



13

QUADERNS DE SALUT PÚBLICA

Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C

C	E1	E2	p7	2	3	$\frac{4}{A}$	4B	5A	5B
---	----	----	----	---	---	---------------	----	----	----

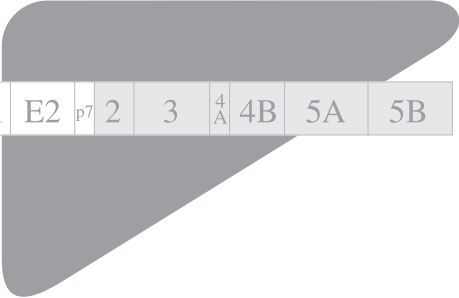
Segona edició



13

QUADERNS DE SALUT PÚBLICA

Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C



C	E1	E2	p7	2	3	$\frac{4}{A}$	4B	5A	5B
---	----	----	----	---	---	---------------	----	----	----

Segona edició



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C. - 2a ed. -

(Quaderns de salut pública ; 13)

Bibliografia

ISBN 84-393-6342-7

I. Bruguera Cortada, Miquel, dir. II. Buti i Ferret, Maria, dir. III. Domínguez i García, Àngela IV. Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social V. Col·lecció: Quaderns de salut pública ; 13

1. Hepatitis C - Prevenció

616.36-002-084

© Generalitat de Catalunya

Departament de Sanitat i Seguretat Social

Edita: Direcció General de Salut Pública

1a. edició: Barcelona, desembre de 2003

Tiratge: 10.000 exemplars

ISBN: 84-393-6342-7

Dipòsit legal: B-50.989-2003

Assessorament lingüístic: Rosa Chico

Disseny original: Ideograma, S.A.

Adaptació de la coberta i maquetació: Ortega i Palau, S.L.

Impressió: Novatesa Gràfiques, S.L.

Direcció

Miquel Bruguera i Cortada

Maria Buti i Ferret

Coordinació

Àngela Domínguez i García

Autors

Maria Buti i Ferret

Miquel Bruguera i Cortada

Glòria Carmona i Parcerisa

Àngela Domínguez i García

Joan Ignasi Esteban i Mur

Rafael Esteban i Mur

Jaume Guardia i Massó

Sílvia Sauleda i Olivella

Josep Vidal i Tort

ÍNDEX

Presentació

1. El virus de l'hepatitis C	9
1.1 Estructura i funció del genoma del VHC	10
1.2 Variabilitat del VHC	12
2. Epidemiologia	17
2.1 Cadena epidemiològica	17
2.2 Epidemiologia descriptiva	20
2.3 Epidemiologia de les hepatitis C a Catalunya, Espanya i altres països	25
3. Història natural i formes clinicopatològiques	31
3.1 Història natural de la malaltia	31
3.2 Manifestacions clíniques	31
3.2.1 Infecció aguda	31
3.2.2 Hepatitis crònica	32
3.3 Manifestacions extrahepàtiques	33
3.4 Diagnòstic clínic	34
3.5 Pronòstic	35
4. Diagnòstic de laboratori	37
4.1 Determinacions serològiques	37
4.2 Detecció del virus	38
4.3 Aplicacions diagnòstiques	39
5. Tractament	41
5.1 Tractament estàndard	41
5.2 Pacients no responedors al tractament	42
5.3 Tractament en altres situacions d'infecció per VHC	42
6. Prevenció	45
6.1 Hepatitis C posttransfusional	45
6.2 Hepatitis C en drogoaddictes	45

6.3	Hepatitis C relacionada amb actes sanitaris	45
6.3.1	Hepatitis nosocomial	45
6.3.2	Hepatitis en hemodialitzats	46
6.4	Hepatitis C per transmissió sexual	46
6.5	Transmissió vertical	46
6.6	Hepatitis C en trasplantaments d'òrgans	47
6.7	Hepatitis C per altres mecanismes parenterals	47
6.8	Prevenició secundària	47
7.	Vigilància epidemiològica	49
7.1	Declaració dels casos	49
7.2	Definició de cas	49
7.3	Investigació de brots	50
8.	Bibliografia	53
Annexos		
1.	Full de sol·licitud de tractament de l'hepatitis C	65
2.	Full de notificació de finalització de tractament de l'hepatitis C	69
3.	Full de notificació individualitzada de la malaltia	73
4.	Fitxa epidemiològica	77
5.	Adreces i telèfons de les unitats de vigilància epidemiològica	83

Presentació

Quan l'any 1988 es va identificar el virus de l'hepatitis no A no B mitjançant tècniques de biologia molecular, es va fer un primer pas en el coneixement de la història natural i l'epidemiologia del que avui s'anomena hepatitis C. Quan es va disposar de tècniques analítiques fàcils d'utilitzar per detectar anticossos enfront del virus de l'hepatitis C, els estudis epidemiològics sobre la prevalença i la incidència d'aquesta infecció es van multiplicar i, paral·lelament, va avançar el coneixement sobre els seus mecanismes de transmissió. Les tècniques diagnòstiques disponibles han estat, per tant, un pas important en el camí que hem de seguir per conèixer adequadament la malaltia i, consegüentment, tractar-la i prevenir-la. No hi ha cap dubte que la utilització de fàrmacs com l'interferó i la ribavirina ha suposat un gran avanç per a la curació de la malaltia. L'aparició de nous fàrmacs i un coneixement millor de com utilitzar-los adequadament per tractar la malaltia justifiquen que el Departament de Sanitat i Seguretat Social s'hagi plantejat actualitzar la primera *Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C*, que va publicar el 1999.

Amb l'objectiu de posar a l'abast dels professionals mèdics de Catalunya un resum dels coneixements disponibles sobre l'agent causal, l'epidemiologia, la clínica i especialment sobre el diagnòstic, el tractament i la prevenció d'aquesta malaltia, el Departament de Sanitat i Seguretat Social ha comptat novament amb la col·laboració de reconeguts experts en el tema i ha elaborat aquesta segona edició de la *Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C*, que tinc la satisfacció de presentar.

Lluís Salleras i Sanmartí

Director general de Salut Pública

1. El virus de l'hepatitis C

El virus de l'hepatitis C (VHC) és un virus RNA de cadena senzilla, d'aproximadament unes 9.500 bases.¹⁻³ El genoma del VHC presenta una única pauta de lectura (*open reading frame*, ORF), que abasta la pràctica totalitat del genoma i que codifica una poliproteïna d'aproximadament 3.010 aminoàcids.

El VHC té escassa homologia, tant de nucleòtids com d'aminoàcids, amb cap altre agent víric de seqüència coneguda, la qual cosa indica que el VHC és un patògen víric diferenciat. De tota manera, l'estudi sistemàtic de la seqüència genòmica mostra que el VHC comparteix homologia parcial i organització genòmica similar amb els membres de la família *Flaviviridae*, família que inclou flavivirus humans (virus de la febre groga, virus del dengue, entre d'altres) i pestivirus animals. A causa d'aquestes semblances, el VHC ha estat proposat com un tercer gènere dins de la família *Flaviviridae*.⁴

El virus de l'hepatitis C és un virus petit, d'un diàmetre estimat entre els 40 i els 50 nm⁵ i té un embolcall lipídic.⁶ Les propietats físiques i químiques del VHC encara no han estat ben caracteritzades, sobretot a causa del baix títol de virions circulants i de la manca d'un sistema de cultiu eficaç.

Tanmateix, alguns estudis recents han identificat partícules víriques per immunomicroscòpia electrònica, tècnica mitjançant la qual s'observen partícules esfèriques d'uns 55 a 65 nm amb fines projeccions des de l'embolcall extern,⁷ i partícules de *core* de 33 nm que s'obtenen després de tractar amb detergents els virions purificats a partir de plasma infecciós.⁸

Es coneix també la densitat del VHC, que s'ha determinat per ultracentrifugació.

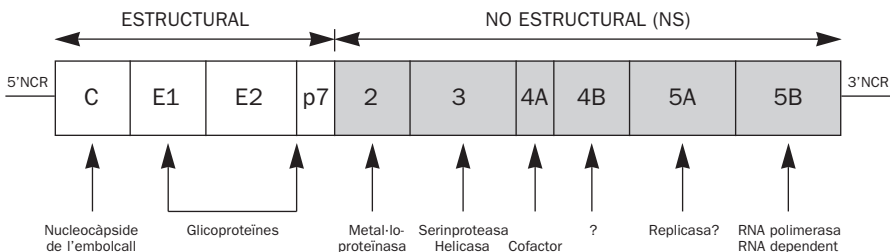
La majoria de partícules infeccioses tenen una densitat de 1,09 a 1,11 g/cm³ en gradient de sucrosa.⁹ Durant la fase aguda, els virions es concentren en la fracció de baixa densitat, majoritàriament lligats a les lipoproteïnes del sèrum.¹⁰ Coincidint amb la seroconversió a anti-VHC, els virions es desplacen cap a una densitat més alta.¹¹ Aquesta darrera fracció, a diferència de la primera, pot ser immunoprecipitada tant amb anticossos antiimmunoglobulina humana com amb proteïna G, la qual cosa indica que es tracta de virions en forma d'immunocomplexos. En la majoria d'infeccions cròniques les dues formes víriques, lliure i en immunocomplexos, coexisteixen.

A més, en una part dels individus amb infecció activa, la fracció d'alta densitat conté partícules de *core*, de densitat 1,20 g/cm³, probablement alliberades a partir d'hepatòcits malmesos.¹²

1.1 Estructura i funció del genoma del VHC

Molta de la informació de què es disposa actualment sobre el VHC prové de l'estudi del genoma víric. La figura 1 resum la informació bàsica sobre l'estructura, l'organització i la funció del genoma del VHC. Aquestes dades s'han obtingut a partir de l'anàlisi de la seqüència i de l'estudi *in vitro* dels gens per sistemes de transcripció/traducció o transfecció de cDNA clonat en bacteris, llevats, cèl·lules d'insecte i de mamífer.

Figura 1. Organització genòmica del virus de l'hepatitis C i de les proteïnes que codifica



El genoma es divideix en tres zones: una regió 5' no codificant (5'NCR), una regió que codifica la poliproteïna, dividida també en regions estructurals i no estructurals, i finalment una regió 3' no codificant (3'NCR).

Regió 5' no codificant

L'extrem 5' del genoma del VHC comença amb una regió d'entre 332 i 342 nucleòtids que precedeix el codó de començament de la traducció de la poliproteïna.¹³⁻¹⁵ En aquest fragment del genoma víric, anomenat regió 5' no codificant (5'NCR), s'hi han predit estructures secundàries i terciàries complexes molt a prop del codó d'iniciació AUG. La principal funció de la regió 5'NC és permetre la unió del ribosoma de la cèl·lula hoste a l'RNA víric.¹⁵ El ribosoma s'hi uneix en l'estructura de l'RNA coneguda com *internal ribosome entry site* (IRES), que ocupa la pràctica totalitat de la regió 5'NC.

L'IRES també és essencial en la interacció de l'RNA víric amb proteïnes d'origen cel·lular.

La seqüència nucleotídica de la regió 5'NC està altament conservada entre els diferents aïllats del VHC de diferents llocs del món (homologia superior al 95%),¹⁶ a causa precisament de les fortes constriccions moleculars per tal de mantenir-ne la funció. Aquesta característica ha fet de la regió 5'NC una diana òptima per al diagnòstic molecular de l'hepatitis C i per al desenvolupament de nous agents antivírics.¹⁷

Regions codificants

El genoma del VHC codifica una poliproteïna precursora a partir de la qual se separaran les proteïnes víriques individuals, mitjançant l'acció combinada de les proteases de l'hoste i del mateix virus. La major part de la informació sobre les proteïnes del virus C és informació indirecta que prové d'estudis fets sobre proteïnes recombinants. Les proteïnes estructurals es troben en l'extrem N-terminal de la poliproteïna i estan seguides per sis proteïnes no estructurals. L'organització genòmica és:³

5'C-E1-E2-p7-NS2-NS3- NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'.

Els primers 190 aminoàcids de l'extrem N-terminal de la poliproteïna corresponen a una proteïna no glicosilada de mida petita (p22) amb un elevat contingut d'aminoàcids bàsics i un punt isoelèctric alt, característic de proteïnes amb capacitat per unir-se a l'RNA. En conseqüència, el producte del gen C és probablement la proteïna de la nucleocàpside que formarà el core del VHC. La proteïna està conservada entre els diferents aïllats del virus, i sembla multifuncional per diferents raons, que inclouen senyals de localització nuclear, un motiu d'unió a DNA i nombrosos llocs de reconeixement de quinases proteïnes.^{2,3}

Els dos gens següents, E1 i E2, codifiquen les dues glicoproteïnes de l'embolcall del VHC: gp35 i gp70, respectivament.^{18,19} Les seqüències d'E1 i E2 contenen nombrosos llocs de glicosilació, de manera que en realitat la meitat del seu pes molecular correspon a complexos carbohidrats amb elevat contingut de manosa. Recentment s'ha descrit que la proteïna E2 es pot tallar i produir dos subproductes, E2 i p7. Aquesta darrera proteïna podria tenir un paper rellevant en la maduració de la glicoproteïna i en l'acoblament del virus. Per la seva part, la proteïna E2 conté un domini hipervariable (*hypervariable region 1*, HVR-1),²⁰ amb estructura flexible i elevada variabilitat en la seqüència nucleotídica. S'ha proposat que aquesta regió pot contenir epítops per a anticossos neutralitzants i estar, per tant, sotmesa a una forta selecció del sistema immunològic.

A continuació de les proteïnes estructurals, s'han descrit sis proteïnes no estructurals. Les dues primeres, NS2 i NS3, són dues proteases diferents que estan implicades en el processament de la regió no estructural de la poliproteïna. El producte d'NS4a funciona com a cofactor d'NS3. La funció del producte d'NS4b, de 27 kD, és encara desconeguda.^{21,22}

Finalment, encara no se sap quina és la funció exacta de les proteïnes NS5a i NS5b, tot i que s'ha proposat que totes dues estiguin relacionades amb els processos de replicació vírica. De la primera, se n'han identificat dos subproductes fosforilats, tots dos amb seqüència de localització nuclear.

Pel que fa a NS5b, se n'han descrit dominis amb activitat RNA polimerasa RNA dependent.^{23,24}

Regió 3' no codificant

La regió codificant del virus de l'hepatitis C s'acaba amb un codó únic de terminació en pauta. El genoma presenta a continuació una seqüència curta d'entre 27 i 54 nucleòtids, la regió 3' no codificant. Aïllats de genotip 1b tenen uns 28 nucleòtids més i acaben amb una seqüència curta de poliUs.²⁵ En canvi, els aïllats de genotip 1a tenen una cua de poliAs.²⁶ No s'han trobat, però, diferències en l'eficiència de la replicació vírica segons els dos tipus d'RNA.

1.2 Variabilitat del VHC

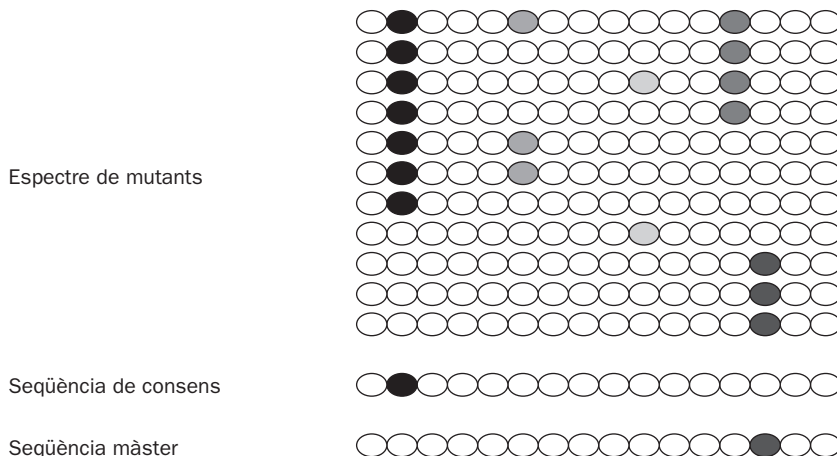
Com la majoria dels virus RNA, el virus de l'hepatitis C presenta una elevada heterogeneïtat genètica.²⁷ Les RNA polimerases RNA dependents no tenen sistemes de rectificació d'errors, de la qual cosa resulta una baixa fidelitat durant la replicació vírica. A causa de l'elevada taxa de mutacions, la curta extensió genòmica i l'elevat nombre de virus circulants, la població vírica en l'hoste infectat consisteix en una barreja complexa de genomes que difereixen entre si en un o més nucleòtids. Aquesta distribució genòmica es coneix com a quasiespècie.

D'altra banda, la conseqüència evolutiva a llarg termini d'aquesta heterogeneïtat genòmica entre aïllats és l'aparició de grups genèticament diferents o genotips. Els estudis sobre els genotips s'han centrat en la classificació, la nomenclatura i la distribució geogràfica, i també en el seu paper en el diagnòstic, la clínica i el pronòstic de la infecció.

La naturalesa en quasiespècies del virus de l'hepatitis C

La figura 2 és una representació esquemàtica de l'estructura en quasiespècies d'un virus RNA. L'estructura de la població vírica en quasiespècies implica un avantatge significatiu quant a l'adaptació, ja que la presència simultània de múltiples variants genòmiques, a més de l'elevada producció de variants noves, permet la selecció ràpida dels mutants idonis per a cada condició ambiental. La transcendència d'aquest fet és notable, sobretot pel que fa al disseny de vacunes i a l'establiment d'infecció persistent per l'aparició de mutants d'escapada als anticossos neutralitzants i als limfòcits citotòxics, respectivament, i a l'aparició de mutants resistents al tractament antivíric.^{28,29} L'anàlisi de la seqüència de diversos clons de cDNA que abasten el genoma complet ha proporcionat proves inequívokes que el VHC té una distribució en quasiespècies.³⁰ La taxa de mutació del VHC és desconeguda, ja que no es disposa d'un sistema de cultiu *in vitro* que permeti calcular-la.

Figura 2. Representació esquemàtica d'una distribució típica en quasiespècies d'una població de virus RNA



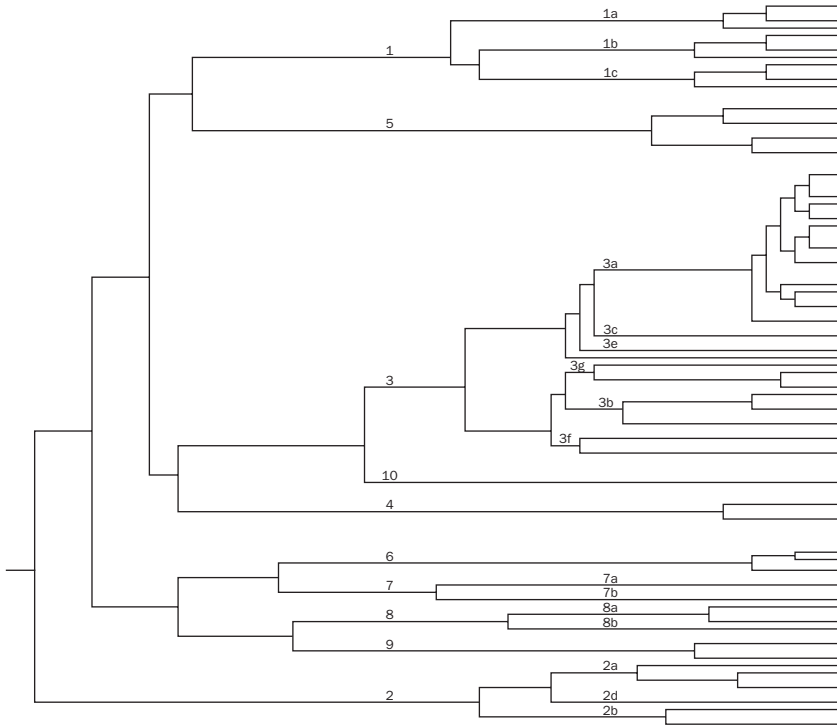
Les rodones de colors representen mutacions puntuals que es troben en la seqüència genòmica. L'espectre de mutants són les diferents molècules d'RNA que es troben en un aïllat. La seqüència de consens és la seqüència teòrica que resultaria d'assignar a cada posició del genoma el nucleòtid més representatiu en la població. La seqüència màster és la seqüència genòmica més freqüent de l'espectre de mutants

Es pot estimar, en canvi, la taxa de fixació de mutacions mitjançant l'estudi de la seqüència consens d'aïllats del mateix pacient obtinguts en diferents intervals de temps. La taxa de fixació de mutacions pel virus C se situa entre 1,44 i 1,92 per 103 bases substituïdes per lloc del genoma i per any.^{31,32} Aquesta taxa es distribueix desigualment al llarg del genoma. Les regions 5'NC, core i NS3 presenten taxes de fixació de mutacions inferiors a la mitjana, mentre que la taxa més elevada es troba en les regions E1 i E2, particularment en la regió HVR-1.

Genotips del VHC

La comparació de seqüències del genoma complet d'aïllats de diferents parts del món ha mostrat que el grau d'homologia entre aquests varia, i que es poden arribar a classificar els aïllats en grups i en subgrups, segons els canvis de nucleòtids i aminoàcids que s'hi observin (figura 3).^{27,33} D'aquesta manera s'ha introduït la classificació de genotips del VHC, terme que es correspon amb la distribució geogràfica i epidemiològica dels diferents aïllats. La nomenclatura de classificació dels genotips més acceptada és la de Chan i col·laboradors.³⁴ Cada genotip es designa per una xifra aràbi-

Figura 3. Anàlisi filogenètica de diferents aïllats del virus C classificats segons el genotip i el subtip



ga i cada subtip per una lletra minúscula, segons l'ordre de descobriment, per exemple: 1a, 1b, 2a, 3a, etc.

L'anàlisi de qualsevol regió del VHC és útil en la determinació del genotip víric, alhora que hi ha una bona concordança entre aquestes. S'han analitzat les regions E1, NS5b i core. De tota manera, la regió més utilitzada és la regió 5'NC,³³ i és la regió en què es basen la major part dels mètodes de tipatge. Pel que fa a la distribució geogràfica, el genotip 1b és el més freqüent en el nostre entorn i al sud d'Europa en general: es tracta d'aproximadament el 85% dels casos tenint en compte que aquest percentatge pot variar segons l'edat i el grup de risc. El genotip 1b també és el més freqüent a l'est d'Europa i a l'Àsia oriental. Els genotips 1a, 2, 3 i 4 presenten una àmplia distribució, mentre que els genotips 5-10 estan localitzats en determinades regions geogràfiques.^{35,36}

La presència dels diferents genotips del VHC té diverses implicacions diagnòstiques i clíniques. D'una banda, els assaigs diagnòstics han de tenir en compte la variabilitat del virus, tant en els assaigs de determinació d'anticossos com en els de determinació d'RNA víric. D'altra banda, encara que sembla que no hi ha diferències entre genotips pel que fa a la patogènia, està demostrat que els genotips 2 i 3 presenten taxes superiors de resposta mantinguda al tractament antivíric.^{27,33,37}

2. Epidemiologia

2.1 Cadena epidemiològica

Reservori

L'únic reservori del VHC és l'home, si bé experimentalment el virus també s'ha transmès al ximpanzé.^{38,39}

Font d'infecció

La font d'infecció és la sang de les persones infectades, independentment que tinguin les transaminases alterades o no. S'hi detecta l'RNA del virus al sèrum.⁴⁰

Encara que s'han detectat tant anticossos anti-VHC com presència d'RNA-VHC al calostre, no s'ha demostrat mai que s'hagi transmès la infecció per l'alletament. Per tant, ni la llet ni tampoc altres fluids corporals han de considerar-se font d'infecció.⁴¹

Mecanismes de transmissió més importants

Actualment s'admeten diferents vies de transmissió per al VHC, entre les quals cal destacar les següents:

- a) L'exposició percutània directa intensa o repetida a sang contaminada.⁴² Aquesta és la via de transmissió més eficient i explica l'elevada prevalença d'infectats (60%-90%) entre les persones usuàries de droga per via parenteral (UDVP)⁴³ i hemofíliques tractades amb factors hemàtics abans de 1990.⁴⁴

A partir de l'any 1990, en què es van introduir proves serològiques per detectar la presència d'anticossos, el risc de transmetre la infecció per transfusions de sang o derivats ha disminuït de manera molt important i actualment s'estima que aquest risc és pràcticament inexistent;^{45,46} s'han descrit casos a diversos països en què la infecció s'ha produït després d'administrar preparats d'immunoglobulines per via intravenosa els anys setanta.^{41,47-49} Actualment s'utilitzen tècniques que inactiven el VHC en aquests preparats i, a més, s'investiga la presència d'RNA-VHC abans de lliurar-los per al consum.

En les persones UDVP que comparteixen xeringues la transmissió és molt freqüent.⁵⁰ En estudis de seguiment de cohorts de persones UDVP no infectades s'ha observat que al cap de sis mesos ja s'han infectat el 50%-80% dels usuaris.

Sembla que la infecció per HIV no augmenta la prevalença d'infecció per VHC.^{50,51} En els usuaris de cocaïna per via intranasal també s'ha observat una prevalença d'infecció per VHC superior a la població general.⁵²

Encara que inicialment s'havia postulat que les responsables d'aquest fet podien ser exposicions parenterals no reconegudes, sembla que les epistaxis que es produeixen en aquestes persones i el fet de compartir objectes per inhalar la droga en podrien ser una explicació.

- b) Exposicions percutànies petites o inaparents a sang contaminada que es repeteixen en l'àmbit sanitari. Això és el que s'esdevé en les dependències d'hemodialització, en els quals la prevalença d'anti-VHC és del 10% al 30%,⁵³⁻⁵⁶ i en altres dependències hospitalàries.⁵⁷⁻⁵⁹
- c) Exposicions parenterals o permucoses inaparents que poden donar-se en les persones que conviuen amb pacients amb VHC i en aquelles que ocasionalment tenen contacte amb la seva sang per maniobres diverses, com per exemple tatuatges, pírcing i altres activitats d'atenció personal practicades per personal no sanitari com ara manicures o pedicures.⁶⁰ Probablement en molts dels casos d'hepatitis C crònica que afecten gent gran es deuen haver produït exposicions parenterals o permucoses inaparents.

Les inoculacions accidentals amb agulles que han estat en contacte amb pacients anti-VHC positius suposen un risc baix de transmissió. En estudis de seguiment de personal sanitari que ha tingut accidents d'aquest tipus han resultat infectats menys del 3% dels exposats.⁶¹⁻⁶⁵ Encara que no es disposa d'estudis de seguiment que documentin la transmissió de la infecció per esquitxada de sang a la conjuntiva, s'ha comunicat l'existència d'un cas per aquest mecanisme.^{66,67}

La informació sobre el personal sanitari infectat que transmet la infecció als seus pacients és encara molt limitada, però sembla que el risc és molt baix i que deu estar circumscrit a la pràctica de procediments invasors predisposants a exposicions hemàtiques, que es realitzen preferentment en ginecologia i obstetrícia, cirurgia cardiovascular, cirurgia abdominal, traumatologia i cirurgia de la cavitat oral.^{68,69}

Per procediments invasors predisposants a exposició s'entén els que possibiliten el contacte entre la sang del professional mèdic i el teixit o la ferida oberta d'un pacient. S'inclouen en aquesta categoria tots els procediments que es duen a terme en una cavitat oberta, una ferida o un espai amb poca visibilitat en els quals les mans o els dits del professional estan en contacte amb objectes punxants o tallants.

Transmissió sexual

La transmissió sexual del VHC és possible, però a diferència del que passa amb el VHB resulta una via poc eficient.⁷⁰

En diversos estudis realitzats en cohorts homosexuals no drogoaddictes les prevalences d'infecció han estat similars a les de la població general.⁷¹⁻⁷³

En els pacients atesos a les clíniques de malalties de transmissió sexual, la prevalença d'infecció és lleugerament superior a la de la població general, i hi ha estudis que mostren associació amb factors com el nombre de parelles sexuals, els anys d'exercici de la prostitució, les pràctiques sexuals que comporten microtraumatismes i la presència de serologia positiva per a la sífilis.⁷⁴⁻⁷⁷

En un intent d'aclarir els possibles mecanismes de transmissió sexual s'ha examinat el semen, les secrecions vaginals, les orines i les femtes de pacients amb presència d'RNA del VHC en sèrum, sense que s'hagi pogut demostrar en aquests productes la presència del genoma víric.

Respecte a la saliva, la majoria dels estudis realitzats tampoc no han demostrat la presència d'RNA del VHC. En un estudi es va observar que set de catorze mostres (50%) estudiades van ser positives a l'RNA del VHC.⁷⁸

En aquest estudi, les mostres estudiades eren de saliva sencera, mentre que en els altres s'havien estudiat mostres de saliva de les quals s'havien extret prèviament les cèl·lules. Per això es pensa que és la contaminació hemàtica la responsable de la positivitat de la saliva per l'RNA del VHC.⁷⁹

En estudis realitzats en parelles d'hemofílics infectats pel VHC no s'ha observat major prevalença anti-VHC que en la població general.⁸⁰ Tampoc no es va detectar infecció en les parelles de ximpanzé a les quals s'havia inoculat el VHC i que van ser seguides durant deu anys.⁸¹

Transmissió en persones que conviuen amb persones anti-VHC

En alguns estudis s'ha observat que és més freqüent trobar infectats entre les persones que conviuen amb persones anti-VHC positives que en els que no hi conviuen (del 0 al 4%),⁸² però és molt probable que sigui l'antecedent de compartir objectes de cura personal que puguin contenir sang (raspall de dents, màquina d'afaitar, objectes de manicura...) el factor realment relacionat amb la infecció.⁸³ En qualsevol cas, la taxa d'atac secundària en persones que conviuen que no són parella sexual és baixa (al voltant del 2%).⁸⁴

Transmissió vertical

En estudis realitzats en fills de mares anti-VHC positives, s'ha observat que entre un 5% i un 7,5% dels infants resulten infectats.^{85,86} En mares coinfectades per HIV, el risc de transmissió és superior.

El risc de transmissió perinatal del VHC depèn del títol d'RNA del VHC, de manera que només amb títols materns $\geq 10^6$ UI/mL (situació freqüent en dones infectades per l'HIV) es pot produir la transmissió al fill.⁸⁷

Casos esporàdics

Els anomenats casos esporàdics, és a dir, que no estan relacionats amb altres casos ni tenen factors de risc, representen al voltant del 40% de casos

incidents. En alguns, el malalt ha oblidat o no vol confessar l'existència d'algun factor de risc (UDVP, transfusió o d'altres) però no es pot excloure algun mecanisme no identificat.⁸⁸ En molts d'aquests casos hi ha antecedents d'injecció en la infància amb xeringues que no eren d'un sol ús,⁸⁹ i en d'altres hi ha antecedents d'haver rebut actuacions sanitàries (hospitalitzacions, odontologia) que poden haver estat responsables del contagi.⁵³

Fins al moment present no hi ha cap evidència que, com passa en alguns flavivirus, el VHC és transmetit per artròpodes.⁹⁰

Hoste susceptible

En principi, és susceptible a la infecció per VHC qualsevol persona que té contacte amb la sang d'una persona amb replicació del virus (individus RNA-VHC positius).

S'ignora si la infecció per VHC confereix una immunitat persistent enfront de noves infeccions pel mateix virus en els casos que s'han curat d'un episodi anterior.

En els ximpanzés convalsents d'infecció per VHC, l'exposició a la mateixa o a una altra soca del VHC produeix una nova infecció, la qual cosa suggereix que aquest virus no proporciona una resposta efectiva d'anticossos neutralitzants. El VHC té una regió del seu genoma anomenada hipervariable, en la qual es produeixen mutacions molt sovint (quasiespècies).

Aquesta heterogeneïtat del genoma explica que els anticossos que pot haver-hi en un individu infectat no serveixen per afrontar els nous mutants i podria explicar tant la persistència de la infecció com la possibilitat de noves infeccions.^{82,91,92}

2.2 Epidemiologia descriptiva

Prevalença de la infecció

La infecció per VHC està estesa universalment, si bé s'observen diferències segons les zones geogràfiques.⁹⁰

Les dades que s'utilitzen provenen habitualment de les anàlisis que es practiquen als donants de sang. Als països escandinaus i al Canadà la prevalença de portadors en aquest col·lectiu és del 0,2 al 0,4%; als Estats Units i als països centroeuropeus del 0,5 al 0,8%, i als països mediterranis i al Japó la prevalença d'infecció és més elevada: 1%-2%.⁹³ En un estudi fet en més de 30.000 donants a Barcelona l'any 1990, la prevalença va resultar de l'1,2%.⁹⁴ S'ha indicat que en les donacions s'autoexclouen les persones amb factors de risc per a aquesta infecció, per la qual cosa la prevalença a la població general ha de ser superior.^{39,41} En un estudi realitzat l'any 1994 en una mostra representativa de 4.551 dones embarassades de Catalunya la prevalença de la infecció va resultar de l'1%.⁹⁵

Els estudis serològics de base demogràfica reflecteixen amb més exactitud l'extensió de la infecció i la seva prevalença en els diferents grups d'edat. Els estudis efectuats a Itàlia demostren taxes de prevalença molt més altes que en altres països, i que la prevalença es dona especialment en la població de més de seixanta anys.⁹⁶⁻⁹⁸ Igualment, aquest darrer fet s'ha constatat en un estudi fet a la comunitat de la Rioja⁹⁹ (taula 1).

Taula 1. Prevalença d'anticossos anti-VHC en la població general segons diferents estudis realitzats

Grup d'edat	Stroffolini ⁹⁶	Maggi ⁹⁷	Guadagnino ⁹⁸	Sacristán ⁹⁹
< 30	0/40	5/497 (4%)	6/452 (1,3%)	2/285 (0,7%)
30-39	3/81 (3,7%)	7/486 (1,4%)	5/215 (2,3%)	5/201 (2,48%)
40-49	10/227 (4,4%)	16/624 (3%)	8/161 (5%)	4/189 (2,17%)
50-59	28/245 (11,4%)	43/432 (9,9%)	28/152 (18,4%)	4/122 (3,27%)
60-70	16/88 (18,4%)	40/250 (16%)	123/372 (33,1%)	3/96 (3,12%)
Total	57/681 (8,4%)	111/2189 (5%)	170/1352 (12,6%)	18/888 (2,02%)

La taula 2 mostra la prevalença d'anticossos anti-VHC en un estudi seroepidemiològic realitzat en la població general a Catalunya l'any 1996,¹⁰⁰ i la taula 3, els factors de risc que van resultar associats a la infecció en població de 15 anys o més en l'esmentat estudi. Com es pot veure, el fet de tenir tatuatges, haver rebut transfusions en el passat i la drogoaddicció per via parenteral van resultar els factors més associats (*odds ratio* superiors) a la presència d'anticossos anti-VHC.

Taula 2. Prevalença d'anticossos anti-VHC en una mostra de la població general. Catalunya, 1996¹⁰⁰

Grups d'edat	Homes		Dones		Total	
	%	n	%	n	%	n
5-9	0	151	0	111	0	262
10-14	0	304	0	318	0	622
15-24	0	60	0	58	0	118
25-34	2,5	120	2,1	96	2,3	216
35-44	4,8	104	0,8	118	2,7	222
45-54	1	96	1,6	126	1,4	222
55-64	3,9	103	5,8	121	4,9	224
>64	3,9	127	6,2	129	5,1	256
Total	2,2	1.065	2,7	1.077	2,5	2.142

Taula 3. Factors de risc associats a la prevalença d'infecció anti-VHC en població adulta. Catalunya, 1996¹⁰⁰

Factors de risc	Prevalença anti-VHC		OR	(IC 95%)	ORa	(IC 95%)
	%	n				
Tatuatge						
Sí	17,2	29	7,55	(2,71-21,02)	6,21	(1,85-20,85)
No	2,7	1.229	-	-	-	-
Transfusió						
Sí	13,2	76	6,24	(2,91-13,40)	5,00	(2,19-13,36)
No	2,4	1.182	-	-	-	-
Drogoaddicció parenteral						
Sí	11,3	71	4,90	(2,16-11,12)	4,91	(2,01-11,99)
No	2,5	1.187	-	-	-	-
Hospitalització						
Sí	6,1	311	3,18	(1,66-6,08)	2,29	(1,14-20,85)
No	2,0	947	-	-	-	-

OR: *Odds ratio*.

ORa: *Odds ratio* ajustada per regressió logística.

IC: Interval de confiança.

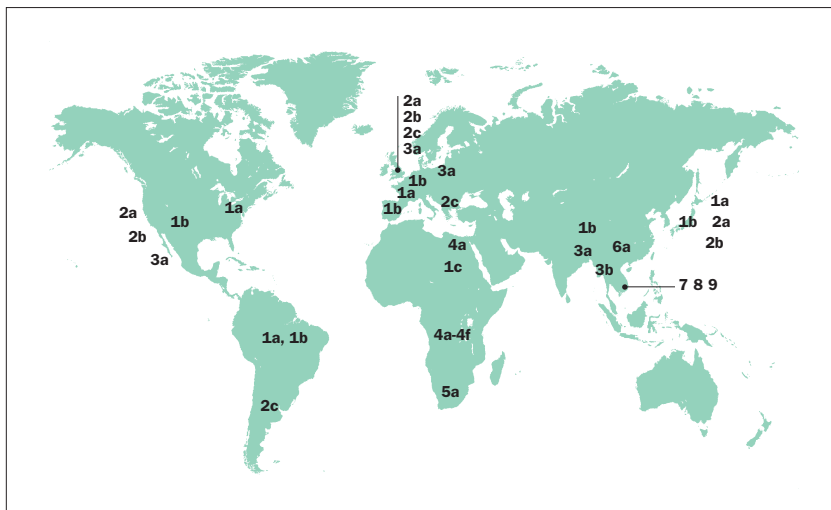
Un aspecte interessant és, així mateix, la distribució geogràfica dels genotips (variabilitat observada entre els diferents aïllaments del VHC). Com es pot veure a la figura 4, dels 30 subtipus identificats el predominant a l'àrea mediterrània és el que es presenta a la taula 2.⁹¹

Incidència de la infecció

Les dades disponibles sobre incidència (nous casos) d'hepatitis C són molt limitades, ja que com s'ha comentat no es disposa de cap marcador serològic que permeti distingir una infecció antiga d'una recent.^{93,101,102} Per tant, només en col·lectius específics que es controlin regularment (hemodialitzats, per exemple) és possible detectar casos incidents.

Parlant des d'un punt de vista de població, només els casos de positivitat a l'RNA del VHC o de detecció d'anticossos anti-VHC que presentin clínica d'hepatitis aguda, i en els quals es descarten altres etiologies com a responsables del quadre clínic, es poden assumir com a casos nous. Això fa que els registres d'incidència d'infecció per VHC, en general, subestimïn la incidència real de la malaltia. Un altre problema afegit és que atesa la manca de proves específiques d'infecció aguda, l'hepatitis C s'acostuma a declarar com a hepatitis no A no B, conjuntament amb altres hepatitis víriques agudes.

Figura 4. Distribució universal dels genotips del VHC



Font: Forns Bernhardt X, Sánchez Tapias JM. Hepatitis crònica. *Medicine* 1996; 7: 356-364.

Conducta epidèmica

Els brots d'hepatitis C són limitats, ja que la principal via de transmissió és l'hemàtica. Se n'han descrit en pacients hemodialitzats, en UDVP i en pacients sotmesos a procediments invasors.^{64,69,103-107,108}

Parlant des d'un punt de vista comunitari, s'han descrit agrupacions (clústers) d'infectats a Egipte i a Japó, sense que aquests casos presentin cap dels factors de risc clàssicament reconeguts.^{109,110} S'ha considerat que la causa podia estar en els tractaments mèdics tradicionals i no tradicionals en els quals es compartís material contaminat.¹⁰²

Factors temporals

Les dades disponibles fins ara no mostren que la infecció es presenti en cicles estacionals ni multianuals.

Edat

L'hepatitis C aguda pot presentar-se a qualsevol edat. Tanmateix, hi ha més casos entre adults joves. L'edat d'infecció s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic de la malaltia en el sentit que a més edat pitjor és el pronòstic. La distribució segons l'edat dels casos d'hepatitis C reflecteix tant les variacions de l'expressió clínica de la malaltia en les diferents etapes de la vida, com la distribució dels factors de risc segons l'edat.

Sexe

La major prevalença d'infectats per VHC en els homes s'atribueix al fet que els factors de risc per a aquesta infecció es troben més sovint en homes que en dones.

Raça

L'hepatitis C es presenta en totes les races. Als Estats Units, on conviuen diferents races, la incidència de la malaltia és superior en les persones de raça no blanca que en les de raça blanca; la qual cosa s'atribueix a la diferent distribució de les conductes de risc per a la malaltia i no a susceptibilitats racials.¹⁰²

Ocupació

En estudis realitzats entre personal sanitari que havia tingut exposicions percutànies a sang de pacients amb VHC, la seroconversió se situa entre l'1% i el 3%.

La prevalença d'infecció per VHC entre el personal sanitari acostuma a ser semblant o lleugerament superior a la de la població general.⁶⁸

S'ha assenyalat que els sanitaris amb més risc d'infecció són els dentistes i els que tenen antecedents d'inoculació accidental.^{65,111}

Condició socioeconòmica

Els casos d'hepatitis C sense factor de risc identificat són més sovint de condició socioeconòmica baixa, sense que fins al moment es pugi donar una interpretació raonable d'aquest fet.¹¹² És probable que atès que l'interval que acostuma a transcórrer entre l'exposició al VHC i la detecció de la infecció és molt llarg, els pacients no reconeguin factors de risc que són més freqüents en les persones amb condicions socioeconòmiques més baixes, com ara empresonament, malalties de transmissió sexual, contactes sexuals amb persones infectades o drogoaddicció per via parenteral.

Altres condicions

Les persones que han rebut transfusió de sang tenen un risc elevat d'estar infectades per VHC. Aquest risc era superior si la sang procedia de donants remunerats que si era de donants voluntaris.^{38,53}

Abans que s'introduís la detecció de VHC en els donants, el 10% dels receptors de sang als EUA i el 15% a Espanya desenvolupaven una hepatitis aguda sovint anictèrica.^{112,113}

Després que s'introduís la detecció d'anticossos anti-VHC amb ELISA de primera generació, el risc d'hepatitis C posttransfusional es va reduir a menys d'un 1%. Actualment s'ha eliminat pràcticament del tot.¹¹⁴

Els receptors de concentrats amb factors de coagulació tenen una prevalença molt elevada d'infecció per VHC (superior al 90%), que només està

superada per la dels UDVP. També els receptors d'òrgans procedents de donants infectats tenen un risc molt elevat d'adquirir el VHC.¹¹⁵

2.3 Epidemiologia de les hepatitis C a Catalunya, Espanya i altres països

A Catalunya es disposa de dades globals d'incidència d'hepatitis víriques des de l'any 1982 gràcies a la declaració que fan els metges pel sistema de notificació de les malalties de declaració obligatòria (MDO). L'any 1990, la rúbrica "Hepatitis víriques" es va desglossar en tres de noves: "Hepatitis A", "Hepatitis B" i "Altres hepatitis víriques" (que exclou la A i la B). Sota aquesta darrera es declaren, doncs, la resta d'hepatitis víriques l'etiologia de les quals no sigui el virus de l'hepatitis A ni el virus de l'hepatitis B. Per tant, els casos d'hepatitis C que es notifiquen queden inclosos sota aquest títol juntament amb altres possibles etiologies víriques.¹¹⁶

Tanmateix, la majoria de les notificacions incloses en aquesta rúbrica són hepatitis C, i per tant es pot considerar que l'explotació d'aquesta és un reflex aproximatiu a la realitat de les hepatitis C a casa nostra.

Un altre problema afegit pel que fa al coneixement de la incidència real d'hepatitis C a Catalunya, com s'ha comentat anteriorment, és que no hi ha cap marcador de laboratori capaç de distingir una infecció antiga d'una de recent i que per tant es poden barrejar dades de prevalença amb dades d'incidència.

D'altra banda, encara que en el document *Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria* s'indica que com a casos d'hepatitis C s'han de declarar els que tinguin positivitat anti-VHC i presentin clínica d'hepatitis aguda (casos incidents), hi ha l'inconvenient que una gran proporció d'aquestes malalties cursen sense manifestacions clíniques i, per tant, es produeix una infradetecció del problema.

L'anàlisi de la tendència de la notificació a la rúbrica "Altres hepatitis víriques" a Catalunya mostra una disminució de la incidència al llarg dels anys,¹¹⁷⁻¹²¹ i ha passat d'una taxa per 100.000 habitants de 2,8 l'any 1992 (178 casos declarats) a una de 0,7 per 100.000 habitants l'any 2001 (amb una notificació de 41 casos) (figura 5). Aquesta disminució està relacionada molt probablement amb la pràctica desaparició de les hepatitis post-transfusionals.^{122,123}

Les dades d'incidència d'hepatitis C en diferents països desenvolupats presenta certes variacions. A l'Estat espanyol és difícil disposar de dades de certa qualitat d'incidència d'aquesta malaltia fins a l'any 1997, ja que amb anterioritat a aquesta data es declaraven conjuntament totes les etiologies víriques causants d'hepatitis. La taxa per 100.000 habitants corresponent

a "Altres hepatitis víriques" durant 1997 ha estat de 6,8,121 i des de llavors ha anat disminuint fins arribar a 3,1 l'any 2001.¹²⁴⁻¹²⁶

A Suïssa les taxes d'incidència d'hepatitis C aguda són molt properes a les de Catalunya: 0,8 per 100.000 l'any 1999, 1,3 l'any 2000 i 1,4 l'any 2001.¹²⁷

La figura 6 mostra la morbiditat declarada d'hepatitis C a Canadà i als Estats Units. A Canadà, es disposa d'una rúbrica específica per declarar les hepatitis C des de l'any 1991. Al llarg dels anys la tendència de la malaltia ha estat d'augment, ja que ha passat de 8,7/100.000 habitants l'any 1992 a 63,6/100.000 habitants l'any 1999, principalment per un augment en la capacitat de detecció d'infeccions adquirides prèviament i per un augment de la cobertura del sistema de notificació d'aquesta malaltia.¹²⁸

Contràriament, als Estats Units la taxa per 100.000 habitants d'hepatitis C ha passat de 2,2 per 100.000 l'any 1992 a 1,2 per 100.000 l'any 1999.¹²⁹ La gran diferència entre els Estats Units i Canadà s'explica perquè als Estats Units només s'admet la declaració de casos aguts de malaltia, mentre que a Canadà s'admeten tots els nous diagnòstics d'infecció per VHC, independentment que es tracti d'una infecció nova o vella.^{130,131}

A Catalunya la malaltia s'ha presentat més sovint en el sexe masculí, amb una raó home/dona d'1,60, fet que coincideix amb el que es dona en altres països.

La distribució per grups d'edat dels casos notificats a Catalunya ha presentat les taxes més elevades en el grup d'edat dels adults joves (amb una taxa per 100.000 habitants de 23,2 en el grup de 20 a 29 anys i de 20,5/100.000 habitants en el grup de 30 a 39) (figura 7).

Pel que fa a la distribució temporal de la malaltia, no s'ha observat el component estacional o predomini de la malaltia en determinades setmanes de l'any (figura 8).

Els factors de risc presumiblement implicats en l'aparició de la malaltia no s'han arribat a conèixer en una proporció elevada dels casos (48%). En aquells en què s'han pogut conèixer, la distribució ha estat la següent: un 24% ha presentat antecedents d'intervenció quirúrgica (exclosa la cirurgia maxil·lofacial), un 22% dels casos ha presentat antecedent de drogoaddicció, el 17% té antecedents de diàlisi, un 9% ha tingut antecedents de transfusió i un 6% té antecedents d'intervenció dental o cirurgia maxil·lofacial. Altres exposicions de risc s'han presentat amb menor freqüència (figura 9).

Figura 5. Morbiditat declarada com a "Altres hepatitis víriques". Catalunya, 1992-2001, i Espanya, 1997-2001

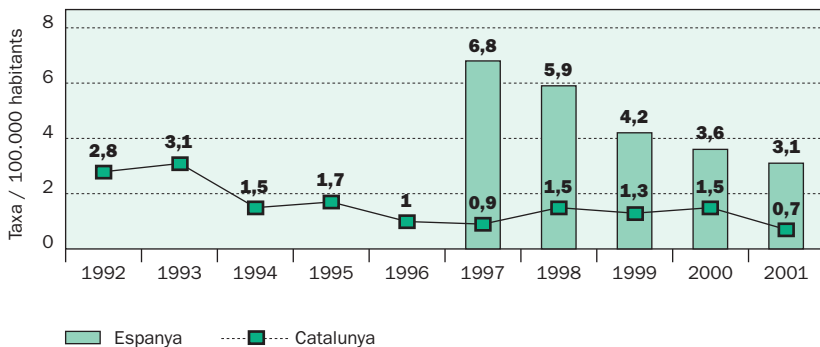


Figura 6. Morbiditat declarada d'hepatitis C. Estats Units i Canadà, 1992-1999

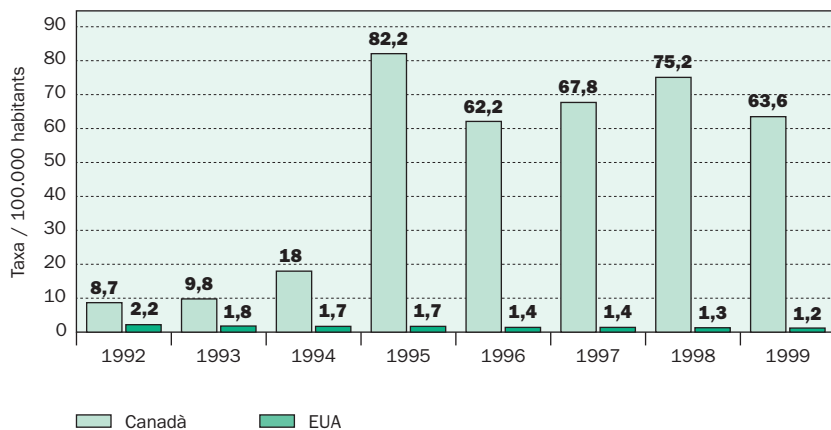


Figura 7. Altres hepatitis víriques segons grups d'edat. Catalunya, 1992-2001

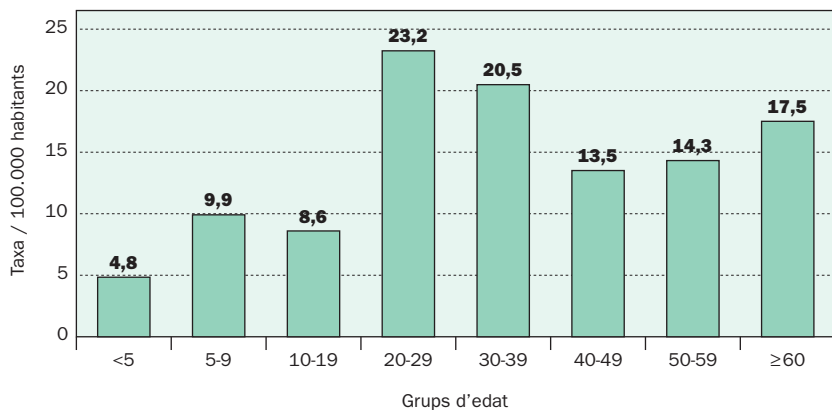
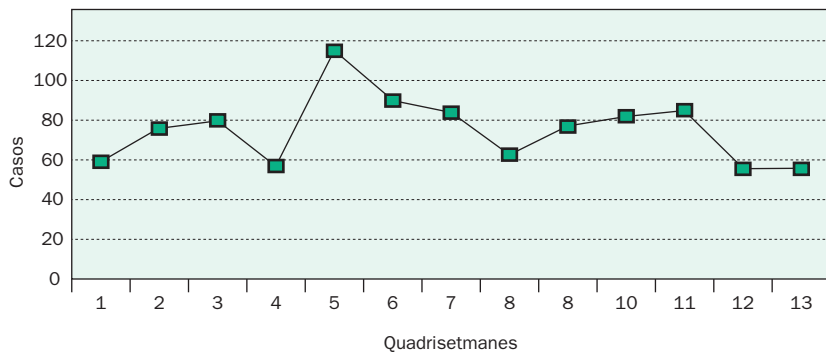
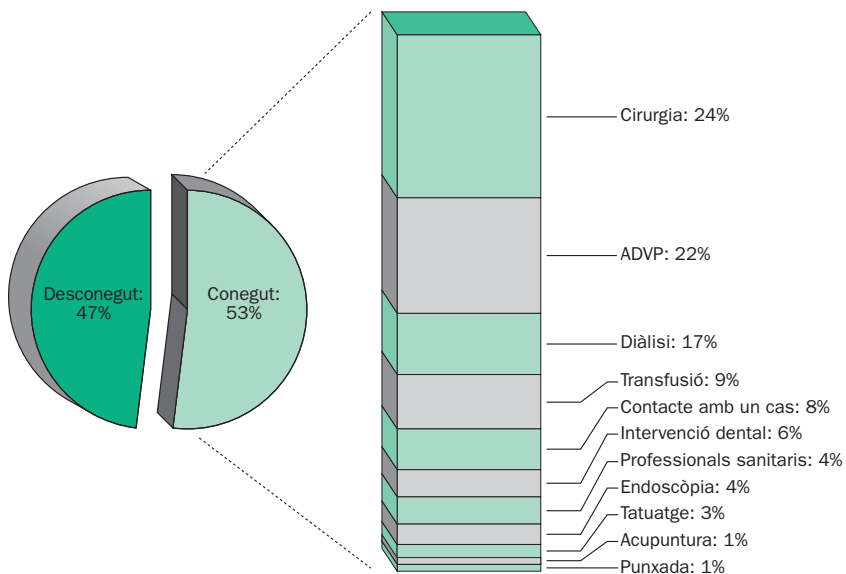


Figura 8. Altres hepatitis víriques segons la distribució estacional. Catalunya, 1992-2001



**Figura 9. Altres hepatitis víriques segons el possible antecedent de risc.
Catalunya, 1992-2001**



ADVP: Administració de drogues per via parenteral.

3. Història natural i formes clinicopatològiques

3.1 Història natural de la malaltia

La infecció pel virus de l'hepatitis C es pot observar clínicament com una hepatitis aguda o, molt més sovint, per les seves seqüeles cròniques. El potencial evolutiu és variable i depèn de factors individuals propis de l'hoste i de l'agent infectant, no sempre ben coneguts.

L'hepatitis aguda es caracteritza per un període d'incubació que sol oscil·lar entre sis i vuit setmanes, amb un rang que va de dues setmanes fins a sis mesos. En la majoria dels casos és asimptomàtica, tal com es pot deduir dels estudis prospectius d'hepatitis posttransfusional i del fet que els pacients amb infecció crònica només excepcionalment han patit un episodi agut clínicament rellevant.^{69,91,94,132,133}

L'hepatitis crònica es produeix en el termini de molts anys (dècades). Molts pacients no tenen cap mena de símptoma en el moment del diagnòstic, fins i tot aquells en què la biòpsia demostra la presència d'una cirrosi ja establerta. Actualment, gran part dels casos es descobreixen quan es troba un anti-VHC positiu en el moment de fer una donació de sang i/o quan en un examen de laboratori es descobreix una elevació de les transaminases. Sovint s'efectua el diagnòstic com a conseqüència de patir astènia o molèsties en l'hipocondri dret; aquestes queixes, però, s'observen a vegades després que el pacient coneix el diagnòstic i reflecteixen la situació d'angoixa generada pel fet de saber-ho. S'han descrit episodis aguts en forma d'icterícia i amb la resta dels signes i símptomes propis del fracàs hepàtic en individus que se sobreinfecten pel virus de l'hepatitis A,¹³⁴ per la qual cosa és recomanable la vacunació sistemàtica davant d'aquest agent, de la mateixa manera que davant del virus de l'hepatitis B en tots els malalts amb infecció crònica pel virus C. Excepcionalment són les manifestacions sistèmiques pròpies de la infecció, sobretot les causades per la presència de crioglobulinèmia en forma de púrpura vasculítica i/o nefropatia, les que condueixen al diagnòstic. Sovint el diagnòstic s'estableix en fase de cirrosi, quan apareixen els signes de descompensació (ascites, hemorràgia, encefalopatia) o es desenvolupa un hepatocarcinoma. Aquestes manifestacions generalment es presenten un cop transcorregudes dues o més dècades d'infecció.

3.2 Manifestacions clíniques

3.2.1 Infecció aguda

La infecció pel VHC ocasiona més sovint una hepatitis subclínica (70-80% dels casos) que no pas una forma anictèrica, però amb símptomes d'he-

patitis (10-15%) o icterica (10-15%).¹³⁵ La presentació en forma d'hepatitis fulminant és excepcional en els països occidentals malgrat que se n'han documentat alguns casos aïllats.¹³⁶ S'ignora el perquè de la poca expressivitat clínica de les hepatitis agudes C i de l'excepcionalitat amb què causa necrosis hepàtiques massives, a diferència del que s'esdevé amb les hepatitis causades pel virus de l'hepatitis A o B. Una altra diferència amb les hepatitis A i B és la gran tendència de l'hepatitis aguda C a progressar a la cronicitat a causa de la incapacitat de l'organisme d'eliminar el virus. Després d'una hepatitis C, tant icterica com asimptomàtica, en el 80% dels casos les transaminases no es normalitzen al cap d'algunes setmanes de l'inici ni desapareix el virus de la sang, cosa que permet establir el diagnòstic d'hepatitis crònica. El 20% restant normalitza les transaminases, però només en la meitat d'aquests casos desapareix la virèmia i es pot considerar que s'ha curat la infecció. En el 10% restant persisteix la virèmia malgrat la normalitat de les transaminases.¹³⁷ Alguns d'aquests casos es poden considerar portadors sans del virus, però d'altres presenten lesions histològiques d'hepatitis crònica tot i tenir les transaminases normals. Només la biòpsia hepàtica permet diferenciar aquestes dues situacions.

Alguns factors semblen afavorir la persistència de la infecció després d'una hepatitis aguda, com el sexe, l'edat en què s'ha adquirit l'hepatitis, el genotip 1b i el volum de l'inòcul.^{133,135} Hi ha més possibilitats de curació en les dones joves que han rebut inòculs petits.

La gran tendència a la cronicitat de l'hepatitis C s'atribueix a la gran mutagenicitat del VHC, que determina que es produeixin canvis constants en els nucleòtids del genoma del virus circulant amb la formació de virus semblants però diferents (quasiespècies), cosa que els permet escapar dels mecanismes immunològics de l'hoste encarregats de l'eliminació dels virus invasors.

3.2.2 Hepatitis crònica

La infecció crònica per VHC pot cursar de manera totalment asimptomàtica o associar-se a símptomes inespecífics com astènia o malestar a l'hipocondri dret. Un curs indolent i silenciós pot durar molts anys fins que l'hepatitis crònica hagi progressat a cirrosi hepàtica, fase en la qual poden aparèixer manifestacions de descompensació, com icterícia, ascites o hemorràgia digestiva per ruptura de varices esofàgiques.

En el període d'hepatitis crònica l'alteració analítica més constant és l'elevació de les transaminases, que sovint presenta un curs fluctuant amb augments fins a valors superiors a sis o vuit vegades el límit alt de la normalitat i regressions fins a valors pròxims a la normalitat. Altres malalts presenten un curs més estable. Tot i que no hi ha una correlació bona entre

els nivells sèrics de transaminases i la importància de la lesió hepàtica, els malalts amb transaminases persistentment molt altes i els que presenten pics intermitents d'elevació enzimàtica tenen més risc de progressar a cirrosi que els que tenen unes transaminases persistentment baixes.

Altres factors associats a una progressió més ràpida de l'hepatitis crònica són el consum regular d'alcohol, fins i tot en quantitats moderades, la coinfecció amb altres virus, com el VHB o el virus de la immunodeficiència humana i l'adquisició de la infecció per via transfusional (inòcul més gran) en edats superiors als 50 anys.

3.3 Manifestacions extrahepàtiques

L'hepatitis C crònica s'associa sovint a diverses manifestacions extrahepàtiques, la majoria de les quals són de base immunològica com crioglobulinèmia mixta (CM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP), nefropatia membranosa i sialoadenitis limfocítica¹³⁸ (taula 4). Tant les CM com les GMP es caracteritzen per manifestar-se com a vasculitis de vasos petits. La presència de crioglobulines es detecta entre un terç i la meitat dels malalts amb hepatitis C crònica, però en una proporció molt menor es presenta el quadre complet de la CM en forma de púrpura a les extremitats inferiors i artràlgies. En alguns d'aquests casos s'associen proteïnúria, augments de la creatinina sèrica i hipertensió arterial a causa d'una GMP.

En pocs casos la lesió renal progressa a insuficiència renal i exigeix hemodiàlisi.

En alguns malalts, la CM o la GMP són la primera manifestació d'una infecció pel VHC que havia passat desapercibuda.

Taula 4. Manifestacions extrahepàtiques de la infecció crònica pel virus de l'hepatitis C

Freqüents
Crioglobulinèmia mixta essencial
Glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa
Liquen pla
Infreqüents i de relació incerta amb el virus
Trombopènia
Sialoadenitis limfocitària
Vasculitis tipus periarteritis nodosa
Limfoma no hodgkinià
Porfíria cutània tardana

La sialoadenitis limfocítica, que és una malaltia de presentació similar a la malaltia de Sjögren, i el líquen pla també s'han descrit en malalts amb hepatitis C amb una freqüència superior a l'esperada, per la qual cosa s'ha establert una relació causal amb el VHC.¹³⁸

La porfíria cutània tardana també s'associa sovint amb el VHC (del 60% al 70% dels casos a Espanya i França, i menys sovint a Anglaterra i Alemanya), i es considera que el virus actua com un possible factor desencadenant i és el responsable de l'hepatopatia porfírica.¹³⁹

Alguns malalts amb CM de llarga evolució acaben desenvolupant un limfoma no hodgkinià de cèl·lules B, atribuït a l'expansió clonal d'una població de limfòcits.

3.4 Diagnòstic clínic

En els malalts que desenvolupen una hepatitis crònica com a seqüela d'una hepatitis aguda C, el diagnòstic s'estableix clínicament per la persistència d'un augment de les transaminases sèriques al cap d'alguns mesos de l'episodi agut.

No obstant això, la majoria de malalts amb una hepatitis C es diagnostiquen en la fase crònica i només en el 10% dels casos el malalt recorda un episodi anterior, en general anys abans, d'hepatitis aguda. En la majoria dels casos, el diagnòstic es fa d'una manera fortuïta, quan es descobreix una elevació de les transaminases en una anàlisi feta durant una revisió mèdica indicada per raons diverses, com revisió periòdica, examen de salut, exploració d'una altra malaltia, o quan es descobreix la positivitat de l'anti-VHC en una donació de sang. Altres malalts van al metge per manifestacions de la malaltia hepàtica com astènia i dolors a l'hipocondri dret, alguna complicació de la cirrosi hepàtica o per alguna de les manifestacions extrahepàtiques del VHC que s'han esmentat a la secció anterior.

L'augment de les transaminases és una alteració inespecífica d'hepatopatia que només es pot relacionar amb una infecció per VHC si s'associa a la positivitat de l'anti-VHC.

La biòpsia hepàtica és un procediment útil per determinar, en els casos d'infecció crònica, el grau d'activitat necroinflamatòria i l'estadi de la malaltia determinat per l'extensió de la fibrosi. Els termes clàssics d'hepatitis crònica persistent i hepatitis crònica activa s'han abandonat en favor d'una nomenclatura que té en compte l'etiologia, el grau i l'estadi.¹⁴⁰

La biòpsia hepàtica és útil per determinar el pronòstic de la malaltia i per indicar un tractament amb fàrmacs antivírics. Quan hi ha una fibrosi extensa (estadi 2 o 3) s'ha de témer una progressió relativament ràpida a cirrosi i menor probabilitat de resposta al tractament amb interferó. Contrària-

ment, l'absència de fibrosi (estadi 0) i un grau lleu d'activitat necroinflamatòria suggereixen bon pronòstic i poden justificar no iniciar un tractament amb fàrmacs antivírics.

3.5 Pronòstic

En la fase d'hepatitis aguda el pronòstic *quo ad vitam* és bo, ja que només molt excepcionalment la malaltia progressa cap a insuficiència hepàtica aguda. Però no es pot emetre un pronòstic favorable ja que la malaltia té moltes probabilitats de no resoldre's i de progressar cap a una hepatitis crònica si no s'instaura un tractament amb interferó (figura 10). Aquest pot reduir, però no eliminar, el risc de cronificació.

En la fase d'hepatitis crònica el pronòstic és reservat perquè una proporció relativament alta de malalts (20%-40%) progressen cap a una cirrosi hepàtica i una quarta part d'aquests cap a carcinoma hepatocel·lular.¹⁴¹⁻¹⁴⁵

La progressió cap a cirrosi hepàtica es produeix en un temps força prolongat (10-20 anys), però en alguns malalts, com en els coinfectats per l'HIV, els que s'han infectat de grans, els trasplantats de fetge o ronyó i els consumidors d'alcohol, la progressió pot fer-se més ràpidament.^{146,147} Tanmateix, hi ha grans varietats individuals que fan difícil establir un pronòstic sobre l'evolució de la malaltia en cada pacient.¹⁴⁸

L'evolució cap a cirrosi és subclínica i pot no mostrar-se fins a l'aparició de complicacions de la cirrosi. Pot sospitar-se abans quan es comprova que el quocient AST/ALT (aspartatoaminotransferasa/alaninoaminotransferasa) es fa superior a la unitat, fet que no s'observa en les hepatitis cròniques o quan la xifra de plaquetes es redueix a causa de l'hiperesplenisme.

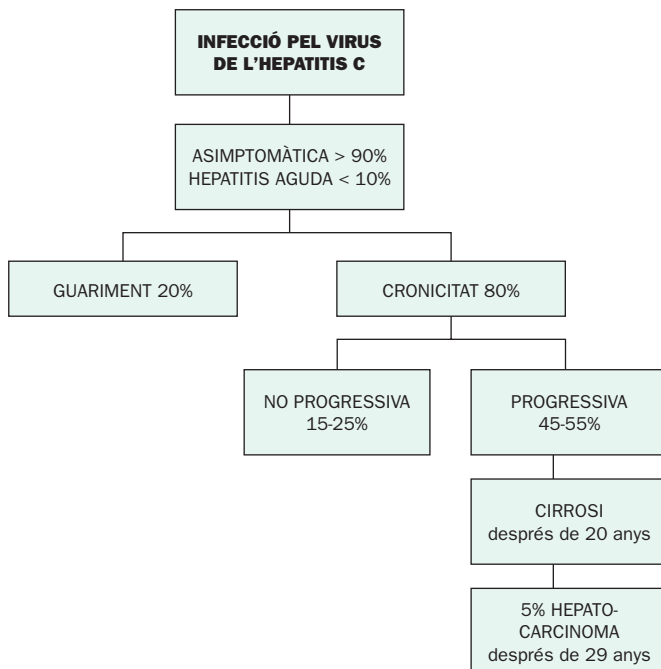
L'establiment d'una cirrosi hepàtica comporta el risc d'aparició d'un carcinoma hepatocel·lular.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Això s'esdevé en aproximadament el 20% dels casos; per tant és convenient efectuar periòdicament (un cop cada 6 o 12 mesos) una ecografia abdominal per detectar lesions focals incipients que permetin aplicar a temps tractaments radicals, com la resecció quirúrgica, el trasplantament hepàtic o la injecció percutània d'alcohol dins del nòdul tumoral. La incidència anual d'aparició de carcinoma hepatocel·lular va de l'1% al 4% dels malalts cirròtics.

S'ha discutit si els malalts infectats pel genotip 1b del VHC tenen més risc de progressió a carcinoma hepatocel·lular, sense resultats coincidents entre els diferents estudis.

La cirrosi hepàtica pel VHC representa la primera indicació de trasplantament hepàtic en la majoria de centres on s'efectua aquest tractament. El risc de recurrència de la infecció en l'empelt és de gairebé el 100%, la qual cosa provoca una hepatitis en el receptor. El pronòstic a un, tres i cinc anys

dels malalts trasplantats amb reinfecció pel VHC no difereix del que presenten els malalts trasplantats per altres indicacions, però és probable que amb un seguiment més llarg l'expectativa de vida dels malalts trasplantats amb VHC s'escurci com a conseqüència de l'aparició de complicacions hepàtiques greus.

Figura 10. Evolució de la infecció pel virus de l'hepatitis C



4. Diagnòstic de laboratori

Actualment, per al diagnòstic de l'hepatitis C es disposa de dos tipus de proves de laboratori: determinacions serològiques per a la detecció d'anticossos antivirals de l'hepatitis C (anti-VHC), i determinacions per a la identificació del virus, mitjançant assaigs moleculars per a la detecció, quantificació i caracterització de l'RNA del genoma víric o per a la determinació de proteïnes estructurals del virus (detecció d'antigen).^{152,153} La detecció d'anticossos anti-VHC indica contacte previ amb el virus i la detecció del virus és indicativa d'infecció activa.

4.1 Determinacions serològiques

Per detectar anticossos anti-VHC hi ha proves considerades de cribatge i proves accessòries o de confirmació.

Proves de cribatge

Les tècniques de cribatge utilitzades habitualment són les d'enzimoinmunoassaig (EIA), proves de tècnica senzilla, de baixa variabilitat i fàcilment automatitzables. Les tècniques anomenades d'EIA de tercera generació permeten detectar anticossos enfront d'antígens del core (C22), i de regions no estructurals 3 (C33), 4 (C-100) i 5 (NSS) del VHC.

La sensibilitat d'aquestes tècniques és de més d'un 99%. L'especificitat és d'un 99% en els grups d'alta prevalença, però inferior en els grups de prevalença baixa.

L'experiència clínica indica que l'EIA anti-VHC és positiu en més del 99% d'individus immunocompetents amb RNA del VHC detectable. Aquesta tècnica pot donar resultats negatius en pacients d'hemodiàlisi o amb immunodeficiències.^{152,153}

Les tècniques actuals d'EIA detecten, en les hepatitis posttransfusionals, la seroconversió entre set i vuit setmanes després de la infecció.¹⁵⁴

Proves de confirmació

Són proves immunoenzimàtiques en forma d'immunoblot (IB) amb els mateixos antígens d'EIA de cribatge adsorbits sobre tires de nitrocel·lulosa.

Les proves d'IB es consideren positives quan hi ha reacció davant de dos o més antígens, indeterminades quan la reacció és en un sol antigen i negatives quan no hi ha cap reacció.

Les proves d'IB han estat utilitzades en el passat com a prova confirmatòria d'una reactivitat anti-VHC obtinguda per EIA. Actualment, atesa la fiabilitat de les proves d'EIA disponibles, el seu ús queda limitat a grups de baix

risc, en els quals el valor predictiu positiu de l'EIA és significativament més baix que en el diagnòstic clínic.¹⁵²

La positivitat de les proves serològiques no és per si sola indicadora d'infecció activa, ja que en individus curats els anticossos poden persistir durant un temps variable, generalment anys.

4.2 Detecció del virus

Per a la detecció del virus es disposa d'assaigs moleculars que permeten la detecció, quantificació i caracterització del genoma víric, i d'assaigs per a la determinació de proteïnes víriques (detecció d'antigen).

Assaigs moleculars

Aquestes proves permeten detectar l'RNA del VHC, i evidenciar una infecció activa. Els assaigs moleculars poden ser qualitius, és a dir, que determinen la presència o l'absència d'RNA, i quantitius, o sigui, que mesuren la quantitat d'RNA (càrrega vírica) i de tipificació del genoma.

a) Assaigs qualitius

Permeten determinar la presència d'RNA del virus en plasma o sèrum. La tècnica més utilitzada és la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) de transcripció inversa, que detecta fins a menys de 50 UI/mL (aproximadament 100 còpies/mL). Una altra tècnica disponible és la d'amplificació mitjançant transcripció (TMA), amb un límit de detecció de 5-10 UI/mL. Ambdues tècniques presenten una especificitat superior al 98%. L'RNA víric es detecta per aquestes tècniques entre una i dues setmanes després de la infecció, molt abans de l'elevació de l'ALT (alaninoaminotransferasa) i de l'aparició de la seroconversió.^{153,155}

Una determinació negativa no descarta la infecció, ja que la virèmia pot ser intermitent.

b) Assaigs quantitius

Permeten detectar la càrrega vírica, indicativa de la replicació vírica i de la capacitat del receptor d'eliminar el virus. El nivell absolut d'RNA víric presenta una escassa correlació amb la gravetat i la progressió de la malaltia, però la seva determinació està indicada en l'establiment d'un tractament i en el seu seguiment. Les tècniques utilitzades són les de PCR quantitativa i les de DNA ramificat (bdNA, *branched DNA*).¹⁵⁵ La disponibilitat d'un patró d'RNA de VHC establert per l'Organització Mundial de la Salut permet normalitzar en UI els títols de virus, obtinguts amb les diferents tècniques i reactius existents.¹⁵⁶

c) Tipificació genòmica

La determinació del genotip o del subtip no contribueix al diagnòstic, però pot aportar informació epidemiològica important i també ser d'interès en la planificació d'un tractament, ja que el genotip és un predictor independent de la resposta. Les tècniques utilitzades en la genotipificació del VHC són l'anàlisi seqüencial directa, l'anàlisi del polimorfisme de la longitud del fragment de restricció i l'anàlisi d'hibridació reversa per *dot blot*.^{152,155}

Detecció i quantificació de l'antigen del core (HCcAg)

L'antigen total del core del VHC pot ser determinat per tècniques d'EIA en sèrum o plasma. En la preseroconversió, l'antigen del core es detecta un o dos dies més tard que l'RNA víric, i en el curs de la infecció els títols d'antigen presenten una bona correlació amb els nivells d'RNA. S'ha estimat que 1 pg/mL d'antigen correspon aproximadament a 8.000 UI/mL d'RNA de VHC. La detecció i quantificació de l'HCcAg pot ser una tècnica alternativa d'interès per al diagnòstic i seguiment de les infeccions per VHC.^{157,158}

4.3 Aplicacions diagnòstiques^{152,159}

a) Pacients amb hepatitis aguda per VHC

En un 70%-80% de pacients es detecten anticossos per EIA en el moment de l'aparició del quadre clínic. Després de dotze setmanes s'observen en més del 90%. Les determinacions d'RNA per permeten obtenir un diagnòstic precoç i establir un tractament en els casos de seroconversió tardana.

b) Pacients amb hepatopatia crònica, EIA+

La majoria (més del 95%) presenten una infecció activa per VHC. En principi, la presència d'anticossos anti-VHC permet ja establir el diagnòstic, que es pot confirmar amb la determinació qualitativa d'RNA. La determinació quantitativa pot ser convenient si es considera l'aplicació d'un tractament.

c) Donants de sang i individus amb nivells normals de transaminases, EIA+

En aquests casos és necessari confirmar sempre els EIA+ per IB o directament amb la recerca d'RNA víric. La presència d'RNA és indicativa d'infecció crònica. Si l'RNA no és identificable en almenys dues determinacions amb un interval de sis mesos, és difícil distingir si es tracta de pacients portadors d'anticossos postinfecció curada, o bé d'una falsa positivitat.

d) Pacients immunocompromesos

Els pacients immunocompromesos, com hemodialitzats o sotmesos a tractaments immunosupressors, poden presentar una resposta no detectable

per EIA. En conseqüència, en aquest tipus de pacients, en cas de sospita clínica d'infecció per VHC i que siguin EIA-, és convenient realitzar sempre la determinació d'RNA.

e) Transmissió vertical

El diagnòstic d'infecció per VHC en nadons fills de mares portadores del virus es basa en la detecció de l'RNA. La presència d'anticossos no és significativa, ja que aquests són transmesos passivament i poden persistir fins a més d'un any després del naixement. Si es produeix la transmissió, l'RNA víric es pot detectar ja pocs dies després del part.

f) Inoculació accidental

En casos d'inoculació accidental amb material de risc està indicada la determinació de l'RNA víric. En cas d'infecció, l'RNA pot ser ja detectable una o dues setmanes després de l'exposició.

5. Tractament

El tractament de l'hepatitis crònica C està indicat als pacients amb transaminases elevades, presència en el sèrum d'anticossos anti-VHC i de l'RNA del VHC i lesions d'hepatitis crònica en la biòpsia hepàtica. Són els pacients que tenen més risc de desenvolupar una malaltia hepàtica progressiva i evolucionar a una cirrosi hepàtica.¹⁶⁰ A Catalunya, amb la finalitat d'obtenir la màxima eficiència en la utilització dels medicaments en l'hepatitis crònica i evitar-ne l'ús indiscriminat, el Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques avalua la indicació del tractament. Els impresos per sol·licitar tractament de l'hepatitis C i per notificar el final del tractament es mostren als annexos 1 i 2.

5.1 Tractament estàndard

El tractament actual de l'hepatitis crònica C és la combinació d'interferó pegilat i ribavirina.¹⁶⁰⁻¹⁶² L'interferó pegilat es un compost obtingut de la unió d'una substància inerta, el polietilenglicol a l'interferó, la qual cosa dóna lloc a una molècula de més pes molecular que es caracteritza per tenir una vida mitjana més prolongada i permet la seva administració un cop per setmana. Hi ha dues formes d'interferó pegilat, el peginterferó alfa2b i el peginterferó alfa2a, que es dosifiquen de forma diferent: l'alfa2b s'administra segons el pes corporal (dosis recomanada de 1,5 mcg/kg de pes per setmana), i l'interferó pegilat alfa 2a es dóna en una dosi fixa, de 180 mcg per setmana. La ribavirina s'administra per via oral segons el pes corporal (1.000 mg per a individus amb un pes menor que 75 kg, i 1.200 mg per a individus que pesen 75 kg o més. La duració del tractament depèn del genotip viral, 48 setmanes per als pacients infectats pel genotip 1, i 24 setmanes per a infectats pel genotip 2-3. Els pacients infectats per altres genotips (4, 5, 6 o no tipificables) es recomana tractar-los durant 48 setmanes com si estiguessin infectats pel genotip 1.¹⁶⁰⁻¹⁶²

Els criteris de tractament i els criteris d'exclusió es mostren a la taula 5. En pacients *naïve* ('prèviament no tractats'), el tractament combinat (taula 6) amb interferó pegilat i ribavirina aconsegueix una resposta virològica sostinguda global del 55%, que oscil·lant entre el 40% per als pacients amb infecció pel genotip 1 i el 80% pels pacients amb infecció pel genotip 2 o 3. Altres factors associats a una pitjor resposta són una càrrega viral superior a 800.000 UI/ml, alt índex de massa corporal, edat avançada, la presència de cirrosi i la baixa adherència al tractament.¹⁶⁰⁻¹⁶²

A més, s'ha observat que els pacients infectats pel genotip 2-3 poden respondre de forma satisfactòria amb una dosi de ribavirina més baixa de 800 mg al dia.¹⁶⁰

Durant el tractament la negativització precoç o la caiguda ràpida de les concentracions d'RNA-VHC és un factor predictiu de resposta. S'ha comprovat que la disminució de les concentracions d'RNA-VHC de menys de dos logaritmes durant les primeres 12 setmanes de tractament preveu la falta de resposta al tractament, i per tant s'aconsella suspendre el tractament. Això és especialment important per a les persones infectades pel genotip 1.¹⁶² Durant el tractament es recomana la realització d'hemogrames periòdics, a fi de monitorar l'anèmia, que és l'efecte més comú de la ribavirina. L'interferó pot provocar leucopènia i plaquetopènia, que en ocasions obliga a reduir la dosi.^{163,164}

Altres efectes adversos són: un quadre pseudogripal, trastorns del caràcter, irritabilitat, depressió, ansietat i alteracions de tiroïdes. Els pacients amb una resposta virològica sostinguda la mantenen durant un llarg període, superior a deu anys, per la qual cosa es considera que s'han curat de la malaltia.¹⁶⁵

5.2 Pacients no responedors al tractament

En els pacients prèviament no responedors a l'interferó, el tractament amb interferó pegilat i ribavirina aconsegueix una resposta favorable entre el 30% i el 40% dels casos. La combinació de peginterferó i ribavirina no està indicada en els no responedors a la combinació d'interferó i ribavirina, ja que la taxa de resposta és molt baixa. En els pacients amb recidiva després del tractament amb interferó o interferó i ribavirina, el retractament proporciona una taxa de resposta sostinguda en més del 50% dels casos.¹⁶⁰

5.3 Tractament en altres situacions d'infecció per VHC

L'eficàcia i la seguretat del tractament combinat s'està estudiant en pacients pediàtrics. El tractament no està indicat per als pacients amb valors persistentment normals de transaminases perquè la malaltia progressa molt lentament. En els pacients amb cirrosi hepàtica compensada, el tractament combinat proporciona resultats discretament inferiors als observats en pacients amb hepatitis crònica C. En pacients amb cirrosi descompensada, l'experiència és escassa perquè en la majoria dels casos està contraindicat o la tolerància és molt dolenta. Els pacients amb manifestacions extrahepàtiques del VHC, com ara crioglobulinèmia, vasculitis, glomerulonefritis, poden millorar amb el tractament amb interferó, especialment si estan relacionades amb el dipòsit d'immunocomplexos.¹⁶⁰

Els pacients immunosuprimits amb hepatitis crònica per VHC presenten una progressió més ràpida de la malaltia hepàtica.

En pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana amb immunitat cel·lular conservada, el tractament amb interferó i ribavirina proporciona una taxa de resposta inferior a l'observada en els pacients no coinfectats. A més, es pot produir hepatotoxicitat especialment en combinar la ribavirina amb altres anàlegs dels nucleòtids, per la qual cosa cal monitoritzar-los estrictament.

En els pacients que han rebut un trasplantament hepàtic, la reactivació de la infecció per VHC pot ser tractada, tot i que els resultats són limitats i la toxicitat és superior.

En un futur probablement disposarem de nous tractaments que inclouran inhibidors de les proteases.

Taula 5. Criteris de tractament i d'exclusió

Criteris de tractament

1. Subjectes adults, d'entre 18 i 70 anys, d'ambdós sexes
2. Hepatitis crònica per virus C (anti-VHC i RNA-VHC positius)
3. Valor de transaminases per sobre de la normalitat
4. Malaltia hepàtica compensada amb els següents criteris hematològics, bioquímics i serològics mínims en la visita d'entrada:
 - a) Valors d'hemoglobina: de ≥ 12 g/dl per a les dones i de ≥ 13 g/dl per als homes
 - b) Recompte de leucòcits: $\geq 3.000/\text{mm}^3$
 - c) Recompte de neutròfils: $\geq 1.500/\text{mm}^3$
 - d) Plaquetes: $\geq 80.000/\text{mm}^3$
 - e) Albúmina: dins dels límits de la normalitat
 - f) Creatinina sèrica: dins dels límits de la normalitat
5. Hormona estimulant de la tiroide (TSH): dins dels límits normals
6. Anticossos nuclears (AAN): $\leq 1:320$
7. Les dones no han d'estar embarassades ni en període de lactància. Han de ser postmenopàusiques, haver estat sotmeses a una esterilització quirúrgica o practicar un mètode anticonceptiu durant el període de tractament i en els sis mesos següents a la determinació d'aquest
8. Els homes han de practicar un mètode d'anticoncepció durant el període de tractament i durant sis mesos un cop acabat aquest

Criteris d'exclusió

1. a) Dones embarassades
b) Dones que pensen quedar-se embarassades
c) Subjectes la parella dels quals vol quedar-se embarassada
d) Dones en període de lactància
2. Sospita d'hipersensibilitat a algun producte d'interferó o ribavirina
3. Indicis de malaltia hepàtica avançada, com antecedents o presència d'ascites, varices sagnants o encefalopatia hepàtica

-
4. Malaltia mèdica prèvia coneguda com:
- a) Malaltia psiquiàtrica prèvia, especialment depressió moderada o greu, o antecedents de trastorn psiquiàtric greu, com psicosis, idees suïcides o intents de suïcidi
 - b) Traumatisme del sistema nerviós central o trastorn convulsiu
 - c) Anomalies ECG clínicament significatives, disfunció cardiovascular o ambdues, en els sis mesos anteriors (p. ex. angina, insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi recent, hipertensió greu o arítmia significativa)
 - d) *Diabetis mellitus* mal controlada
 - e) Malaltia pulmonar crònica (p. ex. malaltia pulmonar obstructiva crònica)
 - f) Malaltia que comporta una alteració immunològica (p. ex. malaltia intestinal inflamatòria [malaltia de Crohn, colitis ulcerosa], artritis reumatoide, púrpura trombocitopènica idiopàtica, lupus eritematós sistèmic, anèmia hemolítica autoimmune, esclerodèmia, psoriasi greu, crioglobulinèmia clínica amb vasculitis)
 - g) Gota clínica.
-
5. Subjectes amb anomalies de la retina clínicament significatives
-

Taula 6. Tractament d'hepatitis crònica C en pacients no tractats prèviament

	Peginterferó	Ribavirina
Genotip 1	Peginterferó alfa2b, 1,5 mcg/kg/ setmana x 48 setmanes o Peginterferó alfa2a, 180 mcg/kg/ setmana x 48 setmanes	1.000-1.200 mg/dia segons el pes corporal x 48 setmanes
Genotip 2	Peginterferó alfa2b, 1,5 mcg/kg/ setmana x 24 setmanes o Peginterferó alfa2a, 180 mcg/kg/ setmana x 24 setmanes	800 mg/dia x 24 setmanes

6. Prevenció

La prevenció primària de l'hepatitis C s'aconsegueix únicament evitant els factors de risc de la transmissió de la infecció, ja que no s'ha aconseguit encara una vacuna contra el virus. Són factors que fins ara han impossibilitat obtenir una vacuna contra aquest virus el fet de no haver aconseguit una línia cel·lular per cultivar-lo i la gran variabilitat genòmica del virus.

6.1 Hepatitis C posttransfusional

El cribratge universal dels donants de sang gairebé ha eliminat l'hepatitis relacionada amb les transfusions sanguínies o de derivats de la sang. S'estima un risc residual de poc més d'un cas per cada milió de transfusions (entre 1/127.000 transfusions,¹⁶⁶ 1/860.000 transfusions¹⁶⁷ i 1/967.500 transfusions¹⁶⁸) en relació amb alguna donació de sang d'una persona recentment infectada que encara no hagi desenvolupat anticossos anti-VHC.⁴⁵

Les hepatitis C dels hemofílics també han desaparegut des que s'utilitzen factors de coagulació obtinguts per procediments de recombinació genètica o tractats amb productes inactivadors dels virus.

6.2 Hepatitis C en drogoaddictes

La seva incidència s'ha reduït de manera considerable en els UDVP intravenosos amb les campanyes informatives sobre el risc de compartir xeringues amb altres companys i amb la política d'intercanvi de xeringues usades per xeringues noves.⁵⁰ És recomanable que en la història clínica de qualsevol pacient s'investigui si és o ha estat alguna vegada UDVP i, si és així, que es faci un estudi de VHC, que se li recomanin les vacunacions amb vacuna antihepatitis B i antihepatitis A i que se li doni consell preventiu.

6.3 Hepatitis C relacionada amb actes sanitaris

6.3.1 Hepatitis nosocomial

Una proporció no negligible de malalts infectats per VHC sense antecedents de transfusions ni d'ús de droga han adquirit versemblantment la infecció en una estada hospitalària, ja sigui en un quiròfan, en una sala d'hospitalització o en un gabinet d'endoscòpia a causa de l'incompliment de les precaucions estàndard.^{56,59,96} Cal extremar la vigilància per evitar la contaminació de persones no infectades amb guants tacats de sang del personal sanitari, l'ús de material insuficientment desinfectat o les actuacions inva-

sores fetes per personal sanitari infectat pel VHC. Es recomana l'estudi i el seguiment de la infecció per VHC en els treballadors que s'han inoculat, tallat o que han tingut accidentalment una exposició mucosa a material que conté sang d'un pacient amb VHC. Fins al moment, no s'ha pogut demostrar que l'ús d'immunoglobulines tingui cap paper preventiu per a l'hepatitis C. Els estudis disponibles indiquen que no és efectiva per a la profilaxi postexposició d'aquesta malaltia.^{169,170}

6.3.2 Hepatitis en hemodialitzats

La prevalença d'hepatitis C entre els malalts tractats en unitats d'hemodiàlisi s'ha reduït des que han disminuït els requeriments transfusionals d'aquests malalts després de la introducció de l'eritropoetina. Actualment, la majoria dels nous casos d'infecció són infeccions encruades a partir de malalts ja infectats a través del personal d'infermeria que no es canvia els guants després de curar un malalt i abans d'atendre'n un altre, o per l'ús de vials multidosi. Per minimitzar el risc d'infecció en aquests malalts es recomana no únicament fer un seguiment de les precaucions estàndard, sinó ampliar la utilització de guants quan s'està en contacte amb els pacients o els equips d'hemodiàlisi.¹⁷¹ Així mateix, s'ha de recomanar que els pacients no comparteixin instruments, objectes ni medicaments, i que les àrees netes i les àrees on es manipulen les mostres de sang i els equips utilitzats estiguin perfectament separades.¹⁷²

6.4 Hepatitis C per transmissió sexual

La via sexual és molt poc eficient per transmetre el VHC, per tant no cal recomanar mesures restrictives en les relacions interpersonals entre una persona infectada pel VHC i la seva parella. Només en cas de relacions no monogàmiques s'ha de recomanar l'ús de preservatius.

És recomanable que en la història clínica de qualsevol pacient s'investigui si té conducta sexual de risc (altres malalties de transmissió sexual o múltiples parelles) i, en cas afirmatiu, que se li faci estudi de VHC i se li recomani la vacunació antihepatitis B, i si es tracta d'homes homosexuals, també la vacunació antihepatitis A.

6.5 Transmissió vertical

El risc de transmissió de mare a fill en el moment del part és baix (5%-7%), però no es pot reduir amb mesures preventives. El metge ha d'informar de la magnitud del risc a les dones amb hepatitis C que volen quedar-se embarassades perquè decideixin elles si volen o no córrer el risc. No s'ha demostrat la transmissió del virus per la lactància materna i, per tant, no sembla justificat desaconsellar-la a les mares infectades amb el VHC.

6.6 Hepatitis C en trasplantaments d'òrgans

El VHC es transmet gairebé sempre quan un òrgan d'un donant infectat és trasplantat a un receptor no infectat.¹¹⁵ Per aquesta raó el cribratge dels donants d'òrgans inclou la determinació de l'anti-VHC. Els òrgans dels donants anti-VHC positiu són desestimats per trasplantar, excepte els ronyons, que poden ser trasplantats a receptors prèviament infectats per aquest virus.¹⁷³

6.7 Hepatitis C per altres mecanismes parenterals

Els salons de tatuatge i de pírcing han d'esterilitzar acuradament el material que no és d'un sol ús per evitar transmetre la infecció d'un client a l'altre. Els professionals que fan aquestes activitats d'atenció personal han de rentar-se acuradament les mans i han d'utilitzar guants de làtex per fer-les.

La inhalació de cocaïna en grup pot ser un mecanisme de transmissió del VHC quan es comparteixen les canyetes per inhalar. Als usuaris d'aquesta droga cal proposar-los l'estudi de la infecció per VHC i donar-los consells preventius.

6.8 Prevenció secundària

L'objectiu de la prevenció secundària és disminuir el risc d'hepatopatia crònica greu en persones infectades pel VHC. El diagnòstic clínic precoç, l'avaluació mèdica i la indicació del tractament si escau en les persones infectades són les bases per a aquest tipus de prevenció.

A les persones ja infectades pel VHC s'ha de recomanar l'abstinència absoluta d'alcohol, ja que aquest factor influeix en la progressió de l'hepatitis C. Així mateix, cal evitar l'excés de pes, ja que aquest és un factor que condiciona una menor resposta a l'interferó.¹⁷⁴

7. Vigilància epidemiològica

Entre els objectius de la vigilància epidemiològica de les hepatitis C hi ha els següents:

- a) identificar els nous casos de malaltia i determinar la tendència,
- b) identificar els factors de risc per a la infecció, i
- c) conèixer els patrons de la seva transmissió a la comunitat.

A Catalunya, la vigilància de la malaltia està articulada pel sistema de malalties de declaració obligatòria, que obliga tots els metges a comunicar al Departament de Sanitat i Seguretat Social tant els casos esporàdics com els brots epidèmics.

7.1 Declaració dels casos

D'acord amb la normativa vigent a Catalunya (Decret de 22 de desembre de 1996),¹⁷⁵ la declaració és obligatòria per a qualsevol metge, tant si està treballant en un centre hospitalari com si ho fa en un medi extrahospitalari, i tant si treballa en règim públic com privat. De cada cas nou d'hepatitis C, el metge n'ha de fer una declaració individualitzada (annex 2) tot aportant dades identificatives del pacient i també seves per tal que posteriorment pugui ser localitzat i es puguin recollir les dades que consten a la fitxa epidemiològica (annex 3).

La notificació s'ha d'enviar per correu el mateix dia que es formalitza a la unitat de vigilància epidemiològica que correspon per territori (vegeu adreces i telèfons a l'annex 4). El circuit que segueixen les declaracions individualitzades d'aquesta malaltia es mostra a la figura 11.

Com s'ha assenyalat a l'apartat de conducta epidèmica i contagiositat, encara que rarament es poden produir brots, tant d'àmbit hospitalari com institucional i comunitari, de la mateixa manera que es fa en qualsevol brot epidèmic, s'ha de comunicar la sospita del brot urgentment (en les primeres 24 hores de la sospita) per telèfon, fax o qualsevol altre mitjà ràpid a la unitat de vigilància epidemiològica corresponent.

7.2 Definició de cas

Per tal que els metges a l'hora de notificar i les unitats de vigilància epidemiològica a l'hora de validar la notificació seguissin criteris uniformes, l'any 1994, la Comissió de Vigilància Epidemiològica, amb la col·laboració de diverses entitats científiques i d'experts que treballen en el camp de les malalties transmissibles, van elaborar una definició de cas per a cadascu-

na de les malalties subjectes a declaració obligatòria, que ha estat revisada posteriorment.^{176,177}

La taula 7 es mostra l'actual definició del cas "Altres hepatitis víriques". Com pot veure's, quan es tracta de casos asimptomàtics en els quals l'única evidència d'infecció recent és la seroconversió, com passa sovint en els hemodialitzats o en els malalts trasplantats, la notificació de nou cas d'hepatitis C s'ha de fer si la seroconversió ha estat recent (en els últims sis mesos).

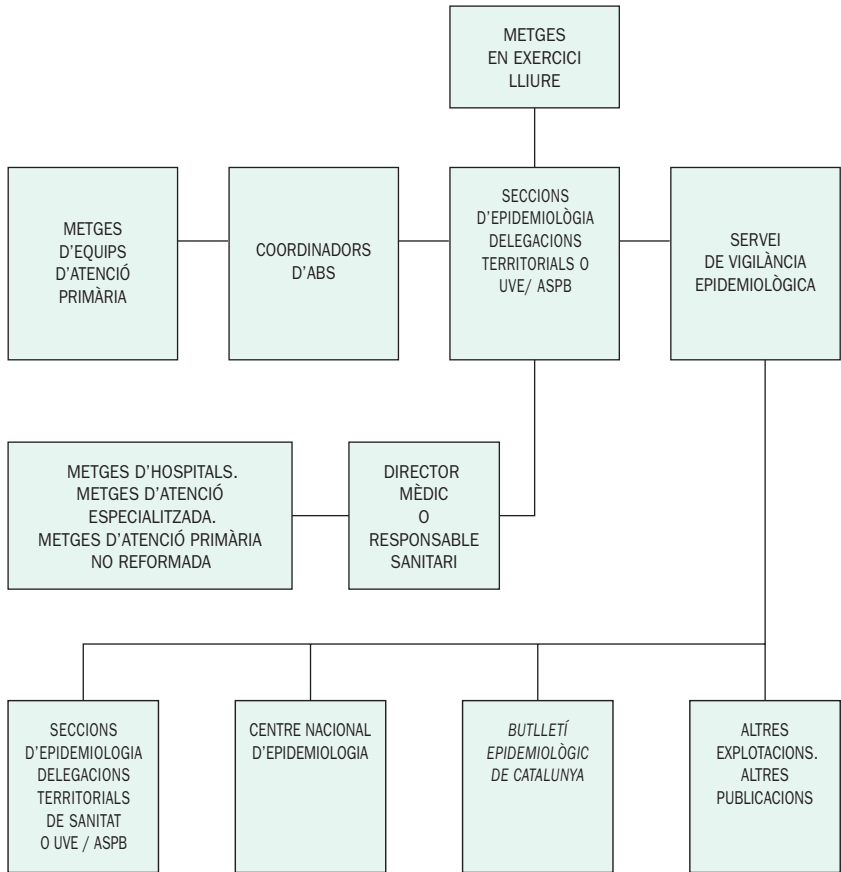
Un cop feta la notificació s'ha d'iniciar una investigació epidemiològica l'objectiu de la qual és conèixer les proves de laboratori que suporten el cas, els factors de risc o fins i tot la font d'infecció del cas, així com també les exposicions de risc que s'hagin produït arran del cas notificat.

Aquestes investigacions s'orienten sempre cap a la identificació d'esglaons de la cadena epidemiològica (font d'infecció, mecanismes de transmissió o hoste susceptible) sobre els quals sigui possible intervenir per evitar l'aparició de nous casos.

7.3 Investigació de brots

L'existència de dos o més casos d'hepatitis C que estiguin relacionats epidemiològicament s'ha de notificar a les mateixes unitats de vigilància epidemiològica esmentades a l'apartat 7.1. Aquesta situació, que es pot produir en qualsevol àmbit, requereix una investigació dirigida a determinar quina és la possible font d'infecció comuna. És especialment important realitzar la investigació si es tracta d'un centre o institució sanitària. En la investigació s'ha de passar per una sèrie d'etapes que permetin arribar a unes conclusions.^{178,179} Un cop plantejada una hipòtesi o explicació raonable sobre com una font d'infecció ha pogut donar lloc als casos, cal confirmar aquesta hipòtesi mitjançant l'execució de la investigació. Els resultats de l'estudi de la distribució dels casos segons les variables de temps, lloc i persona, els resultats de les anàlisis epidemiològiques i de les anàlisis de laboratori permetran arribar a confirmar la hipòtesi dintre d'uns límits de confiança prefixats pels investigadors. Segons les conclusions obtingudes a partir de la investigació realitzada i fins i tot abans si la sospita és forta, cal adoptar les mesures de desinfecció, esterilització o correcció de pràctiques de manipulació o d'altre tipus que minimitzin el risc d'aparició de casos nous.

Figura 11. Circuit de notificació de casos individualitzats i brots epidèmics d'hepatitis C ("Altres hepatitis víriques") a Catalunya



ABS: àrea bàsica de salut.

UVE: unitat de vigilància epidemiològica.

ASPB: Agència de Salut Pública de Catalunya.

Taula 7. Altres hepatitis víriques: definició de cas

Descripció clínica

Sota aquesta rúbrica s'han de notificar les formes agudes d'hepatitis C (que presenta un risc molt elevat d'evolució a la cronicitat), d'hepatitis D (coïnfecció o sobreïnfecció pel virus d'hepatitis D en infectats pel VHB), d'hepatitis E i d'altres hepatitis d'etiologia vírica que no siguin hepatitis A ni hepatitis B.

Criteris de laboratori per al diagnòstic

Hepatitis C

Algun dels següents:

- Seroconversió recent (en els darrers sis mesos) a anti-VHC per enzimoinmunoassaig.
- Detecció d'anticossos anti-VHC o positivat d'RNA-VHC (per tècnica de PCR).*

Hepatitis D

Alguns dels següents:

- Detecció d'HDAG
- IgM anti-HD amb HBs Ag (+)

Hepatitis E

Alguns dels següents:

- Detecció d'anticossos anti-VHE**
- Seroconversió

Cas sospitós

Malaltia amb clínica d'hepatitis vírica aguda de la qual es tingui evidència que no està causada per VHA ni per VHB. Per a l'hepatitis C, la seroconversió recent, independentment que hi hagi expressió clínica o no, és un cas confirmat.

Cas confirmat

Malaltia amb clínica d'hepatitis vírica aguda, epidemiològicament compatible, confirmada per laboratori.

(*) Aquestes proves diagnòstiques no són específiques de malaltia aguda; cal valorar la clínica i els antecedents epidemiològics.

(**) Cal valorar els antecedents epidemiològics i en especial si el pacient ha viatjat recentment a àrees endèmiques.

8. Bibliografia

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
2. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo Q-L. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-388.
3. Houghton M, Selby M, Weiner A, Choo QL. Hepatitis C virus: Structure, protein products and processing of the polyprotein precursor. *Hepatitis C virus. Curr Stud Hematol Blood Transf*; 61: 1994: 1- 11.
4. Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2057-2061.
5. Yuasa T, Ishikawa G, Manabe S, Sekiguchi S, Takeuchi K, Miyamura T. The particle size of hepatitis C virus estimated by filtration through microporous regenerated cellulose fiber. *J Gen Virol* 1991; 72: 2021-2024.
6. Feinstone SM, Mihalik KB, Kamimura T, Alter HJ, London WT, Purcell RH. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun* 1983; 41: 816-821.
7. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopy study. *J Gen Virol* 1994; 75: 1755-60.
8. Takahasi K, Kishimoto S, Yoshizawa H, Okamoto H, et al. p26 protein and 33-nm particle associated with nucleocapsid of hepatitis C virus recovered from the circulation of infected hosts. *Virology* 1992; 191: 431-4.
9. Bradley DW, McCaustland K, Krawczynski K, Spelbring J, Humphrey C, Cook EH. Hepatitis C virus: buoyant density of the factor VIII-derived isolate in sucrose. *J Med Virol* 1991; 34: 206-208.
10. Thomssen R, Bonk S, Propfe C, Heermann KH, Kochel HG, Uy A. Association of hepatitis C virus in human sera with beta-lipoprotein. *Med Microbiol Immunol* 1992; 181: 293-300.
11. Hijikata M, Shimizu YK, Kato H, Iwamoto A, et al. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993; 67: 1953-8.
12. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Hagiwara H, et al. Buoyant density of hepatitis C virus recovered from infected hosts: two different features in sucrose density gradient centrifugation related to degree of liver inflammation. *Hepatology* 1994; 19: 296-302.
13. Wang C, Sarnow P, Siddiqui A. A conserved helical element is essential for internal initiation of translation of hepatitis C virus RNA. *J Virol* 1994; 68: 7301-7.

14. Wang C, Sarnow P, Siddiqui A. Translation of hepatitis C virus RNA in cultured cells is mediated by an internal ribosome binding mechanism. *J Virol* 1993; 67: 3338-3344.
15. Wang C, Siddiqui A. Structure and function of the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Curr Top Microbiol* 1995; 203: 99-115.
16. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' non-coding region of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4942-4946.
17. Smith DB, Mellor J, Jarvis LM, et al. Variation of the hepatitis C virus 5' non-coding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. *J Gen Virol* 1995; 76: 1749-1761.
18. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Shimotohno K. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5547-5551.
19. Ralston R, Thudium K, Berger K, et al. Characterization of hepatitis C virus envelope glycoprotein complexes expressed by recombinant vaccinia viruses. *J Virol* 1993; 67: 6753-6761.
20. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842-848.
21. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. Characterization of the hepatitis C virus-encoded serine protease: determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. *J Virol* 1993; 67: 2832-2843.
22. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10583-10587.
23. Tanji Y, Kaneko T, Satoh S, Shimotohno K. Phosphorylation of hepatitis C virus-encoded nonstructural protein NS5A. *J Virol* 1995; 69: 3980-3986.
24. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81.
25. Han JH, Shyamala V, Richman KH, et al. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: Identification of conserved sequences in the 5'UTR region and poly(A) tails at the 3' end. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1711-1715.
26. Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, et al. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9524-9528.
27. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasi-species and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 41-63.
28. Domingo E, Holland JJ. Mutation rates and rapid evolution of RNA viruses. A: Morse S. ed. *The evolutionary biology of viruses*. New York, NY: Raven Press, 1994: 161-183.

29. Domingo E, Martínez-Salas E, Sobrino F, et al. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance -areview. *Gene* 1985; 40: 1-8.
30. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992; 66: 3225-3229.
31. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3392-3396.
32. Okamoto H, Kojima M, Okada S-I, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 1992; 190: 894-899.
33. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570-583.
34. Chan S-W, McOmish F, Holmes EC, Dow B, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992; 73: 1131-1141.
35. Greene WK, Cheong MK, Ng V, Yap KW. Prevalence of hepatitis C virus sequence variants in south-east Asia. *J Gen Virol* 1995; 76: 211-215.
36. Nousbaum J-B, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-168.
37. Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L, et al. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 700-706.
38. Chin J, editor. *Control of communicable diseases manual*. 17th ed. Washington: American Public Health Association, 2000.
39. Aach RD. Viral hepatitis due to hepatitis viruses A-E and G.B virus. A: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 612-640.
40. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. A: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1736-1760.
41. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. A: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 336-340.
42. Esteban JI, González A, Hernández JM, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1107-1112.
43. Van Amijden EJC, Van den Hsek JAR, Miettjes GHC, Coutinho RA. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HVB and HCV infection among drug users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 255-262.
44. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993; 81: 412-418.

45. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-373.
46. Álvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infection in Spain. *Transfusion* 2002; 42: 994-998.
47. Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immunoglobulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-1611.
48. Echevarría JM, León P, Domingo CJ, et al. Laboratory diagnosis and molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis C virus infection among recipient of human intravenous immunoglobulin in Spain. *Transfusion* 1996; 36: 725-730.
49. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immunoglobulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-1611.
50. Gustin LO, Lazzarini Z, Jones TS, et al. Prevention of HIV-AIDS and other bloodborne diseases among injecting drug users: A national survey on regulation of syringes and needles. *JAMA* 1997; 277: 53-62.
51. Donahue JG, Nelson KE, Muñoz A, et al. Antibody to hepatitis C virus among cardiac surgery patients, homosexual men and intravenous drug users in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1206-1211.
52. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696.
53. Prati D, Capelli C, Silvani C, et al. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology* 1997; 25: 702-704.
54. Blumberg A, Zehnder C, Burckhardt JJ. Prevention of hepatitis C infection in haemodialysis units. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 230-233.
55. Cendoroglo M, Draibe SA, Silva AEB, et al. Incidence of a risk factor for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 240-246.
56. Allander T, Gruber A, Naghavi M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a hematology ward. *Lancet* 1995; 345: 603-607.
57. Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994; 43: 415-419.
58. Sánchez Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 32 (supl. 1): 107-112.
59. Ponchon T. Transmission of hepatitis C and prion diseases through digestive endoscopy: evaluation of risk and recommended practices. *Endoscopy* 1997; 29: 199-202.

60. Mele A, Corona R, Tosti ME, et al. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis. Results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 441-444.
61. Kiyosawa K, Sodeyama J, Tanaka E, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991; 367-369.
62. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-1114.
63. CDC. Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *MMWR* 1997; 46: 603-607.
64. Serra C, Torres M, Campins M. Riesgo de infección por el virus de la hepatitis C en personal sanitario: evidencias, actitudes y probabilidades de prevención postexposición. *Med Clin (Bar)* 1997; 108: 629-635.
65. Klein RS, Freeman K, Taylor DE, Stevens CE. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet* 1991; 338: 1539-1542.
66. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 270-271.
67. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, et al. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA* 1998; 280: 28.
68. Bruguera M, Campins M, Esteban R, Gatell JM, Martínez M, Navas JG, Ortega D. Com actuar quan un metge és portador del virus de la immunodeficiència humana o dels virus de l'hepatitis B o C. *Quaderns de la bona praxi*. Desembre 1997, núm 7. Col·legi Oficial de Metges, 1997.
69. Esteban JL, Gómez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-560.
70. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus: evidence from case control study in pregnant women. *J Med Virol* 1997; 52: 164-167.
71. Osmond DH, Charlebois E, Shepperd HW, Page K, Winklesten W, Moss A, Rengold A. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1993; 167: 66-71.
72. Ndimbie OK, Kingsley LA, Nedjar S, Rinaldo CR. Hepatitis C virus infection in a male homosexual cohort: risk factor analysis. *Genitourin Med* 1996; 72: 213-216.
73. Echevarría S, San Miquel G, Pelayo T, et al. Risk for hepatitis C (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) infection among prostitutes. *Genitourin Med* 1993; 69: 321-325.
74. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Guedert JJ. Heterosexual cotransmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 764-768.
75. Osmond DH, Padia NS, Sheppard HW, Glass S, Shiboski SC, Ramgold A. Risk for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA* 1993; 269: 361-365.

76. Thomas ML, Cannon RO, Shapiro CN, Hook III EW, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B and human immunodeficiency virus infection among non intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 1994; 169: 990-995.
77. Wu JC, Lui HC, Jeng FS, Mag Y, Lee SD, Sheng WY. Prevalence, infectivity and risk factor analysis of hepatitis C virus infection in prostitutes. *J Med Virol* 1993; 39: 312-317.
78. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Hepatitis C virus RNA in saliva with post-transmission hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992; 36: 28-31.
79. Bader TF. *Viral hepatitis practical evaluation and treatment*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 1995.
80. Hallam NF, Fletcher ML, Read SJ, et al. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993; 40: 251-253.
81. Beach MJ, Meeks EL, Mimms LT, et al. Temporal relationships of hepatitis C virus RNA and antibody response following experimental infection of chimpanzees. *J Med Virol* 1992; 36: 226-237.
82. Alter MJ, Mast EE, Moyer LA, Margolis HS. Hepatitis C. *Infect Dis Clinics North Am* 1998; 12: 13-26.
83. Nishiguchi S, Fukuda K, Shiomi S, et al. Familial clustering of HVC. *Lancet* 1992; 339: 1486.
84. Margolis HS. *Viral hepatitis. A: Wallace RB, editor. Public Health and Preventive Medicine*. 14th ed. Stamford: Appelton & Lange, 1998: 174-189.
85. Mast EE, Alter MJ. Hepatitis C. *Seminars in Pediatr Infect Dis* 1997; 8: 17-22.
86. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-750.
87. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high titer of maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-641.
88. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
89. Chen TZ, Wu JC, Yen FS, et al. Injections with non disposables needles as an important route for transmission of acute community-acquired hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1995; 46: 247-251.
90. Bruguera Cortada M. *Hepatitis*. Barcelona: Doyma, 1993.
91. Forns Bernhardt X, Sánchez Tapias JM. Hepatitis crónicas. *Medicine* 1996; 7: 356-364.
92. Fauci P, Alter HJ, Govindaraja S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135-140.
93. Alter MJ. Descartes before the horse. I clone, therefore I am: the hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 1991; 115: 644-649.

94. Esteban JL, López- Talavera JC, Genescà J, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Inter Med* 1991; 115: 443- 449.
95. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 721-724.
96. Stroffolini T, Menchinelli M, Talliani G, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a rural central Italian town: lack of incidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 235-238.
97. Maggi G, Acerbi M, Armitano S, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population of a northern Italian town. *Hepatology* 1997; 26: 187A.
98. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: A community based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-1011.
99. Sacristan B, Gastañares MJ, Elena A, et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de la Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-5.
100. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV Infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001; 65: 688-693.
101. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62-65.
102. Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 5-14.
103. Desenclos JC, Bourdiol-Razés M, Rolin B, et al. Transmission nosocomiale du VHC documenté lors de l'investigation d'une épidémie hospitalière. *Bull Epi-dem Hebdom* 1998; 7: 25-27.
104. Gerber AR, Englenders SJ, Selvey D, et al. An outbreak of non-A, non-B hepatitis associated with the infusion of a commercial factor IX complex during cardiovascular surgery. *Vox Sang* 1990; 58: 270-275.
105. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient to patient transmission of hepatitis C during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240.
106. Greco M, Cristiano K, Leozappa G, Rapicetta M, Rizzoni G. Hepatitis C infection in children and adolescent on hemodialysis and after renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 424-427.
107. Niu MT, Alter MJ, Kristensen C, Margolis HS. Outbreak of hemodialysis associated non A non B hepatitis and correlation with antibody to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1992; 4: 345-352.
108. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S, Vega R, Camps N, Domínguez A, Salleras L. Outbreak of nosocomial Hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4363-4366.

109. Hibbs RG, Corwin AL, Hassan NF, et al. The epidemiology of antibody to hepatitis C in Egypt. *J Infect Dis* 1993; 168: 789-790.
110. Ito SI, Ito M, Cho MJ, Shimotohno K, Tajima K. Massive sero-epidemiology survey of hepatitis C virus: clustering of carriers on the southwest coast of Tsushima, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 1-3.
111. Polish LB, Tong MJ, Co H, Coleman PJ, Alter MJ. Risk factor for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993; 21: 196-200.
112. Margolis HS, Alter MJ, Hadler C. *Viral hepatitis. A: Evans AS, Kaslow RA. Viral infections of humans. 4th ed. edició. New York: Plenum Publishing Corporation 1997; 363-418.*
113. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Hepatitis postransfusional después de cirugía cardíaca. Incidencia, clínica y pronóstico. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 759- 762.
114. Barrera JM, Bruguera M, González M, Gálvez A, Castillo R, Rodés J. Eficacia de la exclusión de donantes antiVHC positivo por ELISA 2 en la prevención de la hepatitis postranfusional. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 240-242.
115. Pereira BJG, Milford EL, Kinkman RL, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 327: 910-5.
116. Ordre de 6 de novembre de 1989, per la qual s'amplia i es desglosa la llista de malalties de declaració obligatòria. *DOGC* 1989; (1220): 4382.
117. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1992. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 1993; XIV: 107-110.
118. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1993. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 1994; XV:109-112.
119. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1994. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 1995; XVI: 116-123.
120. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1995. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 1996; XVII: 143-150.
121. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1996. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*. 1997; XVIII: 175-182.
122. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 1999. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2000; XXI: 125-133.
123. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Resum de les malalties de declaració obligatòria durant l'any 2001. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2002; XXIII: 121-130.

124. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y Sistema de Información Microbiológico (SIM). España. Año 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6: 1-11.
125. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 1999. Boletín Epidemiológico Semanal 2000; 8: 1-11.
126. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2001. Boletín Epidemiológico Semanal 2002; 10: 49-60.
127. Office Fédéral de la Santé Publique. Declaration des maladies infectieuses. Bulletin 2002; num 3.
128. Anònim. Notifiable Diseases. Annual Summary 1999. Canada Communicable Disease Report 2001; 27S6 (Suppl.): 56-59.
129. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Notifiable Diseases, United States 1999. MMWR 1999; 48 (53): 84.
130. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for Infectious conditions under public Health Surveillance. MMWR 1997; 46 RR-10.
131. Anònim. Hepatitis C. Prevention and Control: a public health consensus Can Commun Dis Rep 1999; 2552.
132. Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic postransfusion hepatitis. Hepatology 1991; 14: 969-974.
133. Amoro P, Rapicetta M, Tosti ME, et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. J Hepatol 1998; 28: 939-944.
134. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Eng J Med 1998; 338: 286-290.
135. Córdoba J, Camps J, Esteban JI. The clinical picture of acute and chronic hepatitis C. Curr Stud Hematol Blood Transf 1994; 61: 69-88.
136. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure. Is another virus involved? Gastroenterology 1993; 104: 640-643.
137. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla G, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. Hepatology 1995; 21: 639-644.
138. Koff RS, Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1995; 15: 101-109.
139. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? Lancet 1993; 341: 788-789.
140. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Schewer PJ. Clasificación de crónica hepatitis: Diagnòsis, gradación y estadiación. Hepatology 1994; 19: 1513-1520.

141. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P; Brechot C, Nalpas B. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998; 29: 12-19.
142. Sánchez-Tapias JM, Barrera J, Costa J, et al. Hepatitis C virus infection in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Ann Inter Med* 1990; 112: 921-924.
143. Alter HJ. Chronic consequences of non A, non B hepatitis. A: Seef LB, Lewis JH. eds. *Current Perspective in Hepatology*. New York: Plenum Publishing Corp. 1989: 83-97.
144. Hay CRM, Preston ME, Trigger DR, et al. Progressive liver disease in haemophilia: an understated problem? *Lancet* 1985; I: 1495-1497.
145. Martin P, di Bisceglie A, Kassianides C, et al. Rapidly progressive non A, non B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97: 1559-1564.
146. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
147. Pares A, Barrera JM, Caballería J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: associations with severity of liver injury. *Hepatology* 1990; 12: 1295-1299.
148. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
149. Ideda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998; 28: 930-938.
150. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.
151. Castells L, Vargas V, González A, Esteban J, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995; 15: 159-163.
152. Pawlotsky, JM. Use and interpretation of virological tests for Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S65-S73.
153. NIH Consensus statement management of hepatitis C: 2002. Disponible a: <http://consensus.nih.gov>
154. Barrera JM, Francis B, Ercilla G et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68: 15-18.
155. Gretch D R, de la Rosa D, Corey L, et al. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2: 85-96.
156. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO. Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76: 149-58.

157. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J. Virol Methods* 2001; 96: 127-32.
158. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blarr L, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*. 2002; 36: 211-8.
159. Lok AF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 48S-56S.
160. Anônimo. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 38: 639-644.
161. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Godman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
162. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
163. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 28: 122S-127S.
164. Davis GL, Lau JYN, Lim HL. Therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 603-613.
165. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-277.
166. Velati C, Romanò L, Baruffi L, Pappalettera M, Carreri V, Zanetti AR. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002; 42: 989-993.
167. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002; 42: 980-986.
168. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42: 975-979.
169. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley ML, et al. Effect of immunoglobulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 1996; 173: 822-828.
170. CDC. Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *MMWR* 1997; 46: 603-606.
171. Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y. Mode of Hepatitis C infection non-associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28-31.
172. CDC. Recommendations for Prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic diseases. *MMWR* 1998; RR-19.

173. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibodies into recipients with pre-transplantation anti HCV positivity. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
174. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 3: 639-44.
175. Decret 395/1996, de 12 de desembre, pel qual s'estableixen els procediments de notificació de les malalties declaració obligatòria i brots epidèmics al Departament de Sanitat i Seguretat Social. DOGC 1996; (2294): 12883- 12890.
176. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 1994.
177. Departament de Sanitat i Seguretat Social Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria. 8a. edició. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2002.
178. Dicker RC. Designing studies in the field. A: Gregg MB, editor. *Field epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2002: 117-131.
179. Jarvis WRR, Zaza S. Investigation in health-care settings. A: Gregg MB, editor. *Field epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2002: 268-289.

ANNEX 1

Full de sol·licitud de tractament de l'hepatitis C

Codi assignat a la sol·licitud _____	
Metge/essa especialista que fa la sol·licitud _____	Núm de col·legiat/ada* _____ _____ _____ _____
Centre sanitari _____	Codi _____ _____ _____ _____
Servei / Unitat del centre sanitari _____	

Sol·licitud de tractament de l'hepatitis C

1. Dades personals del pacient

Cognoms _____	Nom _____
Data de naixement _____ _____ _____	Sexe <input type="checkbox"/> masculí <input type="checkbox"/> femení
Població habitual de residència _____	
Codi d'identificació personal (CIP) _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	Núm. d'història clínica _____ _____ _____ _____

2. Circumstàncies clíniques i tractaments previs

2.1. Edat al moment del diagnòstic

2.2. Circumstàncies clíniques de tractament

- hepatitis crònica trasplantament hepàtic complicacions extrahepàtiques (especifiqueu-les):
 hepatitis aguda Hemodiàlisi

2.3. Tractaments previs amb interferó (IFN)

<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> IFN	<input type="checkbox"/> IFN + Ribavirina	<input type="checkbox"/> IFN pegilat + Ribavirina	Recidiva <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	Responedor <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
-----------------------------	------------------------------	---	---	---	---

3. Estat serològic, dades analítiques i altres proves

3.1. Estat serològic	3.2. Dades analítiques	3.3. Biòpsia hepàtica:
RNA-VHC <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	Hemoglobina (g/l) 	Biòpsia hepàtica practicada:
Anti-VHC <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	Leucòcits (x10 ⁹ /l) 	<input type="checkbox"/> no
RNA (<i>quantitatiu</i>) _____	Plaquetes (x10 ⁹ /l) 	<input type="checkbox"/> sí
Genotip _____	ALT (U/l) 	
Data de determinació: _____	Data de determinació: _____	Data: _____

4. Diagnòstic:

- hepatitis crònica hepatitis aguda cirrosi hepàtica

5. Tractament sol·licitat: tipus d'interferó i freqüència

5.1. Interferó (IFN) IFN durada del tractament (mesos):

IFN pegilat durada del tractament (mesos):

5.2. Ribavirina
 sí no

Signatura del metge que ho sol·licita: _____

Data: _____

Conclusions (que omple l'Administració)

Informe favorable

- sí no

Motius /observacions

Signatura dels membres del Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de les hepatitis víriques:

Data: _____

* Especifiqueu el codi de província en els dos primers dígitos.

ANNEX 2

Full de notificació de finalització de tractament de l'hepatitis C

ANNEX 3

Full de notificació individualitzada de la malaltia



Notificació individualitzada de malalties de declaració obligatòria

Dades del pacient

Nom _____ Cognoms _____

Data de naixement _____ Sexe _____ CIP _____
 Home Dona

Adreça: _____ Núm. _____ Telèfon _____
 Carrer _____

Municipi _____ Província _____ Districte mpal. _____ Codi _____

Codi del país d'origen _____ Any de l'arribada a l'Estat espanyol _____ Si resideix a l'estranger, especifiqueu-ne el país i el codi _____

Dades relatives a la malaltia

Declaració del cas _____ Data d'inici dels símptomes _____

setmana núm. _____ de 20 _____

Nom de la malaltia

<input type="checkbox"/> 47 Amebiasi	<input type="checkbox"/> 14 Altres hepatitis víriques (menys A i B)	<input type="checkbox"/> 24 Rubia
<input type="checkbox"/> 53 Botulisme	<input type="checkbox"/> 41 Hidatídeos	<input type="checkbox"/> 25 Rubèola
<input type="checkbox"/> 01 Brucel·losi	<input type="checkbox"/> 46 Legionel·losi	<input type="checkbox"/> 51 Rubèola congènita
<input type="checkbox"/> 02 Carboncle	<input type="checkbox"/> 15 Leishmaniosi	<input type="checkbox"/> 06 Shigel·losi
<input type="checkbox"/> 04 Còlera	<input type="checkbox"/> 16 Lepra	<input type="checkbox"/> 52 Sífilis congènita
<input type="checkbox"/> 05 Diftèria	<input type="checkbox"/> 54 Malaltia invasiva per <i>Haemophilus influenzae b</i>	<input type="checkbox"/> 57 Síndrome hemolítica urèmica
<input type="checkbox"/> 28 Febre botonosa	<input type="checkbox"/> 18 Malaltia meningocòccica	<input type="checkbox"/> 40 Tètanus
<input type="checkbox"/> 09 Febre groga	<input type="checkbox"/> 50 Meningitis tuberculosa	<input type="checkbox"/> 55 Tètanus neonatal
<input type="checkbox"/> 12 Febre tifoide i paratifoide	<input type="checkbox"/> 20 Paludisme	<input type="checkbox"/> 27 Tífus exantemàtic
<input type="checkbox"/> 56 Gastroenteritis per <i>Escherichia coli</i> O157:H7	<input type="checkbox"/> 21 Parotiditis	<input type="checkbox"/> 03 Tos ferina
<input type="checkbox"/> 48 Hepatitis A	<input type="checkbox"/> 22 Pesta	<input type="checkbox"/> 30 Triquinosi
<input type="checkbox"/> 49 Hepatitis B	<input type="checkbox"/> 23 Poliomièlitis	<input type="checkbox"/> 31 Tuberculosi pulmonar
		<input type="checkbox"/> 32 Altres tuberculosi (menys tuberculosi pulmonar i meningitis tuberculosa)
		<input type="checkbox"/> 35 Xarampió

La declaració es realitza a partir de _____

sospita clínica confirmació analítica

Dades del metge declarant

Nom _____ Cognoms _____

Núm. de col·legiat _____ Província de col·legiació _____ Telèfon _____

Si declara el cap local de Sanitat, esmenteu-hi el municipi _____

Si es declara des d'un centre sanitari, nom del centre _____ Codi _____

Municipi _____ Telèfon _____

Data de la declaració _____ Signatura _____

Informació d'ús restringit i confidencial

ANNEX 4

Fitxa epidemiològica

Dades epidemiològiques

1. Tipus de cas

1. Cas aïllat 2. Cas associat amb altres casos. Especificar 3. Núm. de brot

2. Lloc de treball

Ocupació laboral

3. Raça / ètnia

1. Blanca 2. Gitana 3. Oriental 4. Negra
 5. Altres. Especificar..... 6. Nord-africà 9. NS/NC

Durant els 6 mesos anteriors a l'inici de la malaltia, el pacient:**4. Va tenir contacte amb un cas confirmat o sospitós d'hepatitis B, C**

o hepatitis no A no B, agut o crònic?

 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, quin tipus de contacte?

1. Sexual 2. Convivent (no sexual) 3. Altres. Especificar.....

5. Va treballar en un centre mèdic, dental o en un altre centre que impliqui contacte

amb sang humana?

 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

6. Va tenir relació amb un centre de diàlisi o transplantament renal? 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu:

1. Com a pacient 2. Com a empleat 3. Contacte amb un pacient/empleat

Especificar el nom del centre

7. Va rebre sang o productes derivats de la sang (transfusió)? 1. Sí 2. No 9. NS/NCEn cas afirmatiu, especificar la data **8. Ha sofert intervencions maxil·lofacials?** 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

9. Ha sofert un altre tipus de cirurgia? 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

10. Té antecedents d'acupuntura? 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

11. S'ha fet algun tatuatge?

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

12. Té antecedents de ferida o punxada accidental amb agulla o altre objecte contaminat amb sang? 1. Sí 2. No 9. NS/NC**13. S'ha fet algun *piercing*?** 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

14. Conegut (o sospitós) com a usuari de drogues per via intravenosa? 1. Sí 2. No 9. NS/NC**15. En cas de promiscuitat sexual** 1. Sí 2. No 9. NS/NC

1. Heterosexual 2. Homosexual 3. Bisexual 4. Desconegut

16. Nadó fill de mare portadora d'HBS Ag (Austràlia) 1. Sí 2. No 9. NS/NC**17. Nadó fill de mare amb anti -VHC** 1. Sí 2. No 9. NS/NC**18. En els darrers 6 mesos se li ha practicat alguna exploració invasiva (endoscòpia)?** 1. Sí 2. No 9. NS/NC

En cas afirmatiu, especificar el nom del centre

Mesures preses respecte als contactes

19.	Nombre de contactes candidats a la mesura	Nombre de persones a qui s'ha practicat o administrat
<input type="checkbox"/> 1. Ig específica HB	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 2. Determinació de marcadors d'hepatitis als contactes	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 3. Administració de vacuna anti-HB	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 4. Comunicació al banc de sang		<input type="checkbox"/> 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/> 9. NS/NC
<input type="checkbox"/> 5. No calia cap mesura		<input type="checkbox"/> 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/> 9. NS/NC

ANNEX 5

Adreces i telèfons de les unitats de vigilància epidemiològica

Departament de Sanitat i Seguretat Social
Direcció General de Salut Pública
Servei de Vigilància Epidemiològica
Travessera de les Corts, 131-159
Pavelló Ave Maria
Tel. 93 227 29 00
08028 Barcelona

Delegació Territorial de Sanitat a Barcelona
Unitat de Vigilància Epidemiològica
de la Regió Sanitària Barcelonès Nord i Maresme
Pl. Catalunya, 20, 6è
Tel. 93 567 11 60
08002 Barcelona

Delegació Territorial de Sanitat a Barcelona
Unitat de Vigilància Epidemiològica
de la Regió Sanitària Costa de Ponent
Av. de la Granvia, 8-10, 5a
Tel. 93 421 32 55
08902 L'Hospitalet de Llobregat

Delegació Territorial de Sanitat a Barcelona
Unitat de Vigilància Epidemiològica
de la Regió Sanitària Centre
Ctra. de Torrebonica
Tel. 93 736 12 60
08027 Terrassa

Agència de Salut Pública
Servei d'Epidemiologia
Pl. Lesseps, 1
Tel. 93 238 45 55
08023 Barcelona

Delegació Territorial de Sanitat a Girona
Secció d'Epidemiologia
C. del Sol, 15
Tel 972 21 84 12
17004 Girona

Delegació Territorial de Sanitat a Lleida
Secció d'Epidemiologia
Alcalde Roure, 2
Tel. 973 70 16 00
25006 Lleida

Delegació Territorial de Sanitat a Tarragona
Secció d'Epidemiologia
Av. Maria Cristina, 54
Tel. 977 22 41 51
43002 Tarragona

