	-	-	12 s
4 sin cirrosis	12 s	-	12 s + RBV	12 s	12 s	-	12 s 16 s + RBV	12 s
4 cirrosis	12 s + RBV	-	12 s + RBV	12 s + RWV 24 s	12 s + RBV	-	12 s 16 s + RBV	12 s

DCV: daclatasvir; DSV: dasabuvir; EBR: elbasvir; GZR: grazoprevir; LDV, ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RBV: ribavirina; s: semanas; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Respuesta viral sostenida por genotipo y combinación de fármacos

Genotipo	SOF+RBV	SOF/LDV	SOF+SMV	OBV/PTV/r/DSV	OBV/PTV/r + RBV	SOF+DCV	EBR/GZR	SOF/VEL
1 sin cirrosis		99,5%	95%	1a 95% 1b 100%			1a 93% 1b 99%	99%
1 cirrosis		97%	88%	1a 95% 1b 100%				99%
2 sin cirrosis	95%							100%
2 cirrosis	83%							100%
3 sin cirrosis		94%				90%		98%
3 cirrosis		79%				88%		93%
4 sin cirrosis		99,5%	95%		97%		96%	100%
4 cirrosis		97%	88%		97%		83%	100%

DCV: daclatasvir; DSV: dasabuvir; EBR: elbasvir; GZR: grazoprevir; LDV, ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir.

Fuente: elaboración propia.

Algunas combinaciones requieren el uso de RBV junto con el AAD, como en el genotipo 1a si se utiliza 3D y en el genotipo 3, con fibrosis avanzada y fracaso de un tratamiento previo.

Los pacientes con cirrosis e hipertensión portal o con complicaciones deben recibir la combinación de AAD más RBV, pudiendo ser tratados durante 12 o 24 semanas. En el caso de no poder recibir RBV deberán prolongar el tratamiento 24 semanas. Los pacientes pretratados con inhibidores de la proteasa necesitan tratamientos de 24 semanas y añadir RBV. La adición de RBV al tratamiento con AAD afecta a la calidad de vida.

4.9. ¿SE PUEDE TRATAR TAMBIÉN LA HEPATITIS AGUDA POR EL VHC?

El objetivo del tratamiento en la fase aguda es evitar la cronicidad. La mayoría de las hepatitis agudas son asintomáticas. Los casos sintomáticos con ictericia, en mujeres, jóvenes y con polimorfismos de la IL-28 CC suelen curarse espontáneamente; no obstante, ninguno de estos parámetros predice la curación de forma individual. El tratamiento antiviral basado en IFNp en monoterapia se asocia a más del 90% de RVS, aunque estos resultados son inferiores en pacientes con coinfección VIH/VHC⁹¹. El problema del tratamiento con IFNp es la adherencia y los efectos adversos, por lo que se ha abandonado en favor de los regímenes libres de IFNp que usan AAD.

En la actualidad se recomienda emplear la combinación de sofosbuvir y un inhibidor NS5A durante 8 semanas, con una eficacia superior al 90%. El momento de iniciar el tratamiento es controvertido, siendo el momento idóneo durante el pico de hipertransaminasemia, independientemente de los síntomas⁹¹. También se ha sugerido tratar a los pacientes con ARN de VHC positivo 12 semanas después del inicio de cuadro, y en aquellos en los que el ARN no desciende al menos 2 log en las primeras 4 semanas¹³⁰.

Carecemos de indicación de terapia antiviral como profilaxis postexposición, siempre que no haya transmisión documentada del VHC.

4.10. ¿TIENE INTERACCIONES CON LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES?

La introducción de los AAD supuso el nuevo reto de las interacciones medicamentosas. Teniendo en cuenta la polimedicación de estos pacientes, pueden existir interacciones hasta en el 63% de ellos, por lo que es precisa una evaluación detallada¹³¹. Una relación de todas las interacciones esta fuera de esta revisión, pero se puede consultar en www.hep-druginteractions.org.

Las interacciones más relevantes se dan con fármacos antirretrovirales, estatinas, antidepresivos, antipsicóticos, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan y algunos fármacos cardiovasculares. El uso concomitante de inmunosupresores obliga a modificar la dosis de estos cuando se usa SMV o 3D. Es necesario destacar las escasas interacciones que tiene SOF.

La amiodarona está contraindicada en uso concomitante cuando se utiliza DCV, SOF, SOF/LFV o 3D por el riesgo de complicaciones cardíacas, algunas de ellas fatales^{91,132}.

4.11. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL?

Los tratamientos basados en IFNp más RBV producían síntomas pseudogripales, mialgias, alteraciones en el sueño, astenia, trastornos depresivos y pérdida de peso. Todos ellos dificultaban la adherencia al tratamiento y por tanto el éxito del mismo. Telaprevir y boceprevir incrementaron estos efectos secundarios, incluso con complicaciones fatales.

Los AAD libres de interferón han modificado este escenario, ya que presentan muy pocos efectos secundarios. Sin embargo, si se utiliza RBV, los efectos adversos más frecuentes son: prurito, náuseas, insomnio, piel seca, tos, disnea y anemia.

La combinación SOF/LDV tiene un perfil de seguridad excelente, siendo los efectos adversos más frecuentes cansancio, cefalea, insomnio y náuseas¹³³. Recientemente se han comunicado casos de arritmias con resultado de muerte en pacientes tratados con combinaciones basadas en SOF y amiodarona^{132,134}. La combinación DCV/SOF también es muy bien tolerada y los efectos frecuentes son fatiga, cefalea y náuseas¹³⁵. Con SMV los efectos descritos son fotosensibilidad e ictericia. En la combinación 3D la tolerancia también es buena, y los efectos más frecuentes incluyen náuseas, prurito, insomnio, diarrea, astenia e hiperbilirrubinemia^{47,116,136,137}. Esta última combinación no debe utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada¹²⁴.

4.12. ¿QUÉ OCURRE SI NO ES EFECTIVO EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEPATITIS C?

Cuando una combinación de fármacos no es suficiente para eliminar todas las cuasiespecies virales, aquellos virus con variantes asociadas a resistencia van a emerger tras la finalización del tratamiento. Algunas de ellas, como las asociadas a NS5A, persisten en el tiempo. Por el contrario, las asociadas a NS3/NS4 desaparecen pasados unos meses.

Tras el fracaso de un régimen que incluye AAD se deben evaluar la presencia de resistencias y la posible reinfección, sobre todo en colectivos como PID y HSH. En estos casos es muy recomendable disponer de una muestra basal o al finalizar el tratamiento. En el momento actual faltan estudios para poder aconsejar nuevos tratamientos, pero será necesario la utilización en todos ellos de SOF, por la ausencia de resistencias, asociado a uno o dos AAD, y la adición de RBV así como prolongar el tratamiento 24 semanas⁹¹.

Los fracasos dependen de la aparición de resistencias, sobre todo en genotipo 1a, 3 y en pacientes con cirrosis.

4.13. ¿ES POSIBLE VOLVER A ADQUIRIR LA HEPATITIS C TRAS LA CURACIÓN?

La totalidad de los estudios realizados hasta la fecha indica que tras un periodo de seguimiento prolongado, la probabilidad de rebrote virológico es excepcional, con independencia del tratamiento recibido o si los pacientes presentaban o no coinfección por VIH o recidiva de la infección tras el trasplante hepático. Por tanto, parece claro que la RVS se mantiene de forma prolongada y no es necesaria la realización de más comprobaciones.

No obstante, se debe recordar al paciente que la RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección, por lo que en determinadas poblaciones de riesgo (HSH coinfectados con VIH, PID e internos en instituciones penitenciarias) se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización anual del ARN del VHC¹³⁸⁻¹⁴¹. Aunque no existe información precisa, la posibilidad de reactivación del VHC en pacientes expuestos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia tras la RVS es baja¹⁴².

4.14. ¿CURA EL TRATAMIENTO LA INFECCIÓN POR EL VHC? ¿CUÁL ES EL CRITERIO DE CURACIÓN? ¿REQUIERE CONTROLES DE SEGUIMIENTO POSTERIORES?

Se define RVS como la obtención de un resultado negativo en la prueba de ARN del VHC 12 semanas después de concluir el tratamiento. No obstante, es necesario realizar una segunda determinación durante el primer año tras finalizar el tratamiento¹²⁴. Alcanzar la RVS supone la curación de la infección por VHC. Sin embargo, no en todos los pacientes se produce la curación de la enfermedad, ya que la regresión de la fibrosis no es universal. En general, los pacientes sin fibrosis avanzada (F0-F2) presentan una regresión de la inflamación y de la fibrosis y pueden ser dados de alta por Atención Especializada (**Figura 2**; véase 4.3). Sin embargo, en una fibrosis avanzada, sobre todo F4, el daño estructural no siempre regresa.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

I	Los fármacos disponibles son: IFNp, RBV, SMV, SOF, SOF/LDV, 3D, 2D, DCV; GZR/EBR; SOF/VEL (pendiente de comercialización en España)
I	El interferón prácticamente ha desaparecido como tratamiento de la hepatitis C
I	Los fármacos antivirales no son pangotípicos en su conjunto
I	Todos los pacientes con hepatitis C crónica por VHC son candidatos a tratamiento antiviral por los efectos beneficiosos que conlleva la curación de la infección
I	La eficacia de las pautas con AAD libres de interferón es excelente y superior al 90%
I	La duración media es de 12 semanas y depende del grado de fibrosis, la respuesta previa a tratamientos y la carga viral
II-1	La hepatitis aguda por VHC puede ser tratada con AAD
II-3	Las contraindicaciones son muy escasas y fundamentalmente dependen de las interacciones medicamentosas
I	Los efectos adversos con los nuevos AAD son muy poco frecuentes
II-3	Tras el fracaso a un régimen que incluye AAD se debe evaluar la presencia de resistencias y la posible reinfección
I	La curación de la infección por VHC no deja anticuerpos protectores y la reinfección es posible

RECOMENDACIONES

A	El tratamiento con AAD debe individualizarse según el genotipo del VHC
A	Se recomienda administrar tratamiento a todos los pacientes con infección por VHC, independientemente de su grado de fibrosis
B	La duración del tratamiento oscila entre 8 y 24 semanas, siendo la duración media de 12 semanas, dependiendo del grado de fibrosis, la respuesta previa a tratamientos, la combinación de AAD que se utilice y la carga viral
B	Los pacientes con hepatitis aguda por VHC en los que la carga viral no desciende en las 4 primeras semanas deben ser tratados con AAD

C	La RVS debe comprobarse a las 24 o 48 semanas de la interrupción del tratamiento determinando el ARN del VHC
B	En pacientes sin fibrosis avanzada ni factores de riesgo no es preciso el seguimiento clínico de la enfermedad hepática tras la RVS
B	En pacientes con fibrosis avanzada debe mantenerse el programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular tras la RVS
C	En pacientes con cirrosis compensada, sin varices esofágicas al inicio del tratamiento, no es necesario realizar controles endoscópicos tras la RVS
A	En pacientes con varices previas debe aplicarse el seguimiento convencional
B	Antes de iniciar un tratamiento basado en AAD se deben evaluar las interacciones de todos los tratamientos
C	En caso de fracaso a tratamientos basados en AAD se debe evaluar el patrón de resistencias y el tratamiento recibido antes de iniciar un nuevo tratamiento
B	En pacientes con conductas de riesgo es aconsejable repetir cada 12 meses el ARN del VHC
A	Se recomienda el seguimiento serológico y el tratamiento precoz en caso de infección



5. PROCESO ASISTENCIAL. COORDINACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES

-
- 5.1. ¿Qué implica y cómo se debe organizar la coordinación entre niveles asistenciales en el paciente con infección crónica por el VHC?
 - 5.2. ¿Qué aspectos pueden facilitar una adecuada coordinación asistencial?
 - 5.3. ¿Cuáles son las funciones del médico de Atención Primaria en el proceso asistencial de la infección por el VHC?
 - 5.4. ¿Qué pacientes deben derivarse a Atención Especializada? ¿Cuáles son los plazos aceptables de derivación?
 - 5.5. ¿Cómo deben implicarse los médicos de Atención Primaria en el seguimiento clínico de un paciente con infección crónica por el VHC?

5.1. ¿QUÉ IMPLICA Y CÓMO SE DEBE ORGANIZAR LA COORDINACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC?

Aunque la heterogeneidad del sistema sanitario español impide definir un modelo único de relación entre los profesionales de Atención Primaria (AP) y de Atención Especializada (AE) que se presta en centros de especialidades y hospitales, la coordinación entre ambos niveles en la asistencia a las enfermedades crónicas, como la infección por VHC, constituye una pieza fundamental en la organización sanitaria¹⁴³. Para mejorar la eficiencia del sistema sanitario, los esfuerzos de coordinación han de dirigirse, fundamentalmente, hacia patologías frecuentes, graves, vulnerables y que supongan un elevado coste para el Sistema Nacional de Salud. La infección crónica por VHC cumple los criterios de idoneidad para que exista una adecuada coordinación entre niveles asistenciales, pues constituye un problema de salud de primer orden con un gran impacto sanitario y económico, relativamente prevalente, con una historia natural y un manejo clínico-terapéutico definidos que pueden asumirse tanto por los médicos de familia que trabajan en AP (MAP) como por los médicos de AE (MAE), generalmente especialistas en Aparato Digestivo, que desarrollan su actividad en el hospital o en unidades asistenciales dependientes del mismo.

En general, el proceso asistencial de los pacientes con infección por VHC tiene su puerta de entrada en AP y, en menos ocasiones, en los servicios de urgencias hospitalarios o en los centros de atención a usuarios de drogas o de salud laboral, quienes a su vez remitirán con frecuencia a AP a los enfermos diagnosticados¹⁴⁴. Por lo tanto, la AP desempeña un papel clave en la identificación de nuevos casos de infección por VHC¹⁴⁴. En AP se dispone de los medios materiales y recursos humanos necesarios para diagnosticar y valorar a los pacientes con VHC y derivarlos para completar su estudio y recibir tratamiento, si lo precisan¹⁴³. Desde AP se deberían gestionar las pruebas serológicas de detección y, en caso de positividad, solicitar el ARN del VHC. También desde AP se puede vehicular el flujo de pacientes infectados y diagnosticados en unidades extrahospitalarias distintas de las asistenciales de AP¹⁴⁴, así como colaborar en el seguimiento clínico de los pacientes tratados o no. Por otro lado, y al igual que con otras patologías infecciosas, desde AP se debe participar activamente en las medidas de prevención de las hepatitis víricas, que incluyen la educación sanitaria de la población general y de riesgo y la aplicación de medidas concretas cuando están indicadas¹⁴⁴.

La coordinación entre los MAP y los MAE debería ser horizontal, asumiendo responsabilidades y decisiones compartidas sobre un mismo paciente. La organización sanitaria de cada ámbito asistencial debe promover, facilitar, evaluar, reconocer e incentivar la coordinación. Esta debe incluirse en una estrategia global de mejora de la continuidad asistencial en pacientes con enfermedad hepática crónica. Aunque los modelos de coordinación han de adaptarse a la heterogeneidad del sistema sanitario autonómico, del área y de los propios profesionales, hay algunos principios generales que son aplicables a todos^{143,144}:

1. Mantener una organización definida para cada nivel asistencial, con designación de responsables de coordinación en hepatitis virales en la gerencia de AP y de AE.
2. Establecer un proceso asistencial común entre los MAP y los MAE para la atención a los pacientes con hepatitis virales. Se debe basar en una gestión por procesos asistenciales integrados entre niveles, favoreciéndose la elaboración y utilización de guías de práctica clínica o protocolos de actuación compartidos, eminentemente prácticos y adaptados a los recursos disponibles.
3. Disponer de un sistema de registro de información clínica en formato electrónico de acceso compartido entre los MAP y MAE (historia clínica electrónica).
4. La coordinación entre niveles asistenciales es básicamente una relación entre personas. Se deben garantizar las vías de comunicación y espacios para el conocimiento personal, institucionalmente reconocidas, entre los profesionales de AP y de AE.
5. Promover actividades de formación e investigación interprofesionales comunes.
6. Establecer e incentivar actividades de formación e investigación conjuntas.
7. Establecer indicadores comunes evaluables y comparables.

5.2. ¿QUÉ ASPECTOS PUEDEN FACILITAR UNA ADECUADA COORDINACIÓN ASISTENCIAL?

La calidad de las derivaciones de los MAP a los médicos de los centros de especialidades y hospitales es un parámetro indirecto para estimar los elementos de coordinación. La percepción de la calidad de la asistencia entre los gastroenterólogos y los MAP mejora significativamente cuando aumenta el grado de conocimiento y el trato personal entre ellos¹⁴⁵. Se han detectado como factores determinantes de la derivación inadecuada entre AP y AE: la presión sobre el MAP que ejerce el paciente para ser atendido en AE, la presión de los medios de comunicación, la falta de coordinación entre niveles, las deficiencias de formación de los MAP y la práctica de una medicina defensiva¹⁴⁶.

Las intervenciones para modificar las tasas de derivación de pacientes ambulatorios o mejorar la adecuación de dichas derivaciones que se han demostrado más eficaces son las intervenciones educativas por parte de los consultores, la introducción de guías de práctica clínica junto con formularios de derivación estructurados, la introducción de una segunda opinión antes de la derivación y las consultas compartidas. La difusión pasiva de directrices o la información sobre las tasas de derivación no parecen mostrarse eficaces¹⁴⁷. La disponibilidad de asesoramiento por los MAE hacia los MAP por correo electrónico o teléfono y el uso de la telemedicina se han mostrado efectivos para reducir las derivaciones de pacientes ambulatorios y reducir los costes¹⁴⁸.

Intervenciones fundamentalmente de tipo formativo como las consultas compartidas (presencia física de un consultor en el centro de salud) y las sesiones clínicas comunes, entre médicos especialistas en Aparato Digestivo y MAP, disminuyen las

derivaciones a las consultas hospitalarias¹⁴⁹. Las actividades formativas más eficaces para mejorar la coordinación y favorecer la difusión de la evidencia científica son las que se realizan entre los profesionales, de forma conjunta y con formación mutua¹⁴⁵.

Es necesaria la existencia de unos criterios consensuados de derivación entre MAP y MAE en la enfermedad hepática crónica, en general, y especialmente en lo relacionado con las hepatitis virales (VHC, VHB), incluidos en protocolos de actuación. Para su elaboración es importante la existencia de guías clínica de actuación, elaboradas a nivel nacional, preferentemente por representantes de la Administración sanitaria y las sociedades científicas que engloban a las profesiones que intervienen en los diferentes niveles de atención a los pacientes con hepatitis virales. Estos protocolos son herramientas facilitadores de una atención coordinada, consistente, eficiente y homogénea en todas las comunidades autónomas. A partir de estas recomendaciones, los diferentes servicios hospitalarios y gerencias de AP podrían elaborar los protocolos de actuación multidisciplinar, adaptados a las condiciones locales y a los recursos disponibles.

No obstante, la mera elaboración y difusión de un protocolo de derivación de pacientes entre MAP y MAE no es suficiente para mejorar la coordinación. Diferentes estudios muestran una baja adhesión a estos protocolos y a las guías en diferentes especialidades. Para que se lleve a cabo una coordinación eficiente, además del diseño de protocolos de actuación estructurados, se precisa de otras medidas, que se describen en la **tabla 8**.

5.3. ¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL PROCESO ASISTENCIAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC?

El MAP debe implicarse activamente en el manejo de los pacientes con infección por VHC. Solo de esta forma se puede contribuir de forma determinante al control e incluso la eliminación de esta y de otras hepatitis virales. Los participantes de la primera Cumbre Mundial sobre Hepatitis patrocinada por la OMS y la Alianza Mundial contra la Hepatitis (Glasgow, 2015) instaron a los países a elaborar programas nacionales de lucha que pudieran, en última instancia, eliminar la hepatitis viral como problema de salud pública. El RD 1030/2006 establece la necesidad de actualización de la cartera de servicios comunes de acuerdo a los avances tecnológicos y a las necesidades cambiantes de la población cubierta por el Sistema Nacional de Salud. La inclusión en la cartera de servicios de AP de un servicio específico de atención al paciente con hepatitis viral (VHC, VHB) y a su entorno facilitaría la implicación de los profesionales de AP en el manejo clínico de los pacientes infectados.

Las características de fácil accesibilidad hacen que la AP sea el ámbito idóneo para realizar actividades de prevención primaria, secundaria y terciaria de la infección por VHC (**Tabla 9**)^{1,150}.

Tabla 8. Características de la coordinación entre médicos de Atención Primaria y médicos de Atención Especializada en la asistencia a la enfermedad hepática crónica

Aspectos claves de la de coordinación	Actividades/instrumentos de coordinación
Conocimiento e implicación de los profesionales	<ul style="list-style-type: none"> • Designar profesionales de enlace/referentes entre niveles • Elaborar protocolos de actuación multidisciplinar, con participación activa de profesionales de AP y AE, basados en el modelo de gestión por procesos asistenciales integrados • Establecer una relación personal de confianza y conocimiento personal entre los MAP y los MAE. Favorecer encuentros que faciliten la relación formal e informal entre profesionales (reuniones periódicas, grupos de trabajo mixtos para la mejora continua de la calidad, sesiones clínicas interactivas, interconsultas docentes, rotaciones de médicos de AP en hospitales y centros de especialidades ambulatorios) • Potenciar actividades e investigación conjunta
Compartir la información	<ul style="list-style-type: none"> • Vías de comunicación interprofesionales accesibles y bidireccionales (accesibilidad telefónica diaria, correo electrónico, reuniones informales,...) • Utilizar la historia clínica electrónica compartida • Impulsar el desarrollo de la telemedicina (interconsultas directas, sesiones docentes) • Actividades de investigación conjuntas
Garantizar la eficiencia en las intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos de salud cuantificables y evaluables comunes • Establecimiento de indicadores comunes evaluables y comparables de coordinación asistencial entre niveles • Registro de las actividades de coordinación asistencial • Evaluación periódica de los resultados • Información de los resultados a profesionales • Reconocimiento e incentivación de las actividades de coordinación

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Funciones y actividades del médico de Atención Primaria en el proceso asistencial de la infección por el VHC

Prevención primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Información y educación sobre hábitos/conductas de riesgo de transmisión de infección (usuarios de drogas intravenosas, tatuajes, transmisión sexual, mujeres infectadas que desean gestación)
Diagnóstico de infección por VHC y evaluación clínica de la enfermedad hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de personas en riesgo de infección crónica por VHC • Diagnóstico de la infección por VHC, aguda o crónica • Remitir a Atención Especializada para la valoración de tratamiento a los pacientes con infección crónica por VHC • Descartar otras causas de enfermedad hepática • Descartar otras infecciones asociadas con frecuencia al VHC (VHB, VIH) • Descartar la presencia de descompensación por complicaciones asociadas al VHC en el momento del diagnóstico serológico • Declaración obligatoria individualizada de los casos infección crónica por VHC mediante los Sistemas de Registro de la Información
Proporcionar apoyo y cuidados antes, durante y después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Actividades de información y educación sanitaria en enfermos y familiares de infectados por VHC sobre la enfermedad, historia natural, opciones de tratamiento, riesgo de transmisión • Colaborar con Atención Especializada en la prevención, detección y adherencia al tratamiento de los pacientes • Detección y manejo de los efectos secundarios de la medicación antiviral o de las interacciones con el tratamiento habitual del paciente • Información sobre organizaciones de apoyo a pacientes
Seguimiento clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento clínico de los pacientes tratados con y sin respuesta al tratamiento y de los no tratados • Valorar la realización de estudios de contactos, en función del riesgo, a parejas, familiares y otros contactos del enfermo
Prevención terciaria	<ul style="list-style-type: none"> • Promover hábitos y estilos de vida saludables entre individuos de riesgo para evitar la reinfección y en enfermos para reducir la progresión de la enfermedad • Vacunaciones recomendadas en la enfermedad hepática crónica (hepatitis A y B, gripe anual, neumococo)
Coordinación multidisciplinar	<ul style="list-style-type: none"> • Participación activa en actividades de coordinación asistencial con los médicos de Atención Especializada • Coordinación con otros profesionales de Atención Primaria como enfermería y trabajadores sociales • Acceso a actividades de formación continuada • Participación en actividades docentes y en proyectos de investigación sobre la infección por VHC

Fuente: elaboración propia.

5.4. ¿QUÉ PACIENTES DEBEN DERIVARSE A ATENCIÓN ESPECIALIZADA? ¿CUÁLES SON LOS PLAZOS ACEPTABLES DE DERIVACIÓN?

La coordinación entre los MAP y los MAE debe permitir la derivación ágil del paciente con infección por VHC y/o complicaciones relacionadas con la enfermedad. Por este motivo, es necesario protocolizar las situaciones clínicas en las que deben remitirse los pacientes, evitando derivaciones o revisiones innecesarias y, en muchas ocasiones, duplicidad de intervenciones. Estos protocolos se suelen desarrollar a partir de guías clínicas de actuación. La derivación se realizará desde AP al MAE responsable de la atención de estos pacientes de la zona de ubicación del centro de salud, que en la mayoría de las ocasiones es el especialista en Aparato Digestivo.

Se consideran adecuados los siguientes criterios de derivación desde AP a AE^{151,152} (Tabla 10):

1. Pacientes con infección aguda por el VHC, quienes deberán ser atendidos en un plazo inferior a 1 semana. En situaciones de inestabilidad hemodinámica o descompensación de patologías previas, se deberá remitir a la urgencia hospitalaria.
2. Pacientes con infección crónica por VHC en el momento de la confirmación diagnóstica.
3. Pacientes con infección crónica por VHC ya diagnosticada que no hayan sido valorados previamente o incluidos en un programa de seguimiento.
4. Pacientes con cirrosis compensada o descompensada por VHC. La derivación se hará a la urgencia hospitalaria en caso de existir descompensación clínica de la cirrosis.

Tabla 10. Criterios de derivación de pacientes entre Atención Primaria y Especializada

Hepatitis aguda por VHC
Hepatitis crónica por VHC al confirmarse el diagnóstico
Hepatitis crónica por VHC previamente diagnosticada sin seguimiento en Atención Especializada
Cirrosis por VHC compensada o descompensada

Fuente: elaboración propia.

La remisión del paciente tras el diagnóstico inicial de infección crónica por VHC se hará al MAE de referencia para que valore la indicación y tipo de tratamiento, según el estadio de la enfermedad hepática y las características del paciente. Los criterios de derivación desde el MAP al MAE implican una reciprocidad en la remisión de los pacientes. El MAE debe coordinarse con el MAP durante y después del tratamiento y posteriormente en el seguimiento. Esta coordinación implica la comunicación de la indicación terapéutica adoptada y, realizada la intervención, el plan de seguimiento del paciente. Es importante que se utilicen las diferentes vías de comunicación disponibles en el área (correo electrónico, teléfono, telemedicina) para intercambiar esta información. El MAP que haya remitido al paciente al MAE tras el diagnóstico debería recibir toda la información relacionada con la actitud terapéutica, para colaborar en el tratamiento y seguimiento del enfermo (véase 5.3).

La atención eficiente a los pacientes con hepatitis C implica evitar demoras en su atención, especialmente en la derivación. El diagnóstico temprano, la derivación rápida y el tratamiento de la infección por VHC son esenciales para evitar las complicaciones. Los criterios de derivación deben ir acompañados de otros de priorización, en función del motivo y de la situación del paciente, y de unos tiempos máximos de espera para la propia derivación (**Tabla 11**).

Tabla 11. Tiempos de espera máximos recomendados para la atención a los pacientes con infección por el VHC derivados por el médico de Atención Primaria al médico de Atención Especializada

Situación clínica	Tiempo de espera máximo
Infección aguda por VHC	1 semana
Infección crónica por VHC sin signos de cirrosis	12 semanas
Infección crónica por VHC con signos de cirrosis estable	6-8 semanas
Infección crónica por VHC con cirrosis descompensada	Inmediata
Infección crónica por VHC con sospecha ecográfica de carcinoma hepatocelular	2 semanas

Fuente: elaboración propia.

5.5. ¿CÓMO DEBEN IMPLICARSE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL SEGUIMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC?

El seguimiento clínico de los profesionales implicados de la infección crónica por el VHC dependerá de la situación clínica (daño sobre el hígado y otras complicaciones) y de la respuesta al tratamiento recibido (curación virológica). Se debe evitar sobrecargar al sistema sanitario mediante la duplicidad de seguimientos^{118,150}.

Los pacientes con infección crónica por VHC que han sido valorados por el MAE y permanecen a la espera de tratamiento deberán estar en seguimiento por parte del MAE y por el MAP de forma coordinada. Este periodo de espera debería ser lo más razonable posible (**Tabla 11**; véase 5.4). En este momento es muy importante que los MAP, junto con enfermería de AP, participen activamente en actividades de información y consejo a los enfermos y familiares para reducir al mínimo el riesgo de progresión de la enfermedad hepática (modificación del estilo de vida, vacunaciones frente a VHA, VHB y gripe).

La curación virológica no es equivalente a la curación de la enfermedad hepática, y una vez alcanzada la RVS, el seguimiento de los pacientes dependerá de su estadio de fibrosis al inicio del tratamiento, tal y como se describe en la **figura 2**. Incluso en aquellos pacientes en los que el seguimiento de los pacientes dependa directamente del MAE, el MAP deberá recibir información periódica de la situación y asumir la responsabilidad clínica, cuando el enfermo lo precise, en las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

II-2	La falta de coordinación en los servicios de salud se asocia a ineficiencia en la gestión de recursos, disminución de la calidad asistencial y pérdida de la continuidad asistencial
II-2	La colaboración y el contacto formal o informal entre los profesionales de ambos niveles asistenciales mejora la comunicación y la colaboración entre los MAP y MAE
II-1	La historia clínica electrónica de acceso compartido es una herramienta imprescindible para mejorar el flujo de la información entre niveles asistenciales
II-1	Las guías clínicas conjuntas, el conocimiento personal y los encuentros formativos entre MAP y MAE mejoran la calidad de las derivaciones interniveles y reducen los costes
III	Los documentos nacionales de consenso son una herramienta fundamental para conseguir una atención eficiente a nivel local, siempre que alcancen un consenso amplio por los profesionales de ambos niveles y sean avalados o elaborados por las respectivas sociedades científicas y la Administración sanitaria
III	La implicación de los MAP es fundamental para contribuir al control y eliminación de las hepatitis virales
III	Los criterios consensuados de derivación entre AP y AE y la protocolización del seguimiento mejoran la calidad de la asistencia y la eficiencia de las intervenciones en los pacientes con hepatitis C

RECOMENDACIONES

A	Crear circuitos de coordinación entre AP y AE en la atención a los pacientes con hepatitis virales, con designación de responsable y utilizando procesos, guías, protocolos asistenciales e instrumentos telemáticos compartidos
A	Facilitar la comunicación y el flujo de la información clínica entre MAP y MAE para la atención a los pacientes con hepatitis virales mediante soportes digitales
C	Estimular y reconocer la coordinación entre AP y AE, incluyendo objetivos de coordinación entre niveles asistenciales en los pactos de gestión con los profesionales
C	Identificar en AE un médico de referencia en hepatitis virales, encargado de la coordinación y continuidad asistencial con los centros de AP, con funciones de consultor y de formación continuada

C	Fomentar desde las gerencias de AP y AE las actividades de formación conjunta entre niveles asistenciales en hepatitis virales
A	Los MAP deben participar activamente en actividades de prevención (primaria, secundaria y terciaria) con los pacientes con infección crónica por el VHC
A	En el paciente con infección por VHC, el MAP debe diagnosticar la infección, descartar coinfecciones frecuentes y otras vinculadas a conductas de riesgo (como enfermedades de transmisión sexual), proporcionar apoyo y cuidados antes, durante y después del tratamiento, realizar un seguimiento clínico y estudiar el entorno del paciente
C	La cartera de servicios comunes en AP del Sistema Nacional de Salud y de las comunidades autónomas debería incluir específicamente el servicio de atención al paciente con hepatitis viral
A	Cualquier persona con infección crónica por VHC, independientemente de su edad, nivel socioeconómico, circunstancias o comorbilidades, debe ser derivada a AE
A	El MAE debe realizar la estadificación de la enfermedad hepática y valorar la indicación de tratamiento antiviral
B	El MAE, tras decidir la opción terapéutica más adecuada, se coordinará con el MAP
B	Se recomienda establecer tiempos de espera máximos para la atención a los pacientes con infección por el VHC en función del motivo de la derivación
A	El seguimiento de los pacientes con fibrosis avanzada (F3-4) o cirrosis (F4) en los que se ha logrado curar la infección (RVS) se efectuará en AE en estrecha coordinación con AP, e incluirá obligatoriamente la realización de una ecografía semestral
B	El seguimiento de los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F1-2) o cirrosis (F4) en los que se ha logrado curar la infección (RVS) se realizará en AP
A	El seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHC en los que se ha logrado curar la infección (RVS) pero en los que persisten las conductas de riesgo debe incluir la determinación periódica del ARN del VHC en suero



6. ACTIVIDADES DE PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. PAPEL DE ENFERMERÍA

- 6.1. ¿Cuáles son las poblaciones de riesgo a las que dirigir la educación sanitaria en las hepatitis víricas?
- 6.2. ¿Cuáles son las medidas higiénicas para prevenir la transmisión del virus?
- 6.3. ¿Presentan los convivientes de infectados por el VHC un mayor riesgo de adquirir la infección?
- 6.4. ¿Cuáles son los consejos higiénicos básicos que hay que proporcionar a los pacientes con infección crónica por el VHC y a los convivientes?
- 6.5. ¿Qué medidas preventivas debe adoptar el personal sanitario para no contagiarse?
- 6.6. ¿Qué papel desempeña el personal de enfermería en la prevención de la infección?
- 6.7. ¿Qué medidas básicas debe conocer el personal de enfermería en las extracciones sanguíneas?
- 6.8. ¿Qué papel desempeña el personal de enfermería en la educación sanitaria en las hepatitis víricas?
- 6.9. ¿Cuál es el riesgo de que una mujer embarazada transmita la infección al recién nacido? ¿Se transmite el VHC por la lactancia materna?
- 6.10. ¿Existe alguna vacuna para evitar el contagio?

6.1. ¿CUÁLES SON LAS POBLACIONES DE RIESGO A LAS QUE DIRIGIR LA EDUCACIÓN SANITARIA EN LAS HEPATITIS VÍRICAS?

La educación e información sanitaria en las hepatitis víricas, y en concreto en la hepatitis C, se deben priorizar en^{1,153,154}:

- Las poblaciones de riesgo (**Tabla 3**; véase 2.2.1).
- Los infectados por el VHC con alto riesgo de transmisión de la infección.
- Los convivientes o cuidadores de pacientes infectados por el VHC.

La educación sanitaria debería realizarla el personal sanitario en contacto con las personas en riesgo de infección o que pueden transmitir esta. A la población con prácticas de riesgo se le debería informar sobre las vías de transmisión y el riesgo de infección por dichas prácticas. A los pacientes infectados se les informará sobre las medidas a adoptar para evitar la transmisión de la infección (véase 6.4).

6.2. ¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS HIGIÉNICAS PARA PREVENIR LA TRANSMISIÓN DEL VIRUS?

Las medidas a adoptar en los diferentes entornos son las siguientes¹⁵⁴⁻¹⁵⁶:

1. Usuarios de drogas por vía parenteral u otras rutas:
 - Asesoramiento para abandonar el consumo de drogas.
 - Medidas para reducir el riesgo de transmisión:
 - Utilizar material de venopunción estéril y de un solo uso.
 - Evitar compartir el equipo de preparación de las drogas.
 - Desinfectar la zona del pinchazo (gasa, algodón, antisépticos).
 - Acceso a programas que faciliten jeringuillas estériles, especialmente en prisiones.
 - Determinar serologías (VIH, VHB, VHC) regularmente.
2. Evitar realizarse tatuajes, perforaciones, acupuntura y otras técnicas que se apliquen con material punzante, en centros no autorizados o en entornos sin las medidas de control adecuadas, especialmente prisiones.
3. Infección nosocomial y ocupacional:
 - Prevenir la exposición es la principal forma de evitar las infecciones ocupacionales. Los centros y profesionales deben seguir las normas de protección y prevención establecidas para el manejo de muestras biológicas, material cortopunzante y cualquier otra técnica invasiva.
 - Realizar una serología frente al VHC a los profesionales sanitarios que practiquen procedimientos invasivos con riesgo de exposición.
 - El riesgo de transmisión de la infección por VHC a los pacientes por los profesionales sanitarios que realicen procedimientos sanitarios invasivos es bajo, especialmente si se adoptan las medidas de precaución universal. La minimización del riesgo de transmisión se consigue priorizando a los profesionales

sanitarios infectados entre aquellos que deberían recibir el tratamiento anti-viral, tal y como indica el PEAHC¹, y extremando las medidas de precaución universal. Excepcionalmente, en casos de elevado riesgo de transmisión, se pueden ajustar las tareas asistenciales para minimizar aún más el riesgo de transmisión al paciente.

4. Convivientes con personas infectadas: medidas descritas en el apartado 6.4.
5. Las mujeres con infección crónica por VHC deberían demorar la gestación hasta conseguir la curación de la infección o tras valorar adecuadamente los riesgos de transmisión vertical¹⁵⁷.

6.3. ¿PRESENTAN LOS CONVIVIENTES DE INFECTADOS POR EL VHC UN MAYOR RIESGO DE ADQUIRIR LA INFECCIÓN?

El riesgo de contagio intrafamiliar es bajo, pero ello no es óbice para que los convivientes no tengan en cuenta unas normas básicas de higiene. En primer lugar, se debe realizar un cribado de la infección por VHC a los convivientes de un individuo infectado (**Tabla 4**). Los preservativos no están indicados en parejas heterosexuales monógamas estables. El VHC no se transmite a través de los alimentos o el agua, ni por contacto ocasional, por ejemplo, abrazos, besos y comidas o bebidas compartidas con una persona infectada.

6.4. ¿CUÁLES SON LOS CONSEJOS HIGIÉNICOS BÁSICOS QUE HAY QUE PROPORCIONAR A LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC Y A LOS CONVIVIENTES?

Las recomendaciones a los pacientes infectados por VHC para reducir el riesgo de transmisión incluyen^{1,153,154}:

- No compartir utensilios de aseo/higiene personal o cualquier objeto personal potencialmente contaminados con sangre (máquinas de afeitar, tijeras, cepillos de dientes, agujas).
- Evitar compartir agujas, jeringas y rulos para esnifar drogas o medicamentos de administración nasal.
- Cubrir adecuadamente las heridas y utilizar guantes en las curas de heridas de un familiar con hepatitis C.
- No donar sangre, órganos, semen u otros tejidos.
- Informar de su enfermedad a los profesionales sanitarios, si van a someterse a procedimientos diagnósticos/terapéuticos que supongan un riesgo de transmisión sanguínea.
- Utilizar preservativos de látex o poliuretano en las relaciones sexuales que impliquen un elevado riesgo de transmisión de la infección: HSH y heterosexuales con múltiples parejas, pero no en parejas heterosexuales monógamas estables.

Asimismo, se debe tranquilizar a los pacientes respecto a aquellas situaciones en las que el riesgo de transmisión del VHC es nulo:

- No existe riesgo de transmisión a través de la saliva, el sudor o las lágrimas.
- El tipo de parto (vaginal o por cesárea) no modifica el riesgo de transmisión.
- La lactancia materna no es fuente de infección para el niño. Solo debe evitarse si existen laceraciones en la piel.

También se ha de prevenir sobre situaciones que puedan aumentar el daño hepático en los pacientes infectados por VHC:

- Asesoramiento sobre las opciones de tratamiento antiviral.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Vacunarse frente al VHA y al VHB.
- Evitar el sobrepeso y la obesidad.
- No limitar las actividades sociales, laborales o recreativas.
- No reducir la actividad física, excepto si padecen cirrosis.

6.5. ¿QUÉ MEDIDAS PREVENTIVAS DEBE ADOPTAR EL PERSONAL SANITARIO PARA NO CONTAGIARSE?

El riesgo de transmisión del VHC por un accidente cortopunzante con sangre contaminada varía entre el 1% y el 7% (incidencia media de seroconversión: 1,8%)^{1,153,154}. El riesgo de transmisión es mayor en las unidades de hemodiálisis, hematología, gastroenterología (procedimientos endoscópicos) y consultas de odontología. Las especialidades quirúrgicas y la enfermería son las profesiones de mayor riesgo de exposición.

Los profesionales sanitarios deben adoptar las siguientes medidas:

1. Todos los centros asistenciales sociosanitarios tienen la obligación de implantar medidas de precaución universal. Los trabajadores tienen la responsabilidad de conocerlas y aplicarlas. Deben recibir la adecuada formación y entrenamiento en el manejo del material cortopunzante, lavado de manos y uso de elementos de protección personal.
2. Utilizar en todos los centros sanitarios medidas de protección universales frente a muestras biológicas y material cortopunzante:
 - Usar bata, guantes, mascarillas y gafas si existe riesgo de salpicaduras de sangre.
 - Tapar las heridas con apósitos impermeables.
 - Depositar los objetos cortopunzantes en contenedores adecuados para su eliminación.
 - Efectuar un lavado correcto de manos.
 - Esterilizar y desinfectar correctamente los instrumentos y superficies empleados en la atención a los pacientes.

- Usar agujas con dispositivo de seguridad incorporado.
 - Realizar con antelación a cualquier procedimiento los preparativos de manipulación y eliminación de material cortopunzante.
3. Actuación correcta ante casos de exposición ocupacional¹⁵⁸. Tras la exposición por accidentes percutáneos (por pinchazo o corte), salpicaduras de sangre a piel no íntegra o mucosas, o mordeduras humanas con exposición a sangre infectada por el VHC, se recomienda:
- Efectuar un lavado con agua abundante o suero fisiológico y jabón, sin restregar si existe herida. Posteriormente hay que desinfectar las heridas y la piel no intacta con antisépticos locales.
 - Notificar la exposición accidental a los servicios de prevención y cumplir con los protocolos de actuación previstos.
 - No donar sangre, semen, tejidos y órganos, usar preservativos y evitar los embarazos durante 6 meses.
 - En la actualidad no existe ninguna medida considerada eficaz de profilaxis postexposición del VHC. Las medidas a adoptar tras una exposición accidental al VHC consisten en realizar un seguimiento clínico, bioquímico y serológico (anticuerpos anti-VHC). La determinación de serología anti-VHC tras la exposición se realizará al 1^{er}, 3^{er} y 6^o mes. El seguimiento serológico del profesional accidentado se abandonará al 6^o mes si la serología es negativa o al año en caso de coinfección VIH-VHC de la fuente.

6.6. ¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN?

La actividad de enfermería se desarrollará en las diferentes etapas de la enfermedad (diagnóstico precoz, evaluación previa al tratamiento y seguimiento de la enfermedad). Entre sus actuaciones se incluye:

- Colaborar en el cribado de la infección en la población de riesgo y en la educación de la población de riesgo no infectada.
- Identificar las posibles vías de contagio y manejar los contactos.
- Informar al paciente infectado de las características de la enfermedad, de su historia natural y de las normas higiénicas que deben seguir para retrasar en lo posible la progresión de la enfermedad y reducir la transmisión.
- Informar sobre síntomas y reacciones adversas de los posibles tratamientos.
- Informar sobre alimentación, actividad física y autocuidados al paciente.
- Orientar a la familia sobre aspectos básicos de la infección por VHC y de la convivencia con el paciente infectado.
- Promover el acceso a la vacunación contra la hepatitis B y A.

6.7. ¿QUÉ MEDIDAS BÁSICAS DEBE CONOCER EL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LAS EXTRACCIONES SANGUÍNEAS?

La transmisión se produce principalmente por contacto con agujas huecas y es muy rara por objetos cortantes^{154,159}. La transmisión por exposición de una mucosa o la piel dañada a la sangre infectada es excepcional y no se ha documentado la transmisión por la exposición de la piel intacta^{159,160}. No se ha cuantificado el riesgo de transmisión como resultado de una exposición a líquidos o tejidos (distintos de la sangre infectada por el VHC), pero se calcula que es bajo.

La flebotomía o extracción sanguínea es uno de los procedimientos invasivos más frecuentes en la asistencia sanitaria. Las prácticas óptimas para realizarla con seguridad en los centros consisten en^{159,160}:

- Mantener una buena higiene de las manos.
- Usar guantes desechables y no estériles, por procedimiento o paciente. No es necesario utilizar otro equipo de protección personal como máscaras o protectores oculares.
- Utilizar dispositivos de uso único para la extracción de sangre. Son más seguros los sistemas de tubos de extracción al vacío.
- Evitar volver a encapsular las agujas.
- Preparar con antelación el material necesario para la inyección/extracción.
- Usar contenedores rígidos para desechar de inmediato el material usado. Situarlos en lugares accesibles y lo más cerca posible del lugar donde se emplea el material.
- Manejo adecuado de los tubos para muestras analíticas. Deben colocarse en gradillas o en un portatubos con almohadilla para evitar accidentes.
- Limpiar los derrames de sangre o líquido corporal con toallas de papel y aplicar solución desinfectante (hipoclorito de sodio) y dejar que la superficie permanezca en contacto con la solución durante 10 minutos.
- Comunicar de inmediato cualquier incidente o accidente que comporte una lesión con una aguja o un objeto cortopunzante y buscar asistencia.

6.8. ¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑA EL PERSONAL DE ENFERMERÍA EN LA EDUCACIÓN SANITARIA EN LAS HEPATITIS VÍRICAS?

La enfermería debe garantizar la continuidad en el proceso de atención a los enfermos con hepatitis víricas, a través de una serie de intervenciones orientadas a incrementar la formación, información y sensibilización de los pacientes, familiares y/cuidadores. Entre los temas educativos a desarrollar se encuentran:

- Información sobre las hepatitis víricas y su historia natural.
- Vías de transmisión y medidas de prevención.
- Medidas terapéuticas.
- Autocuidados para evitar la progresión de la infección y prevenir complicaciones.

- Aspectos de la vida sexual.
- Alimentación.
- Manejo de los contactos.
- Mitos y creencias.

Además, debe prestar apoyo psicológico ante las repercusiones y el potencial deterioro social en diversas áreas vitales (familia, pareja, trabajo) que se asocian con frecuencia al diagnóstico de las hepatitis víricas.

6.9. ¿CUÁL ES EL RIESGO DE QUE UNA MUJER EMBARAZADA TRANSMITA LA INFECCIÓN AL RECIÉN NACIDO? ¿SE TRANSMITE EL VHC POR LA LACTANCIA MATERNA?

El VHC no atraviesa la barrera placentaria y su transmisión, cuando ocurre, se produce en el periodo perinatal, siendo el riesgo del 4-8%. El tipo de parto, vaginal o por cesárea, no influye en el riesgo de transmisión. Se considera que se ha producido una transmisión vertical ante la presencia de anti-VHC en el recién nacido más allá del año de vida.

La hepatitis C no se transmite a través de la leche materna, por lo que la infección por VHC no contraindica la lactancia materna¹⁶¹. No obstante, sería prudente suspenderla temporalmente si la madre tiene grietas con sangrado en los pezones.

6.10. ¿EXISTE ALGUNA VACUNA PARA EVITAR EL CONTAGIO?

Carecemos de vacuna alguna frente al VHC. Tampoco existe por el momento ningún tipo de profilaxis postexposición. La gammaglobulina inespecífica no está recomendada, como tampoco lo está el uso profiláctico de antivirales. Se recomienda el seguimiento serológico y el tratamiento precoz en caso de infección.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

II-2	La información y la educación sanitaria en las poblaciones de riesgo e individuos infectados constituye una estrategia efectiva para disminuir la transmisión de la infección
II-2	Los programas de reducción de daños en usuarios de drogas son eficaces para reducir el riesgo de transmisión de hepatitis virales y de VIH
II-2	La posibilidad de transmitir la infección por VHC a los convivientes de un individuo infectado es baja
II-2	El riesgo de transmisión sexual de la infección por VHC es muy bajo en parejas heterosexuales monógamas, mayor en relaciones heterosexuales con múltiples parejas y elevado en HSH, especialmente si están coinfectados por VIH y practican conductas de riesgo
II-2	El riesgo de transmisión del VHC en el personal sanitario es bajo y se produce por un accidente con agujas huecas contaminadas con sangre
II-2	El riesgo de transmisión de la infección por VHC desde los profesionales sanitarios a los pacientes es mínimo
II-2	El riesgo de transmisión perinatal de la infección aumenta si la viremia es elevada y existe coinfección por VIH
II-2	El riesgo de transmisión por lactancia materna es prácticamente nulo

RECOMENDACIONES

B	Priorizar la información y educación sanitaria a los grupos de población con mayor prevalencia de la infección, a los individuos infectados y a sus convivientes y cuidadores
A	Los programas de reducción de daños deben aplicarse a usuarios de drogas y son una medida efectiva para reducir la transmisión de la infección por VHC, VHB y VIH
A	Los pacientes con infección por VHC deben evitar los cofactores de daño hepático como la ingesta abusiva de alcohol y la obesidad
B	Las mujeres en edad fértil que deseen gestar son un grupo prioritario para recibir tratamiento antiviral



BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, 21 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf [último acceso: Febrero 2017].
2. Zoulim F, Liang TJ, Gerbes AL, Aghemo A, Deuffic-Burban S, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus treatment in the real world: optimising treatment and access to therapies. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1824-33.
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>.
4. Birtwhistle R, Pottie K, Shaw E, Dickinson JA, Brauer P, Fortin M, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care: we're back! *Can Fam Physician*. 2012 Jan;58(1):13-5.
5. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
6. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006 Jun 17;127(3):113-7.
7. Garcia Comas L, Ordobas Gavin M, Sanz Moreno JC, Ramos Blazquez B, Gutierrez Rodriguez A, Astray Mochales J, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in the population aged 16-80 years in the Community of Madrid 2008-2009. *J Med Virol*. 2015 Oct;87(10):1697-701.
8. Sacristan B, Gastanares MI, Elena A, Sacristan M, Barcenilla J, Garcia JC, et al. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain. *Med Clin (Barc)*. 1996 Sep 21;107(9):331-5.
9. Garcia-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(1):17-20.
10. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001 Dec;65(4):688-93.
11. Riestra S, Fernandez E, Leiva P, Garcia S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;13(5):477-81.
12. Chimeno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Perez J. Seroprevalence of hepatitis C virus in the general population. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002 Feb;20(2):64-7.
13. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)*. 2002 Jun 22;119(3):90-5.
14. Prieto Domingo JJ, Carrion Bolanos JA, Bandres Moya F. [Prevalence of hepatitis C virus and excessive consumption of alcohol in a nonhospital worker population]. *Gastroenterol Hepatol*. 1997 Dec;20(10):479-83.

15. Perez-Alvarez R, Garcia-Samaniego J, Sola R, Perez-Lopez R, Barcena R, Planas R, et al. Acute hepatitis C in Spain: a retrospective study of 131 cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Feb;104(1):21-8.
16. Alonso Lopez S, Agudo Fernandez S, Garcia Del Val A, Martinez Abad M, Lopez Hermosa Sesena P, Izquierdo MJ, et al. Hepatitis C seroprevalence in an at-risk population in the southwest Madrid region of Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;39(10):656-62.
17. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014 May;21 Suppl 1:5-33.
18. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, et al. Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2017 (en prensa).
19. ONT. Registro Español de Trasplante Hepático. Informe de resultados. 2015 [cited 2016 Mayo 2016]. Available from: www.ont.es.
20. Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, Garcia-Ortuzar V, Genova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug;21(8):895-901.
21. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1333-42.
22. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco: Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco; 2011. Available from: http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf.
23. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep.* 2012 Aug 17;61(RR-4):1-32.
24. Wedemeyer H, Duberg A, Buti M, Rosenberg W, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hep.* 2014;21(Suppl 1):60-89.
25. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. *J Viral Hepat.* 2014 May;21 Suppl 1:1-4.
26. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Dec;44(4):717-34.
27. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003 Jul;125(1):80-8.
28. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):97-104.
29. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2006 May;13(5):297-302.

30. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
31. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2003 Jul;10(4):285-93.
32. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463-72.
33. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):823-30.
34. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 05;325(10):675-80.
35. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):41-52.
36. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1599-608.
37. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*. 2001 Nov;34(5):1000-5.
38. Williams MJ, Lang-Lenton M, Trent HCVSG. Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2011 Jan;18(1):17-22.
39. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Apr 22;340(16):1228-33.
40. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol*. 2003 Dec;39(6):1042-8.
41. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*. 2002 Sep;97(9):2408-14.
42. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 1;178(1):38-45.
43. 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 Apr;17(8):1031-7.

44. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):63-71.
45. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;6(1):69-75.
46. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):201-9.
47. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2011 Nov;18(11):745-59.
48. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):98-105.
49. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):743-51.
50. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008 Oct 1;22(15):1979-91.
51. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):1871-8.
52. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2008 Aug;12(3):611-36, ix.
53. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1554.
54. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005 Apr;41(4):790-800.
55. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxi A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):145-55 e4; quiz e15-6.
56. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):721-7.
57. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015 Mar;64(3):495-503.

58. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Lam B, Hunt S. The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Aug;42(3):286-95.
59. Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. *J Virol.* 2009 Aug;83(15):7366-74.
60. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut.* 2003 Jul;52(7):1035-40.
61. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 18;160(6):369-79.
62. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Apr;11(6):919-28.
63. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, San Miguel G, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 1994 Aug;89(8):1147-51.
64. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ.* 2013 Feb 01;91(2):154-6.
65. Hagan H. Agent, host, and environment: hepatitis C virus in people who inject drugs. *J Infect Dis.* 2011 Dec 15;204(12):1819-21.
66. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011 Aug 13;378(9791):571-83.
67. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE, Jr., Yawn DH, McAllister HA, Jr., et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Aug 06;327(6):369-73.
68. Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27;7(3):548-58.
69. Martinez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, Planas R, Sola 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.
70. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):881-9.
71. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect.* 2003 Apr;79(2):160-2.
72. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011 Nov;6(6):451-8.
73. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Young S, et al. Differences in hepatitis C virus prevalence and clearance by mode of acquisition among men who have sex with men. *J Viral Hepat.* 2014 Oct;21(10):696-705.

74. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2015 Nov;29(17):2335-45.
75. Vanhomerig JW, Thomas XV, van der Meer JT, Geskus RB, Bruisten SM, Molenkamp R, et al. Hepatitis C virus (HCV) antibody dynamics following acute HCV infection and reinfection among HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1678-85.
76. Ingiliz P, Krznaric I, Stellbrink HJ, Knecht G, Lutz T, Noah C, et al. Multiple hepatitis C virus (HCV) reinfections in HIV-positive men who have sex with men: no influence of HCV genotype switch or interleukin-28B genotype on spontaneous clearance. *HIV Med*. 2014 Jul;15(6):355-61.
77. Snowden JM, Wei C, McFarland W, Raymond HF. Prevalence, correlates and trends in seroadaptive behaviours among men who have sex with men from serial cross-sectional surveillance in San Francisco, 2004-2011. *Sex Transm Infect*. 2014 Sep;90(6):498-504.
78. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 15;59(6):765-73.
79. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*. 2006 Nov;13(11):775-82.
80. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010 Nov;14(11):e928-40.
81. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2000 Mar;7(2):93-103.
82. Informe de Hemovigilancia. In: Dirección General de Salud Pública Cel, editor. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
83. Fernandez-Davila P, Folch C, Ferrer L, Soriano R, Diez M, Casabona J. Hepatitis C virus infection and its relationship to certain sexual practices in men-who-have-sex-with-men in Spain: results from the European MSM internet survey (EMIS). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 May;33(5):303-10.
84. Easterbrook PJ. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S46-66.
85. Documento marco sobre cribado poblacional In: pública Cds, editor. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2010.
86. Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open*. 2016;6(9):e011821.
87. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid, 2016.
88. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Younossi Y, Beckerman R, et al. In the era of highly effective direct acting anti-viral agents, screening the

- entire united states population for hepatitis c is cost effective. *Hepatology*. 2016;64 (suppl):369A.
89. CDC. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 May 10;62(18):362-5.
 90. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):932-54.
 91. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199-236.
 92. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64.
 93. Martínez-Rebollar M, Larrouse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(3):210-5.
 94. Castiñeira Pérez C, Costa Ribas C. Hepatitis C crónica en atención primaria. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hepatitis-c-cronica/>
 95. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, et al. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med*. 2013 May;33(3):184-9.
 96. Lucidarme D, Decoster A, Fremaux D, Harbonnier J, Jacob C, Vosgien V, et al. Routine practice HCV infection screening with saliva samples: multicentric study in an intravenous drug user population. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 May;31(5):480-4.
 97. Sookoian S, Castano G. Evaluation of a third generation anti-HCV assay in predicting viremia in patients with positive HCV antibodies. *Ann Hepatol*. 2002 Oct-Dec;1(4):179-82.
 98. Ferrer F, Candela MJ, Garcia C, Martinez L, Rivera J, Vicente V. A comparative study of two third-generation anti-hepatitis C virus ELISAs. *Haematologica*. 1997 Nov-Dec;82(6):690-1.
 99. Trowbridge R, Sloots TP, Buda P, Faoagali J, Hyland C, Young I, et al. An ELISA for the detection of antibody to the core antigen of hepatitis C virus: use in diagnosis and analysis of indeterminate samples. *J Hepatol*. 1996 May;24(5):532-8.
 100. Fabrizi F, Raffaele L, Guarnori I, Bacchini G, Marai P, Erba G, et al. Comparison of second-generation screening and confirmatory assays with recombinant antigens and synthetic peptides against antibodies to hepatitis C virus: a study in renal patients. *Nephron*. 1995;69(4):444-8.
 101. Drobnik A, Judd C, Banach D, Egger J, Konty K, Rude E. Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health*. 2011 Nov;101(11): 2151-5.
 102. The CDC HepTLC Initiative. *Public Health Rep*. 2016;131 (Suppl 2).
 103. Hsieh YH, Rothman RE, Laeyendecker OB, Kelen GD, Avornu A, Patel EU, et al. Evaluation of the Centers for Disease Control and Prevention Recommendations for Hepatitis C Virus Testing in an Urban Emergency Department. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1;62(9):1059-65.

104. Final Recommendation Statement: Hepatitis C: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. May 2015. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/hepatitis-c-screening>.
105. Moyer VA, Force USPST. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):349-57.
106. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55 Suppl 1:S43-8.
107. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001 Mar;8(2):87-95.
108. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E, et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2011 Sep 15;204(6):825-31.
109. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):558-66.
110. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan;13(1):34-41.
111. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol*. 2005 Feb;42(2):266-74.
112. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26.
113. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):986-92.
114. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25.
115. Scott N, McBryde ES, Thompson A, Doyle JS, Hellard ME. Treatment scale-up to achieve global HCV incidence and mortality elimination targets: a cost-effectiveness model. *Gut*. 2016 Apr 12.
116. Kieran JA, Norris S, O'Leary A, Walsh C, Merriman R, Houlihan D, et al. Hepatitis C in the era of direct-acting antivirals: real-world costs of untreated chronic hepatitis C; a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:471.
117. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April. Geneva: World Health Organization; 2016.
118. AEEH/SEIMC. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C 2016: Available

- from: http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2016-Manejo_HepatitisC.pdf.
119. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):130-7.
 120. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
 121. Foster GR, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for Patients with HCV Infection. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1687-8.
 122. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):580-93.
 123. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1462-70.
 124. European Association for Study of L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199-236.
 125. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015;385(9973):1124-35.
 126. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):932-54.
 127. Alqahtani S, Sulkowski M. Current and Evolving Treatments of Genotype 1 Hepatitis C Virus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):825-43.
 128. Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatitis C Virus: Current and Evolving Treatments for Genotypes 2 and 3. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):845-57.
 129. Asselah T, Bourliere M. Hepatitis C Virus: Current and Evolving Treatments for Genotype 4. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):859-70.
 130. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):60-4.
 131. Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):561-7.
 132. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1378-80 e1.
 133. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.

134. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, Pecriaux C, Bagate F, Sultanik P, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1886-8.
135. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
136. Sarpel D, Baichoo E, Dieterich DT. Chronic hepatitis B and C infection in the United States: a review of current guidelines, disease burden and cost effectiveness of screening. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 May;14(5):511-21.
137. De Moliner L, Pontisso P, De Salvo GL, Cavalletto L, Chemello L, Alberti A. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features. *Gut*. 1998 Jun;42(6):856-60.
138. Martin TC, Martin NK, Hickman M, Vickerman P, Page EE, Everett R, et al. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2551-7.
139. Marco A, Esteban JI, Sole C, da Silva A, Ortiz J, Roget M, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):45-51.
140. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Re-infection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):683-94.
141. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57 Suppl 2:S80-9.
142. Fujiwara K, Allison RD, Wang RY, Bare P, Matsuura K, Schechterly C, et al. Investigation of residual hepatitis C virus in presumed recovered subjects. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):483-91.
143. MSSSI, editor. Marco estratégico para la mejora de la Atención Primaria en España: 2007-2012 Proyecto AP-21. Estrategias para la mejora de la Atención Primaria Análisis de situación de la Atención Primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
144. Gené E, Calvet X. Coordinación entre atención especializada y atención primaria en la especialidad de aparato digestivo. *Gastro Hepat Con*. 2010; 10:48-54.
145. Gene E, Garcia-Bayo I, Barenys M, Abad A, Azagra R, Calvet X. Coordination between primary and specialized care in gastroenterology is insufficient. A survey of gastroenterologists and general practitioners. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;33(8):555-62.
146. Alonso JP, Febre M, Huelin J. Factores asociados a la derivación inadecuada entre atención primaria y especializada: estudio cualitativo en médicos de atención primaria. *Gac Sanit*. 2000;14:122-30.
147. Akbari A, Mayhew A, Al-Alawi MA, Grimshaw J, Winkens R, Glidewell E, et al. Interventions to improve outpatient referrals from primary care to secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD005471.

148. Winpenney EM, Miani C, Pitchforth E, King S, Roland M. Improving the effectiveness and efficiency of outpatient services: a scoping review of interventions at the primary-secondary care interface. *J Health Serv Res Policy*. 2016 May 10.
149. Caro-Patón A, Mata L, Jiménez M, García A, Pradera J, del Olmo L. Consultas compartidas entre Gastroenterología y atención primaria: influencia en las derivaciones a las consultas externas del hospital. *Med Gen y Fam*. 2015;4(3):68-75.
150. La Hepatitis C en España: Reflexiones con una visión multidisciplinar. Madrid: AbbVie; 2015.
151. Conselleria de Sanidad XdG, editor. Guía de práctica clínica Hepatitis C. Santiago de Compostela; 2013.
152. MSSSI. Documento de consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. In: SPNSG, SEMPSPH, entre otras sociedades científicas, editor. Madrid; 2015.
153. Boada Valmaseda A. Iniciativa estratégica para el abordaje de la Hepatitis C en España. Madrid: Deusto Bussines School Health; 2015.
154. Abraira L, Casás A, García A, Guillán B, Jorge RJ. Guía de práctica clínica de Hepatitis C. 2ª ed. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, Conselleria de Sanidad; 2013.
155. Shaheen MA, Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):616-27.
156. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015 Oct;26(10):1028-38.
157. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013 Jan 15;158(2):109-13.
158. Caviglia GP, Sciacca C, Abate ML, Olivero A, Rosso C, Touscoz GA, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;30(4):742-7.
159. OMS-SIGN. Carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.
160. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X, Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 14;20(46):17265-78.
161. Pickering LK, editor. Transmission of infectious agents via human milk. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.

