

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
---	----	----	----	---	---	---------------	----	----	----

Tercera edició

Barcelona, 2015



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C. – 3a ed.. – (Quaderns de salut pública ; 13)

Bibliografia

I. Jané i Checa, Mireia, dir. II. Domínguez García, Àngela, dir. III. Buti, Maria IV. Catalunya. Departament de Salut V. Col·lecció: Quaderns de salut pública ; 13

1. Hepatitis C – Prevenció

616.36-002-084



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 3.0 de Creative Commons.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>

© Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edita: Agència de Salut Pública de Catalunya

3a. edició: Barcelona, juliol de 2015

Tiratge: 1.000 exemplars

Dipòsit legal: B-18142-2015

Assessorament lingüístic: Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

Disseny original: Ideograma, SA

Adaptació de la coberta i maquetació: Ortega i Palau, SL

Impressió: Gràfiques Cuscó

Presentació

L'hepatitis C és un problema de salut pública prioritari, atès que no es disposa de vacuna i que hi ha molts casos no identificats que al llarg dels anys poden causar complicacions greus, actuar com a reservori del virus, transmetre la malaltia a altres persones i esdevenir un problema poblacional important.

El virus de l'hepatitis C es transmet fonamentalment per contacte amb sang, per la qual cosa els usuaris de drogues per via parenteral són els que tenen més risc d'infecció. Els hospitals són també un lloc amb risc de contraure la infecció, com a conseqüència de l'ús de material contaminat. Menys sovint, la infecció es produeix per transmissió vertical, d'una mare infectada al seu fill, durant el part. La transmissió per via sexual pot ser important en certes circumstàncies i tampoc no es pot oblidar la coinfecció amb el VIH.

Quan es va disposar de tècniques analítiques fàcils d'utilitzar per detectar anticossos contra el 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 seguit per conèixer adequadament la malaltia i, consegüentment, tractar-la i prevenir-la, però aquestes van millorant i avançant cada dia. Recentment han aparegut nous agents antivirals directes que són molt eficaços i ben tolerats pels pacients, la qual cosa pot comportar un canvi en l'abordatge de la malaltia en un futur proper.

Amb l'objectiu de posar a l'abast dels professionals de Catalunya una actualització dels coneixements més nous disponibles sobre l'agent causal, l'epidemiologia, la clínica i, especialment, sobre el diagnòstic, el tractament i la prevenció d'aquesta malaltia, la Secretaria de Salut Pública ha comptat novament amb la col·laboració de reconeguts experts en el tema i ha elaborat aquesta tercera edició de la *Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C*, que tinc la satisfacció de presentar.

Antoni Mateu i Serra
Secretari de Salut Pública

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

Autors

Maria Buti i Ferret
Miquel Bruguera i Cortada
Magda Campins i Martí
Glòria Carmona i Parcerisa
Josep Costa i Camps
Àngela Domínguez i García
Joan Ignasi Esteban i Mur
Rafael Esteban i Mur
Xavier Forns i Bernhardt
Mireia Jané i Checa
Sabela Lens i Garcia
Rosa Mansilla i Lou
Anna Martínez i Mateo
Rosa Maria Morillas i Cunill
Ramon Planas i Vilà
Sílvia Sauleda i Olivella

Coordinadors

Mireia Jané i Checa
Àngela Domínguez i García

Índex

1.	El virus de l'hepatitis C	7
1.1	Estructura i funció del genoma del VHC	8
1.2	Variabilitat del VHC	10
2	Epidemiologia	13
2.1	Cadena epidemiològica	13
2.2	Situació mundial de l'hepatitis C	17
2.3	Epidemiologia de l'hepatitis C a Espanya	22
3.	Epidemiologia de l'hepatitis C a Catalunya	25
3.1	Vigilància epidemiològica de l'hepatitis C	25
3.2	Incidència de l'hepatitis C a Catalunya	28
3.3	Coinfecció amb la infecció per VIH	30
3.4	Reptes futurs de la vigilància de l'hepatitis C a Catalunya	31
4.	Història natural i formes clinicopatològiques	37
4.1	Historia natural de la malaltia	37
4.2	Manifestacions clíniques	38
	4.2.1 Hepatitis aguda	38
	4.2.2 Hepatitis crònica	38
4.3	Manifestacions extrahepàtiques	39
4.4	Diagnòstic clínic	39
4.5	Pronòstic	40
	4.5.1 De l'hepatitis aguda	40
	4.5.2 De les hepatitis cròniques	40
5.	Diagnòstic de laboratori	43
5.1	Determinacions serològiques	43
5.2	Detecció del virus	44
5.3	Aplicacions diagnòstiques	46
6.	Tractament	51

7.	Prevenció	57
7.1	Hepatitis C posttransfusional	57
7.2	Hepatitis C en usuaris de drogues per via parenteral	57
7.3	Hepatitis C per transmissió sexual	58
7.4	Hepatitis C vertical	58
7.5	Hepatitis C en trasplantaments d'òrgans	58
7.6	Recomanacions per a la prevenció secundària	59
8.	Prevenció de l'hepatitis C relacionada amb actes sanitaris	63
8.1	Hepatitis nosocomial	63
8.2	Hepatitis en hemodialitzats	64
9.	Bibliografia	67

1. El virus de l'hepatitis C

El virus de l'hepatitis C (VHC) és un virus RNA de cadena senzilla, d'aproximadament 9.500 bases.¹⁻³ El genoma del VHC presenta una única pauta oberta de lectura (*open reading frame*, ORF) que comprèn 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*, en la qual hi ha flavivirus humans (virus de la febre groga, virus del dengue, entre d'altres) i pestivirus animals. Dins la família *Flaviviridae*, el VHC ha estat classificat en un tercer gènere, anomenat *Hepacivirus*, juntament amb altres virus identificats recentment i que infecten rosegadors i ratpenats.⁴⁻⁶

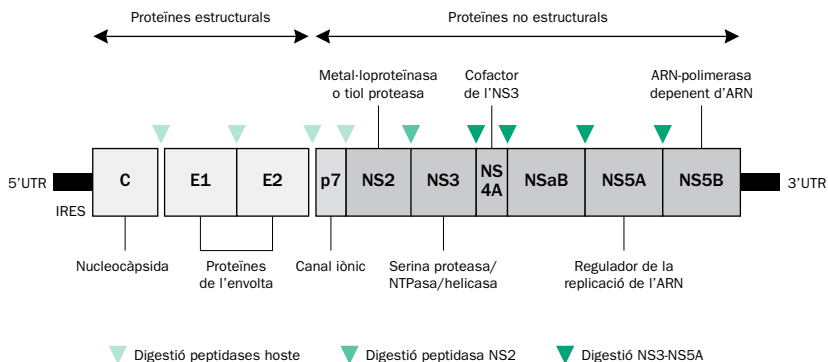
El virus de l'hepatitis C és un virus petit, amb un diàmetre estimat entre els 40 i els 50 nm i té un embolcall lipídic.⁷⁻⁸ Les propietats físiques i químiques del VHC encara no s'han caracteritzat bé en les partícules natives, sobretot a causa del baix títol de virions circulants i de la manca d'un sistema de cultiu eficaç. Tanmateix, s'han identificat partícules víriques per immunomicroscòpia electrònica, tècnica mitjançant la qual s'observen partícules esfèriques d'aproximadament 55-65 nm amb fines projeccions des de l'embolcall extern,⁹ i partícules de la nucleocàpsida de 33 nm que s'obtenen després de tractar amb detergents els virions purificats a partir de plasma infecciosos.¹⁰

Es coneix també la densitat del VHC, que s'ha determinat per ultracentrifugació. La majoria de partícules infeccioses tenen una densitat d'1,09 a 1,11 g/cm³ en gradient de sucrosa.¹¹ Durant la fase aguda, els virions es concentren en la fracció de baixa densitat, majoritàriament lligats a les lipoproteïnes sèriques.¹² Coincidint amb la seroconversió a anti-VHC, els virions es desplacen a una densitat més alta.¹³ Aquesta darrera fracció, a diferència de la primera, es pot immunoprecipitar amb anticossos antiimmunoglobulina humana i també amb proteïna G, la qual cosa indica que es tracta de virions que formen immunocomplexos. En la majoria d'infeccions cròniques, les dues formes víriques, lliure i en immunocomplexos, coexisteixen. A més, en algunes persones amb infecció activa, la fracció d'alta densitat conté partícules de nucleocàpsida de densitat 1,20 g/ml, probablement alliberades a partir d'hepatòcits malmesos.¹⁴

1.1 Estructura i funció del genoma del VHC

Molta de la informació disponible actualment sobre el VHC prové de l'estudi del genoma víric.¹⁵ La figura 1 resumeix 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. Igualment, s'ha identificat l'estructura cristal·lina de diverses proteïnes no estructurals (NS5, NS3), la qual cosa ha permès obtenir més informació sobre la seva funcionalitat i dissenyar-ne dianes terapèutiques.¹⁶⁻¹⁸

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'-UTR); una regió que codifica la poliproteïna, dividida també en regions estructurals i no estructurals, i finalment una regió 3' no codificant (3'-UTR).

Regió 5' no codificant

L'extrem 5' del genoma del VHC comença amb una regió que conté entre 332 i 342 nucleòtids i que precedeix el codó de començament de la traducció de la poliproteïna.^{19,20} En aquest fragment del genoma víric, anomenat regió 5' no codificant (5'-UTR), s'hi han predit estructures secundàries i terciàries complexes molt a prop del codó d'iniciació AUG. La principal funció de la 5'-UTR és permetre la unió del ribosoma de la cèl·lula hoste a l'RNA víric. El ribosoma s'uneix a l'estructura de l'RNA coneguda com a *internal ribosome entry site* (IRES), que ocupa la pràctica totalitat de la regió 5'UTR.

L'IRES també és essencial per a la interacció de l'RNA víric amb proteïnes d'origen cel·lular. La seqüència nucleotídica de la 5'-UTR està altament conservada en els diferents aïllats del VHC de diferents llocs del món (amb una homologia superior al 95%),²¹ a causa precisament de les fortes restriccions moleculars per mantenir-ne la funció. Aquesta característica ha fet de la 5'-UTR una diana òptima per al diagnòstic molecular d'hepatitis C.²²

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 amb proteïnes recombinants i cultius *in vitro* amb virions transfectats. Les proteïnes estructurals són a l'extrem N de la poliproteïna i estan seguides per sis proteïnes no estructurals. Els primers 190 aminoàcids de l'extrem N de la poliproteïna corresponen a una proteïna no glicosilada, de mida petita (p22), amb un alt 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 molt probablement la proteïna de la nucleocàpsida que formarà el core del VHC. La proteïna està conservada en els diferents aïllats del virus i sembla multifuncional, per diferents raons, ja que inclou senyals de localització nuclear, un motiu d'unió a DNA i nombrosos llocs de reconeixement de proteïnes-cinasa.¹⁵

Els dos gens següents, E1 i E2, codifiquen les dues glicoproteïnes de l'embolcall del VHC: gp35 i gp70, respectivament.²³ 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 alt contingut de manosa. Recentment s'ha descrit que la proteïna E2 es pot tallar i produir dos subproductes, E2 i p7. Aquesta darrera proteïna és una proteïna integral de membrana que forma un canal iònic. El paper de la proteïna p7 en el cicle vital del VHC és encara incert, tot i que la majoria dels estudis demostren que és necessària per a la infectivitat *in vivo* i que interacciona amb la proteïna NS2.²⁴

Per la seva part, la proteïna E2 conté un domini hipervariable (*hypervariable region 1*, HVR-1),²⁰ amb estructura flexible i gran variabilitat en la seqüència nucleotídica. S'ha proposat que aquesta regió pot contenir epítops per a anticossos neutralitzants i, per tant, pot estar sotmesa a una forta selecció pel sistema immunitari.²³

La resta del genoma viral codifica les sis proteïnes no estructurals (NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B, les quals coordinen els processos intracel·lulars del cicle vital del virus. Les proteïnes estructurals madures s'obtenen

per digestions de peptidases entre C/E1, E1/E2 i E2/p7. Per tal d'obtenir la regió no estructural, la digestió o tall entre p7/NS2 també és duta a terme per senyals de peptidases. El processament proteolític de la regió no estructural té lloc per l'acció de dos enzims virals: la NS2 autoproteasa, i alhora factor d'assemblatge viral, i la NS4A serina-proteasa (fig. 1). La proteïna NS3 és una serina-proteasa i una helicasa. La proteïna NS4B actua com a organitzadora del complex de replicació viral. La proteïna NS5A funciona com a reguladora de la replicació viral i de l'assemblatge viral, i la proteïna NS5B és una RNA polimerasa dependent de RNA, que no presenta activitat correctora, la qual cosa provoca la gran diversitat genètica que caracteritza el VHC.²⁵

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. Els aïllats de genotip 1b tenen 28 nucleòtids més i acaben en una seqüència curta de poliU.²⁶ En canvi, els aïllats de genotip 1a tenen una cua de poliA.²⁷ Tanmateix, no s'han trobat diferències entre els dos tipus de RNA pel que fa a l'eficàcia de la replicació vírica.

1.2 Variabilitat del VHC

Com la majoria dels virus RNA, el virus de l'hepatitis C presenta una alta heterogeneïtat genètica.²⁸ Com ja s'ha dit, les RNA polimerases dependents de RNA no tenen sistemes de rectificació d'errors, de la qual cosa resulta una baixa fidelitat durant la replicació vírica. A causa de l'alta taxa de mutacions, la curta extensió genòmica i l'alt nombre de virus circulants, la població vírica en l'hoste infectat consisteix en una mescla complexa de genomes que difereixen entre ells en un o més nucleòtids. Aquesta distribució genòmica es coneix com quasiespècie. A més, a llarg termini, la conseqüència evolutiva 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.

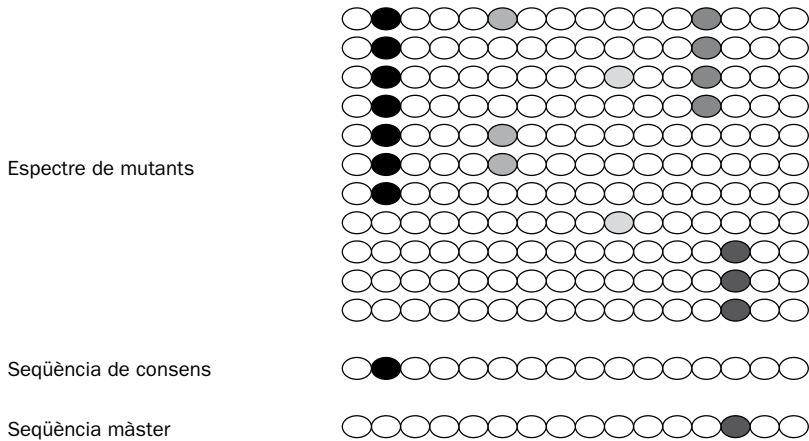
La naturalesa en quasiespècies del virus de l'hepatitis C

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 produir moltes variants noves, permet seleccionar ràpidament els 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'una infecció persistent, ja que cal tenir en compte l'aparició de mutants que escapen als anticossos neutralitzants i als limfòcits citotòxics, respectivament, i l'aparició de mutants resistents al tractament antivíric.^{29,30}

L'anàlisi de la seqüència de diversos clons de cDNA que comprenen tot el genoma ha proporcionat proves inequívokes que el VHC té una distribució en quasiespècies.³¹

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



Les rodones de colors representen mutacions puntuals que hi ha en la seqüència genòmica. L'espectre de mutants són les diferents molècules d'RNA que hi ha 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 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 del VHC se situa entre 1,44 i 1,92 per 103 bases substituïdes per lloc del genoma i per any.^{32,33} Aquesta taxa es distribueix desigualment al llarg del genoma. Les regions 5'-UTR, central i NS3 presenten taxes de fixació de mutacions inferiors a la mitjana, mentre que la taxa més alta és la de les regions E1 i E2, particularment en la regió hipervariable 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 subgrups, segons els canvis de nucleòtids i aminoàcids que s'hi observin.^{28,34} 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,³⁵ en la qual s'han descrit set genotips i cadascun d'aquests es designa per una xifra àrabica i cada subtip per una lletra minúscula, segons l'ordre de descobriment (p. ex. 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 del core. De tota manera, la regió més utilitzada és la 5'-UTR,³⁴ i també és la regió en què es basen la major part dels mètodes de tipificació. 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, ja que 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 altres genotips estan localitzats en determinades regions geogràfiques.^{36,37} 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, sigui en els assaigs de determinació d'anticossos o en els de determinació de RNA víric. Igualment, les tècniques actuals de seqüenciació massiva del VHC demostren la presència natural de mutacions de resistència als nous tractaments antivirals.³⁸

2. Epidemiologia

2.1 Cadena epidemiològica

Reservori: tot i que el virus s'ha transmès experimentalment a ximpanzés, l'únic reservori és l'home.³⁹ S'ha descrit la presència d'altres hepacivirus en gossos i cavalls, però aquests aïllats són molt diferents del VHC i el seu origen, prevalença i tropisme són desconeguts.^{40,41}

Període d'incubació: pot variar entre 2 setmanes i 6 mesos, però habitualment és de 6 a 7 setmanes. El temps transcorregut des de l'exposició fins a la virèmia sol ser d'1 a 2 setmanes. La infecció crònica pot trigar fins a 20 anys abans que aparegui la cirrosi o l'hepatocarcinoma.³⁹

Període de transmissibilitat: comença una setmana (o més) abans dels primers símptomes de la malaltia (quan n'hi ha) i pot persistir indefinidament a la majoria de les persones. Els pics de concentració del virus es correlacionen amb els pics d'activitat de les transaminases.

Susceptibilitat: la susceptibilitat és general i el grau d'immunitat que segueix a la infecció no es coneix. S'han demostrat infeccions repetides.³⁹ La infecció pel VHC indueix un ampli ventall de respostes innates per part de l'hoste i cadascuna d'elles es neutralitza mitjançant estratègies evasives.⁴² La resposta immunitària de tipus humoral té un cert paper a l'hora de neutralitzar el genotip que causa la infecció i possiblement per limitar-ne la gravetat o fins i tot el risc que es produeixi una infecció recurrent, però no és suficient per eliminar el virus.⁴³ Pel que fa a la immunitat cel·lular, hi ha diferents factors que contribueixen a que el VHC pugui persistir, ja que el virus desenvolupa diversos mecanismes que es complementen i es reforcen per assegurar-se una persistència a llarg termini en la majoria de persones immunocompetents.⁴⁴ Les variacions en la seqüència del virus també contribueixen a la seva persistència.⁴⁵

Mecanismes de transmissió

La transmissió del VHC s'explica en part per la seva estabilitat en condicions ambientals, ja que pot sobreviure en materials diversos com xeringues, gases o ampolles d'aigua. En un estudi experimental es va observar que, en el 71% de xeringues conservades a 22 °C durant 7 dies, el virus es mantenia actiu.⁴⁶ El virus continuava essent infecciós en cultiu cel·lular després d'haver estat en una ampolla de plàstic que havia contingut aigua durant 3 setmanes i, si el recipient era una llauna, la càrrega viral detectada encara era superior.⁴⁷

El VHC es pot detectar a la sang (sèrum i plasma), saliva, llàgrimes, semen, líquid ascític i líquid cefaloraquídi, però es transmet fonamentalment per exposició parenteral a sang que contingui el virus. Perquè es produeixi la transmissió cal que els virions infecciosos contactin amb les cèl·lules en les quals el virus es pot replicar. La probabilitat de transmissió està directament relacionada amb l'inòcul i amb el tipus d'exposició. Rarament es produeix transmissió quan no es detecta virèmia.⁴⁸

La transmissió més eficient és aquella que es produeix mitjançant repetides exposicions percutànies en sang, com podria ser la situació en què es reben transfusions de sang procedent de donants que no han estat sotmesos a cribratge o per l'ús de drogues per via parenteral.

Encara que són menys eficients, l'exposició a actes mèdics, l'ocupacional, la perinatal, la sexual i l'ús de drogues per vies distintes de la parenteral també poden ocasionar la transmissió del virus.

A escala mundial, els procediments mèdics no segurs són el principal mecanisme de transmissió. Als països desenvolupats, la majoria de les noves infeccions es produeixen en usuaris de drogues per via parenteral (UDVP). La transmissió nosocomial és especialment important en països amb recursos insuficients per mantenir els estàndards necessaris per evitar la transmissió nosocomial.

Exposició a drogues

Entre el 50% i el 95% de les persones que es reconeixen usuàries de drogues per via parenteral estan infectades pel VHC.^{49,50} La ràpida adquisició de la infecció en les persones que s'inicien en l'ús de drogues per via parenteral s'explica perquè els usuaris experimentats (que ja estan infectats pel VHC), en ensenyar als nous usuaris (no infectats), s'injecten la droga primer a ells mateixos i a continuació, amb la mateixa xeringa, als nous. En una cohort d'usuaris de drogues per via parenteral, el 80% s'havien infectat pel VHC als 2 anys, un percentatge més alt que el d'infectats pel VIH i VHB.⁵¹ En l'actualitat, tot i que compartir les xeringues és el principal mecanisme de transmissió, el 37% de les noves infeccions es deuen al fet de compartir altres equipaments.⁵² La transmissió percutània del VHC també pot explicar la presència del VHC en usuaris de cocaïna per via intranasal.⁵³

Exposició a actes mèdics i exposició ocupacional

L'exposició percutània que es pot produir per procediments dentals o mèdics és una via de transmissió molt usual. Inòculs molt petits de sang poden contenir virions infecciosos (menys de 10 µl) que poden infectar el receptor d'una injecció percutània, per la qual cosa la transmissió nosocomial es pot produir si no se segueixen les precaucions estàndard.⁵⁴ En l'1%-2% del personal sanitari que s'ha punxat accidentalment s'ha produït

transmissió del VHC.^{55,56} El risc de transmissió a sanitaris que es punxen accidentalment és mitjà, i se situa entre el risc de contraure el VIH (més baix) i el del VHB (més alt). Si bé la punxada accidental amb agulla foradada és el mecanisme més freqüent perquè un sanitari s'infecti, també s'han descrit transmissions a partir d'esquixades de sang a la conjuntiva ocular i amb agulles no foradades.⁵⁷ Sembla que la infecció pel VHC es va transmetre molt àmpliament durant el segle xx a causa de la producció en cadena i distribució de xeringues per a ús sanitari convencional i també per a l'administració de drogues il·legals.⁵⁸ L'experiència d'Egipte, on el 50% dels nascuts abans de 1960 tenen anticossos contra el VHC, és un excel·lent exemple de la importància de la transmissió parenteral. De 1950 a 1980, el Ministeri de Salut d'aquest país va impulsar una campanya per eradicar l'esquistosomiasi mitjançant l'administració intravenosa de tàrtar emètic.⁵⁹ La infecció pel VHC es va transmetre perquè els equips utilitzats en aquesta campanya no estaven prou desinfectats i, per això, la prevalença de la infecció és de l'1%-2% en les persones nascudes després de la campanya, mentre que en les persones nascudes abans és del 50%.⁶⁰

Les dades en la població del sud d'Itàlia mostren que la prevalença és de l'1,3% en els menors de 30 anys i del 33% en els de 60 anys i més, amb un risc d'infecció que es duplica en les persones que havien utilitzat xeringues de vidre.⁶¹

Als països amb un seguiment acurat dels protocols, la transmissió nosocomial és poc freqüent,⁶² però la transmissió nosocomial és molt important globalment. A Espanya s'ha descrit que és una de les formes de transmissió més importants: en 73 noves infeccions en què es va identificar l'ingrés hospitalari com a únic factor de risc, la cirurgia programada i l'assistència en serveis d'urgències van resultar les situacions més freqüentment implicades (34% i 33%, respectivament).⁶³ Les colonoscòpies, els preparats d'heparina, els preparats de sèrum salí i els preparats per fer exploracions radiològiques s'han associat a brots nosocomials.⁶⁴⁻⁶⁷

A les regions on es realitzen pràctiques sanitàries no segures, la prevalença del VHC és 20 vegades superior.

Malgrat que la proporció d'equips d'injecció reutilitzables ha disminuït, passant del 39,8% el 2000 al 5,5% el 2008, als països en vies de desenvolupament la transmissió nosocomial es produeix fonamentalment per reutilització del material sanitari.⁶⁸

El VHC també s'ha transmès de personal sanitari a pacients quan el professional sanitari pateix ferides percutànies durant els procediments mèdics o quirúrgics invasors que predisposen a exposicions (p. ex. cirurgia intratoràctica).⁶⁹⁻⁷¹

Transfusió i preparats immunobiològics

Abans de la introducció de les proves subrogades inespecífiques (augment de transaminases) i de les proves específiques per detectar anticossos anti-VHC en les donacions, el 17% de les infeccions eren causades per transfusions. L'ús d'aquestes proves per cribrar les donacions n'ha reduït el risc. El risc actual és inferior a 1/100.000 en aquelles àrees on el cribratge es realitza amb proves per detectar l'RNA del virus.⁷²

Exposició perinatal

La transmissió d'una mare al seu fill és infreqüent (2%-10%). Hi ha més risc de transmissió si la mare està infectada pel VIH, si té una concentració alta de RNA del VHC, si hi ha ruptura prolongada de membranes i si es fa monitoratge fetal.^{73,74}

Tot i que el moment en què es produeix la transmissió no es coneix amb precisió, se sap que la presència d'anticossos anti-VHC adquirits per transferència passiva pot durar fins als 18 mesos. S'ha detectat RNA del virus en un nadó d'un mes que havia nascut per cesària i que no s'alletava, la qual cosa suggereix que la transmissió es podria produir a l'úter.⁷⁵ En el calostre s'ha detectat anti-VHC i també RNA del VHC, però el risc de transmissió al fill en mares que alleten no és superior al risc de transmissió en mares que no alleten.⁷⁶

S'ha suggerit que la infecció pel VIH podria ser un cofactor important per a la transmissió sexual i per a la transmissió materna del VHC, possiblement perquè la infecció pel VIH s'associa a la seva vegada amb una concentració més alta de RNA del VHC.

Exposició sexual

La freqüència amb què el VHC es transmet per les relacions sexuals és controvertida. En parelles monògames, el risc és molt baix. En 895 parelles monògames de persones amb infecció crònica pel VHC, en les quals es va fer un seguiment de 8.000 persones-any, no hi va haver transmissió malgrat que les relacions sexuals s'havien mantingut amb una freqüència d'1,8 vegades per setmana.⁷⁷ En el seguiment de 8.377 persones-any, la màxima incidència va ser de 0,07 per any.⁷⁸ Podria ser que la transmissió sexual fos més eficient en l'hepatitis aguda que en l'hepatitis crònica i això explicaria que, en usuaris de drogues per via parenteral, la prevalença de la infecció fos molt més important que en parelles monògames d'infectats pel VHC.

D'altra banda, la infecció pel VHC ocorre en persones que reconeixen les pràctiques sexuals de risc com a única exposició de risc; s'han descrit múltiples brots en homes infectats pel VIH que mantenen pràctiques sexuals de risc amb altres homes.⁷⁹⁻⁸⁴ Una possible explicació seria que, tal com ocorre amb la infecció pel VIH, el risc de transmissió sexual fos més

gran durant la fase aguda de la infecció, que és quan es produeixen pics de la virèmia i encara no han aparegut els anticossos neutralitzants.

Les persones amb múltiples parelles sexuals i les que practiquen la prostitució tenen una prevalença d'anticossos anti-VHC superior a la de la població general. En homes que tenen relacions sexuals amb homes que no tenen cap altre factor de risc també s'ha observat una prevalença més alta d'infecció pel VHC.⁸⁰ Les penetracions rectals poden causar microtraumatismes que afavoreixen la transmissió del VHC. Tanmateix, el risc d'infectar-se pel VHC és inferior al del VHB i el VIH.^{85,86}

Altres mecanismes

Les exposicions percutànies no mèdiques, com el pírcing i els tatuatges, són factors de risc plausibles i s'han associat a una prevalença més alta del VHC en alguns països, tot i que no es pot descartar que aquesta associació estigui influenciada per altres conductes de risc.^{87,88} També les mossegades humanes, l'acupuntura i les escarificacions s'han associat a la infecció pel VHC.⁸⁸⁻⁹⁰

La transmissió a contactes familiars diferents de la parella sexual és infreqüent, però es pot produir a partir d'exposicions percutànies o mucoses que no són aparents.⁷⁶

Les transfusions de sang i d'hemoderivats van ser l'origen de la majoria de les noves infeccions fins als primers anys de la dècada dels noranta, en què es van adoptar les mesures de cribratge. En l'actualitat s'hi exclouen els donants amb factors de risc, es fa cribratge de la sang i el risc és molt baix. Tots els preparats d'immunoglobulines se sotmeten a un procés d'inactivació del VHC o s'analitzen convenientment per descartar la presència del virus. S'estima que el risc actual per transfusió és d'1 per dos milions d'unitats de sang transfoses als Estats Units.⁷⁶ Un estudi realitzat a Catalunya situa aquest risc en 1 per 32 milions d'unitats transfoses.⁹¹

El VHC també s'havia transmès en el passat per mitjà de preparats d'immunoglobulines, però actualment el risc de transmissió d'aquests productes s'ha eliminat per la introducció de processos d'inactivació.⁹²

El trasplantament d'òrgans procedents de donants infectats provoca la infecció del receptor seronegatiu i pot portar a superinfecció amb una soca diferent del virus si el receptor ja estava infectat.⁹³

2.2 Situació mundial de l'hepatitis C

L'hepatitis C és una causa molt important d'incapacitat i mort a escala mundial.⁹⁴ S'estima que hi ha 185 milions de persones infectades pel VHC a tot el món, la qual cosa significa que el 2,2% de la població mundial està infectada i que cada any es perden prop d'un milió d'anys de vida ajustats

per discapacitat.⁹⁵ Hi ha diferències molt marcades entre unes regions i unes altres (fig. 3) i fins i tot molt la prevalença de la infecció varia molt dins un mateix país, segons els grups d'edat i les pràctiques de risc.

L'avaluació filogenètica de seqüències del VHC procedents de diverses parts del món permet dir que hi ha almenys sis genotips principals o clades, i s'ha identificat un setè genotip en una mostra procedent de l'Àfrica.⁹⁶ A escala mundial, els genotips més freqüents són el genotip 1 (46%), el genotip 3 (22%), el genotip 2 (13%) i el genotip 4 (13%).⁹⁷ El genotip 2 està distribuït molt àmpliament, i és el predominant a l'Àfrica central i occidental. El genotip 3 es localitza fonamentalment a Àsia, però també s'observa a altres zones a causa de la drogadocció per via parenteral. Els genotips 4 i 5 són més freqüents a l'Àfrica del Nord i a l'Orient Mitjà. El genotip 5 és a l'Àfrica del Sud i el genotip 6 al sud-est asiàtic.⁷²

A Europa hi ha més de 19 milions de persones infectades,⁹⁸ però la prevalença varia considerablement segons els països, essent les prevalences més baixes les de Suècia, Alemanya i els Països Baixos, mentre que als països mediterranis varia entre el 2% i 3%.⁹⁹

Hi ha poca informació sobre la incidència de la infecció pel VHC a Europa. Tots els països de la UE tenen sistemes de vigilància de l'hepatitis C, però encara que en tots ells els objectius són molt similars, hi ha diferències pel que fa a la definició de cas; la inclusió de les categories de cas sospitosos, probable i confirmat; o si s'ha de fer la vigilància dels casos aguts, crònics i/o asimptomàtics. El conjunt d'aquestes diferències fa que hi hagi dificultats a l'hora d'interpretar les dades i comparar-les entre els diferents països.

L'any 2011 es van notificar 30.373 casos d'hepatitis C a 26 països de la UE, la qual cosa correspon a una taxa global de 7,9 per 100.000 habitants (incloent-hi els casos aguts i els crònics notificats, si bé només alguns països declaren els casos crònics). Del total de casos notificats aquell any, 440 (1,4%) van ser catalogats com a aguts, 3.174 (10,5%) com a crònics i, per als 24.493 restants (80,6%) no es va esbrinar si eren aguts o crònics. La raó home/dona va ser d'1,91. La franja d'edat amb més casos va ser la de 25-34 anys (28,2%), amb una taxa d'incidència de 21,5 per 100.000 homes i 10,3 per 100.000 dones. El factor de risc més freqüentment implicat en l'aparició dels casos va ser la injecció de drogues per via parenteral, amb variacions segons el país.

L'hepatitis C a Europa ha mostrat canvis en el patró epidemiològic en els darrers anys, com ho demostra l'evolució de paràmetres com la prevalença, la incidència, els patrons de transmissió de la malaltia o la distribució dels genotips, que han evolucionat en els darrers 15 anys.⁶⁹ Un exemple és el risc d'hepatitis C associat a transfusió a Europa, que va disminuir dràsticament a partir de la seguretat en les transfusions sanguínies, i que va arribar

pràcticament a ser negligible en els darrers anys.¹⁰⁰ Conseqüentment, l'ús de drogues per via parenteral es va situar com el primer factor de risc de contreure la malaltia. Estudis moleculars han revelat que l'intercanvi entre pacients usuaris de drogues per via parenteral va ocórrer a gran escala i que va contribuir a ocasionar canvis en la distribució dels genotips en pacients de menys de 50 anys (dels genotips 1b i 2 als 1a, 3a i 4a). Altres casos i brots d'hepatitis C han estat d'origen nosocomial i s'han relacionat amb el fet de no haver seguit correctament les precaucions estàndards, haver utilitzat vials multidosi contaminats, haver estat sotmès a la pràctica d'exploracions invasives o altres factors de risc. La figura 4 mostra les taxes d'incidència notificades a diversos països europeus durant el període 2007-2012 i l'evolució anual d'aquestes taxes a tots els països europeus es mostra en la figura 5. La davallada de la incidència els anys 2009 i 2010, a més de l'increment dels anys 2011 i 2012, és un fet coincident amb les dades que observem a Catalunya.¹⁰¹

Probablement les injeccions no segures van contribuir a una gran expansió del virus després de la Segona Guerra Mundial. La prevalença és moderada (10%-20%) en persones amb exposicions percutànies freqüents però petites, com ara les que tenen els pacients sotmesos a hemodiàlisi.

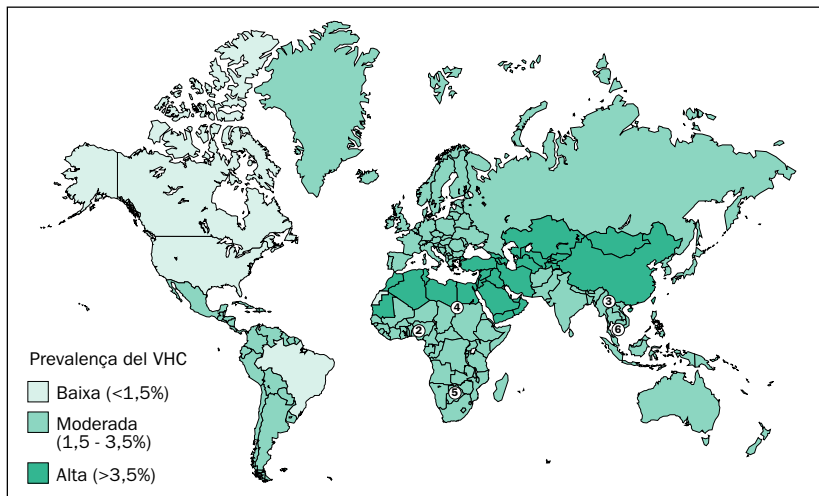
La prevalença de la infecció en la població general dels Estats Units s'estima en un 1,3%, la qual cosa indicaria que hi ha 3,2 milions de persones que tenen infecció crònica.¹⁰² La figura 6 mostra l'evolució de les taxes d'incidència notificades durant el període 1992-2012. Mentre que en aquest país, com a la majoria dels països europeus (incloent-hi Espanya), es notifiquen només les hepatitis C agudes, a moltes regions del Canadà també es notifiquen des de fa molts anys les hepatitis cròniques pel VHC, la qual cosa explicaria que la incidència notificada sigui molt més alta al Canadà (fig. 7).

Mortalitat

No es disposa de dades de mortalitat específiques per al VHC; la mortalitat per insuficiència hepàtica i per càncer hepàtic són els indicadors més propers. S'estima que un milió de persones moren cada any a causa d'hepatitis víriques.¹⁰³ El nombre de defuncions per hepatitis C aguda ha passat de 8.100 el 1990 a 160.000 el 2010; el nombre de defuncions per hepatocarcinoma degut al VHC ha passat de 113.000 a 196.000; i el nombre de defuncions per cirrosi associada al virus ha passat de 212.000 a 287.000,¹⁰⁴ increments tots ells molt superiors als observats en relació amb les defuncions causades pel VHB.

Un estudi realitzat als Estats Units estima que la insuficiència hepàtica i el càncer hepàtic continuaran augmentat fins al 2023 si els casos no es tracten adequadament.¹⁰⁵

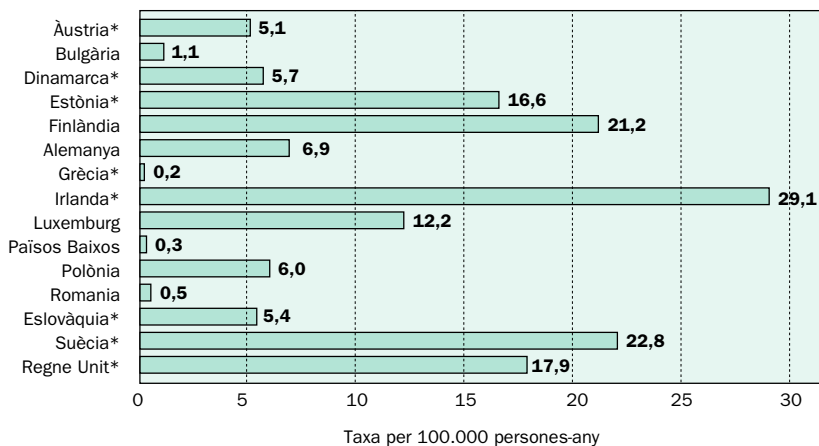
Figura 3. Distribució de la prevalença del VHC a escala mundial



El genotip 1 és el més prevalent; la prevalença dels altres genotips (es mostren en cercles) varia segons les zones geogràfiques.

Font: Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. A: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2015. p 1904-27.

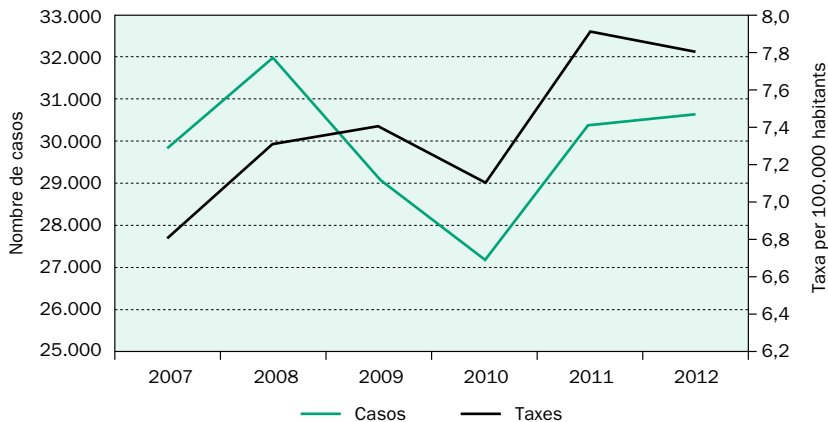
Figura 4. Taxes d'incidència notificades a la Unió Europea i a l'Àrea Econòmica Europea en diversos països, 2007-2012



*Aquests països diferencien entre hepatitis crònica i hepatitis aguda; la resta no ho fa.

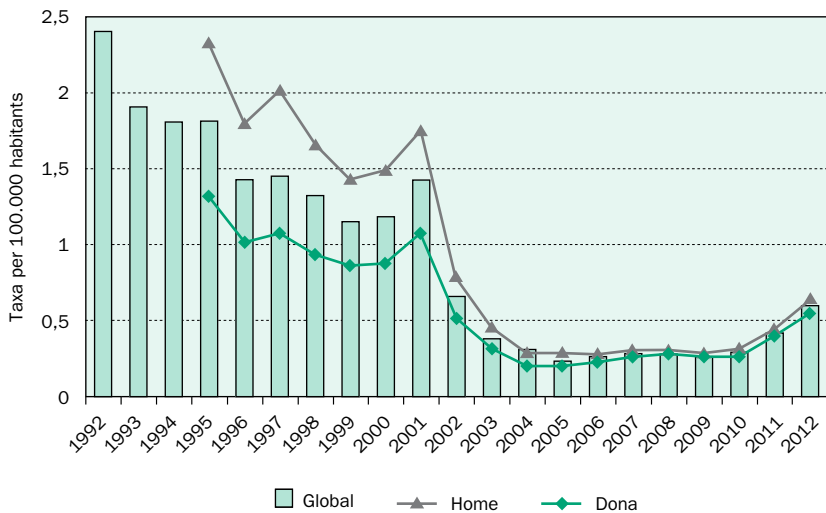
Font: ECDC. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014

Figura 5. Evolució dels casos i taxes per 100.000 notificats a la Unió Europea i a l'Àrea Econòmica Europea, 2007-2012



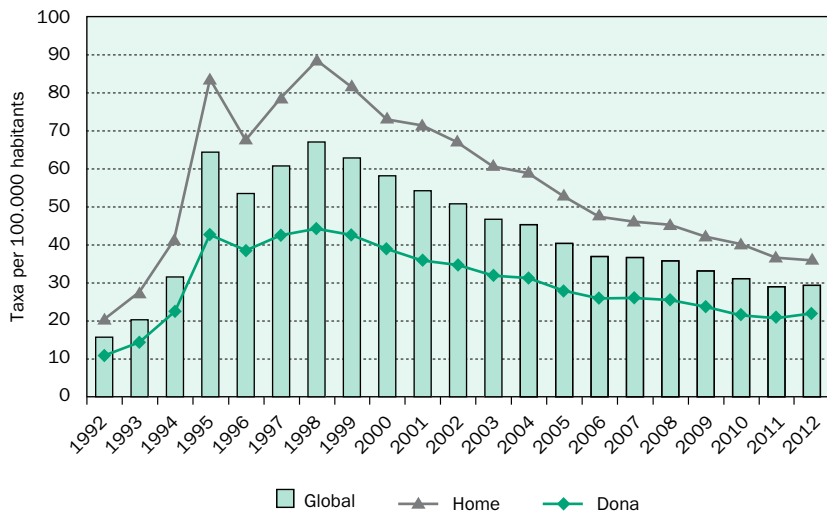
Font: ECDC. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014

Figura 6. Evolució de les taxes d'incidència d'hepatitis C notificades. Estats Units, 1992-2012.



Font: MMWR. Summaries of Notifiable Diseases in the United States.

Figura 7. Evolució de les taxes d'incidència d'hepatitis C notificades. Canadà, 1992-2012.



Font: Public Health Agency of Canada. Notifiable Disease On-Line. <http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/charts.php?c=y>

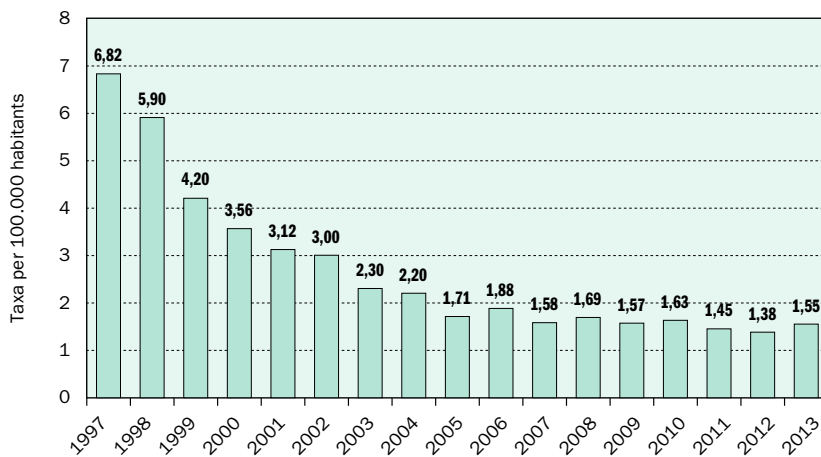
2.3 Epidemiologia de l'hepatitis C a Espanya

En un estudi realitzat amb dades corresponents a l'any 2006 es va estimar que els anys de vida que s'havien perdut, atribuïbles al VHC i ajustats per incapacitat, eren més de 15.000 per hepatitis crònica, més de 35.000 per cirrosi i més de 25.000 per carcinoma hepàtic.¹⁰⁶ Un estudi realitzat en una mostra de treballadors adults entre els anys 2007 i 2010 va determinar que la prevalença de persones infectades era del 0,7%;¹⁰⁷ en donants era del 0,1%;¹⁰⁸ en treballadores del sexe, del 0,8%;¹⁰⁹ en infectats pel VIH, del 16,1%;¹¹⁰ i del 88% en usuaris de drogues per via parenteral.¹¹¹ En immigrants recents procedents de països amb alta endèmia s'han descrit prevalences molt superiors a les de la població general, i que varien des del 3,5% en persones procedents de l'Àfrica subsahariana al 19,1% en les procedents de l'Europa de l'Est.^{112,113}

Estimacions corresponents a l'any 2013 indiquen que hi havia 473.000 infectats pel VHC (que es correspon a una prevalença global de l'1%); 2.210 carcinomes hepàtics deguts al VHC i 4.230 cirrosidis descompensades i 46.200 compensades.¹¹⁴

El fet que els mecanismes de transmissió del VIH i el VHC siguin similars ha comportat que en determinats grups de població (en els quals a la dècada dels vuitanta i noranta va haver una gran incidència d'infeccions pel VIH) ara hi hagi una alta prevalença de coinfecció. En usuaris de drogues per via parenteral la prevalença de coinfecció VIH-VHC se situa al voltant del 29%.¹¹⁵ La prevalença d'infecció pel VHC als centres penitenciaris és molt variable en funció del tipus d'interns que hi ha, però s'estima que és més de 10 vegades superior a la de població general. A Espanya, tot i que s'està produint un descens respecte a anys anteriors, l'any 2013 va ser del 21,3%,¹¹⁶ i a Catalunya el 2014 ha estat del 18,6%.¹¹⁷ En els interns que són usuaris de drogues per via parenteral la freqüència amb què es produeixen reinfeccions és del 5,7%.¹¹⁸ En la figura 8 es mostra l'evolució de la taxa d'incidència d'altres hepatitis víriques (diferents d'hepatitis A i hepatitis B) que s'han notificat a Espanya en el període 2002-2012, que corresponen majoritàriament a casos d'hepatitis C aguda. Les taxes d'incidència registrades a Espanya han estat superiors a les de Catalunya durant tots aquests anys, en part segurament a causa del fet que la rúbrica «altres hepatitis víriques», a més d'incloure els casos d'hepatitis C, també inclou la resta d'hepatitis víriques que no són ni hepatitis A ni hepatitis B.

Figura 8. Evolució de les taxes d'incidència d'altres hepatitis víriques* notificades. Espanya, 1997-2013.



* Diferents d'hepatitis A i hepatitis B

Font: Boletín Epidemiológico Semanal. Comentario epidemiológico de la enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica, España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 1997-2012

3. Epidemiologia de l'hepatitis C a Catalunya

3.1 Vigilància epidemiològica de l'hepatitis C

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 al 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 l'A i la B). Per tant, fins a l'any 2011, a Catalunya les hepatitis C es notificaven amb la rúbrica «altres hepatitis víriques». A partir del 2011, aquesta malaltia compta amb una rúbrica específica: «hepatitis C». Això va fer que el professional sanitari ho tingués més clar a l'hora de notificar les hepatitis C i va facilitar l'explotació de les dades generades per la notificació.

La notificació d'hepatitis C al sistema MDO està circumscrita a la detecció de casos aguts, però aquest fet planteja certes dificultats, ja que no hi ha cap marcador de laboratori capaç de distingir una infecció antiga d'una de recent i, per tant, davant d'una notificació, és difícil esbrinar si es tracta d'una infecció aguda o, per contra, d'una hepatitis crònica.¹¹⁹

D'altra banda, una gran proporció d'hepatitis C cursen de manera asimptomàtica i, com a conseqüència, es produeix infradetecció de la malaltia. La vigilància de casos aguts que es fa actualment a Catalunya permet, doncs, caracteritzar la incidència de malaltia aguda amb les limitacions comentades.

L'alt nombre de persones en les quals la malaltia cursa de manera asimptomàtica o crònica,^{120,121} el llarg període de latència entre la infecció i el diagnòstic de la malaltia i les limitacions de les proves diagnòstiques d'infecció fan que sigui recomanable implementar una combinació de diferents fonts d'informació per constituir un sistema de vigilància reforçada capaç d'augmentar l'exhaustivitat de la notificació.

Definició de cas

A Catalunya, la definició de cas d'*hepatitis C aguda*, a l'efecte de notificació per part dels professionals sanitaris, és la següent:

Definició clínica: malaltia aguda caracteritzada per la presència de símptomes i signes d'hepatitis (anorèxia, molèsties abdominals, nàusees, vòmits) acompanyats de: a) icterícia o b) concentració d'ALT > 400 UI/l.¹²²

Diagnòstic de laboratori:

- Seroconversió recent documentada (en els darrers 6 mesos) a anti-VHC per enzimoinmunoanàlisi, o

- Demostració d'anti-VHC per diferents tipus de proves*, o
- Positivitat per a l'RNA del VHC, mitjançant PCR*.

A més, s'ha de complir que el pacient doni negatiu per a IgM contra el virus de l'hepatitis A (IgM anti-VHA) i per a Ig M contra l'antigen del core del virus de l'hepatitis B (IgM anti-HBc).

* La presència d'anti-VHC al sèrum i/o la detecció de RNA del VHC mitjançant PCR s'han de tenir en compte quan les circumstàncies clíniques o epidemiològiques ho aconsellin, ja que no són específiques de malaltia aguda.¹²²⁻¹²⁵

Definició de brot

Aparició de dos o més casos relacionats en el temps i/o l'espai. Un sol cas aparegut a l'àmbit nosocomial rep la consideració de brot. Els brots comunitaris d'hepatitis C i els casos i brots relacionats amb l'assistència sanitària s'han de notificar urgentment a la Unitat de Vigilància Epidemiològica corresponent.

Classificació dels casos

Els casos d'hepatitis C es classifiquen en dues categories:

Cas sospitós: malaltia amb clínica d'hepatitis vírica aguda de la qual es tinguin proves que no està causada per VHA ni per VHB.

Cas confirmat: malaltia amb clínica d'hepatitis vírica aguda, confirmada al laboratori i que no es coneix que sigui una hepatitis crònica. La seroconversió recent és un cas confirmat, independentment que hi hagi expressió clínica o no.

Investigació de casos i brots

L'extensió de l'estudi s'ha de determinar en funció de si es tracta d'un cas esporàdic o es tracta d'un brot. Un cas esporàdic relacionat amb l'assistència sanitària és objecte de la mateixa investigació que es realitza en cas de brots.

1. Inicialment cal resumir la informació que origina la investigació. S'han de descriure els antecedents patològics més importants del pacient i el quadre clínic que ha condicionat el diagnòstic de l'hepatitis C.
2. S'han d'identificar tots els antecedents i factors de risc personal de l'hepatitis C. Atès que el període d'incubació de l'hepatitis C pot arribar a ser de 6 mesos, s'han d'estudiar tots els procediments i ingressos durant els 6 mesos anteriors a l'aparició dels primers símptomes de la malaltia:
 - Si se sospita d'una exposició comunitària s'han de revisar els antecedents següents: contacte amb cas un confirmat o sospitós d'hepatitis C; antecedents d'acupuntura, tatuatge, pírcing o micropigmentació;

antecedents de punxada accidental fora de l'àmbit laboral, usuari de drogues per via intravenosa o via intranasal amb cànula i nadó fill de mare anti-VHC positiva. També cal considerar l'antecedent de relació sexual en el cas d'homes que tenen relacions sexuals amb altres homes (HSH).

- Si se sospita d'una exposició nosocomial (vegeu-ne l'apartat corresponent) s'han de revisar els antecedents següents: activitat laboral en centre sanitari, dental o altres centres en els quals hi pugui haver contacte amb sang, relació amb centre de diàlisi o trasplantament renal, recepció de sang o productes hemoderivats, intervenció quirúrgica o altres procediments invasors, tècnica diagnòstica invasiva, intervenció dental o altres possibles contactes amb els serveis assistencials. S'han de considerar com a procediments invasors aquells durant la pràctica dels quals s'hagi entrat en contacte amb la sang del pacient. D'entre aquests, els més freqüents són les intervencions quirúrgiques, els processos d'hemodiàlisi, les endoscòpies i les exploracions radiològiques amb contrast.
3. Els brots requereixen la realització d'una investigació dirigida a determinar quina és la possible font comuna d'infecció. La investigació ha de seguir una sèrie d'etapes que permetin arribar a les conclusions finals. Un cop plantejada una hipòtesi 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 tenint en especial consideració els antecedents i factors de risc dels casos i els resultats de les anàlisis de laboratori permetran arribar a confirmar la hipòtesi dins 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 consistent, cal adoptar les mesures de control destinades a evitar l'aparició de més casos i de nous brots.

Davant la declaració d'un o més casos d'hepatitis C per part d'un centre o servei sanitari, un cop la UVE tingui sospita fonamentada que es tracta d'un cas o brot nosocomial, a més de comunicar-lo de la manera habitual a la Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències i Salut Pública (SGVRESP), l'ha de comunicar a la Subdirecció General d'Avaluació, Inspecció i Assistència Sanitària (SGAIAS), per tal de dur a terme una investigació coordinada. El tècnic de la UVE serà responsable de la comunicació amb clínics i microbiòlegs i de tot allò que faci referència als pacients i a la investigació epidemiològica, i l'inspector serà responsable de la investigació dels procediments utilitzats.

Si durant l'estudi de les persones que han pogut ser la font d'infecció del cas o casos (contactes propers, persones que han estat intervingudes prèviament, personal que els ha atès, companys d'habitació o planta en un centre, etc.) es detecta alguna persona que ha estat diagnosticada amb anterioritat o, si com a resultat de l'estudi serològic practicat en el curs de la investigació del cas o brot es detecten anticossos anti-VHC en alguna d'aquestes persones, s'ha de realitzar l'estudi filogenètic del virus trobat juntament amb el del cas o casos investigats. Per als casos o brots d'origen nosocomial, aquesta determinació s'ha de fer al laboratori de suport per a aquest tipus d'estudi.

3.2 Incidència de l'hepatitis C a Catalunya

A Catalunya hi ha molt poques dades poblacionals recents de prevalença de l'hepatitis C. Un estudi en una mostra de 2.194 persones de diferents zones del territori va situar la prevalença en un 2,64% (IC 95%: 2,53-2,75).¹²⁶

Les taxes d'incidència d'hepatitis C aguda a Catalunya en els darrers anys (període 2005-2014) s'han situat entre 0,2 i 0,6 per 100.000 habitants, segons l'any (fig. 9). Això representa un valor absolut de 509 casos per a tot el període 2005-2014, tenint en compte que fins al 2010 les hepatitis C es notificaven sota la rúbrica «altres hepatitis víriques», excloent-hi l'A i la B. Aquests valors són similars als observats al continent europeu.

Pel que fa a l'edat, la taxa d'incidència d'hepatitis C més alta s'ha enregistrat en els adults de 30-49 anys (fig. 10). En aquest grup, la incidència ha estat de 0,9 per 100.000 habitants, mentre que en el grup de 40-49 anys es va situar en 0,8 per 100.000 habitants. Aquest patró també s'ha observat en les sèries dels països de la UE i està relacionat amb com es distribueixen els factors de risc de patir la malaltia.¹²⁷

En el període 2011-2014, la raó home/dona es va situar en 3,2 i demostra que la malaltia és més freqüent en els homes. Aquest fet també s'ha observat a la resta d'Europa, si bé la raó observada a Catalunya és bastant més alta que la del conjunt de països de la UE, i s'ha produït com a conseqüència de l'alt nombre de casos detectats els darrers anys en el col·lectiu de HSH. Pel que fa a la distribució temporal, la figura 11 mostra que la malaltia no té cap patró d'estacionalitat.

A Catalunya, en un 20% dels casos no s'han conegut els factors de risc implicats en l'aparició de la malaltia (fig. 12). Aquest percentatge és bastant inferior al trobat en altres països, en els quals se situa prop del 50%.

La distribució dels factors de risc dels casos quan aquesta informació s'ha conegut es mostra en la figura 13.

Cal destacar l'alt percentatge de casos transmesos per via sexual en HSH. La major part dels casos han estat diagnosticats per dos centres sanitaris de la ciutat de Barcelona (Hospital Clínic i Hospital del Mar). Aquest percen-

tatge és inusualment alt, però els darrers anys s'han notificat brots d'hepatitis C transmesos per via sexual en algunes ciutats europees, als Estats Units i Austràlia.

En el període 2011-2014 es van notificar 76 casos d'hepatitis C aguda que van declarar que havien tingut contacte sexual amb un cas (sospiçós o confirmat) d'hepatitis C aguda o crònica. Quant a l'orientació sexual, la distribució va ser la següent: 66 homes homosexuals (86,84%), 7 heterossexuals (5 dones i 2 homes) (9,21%), 1 home bisexual (1,31%) i en 2 casos no es va saber (1 home i 1 dona) (2,63%).

La mediana d'edat dels casos transmesos per via sexual declarats a la ciutat de Barcelona (66 casos) va ser de 39,5 anys, mentre que a la resta de Catalunya (10 casos) la mediana d'edat es va situar en 36,5 anys.

A la ciutat de Barcelona, des de final del 2012 s'ha detectat un augment important de casos en el col·lectiu de HSH, amb un total de 64 casos, que respecte del total de Catalunya representen el 97% dels casos d'hepatitis C en aquest col·lectiu.

Durant els darrers anys, a Europa i a altres zones del món s'ha observat un augment de la incidència de casos d'hepatitis C aguda que tenen com a única font probable d'exposició les relacions sexuals desprotegides, especialment en homes que tenen relacions sexuals amb altres homes i que són VIH+. ¹²⁸ A Catalunya, aquest fenomen també s'ha posat de manifest els darrers dos anys.

Altres factors de risc implicats en l'aparició dels casos a Catalunya en el període 2011-2014 van ser l'antecedent d'intervenció quirúrgica, incloent-hi les intervencions maxil·lofacials (17% dels casos); l'antecedent d'exploració invasiva com l'endoscòpia (10,7%); el tractament injectable endovenós (16,1%) i l'ús de drogues per via parenteral (12,5%). Aquestes dades revelen que el percentatge de casos d'hepatitis C a Catalunya d'origen nosocomial ha estat alt i s'ha situat en un 27,7%.

La notificació de brots d'hepatitis C a l'àmbit comunitari no és habitual, atès que la infecció aguda és generalment asimptomàtica i el seu diagnòstic precoç és molt infreqüent. Durant el període 2003-2014 només es va notificar un brot a Catalunya, l'any 2003, el qual va afectar dues persones de la mateixa família, usuaris de drogues per via parenteral. A la família hi havia diversos membres portadors del virus. No obstant això, entre el 2012 i el 2013, la incidència d'hepatitis C aguda transmesa per via sexual en HSH es va incrementar significativament a Barcelona, complint la definició de *brot epidèmic*. La transmissió es produeix durant les pràctiques sexuals d'alt risc, en les quals és habitual que es produeixin petites hemorràgies. Durant el període 2012-2013 es van notificar, dins aquest brot, més de 40 casos i, posteriorment, aquest nombre ha augmentat.

Atès que durant les darreres dècades s'han pres mesures de prevenció relatives a altres mecanismes de transmissió, la importància relativa de la transmissió nosocomial de l'hepatitis C ha augmentat durant els últims anys. Fonamentalment, la transmissió es produeix com a conseqüència de l'incompliment de les mesures estàndard d'higiene. Els procediments relacionats amb més freqüència amb aquest àmbit de transmissió són les intervencions quirúrgiques i les tècniques diagnòstiques invasives. Entre els anys 2005 i 2014 es van notificar a Catalunya 55 brots pel VHC relacionats amb l'assistència sanitària. La taula 1 mostra l'evolució de les notificacions de brots nosocomials al llarg d'aquest període i la taula 2 presenta la distribució dels brots segons el tipus de centre i de servei implicats en el brot, a més de la forma de confirmació del brot. S'hi pot observar que més de la meitat dels brots es van confirmar per estudi filogenètic i que la resta es van confirmar per vincle epidemiològic.

3.3 Coinfecció amb la infecció pel VIH

L'hepatitis C crònica és actualment una de les principals causes de morbi-mortalitat en persones infectades pel VIH, especialment en àrees on la prevalença dels usuaris de drogues per via parenteral (UDVP) ha estat alta, com el sud d'Europa. La rellevància clínica es deu a la reducció d'infeccions oportunistes per l'ús del tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA); a la ràpida evolució a cirrosi en pacients coinfectats i al risc més alt de toxicitat hepàtica del TARGA en pacients coinfectats.^{129,130}

A Catalunya s'estima que un 25% de les persones VIH+ també estan infectades pel VHC.¹³¹ Ambdós virus comparteixen vies de transmissió i la capacitat infectiva del VHC per via parenteral és 10 vegades més gran que la del VIH. La infecció VIH/VHC és més freqüent en persones amb història d'exposició a productes sanguinis, com els usuaris de drogues per via parenteral, ja que a Catalunya hi va haver una epidèmia de VIH en els consumidors de drogues durant els anys vuitanta i noranta i ara hi ha una alta prevalença de persones coinfectades amb el VIH. En persones que s'injecten drogues de llarga evolució, aquest fet empitjora el pronòstic de la infecció pel VHC i de la resposta al tractament.¹³²

Tot i que la transmissió per via sexual ha estat tradicionalment poc freqüent, en els darrers anys s'ha descrit un augment dels casos d'hepatitis C aguda en homes VIH+ que tenen relacions sexuals amb homes que fan sexe amb homes (HSH), per mitjà de pràctiques d'alt risc o per la presència d'altres ITS, entre altres factors.¹³³⁻¹³⁵

Tenint en compte l'increment d'aquesta coinfecció observat a la resta d'Europa en HSH, cal mantenir i reforçar la vigilància d'aquesta infecció en el nostre entorn.

Els sistemes de vigilància epidemiològica del VIH i del VHC existents a Catalunya mostren que la tendència de coinfecció pel VHC en els pacients VIH+ a Catalunya es manté estable en els últims anys i que l'esperança de vida dels pacients coinfectats pel VHC és 20 anys més baixa que en pacients monoïnfectats pel VIH.¹³⁶

Dels 609 casos de VIH notificats el 2011 al Registre de malalties de declaració obligatòria, el 6,6% es va presentar amb una coinfecció pel VHC. Aquesta proporció va ser més alta en els UDVP (69,6%).

Segons dades de la cohort PISCIS, la freqüència acumulada de la coinfecció pel VHC és de 1.203 persones coinfectades el 2011.¹³⁶ El grup més afectat per la coinfecció pel VHC va ser el dels usuaris de drogues per via parenteral, amb una taxa del 83,9% el 2010 i el 2011, en comparació del 2,1% en els HSH, el 8,9% en homes heterosexuais i el 12,4% en dones heterosexuais.

La prevalença d'infecció pel VHC a partir de les mostres de fluid oral recollides en usuaris de drogues per via parenteral reclutats el 2010 i el 2011 en centres de reducció de danys va ser del 72%, similar a l'observada en la mesura anterior. Entre els UDVP infectats pel VIH (34,5% el 2008 i el 2009 i 33,2% el 2010 i el 2011), la prevalença del VHC va ser aproximadament del 83% en ambdós estudis.

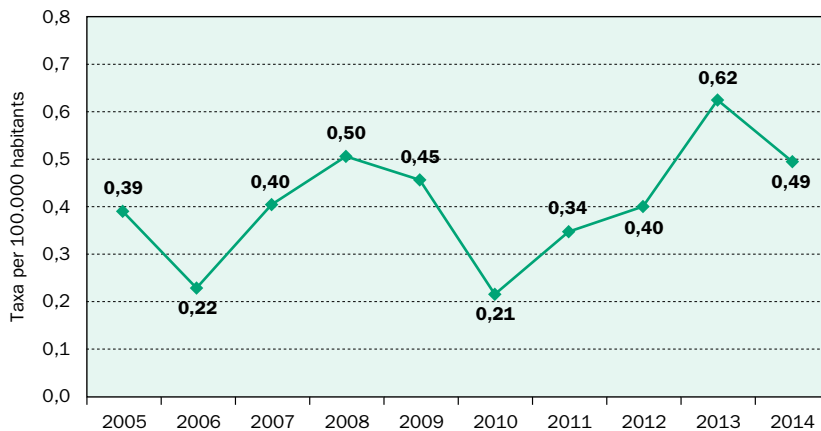
3.4 Reptes futurs de la vigilància de l'hepatitis C a Catalunya

En un futur pròxim, la vigilància de l'hepatitis C a Catalunya, a més de conèixer la incidència de malaltia aguda, hauria de donar resposta a altres reptes importants per tal de:

- conèixer la prevalença de malaltia crònica;
- proporcionar informació per caracteritzar la càrrega de la malaltia en la població; i
- seguir l'evolució de la malaltia en la població general i en els grups de risc (usuaris o exusuaris de drogues per via parenteral i HSH).

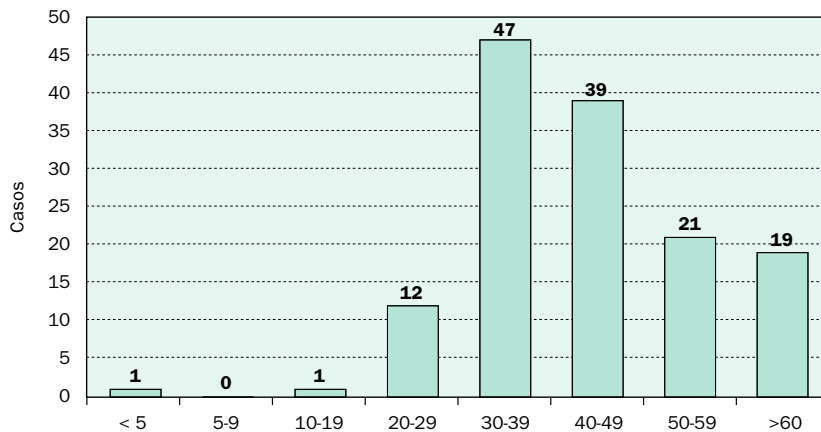
Per assolir els nous objectius seria important introduir alguns canvis en la notificació dels casos per part dels professionals sanitaris, com ara afegir a la notificació de casos nous (incidents) la de nous diagnòstics de la malaltia,¹³⁷ és a dir, els casos amb algun dels criteris de laboratori en els quals no consten antecedents de proves positives prèvies en els sistemes d'informació d'atenció primària, especialitzada i/o dels laboratoris de microbiologia. Aquesta ampliació de la notificació milloraria la identificació de casos associats i el coneixement de la càrrega de la malaltia i proporcionaria informació per avançar en el desenvolupament i avaluació de les estratègies de prevenció enfront de la malaltia.

Figura 9. Morbilitat declarada al sistema MDO per hepatitis C. Catalunya, 2005-2014*



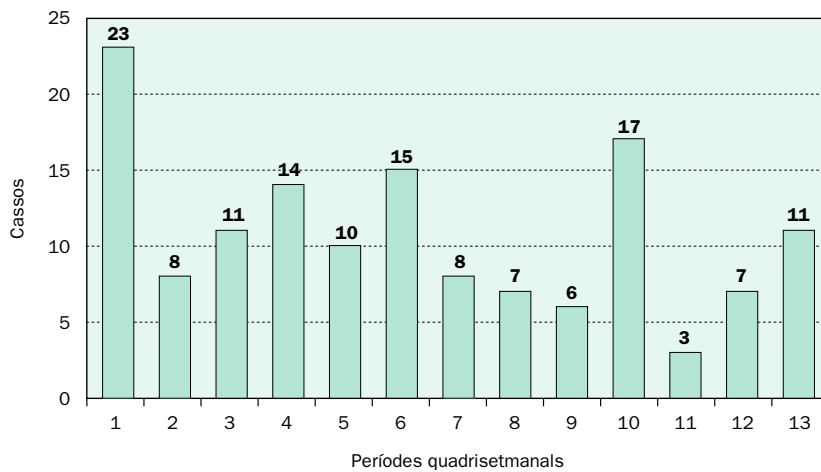
*Dades provisionals

Figura 10. Hepatitis C segons el grup d'edat. Catalunya, 2011-2014*



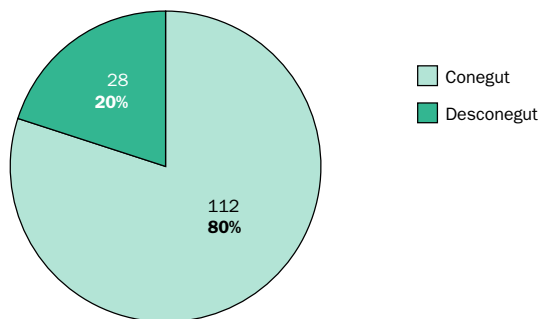
*Dades provisionals

Figura 11. Hepatitis C segons la distribució estacional. Catalunya, 2011-2014*



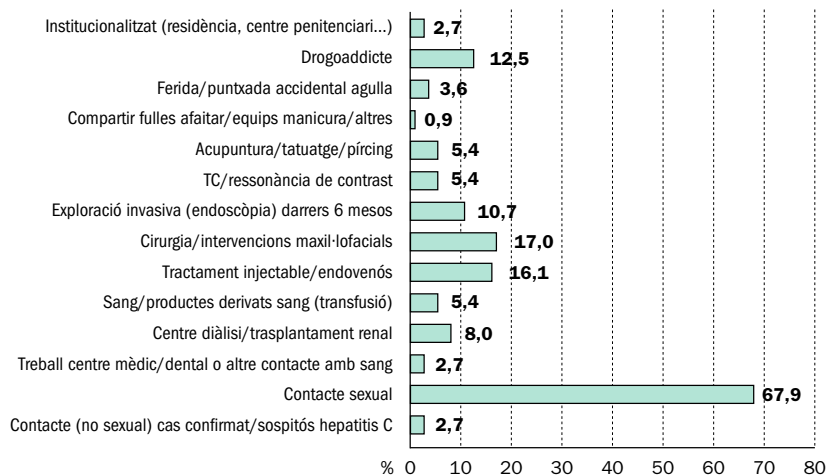
*Dades provisionals

Figura 12. Factors de risc de l'hepatitis C. Catalunya, 2011-2014*



*Dades provisionals

Figura 13. Hepatitis C segons els factors de risc implicats. Catalunya, 2011-2014*



*Dades provisionals

Taula 1. Brots nosocomials d'hepatitis C notificats. Catalunya, 2005-2014

Any	Nombre de brots	Nombre d'afectats	Nombre de defuncions
2005	2	2	0
2006	0	0	0
2007	2	7	0
2008	2	3	0
2009	10	16	1
2010	12	16	2
2011	9	10	0
2012	6	7	0
2013	7	7	1
2014*	5	6	1
Total	55**	74	5

*Dades provisionals; ** 45 brots amb un únic cas.

Font: Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

Taula 2. Distribució dels brots nosocomials amb >1 cas segons el tipus de centre i de servei implicats i la forma de confirmació del brot. Catalunya 2005-2014

Centre / servei	N (%)	Confirmat per estudi filogenètic	Confirmat per vincle epidemiològic
Centres d'hemodiàlisi	4 (40)	2	2
Hospitals d'aguts	6 (60)	4	2
Hemodiàlisi aguts	1 (10)	1	-
Cirurgia	2 (20)	1	1
Traumatologia	1 (10)	1	-
Oncologia	1 (10)	1	-
Hospital de dia	1 (10)	-	1
Total	10	6 (60%)	4 (40%)

Font: Subdirecció de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública

4. Evolució natural i formes clinicopatològiques

4.1 Evolució natural de la malaltia

La infecció pel VHC es pot manifestar clínicament com una hepatitis aguda o, més sovint, en forma d'alguna de les seqüeles que apareixen quan la infecció no s'ha curat després de l'episodi inicial.

La infecció aguda sol produir una hepatitis, més vegades asimptomàtica que no pas amb expressivitat clínica, després d'un període d'incubació que sol durar de sis a vuit setmanes, però que pot variar entre dues setmanes i sis mesos segons el volum de l'inòcul i la via de penetració del virus en l'organisme. Quan la infecció aguda dura més de sis mesos es considera que ha evolucionat a crònica, i a partir d'aquest moment es manté, excepte si s'aplica un tractament antiviral que pugui eliminar la infecció.

Les hepatitis cròniques C presenten un curs progressiu, paral·lelament a l'augment del contingut de teixit fibrós del fetge, fins a arribar a la cirrosi. Els malalts que ja són cirròtics poden presentar alguna descompensació clínica en el curs de la seva evolució, sense necessitat que hi hagi cap fenomen extern que la desencadeni, i tenen risc d'aparició d'un hepatocarcinoma. El temps necessari per progressar a cirrosi varia d'uns malalts als altres, però pot durar unes quantes dècades. És més breu en els malalts immunosuprimits, com els trasplantats que reben medicació antirebuig i els malalts coinfectats amb el VIH o el VHB, els bevedors regulars de begudes alcohòliques, els que tenen sobrepès i els que s'infecten en edats avançades. Es considera que aquests malalts són *fibrosadors* ràpids, mentre que les dones que s'han infectat en edat fèrtil serien *fibrosadores* lentes, ja que el seu risc de presentar cirrosi és molt més baix.¹³⁸

El ritme d'evolució de l'hepatitis crònica pot ser molt lent durant els primers anys de malaltia, la qual es mostra estable i sense canvis clínics o bioquímics, però pot presentar un curs més accelerat, i per tant ràpidament progressiu, quan els malalts es fan grans. L'aparició d'hepatocarcinoma es pot produir en qualsevol moment de l'evolució de la malaltia, quan està en fase de cirrosi, independentment de l'estat clínic, compensat o descompensat, i rarament quan la malaltia està en fase d'hepatitis crònica i encara no hi ha cirrosi.¹³⁹

4.2 Manifestacions clíniques

4.2.1 Hepatitis aguda

Prop de tres quartes parts dels casos d'infecció pel VHC presenten una infecció subclínica que passa desapercibuda; un 10%-15% dels casos presenten una hepatitis anictèrica, és a dir, amb símptomes d'hepatitis, com astènia i anorèxia, sense icterícia; i, la resta de casos, una hepatitis ictèrica. La presentació com hepatitis fulminant, amb signes d'insuficiència hepàtica greu, és excepcional. S'ignora la causa de la relativament escassa expressivitat de les infeccions agudes pel VHC, en contrast amb el que succeeix amb les infeccions causades pels virus de l'hepatitis A i B.

En la fase aguda, la manifestació analítica més constant és un augment de les transaminases (fins a més de 10 vegades els valors normals), usualment amb un augment de la GGT. La bilirubina sèrica només augmenta en els malalts amb hepatitis ictèrica.¹⁴⁰

Entre un 50 % i un 70 % de totes les hepatitis agudes C progressen vers la cronicitat, amb molta més freqüència en els malalts grans. Quan la infecció es fa crònica, les transaminases se solen mantenir en valors superiors a la normalitat, però inferiors als que mostraven en la fase inicial; tanmateix, hi ha casos en què es normalitzen, tot i que se segueix detectant l'RNA del VHC a la sang. Per tant, l'únic criteri per assegurar que una hepatitis C s'ha curat és que es comprovi que el VHC ha desaparegut del sèrum.

L'alta tendència a la cronicitat de la infecció pel VHC pot estar relacionada amb la gran mutagenicitat del virus, circumstància que afavoreix que el virus s'escapi dels agents del sistema immunitari de l'hoste encarregats de la seva neutralització.

4.2.2 Hepatitis crònica

L'hepatitis C crònica pot cursar de manera totalment asimptomàtica o acompanyar-se de símptomes inespecífics, com astènia, sensació de pèrdua de vitalitat, reducció de la capacitat d'atenció i fins i tot de la cognitiva i molèsties a l'hipocondri dret. Quan la malaltia ha progressat a cirrosi poden aparèixer signes de descompensació, com icterícia, edema i ascites o hemorràgia digestiva per ruptura de las varices esofàgiques.

Les alteracions bioquímiques depenen del grau d'afectació hepàtica. En les hepatitis cròniques sense cirrosi sol haver-hi només una elevació moderada de les transaminases, de curs habitualment fluctuant, sovint amb elevació de la GGT. A més, quan els malalts presenten cirrosi es detecta una disminució de les plaquetes, que indica l'existència d'hipertensió portal. Si la cirrosi està avançada es pot produir un augment de la bilirubina i una reducció de l'albumina i de la protrombina.

No hi ha cap correlació lineal entre el grau de fibrosi intrahepàtica i la concentració sèrica de transaminases, però els malalts amb una concentració més alta (més de cinc cops el límit alt dels valors normals) solen tenir una malaltia de curs més agressiu. El mètode més fidel i sensible per avaluar la progressió de la malaltia hepàtica en les infeccions cròniques pel VHC, específicament la progressió de la fibrosi, és la determinació periòdica de l'elasticitat hepàtica mitjançant el Fibroscan®, que dona valors que es correlacionen força bé amb l'extensió de la fibrosi estimada en una biòpsia hepàtica, i també amb el grau d'hipertensió portal, basat en la mesura de les pressions hepàtiques durant un cateterisme de la vena suprahepàtica.¹⁴¹

4.3 Manifestacions extrahepàtiques

L'hepatitis C crònica s'associa força sovint a manifestacions de lesions extrahepàtiques causades pel VHC, generalment a través d'un mecanisme immunitari, les quals s'enumeren en la taula 3.¹⁴² Algunes, les més freqüents, són fàcils de reconèixer, com la **crioglobulinèmia mixta (CM)** que cursa amb vasculitis de vasos petits, o la **glomerulonefritis membranoproliferativa** que cursa amb un augment de la creatinina sèrica i hipertensió arterial. De vegades, aquesta manifestació extrahepàtica és la primera que es detecta, quan l'hepatitis havia passat desapercebuda.

4.4 Diagnòstic clínic

L'únic criteri per tenir la certesa que un malalt està infectat pel VHC és la detecció de l'RNA del VHC al sèrum. El diagnòstic d'hepatitis aguda s'estableix quan la concentració de transaminases és molt alta (més de cinc cops els valors alts de la normalitat) o quan l'augment de les transaminases s'acompanya d'icterícia o de símptomes, com astènia i anorèxia, que el malalt no tenia abans de la detecció d'aquesta alteració analítica.

Es pot tenir la sospita diagnòstica d'hepatitis C crònica en les circumstàncies següents: a) durant el seguiment d'una hepatitis C diagnosticada en fase aguda i que segueix mostrant una elevació de les transaminases sis mesos després del diagnòstic; b) quan en una anàlisi es detecta un augment de les transaminases en una persona amb factors de risc d'estar infectada pel VHC, com els drogoaddictes que utilitzen la via intravenosa, les persones que han estat empresonades, els professionals sanitaris i les persones que havien rebut una transfusió sanguínia abans del 1990; c) en qualsevol persona que presenta anticossos anti-VHC. En els casos descrits en els punts b i c, per confirmar que el pacient té hepatitis C crònica s'ha de constatar que sigui positiu per a l'RNA del VHC.

La biòpsia hepàtica no és necessària per diagnosticar l'hepatitis crònica, tot i que pot ser útil per conèixer el grau d'activitat i l'estadi de la malaltia, basant-se en la intensitat dels canvis histològics de tipus necroinflamatoris (grau) i en l'extensió de la fibrosi (estadi).¹⁴³ L'estadi es pot deduir dels valors obtinguts en un Fibroscan®, i amb els quals es pot substituir la biòpsia hepàtica per determinar la fase en què està la malaltia (taula 4). A més, el Fibroscan® té l'avantatge que es pot fer periòdicament durant el seguiment de la malaltia per mesurar-ne la progressió.¹⁴⁴

Durant el seguiment també és útil mesurar certs paràmetres que poden suggerir que el malalt ja ha desenvolupat una cirrosi, com ara que el quocient AST/ALT sigui superior a 1 (aquest quocient és inferior a 1 mentre el malalt només té hepatitis crònica).

La reducció del nombre de plaquetes també suggereix cirrosi, ja que indica un hiperesplenisme secundari a la hipertensió portal, com també ho és la reducció de la taxa de protrombina, que indica una disminució de la capacitat de síntesi hepàtica i que mai no succeeix quan el malalt està en fase d'hepatitis crònica.

4.5 Pronòstic

4.5.1 De l'hepatitis aguda

Les hepatitis agudes tenen un bon pronòstic *quo ad vitam*, ja que rarament cursen amb una insuficiència hepàtica greu, però no permeten predir si l'evolució serà cap a la curació o cap a la cronicitat. El risc de progressió a la cronicitat és molt alt en els malalts grans, quan el volum de l'inòcul és elevat, si es pateix una malaltia concomitant que cursa amb immunodeficiència o necessita tractament immunosupressor. El risc de cronicitat és més alt si l'hepatitis aguda és poc expressiva clínicament i menor en els casos que cursen amb icterícia.

4.5.2 De les hepatitis cròniques

El pronòstic de l'hepatitis crònica depèn del ritme amb què es forma teixit fibrós en el fetge i substitueix parènquima necrosat. En els *fibrosadors* ràpids, com ara els malalts immunosuprimits, els que s'infecten de grans i els que consumeixen begudes alcohòliques, la cirrosi hepàtica es presenta en un temps relativament curt, que varia entre els 5 i 10 anys. Els *fibrosadors* lents, entre els quals hi ha les dones que s'infecten de joves, rarament presenten cirrosi, perquè la malaltia requereix més de 40 o 50 anys per progressar a cirrosi i els malalts poden haver mort abans. Tret d'aquestes circumstàncies, hi ha una gran varietat individual que impedeix establir el pronòstic en cada cas.

Els malalts que presenten cirrosi després d'una hepatitis crònica estan exposats a tenir un hepatocarcinoma, i aquest risc és independent del grau de lesió hepàtica i del genotip del VHC que ha causat la infecció. Aquest fet justifica que els malalts amb infecció crònica pel VHC s'hagin de sotmetre a una ecografia diagnòstica cada sis mesos per detectar precoçment un possible hepatocarcinoma i permetre així l'aplicació de tractaments radicals.¹³⁹

Taula 3. Manifestacions extrahepàtiques associades a la infecció pel VHC

Crioglobulinèmia mixta
Glomerulonefritis membranoproliferativa (MP)
Púrpura trombocitopènica
Síndrome antifosfolípídica
Fibrosi pulmonar idiopàtica
Alteració de las glàndules salivals i lacrimals (síndrome de Sjögren)
Líquen pla
Porfíria cutània tardana
Fibromiàlgia

Taula 4. Relació biòpsia hepàtica - Fibroscan®

Fibroscan: menys de 7 kPa	Biòpsia F0 i F1 (absència de fibrosi/baix risc de progressió)
Fibroscan: de 7 a 9,4 kPa	Biòpsia F2 (fibrosi moderada)
Fibroscan: de 9,4 a 12 kPa	Biòpsia F3 (fibrosi avançada)
Fibroscan: més de 12 kPa	Biòpsia F4 (fibrosi extensa, probable cirrosi)

5. Diagnòstic de laboratori

Actualment disposem de dos tipus de proves de laboratori per al diagnòstic de l'hepatitis C: els mètodes serològics indirectes per detectar anticossos IgG contra el VHC (anti-VHC) i els mètodes directes per detectar, quantificar i caracteritzar l'RNA víric (RNA-VHC) mitjançant tecnologia d'àcids nucleics (NAT) o per detectar altres components estructurals del virus, com la proteïna de la nucleocàpsida o antigen del core (HCcAg). La presència d'anticossos anti-VHC només indica un contacte previ amb el VHC, però no discrimina entre infecció activa (actual) o curada. Per demostrar una infecció activa cal detectar l'RNA del virus o l'HCcAg.

5.1 Determinacions serològiques

Per detectar anticossos anti-VHC es fan servir proves de cribratge i proves suplementàries o de confirmació.

Proves de cribratge

Aquests mètodes es basen normalment en la tècnica de l'enzimoinmunoassaig (EIA). Són procediments barats, senzills i automatitzables que permeten processar un gran nombre de mostres. Actualment s'utilitzen proves de tercera generació (EIA-3) que contenen antígens sintètics o recombinants de les regions del core, NS3 i NS4, i un antigen addicional de la regió NS5.¹⁴⁵ La sensibilitat d'aquests mètodes és molt alta (97%-100 %), mentre que l'especificitat és del 99% en grups d'alta prevalença i també en la població de baix risc, tot i que en aquest segon grup el valor predictiu positiu és menor.¹⁴⁶ Amb els mètodes de tercera generació, els anticossos anti-VHC es comencen a detectar a la sang dels pacients immunocompetents entre 7 i 8 setmanes després del contagi, però aquest període finestra pot ser molt llarg en persones amb immunodeficiència. En aquests casos, les tècniques de detecció d'anticossos anti-VHC poden donar resultats negatius.¹⁴⁷

Recentment s'han comercialitzat mètodes ràpids, basats en tècniques d'immunocromatografia, per a la detecció d'anticossos anti-VHC en gotes de sang o en mostres orals en 15-30 minuts.¹⁴⁸ Són procediments senzills, amb bona sensibilitat (86%-99%) i especificitat alta (>99%), que no requereixen cap tipus d'infraestructura ni personal especialitzat. Estan pensats per usar-los en dispensaris, centres d'assistència primària, farmàcies, etc.

Proves de confirmació

Són proves suplementàries per confirmar els resultats positius dels mètodes de cribratge. Es tracta normalment de sistemes d'enzimoinmunoassaig

en línia, en els quals diversos antígens recombinants o sintètics del virus s'adsorbeixen en tires de nitrocel·lulosa, en forma de bandes horitzontals. Això permet identificar la presència d'anticossos contra cadascun dels antígens, de manera individual. En general, el resultat es considera confirmat quan s'observen anticossos contra dos o més antígens del virus, mentre que es considera indeterminat si només es detecta reacció positiva en una de les bandes. Inicialment, aquests mètodes es van desenvolupar per la baixa especificitat dels EIA de primera generació, però atesa l'alta especificitat dels mètodes de cribatge disponibles actualment, la utilitat de les proves de confirmació ha disminuït notablement. De fet, es recomana confirmar només els resultats dèbilment positius o dubtosos, especialment en la població de baix risc.^{149,150}

5.2 Detecció del virus

El diagnòstic d'infecció activa pel VHC s'estableix amb la detecció de l'RNA genòmic per mètodes moleculars o de l'HCcAg.

Mètodes moleculars

Són mètodes basats en la tecnologia d'àcids nucleics (NAT) per detectar, quantificar i caracteritzar l'RNA víric, com la tipificació genòmica o la identificació de mutacions associades a resistència a fàrmacs antivírics.

a) Detecció i quantificació de l'RNA del VHC

L'RNA del VHC es comença a detectar al sèrum o plasma una o dues setmanes després de l'exposició al virus, molt abans de l'augment de les transaminases i de la seroconversió. La seva detecció és el mètode de referència per al diagnòstic d'infecció activa pel VHC.¹⁵¹ No obstant això, un resultat negatiu no descarta del tot la infecció, ja que la virèmia pot ser intermitent. Aquests assaigs estan basats en la reacció en cadena de la polimerasa després d'una retrotranscripció (RT-PCR) o en altres procediments d'amplificació genètica com l'amplificació mitjançant transcripció (TMA), que és el mètode més sensible, amb un límit de detecció de 5 UI/ml. Hi ha dos tipus de mètodes per detectar l'RNA del VHC: els qualitius, que només en detecten la presència, i els quantitius, que a més poden mesurar-ne la concentració (càrrega vírica). Fa anys, atesa la seva sensibilitat alta, els mètodes qualitius eren els emprats per establir el diagnòstic d'infecció activa, mentre que els mètodes quantitius, menys sensibles, eren importants per a l'establiment i seguiment de la teràpia antivírica. Amb el desenvolupament de mètodes quantitius basats en la PCR en temps real, amb una sensibilitat equivalent a la dels mètodes qualitius (amb límits de detecció de 10-15 UI/ml i rangs de quantificació de 8 logaritmes), els mètodes qualitius han anat quedant relegats als bancs de sang i de

teixits. Els mètodes disponibles actualment són totalment automatitzats o semiautomatitzats i, a més de l'alta sensibilitat, tenen una especificitat del 99% per als diferents genotips del virus.¹⁵⁰ D'altra banda, des que el 2005 l'Organització Mundial de la Salut va establir un patró internacional de mesura de l'RNA del VHC, els resultats de tots els mètodes comercialitzats estan normalitzats en UI/ml i, per tant, els resultats dels diferents mètodes són comparables.¹⁵² Malgrat que la concentració sanguínia del virus està poc correlacionada amb la gravetat i progressió de la malaltia, la seva determinació és crucial per a l'establiment i seguiment de la teràpia antivírica dels pacients infectats pel VHC.

b) Tipificació genòmica

Fins ara s'han descrit set genotips principals del VHC i nombrosos subtipus. El genotip del virus és un important factor predictiu de la resposta al tractament amb l'interferó i la ribavirina.¹⁵³ A més, recentment, la diferenciació entre els subtipus 1a i 1b ha adquirit rellevància clínica, ja que aquests subtipus responen de manera diferent al tractament amb els nous antivírics inhibidors de la proteasa. La selecció de mutacions de resistència és considerablement més freqüent en els pacients infectats pel subtipus 1a que en els infectats pel 1b. Molt probablement, en un futur pròxim la determinació correcta dels subtipus del virus i la detecció de polimorfismes o mutacions de resistència serà essencial amb vista al tractament amb els nous antivírics i a la introducció de nous medicaments.

La determinació del genotip del VHC es pot dur a terme per diversos mètodes: seqüenciació genòmica, hibridació inversa amb sondes específiques de genotip, anàlisi del polimorfisme en la longitud dels fragments de restricció (RFLP) després d'una amplificació per RT-PCR o per PCR en temps real amb sondes específiques. El mètode de referència és la seqüenciació del genoma complet del virus, seguit d'anàlisi filogenètica, però aquest procediment és complicat i no és fàcil de dur a terme als laboratoris de microbiologia convencionals. Una bona alternativa és la seqüenciació parcial de la regió NS5b, la qual cosa permet assignar correctament els genotips i els subtipus. La regió 5'-UTR, que ha estat la diana dels principals mètodes comercials, no permet discernir bé entre els genotips 1 i 6, ni permet identificar correctament els subtipus. Per aquesta raó, aquests mètodes han estat modificats recentment, i s'han afegit a l'anàlisi altres regions del genoma.¹⁵⁴ Així, el mètode probablement més utilitzat, basat en l'amplificació i posterior detecció per hibridació inversa de la regió 5'-UTR, incorpora en la nova versió l'anàlisi de la regió del core. Un altre mètode comercialitzat recentment es basa en l'amplificació per PCR en temps real i la detecció amb sondes específiques de dues regions del genoma víric: la 5'-UTR i la NS5b.

c) Detecció de mutacions de resistència

L'estudi de resistències a fàrmacs antivírics encara no té una aplicació clínica clara, però probablement anirà adquirint rellevància a mesura que es vagin aprovant nous antivírics d'acció directa (AAD). Actualment ja estan disponibles alguns AAD contra el VHC, com els inhibidors de la proteasa (telaprevir, boceprevir i simeprevir) o de la RNA polimerasa (sofosbovir), però molts altres antivírics estan en fases de producció molt avançades i, presumiblement, les autoritats sanitàries europees els aprovaran durant els pròxims anys. La resistència a aquests medicaments és causada principalment per la selecció de mutacions puntuals en els gens de la proteasa (NS3), la RNA polimerasa (NS5b) i la proteïna NS5a.¹⁵⁵ La majoria d'AAD presenten una barrera genètica baixa a la resistència i, sovint, aquesta barrera és dependent del genotip i del subtipus del virus. A més, algunes mutacions resistents existeixen com polimorfismes naturals freqüents en alguns subtipus; així, per exemple, el polimorfisme Q80K de la regió NS3 associat a resistència al simeprevir és freqüent en el genotip 1a. Per tant, sembla raonable determinar la presència del polimorfisme associat a la resistència abans de tractar els pacients infectats pel genotip 1a amb el simeprevir. De totes maneres, de moment no s'ha comercialitzat cap mètode per analitzar resistències i aquests estudis estan limitats als centres de referència.

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

S'han desenvolupat diversos assaigs per detectar la presència de l'antigen del core del VHC, al sèrum o al plasma. El mètode més implantat és quantitatiu i es correlaciona bé amb la concentració sanguínia de l'RNA, però té menys sensibilitat.¹⁵⁶ Aquest mètode ha estat utilitzat en bancs de sang, per identificar donants infectats pel virus en el període finestra. No obstant això, l'interès per aquest sistema ha disminuït darrerament arran de la implantació, en els bancs de sang, de mètodes moleculars, automatitzats i més sensibles, per detectar l'RNA del VHC en un conjunt de mostres o en mostres individuals. L'ús dels mètodes de detecció de l'HCcAg, malgrat tenir alguns avantatges, no s'ha estès gaire als laboratoris de microbiologia, bàsicament perquè són menys sensibles i perquè la tècnica de referència en moltes guies de diagnòstic i tractament és la PCR, la qual té nombroses dades que l'avalen.

5.3 Aplicacions diagnòstiques

La cronologia de la infecció pel VHC es mostra en les figures 14A i 14B. L'RNA víric es pot detectar un cop transcorregudes una o dues setmanes des de l'exposició al virus i la seva concentració augmenta ràpidament fins a assolir valors d' 1×10^7 UI/ml. De mitjana, els símptomes o l'elevació de

les transaminases comencen a les 6-7 setmanes i, al voltant de les 7-8 setmanes, apareixen els anticossos anti-VHC. Coincidint amb la presència dels anticossos, la càrrega vírica disminueix fins a concentracions entre 1×10^4 i 1×10^6 UI/ml. En els casos que es curen espontàniament, els pacients donen negatiu per a l'RNA-VHC al cap d'uns quants mesos. Al contrari, quan la infecció persisteix, els pacients donen positiu per a l'RNA-VHC, indefinidament, encara que hi pot haver fluctuacions importants de la càrrega vírica i, fins i tot, aquesta es pot tornar indetectable transitòriament. En general, quan la infecció és crònica, la concentració d'anticossos anti-VHC es manté alta indefinidament. Tanmateix, els anticossos també persisteixen durant molt de temps si la infecció es cura, tot i que en aquest cas la seva concentració disminueix progressivament amb els anys, fins a mantenir-ne concentracions residuals o desaparèixer. Per tant, com ja s'ha comentat anteriorment, la presència d'anticossos anti-VHC només indica que hi hagut contacte amb el virus, i cal demostrar la presència de l'RNA-VHC o de l'HCcAg per establir el diagnòstic d'hepatitis C activa.

Per diagnosticar la infecció pel VHC es poden aplicar diferents estratègies que obeeixen a les diverses situacions clíniques i als objectius sanitaris que es poden plantejar. A la pràctica assistencial, el més eficient és investigar la presència d'anticossos anti-VHC i, si aquesta prova és positiva, s'ha de comprovar la virèmia amb l'RNA-VHC (fig. 15).

Un resultat negatiu per a l'RNA-VHC en una persona amb anticossos anti-VHC indica, molt probablement, una infecció curada, però no es pot descartar del tot que el pacient presenti virèmia intermitent. Per descartar aquesta possibilitat, s'aconsella comprovar l'absència de RNA-VHC en una mostra obtinguda almenys 6 mesos després. Finalment, també es pot tractar d'un fals positiu en la prova de detecció dels anticossos anti-VHC, especialment quan la reactivitat enfront d'aquests és dèbil. En aquest cas es pot comprovar el resultat amb una prova de confirmació dels anticossos anti-VHC (fig. 15). Quan la prova de confirmació és indeterminada, és difícil saber si es tracta d'un fals positiu provocat pel mètode de cribratge o a causa d'una infecció curada fa anys.

A més, hi ha algunes circumstàncies en les quals un resultat negatiu per als anticossos anti-VHC no exclou la infecció pel VHC, com ara en cas que es produeixi primoinfecció durant el període finestra o en pacients amb immunosupressió. A continuació es comenten algunes situacions diagnòstiques particulars.

a) Primoinfecció/hepatitis aguda

Alguns pacients amb hepatitis aguda per VHC no presenten anticossos contra el virus en el moment d'aparició dels símptomes. Per aquesta raó, per al diagnòstic de l'hepatitis C aguda es recomana determinar l'RNA-VHC,

encara que no es detectin els anticossos. També es recomana investigar la virèmia després de l'exposició al virus, per exemple després d'una punxada accidental amb material contaminat, perquè l'RNA es pot detectar una o dues setmanes després, mentre que la presència d'anticossos es demostra generalment fins a les 7-8 setmanes. És molt important identificar les primoinfeccions, ja que el tractament amb l'interferó és molt eficaç per evitar la cronificació de la malaltia. No obstant això, és difícil distingir les infeccions agudes de les cròniques quan ja s'ha produït la seroconversió a anti-VHC. La presència d'anticossos IgM anti-VHC no és suficient, ja que aquest marcador es detecta amb molta freqüència en les infeccions cròniques. S'ha suggerit que les fluctuacions de la concentració dels anticossos IgM anti-VHC durant les dues setmanes següents a l'inici del quadre clínic indiquen infecció aguda. La determinació de l'avidesa dels anticossos IgG anti-VHC també pot ajudar a discernir entre hepatitis C aguda i crònica.

A més, la infecció pel VHC és generalment molt poc simptomàtica i per això la fase aguda passa desapercebuda, fins al punt que, molt freqüentment, el diagnòstic s'estableix anys després de produir-se la infecció. Per aquesta raó és molt important el cribratge en poblacions d'alt risc, com els pacients dialitzats, els usuaris de drogues per via parenteral, els portadors del VIH, etc., per detectar precoçment la infecció, sigui per prevenir la transmissió del virus a altres persones o per establir el tractament quan aquest és més eficaç. Cal remarcar que, a vegades, l'RNA-VHC és transitòriament indetectable després de la fase aguda (fig. 14B) i això pot induir el metge clínic a pensar, erròniament, que la infecció s'ha curat.

b) Pacients immunocompromesos

La sensibilitat de les proves d'anti-VHC per detectar la infecció per VHC és menor en persones immunodeprimides. Aquests pacients tenen una resposta d'anti-VHC disminuïda i sovint presenten un període finestra molt més prolongat que les persones immunocompetents. Per tant, en aquests pacients, si hi ha sospita d'infecció per VHC es recomana la determinació del RNA del VHC encara que no es detectin anticossos específics (fig. 15).

c) Transmissió vertical

Els nadons que són fills de mares infectades pel VHC presenten sempre anticossos contra el virus, però només s'infecten al voltant d'un 5% dels nadons. Els anticossos es transmeten passivament durant el part i poden persistir en el nadó més d'un any. En aquests casos, el diagnòstic es basa en la detecció de l'RNA-VHC, la presència del qual es pot detectar pocs dies després del naixement si s'ha produït la infecció.

Figura 14. A) Evolució d'una hepatitis C aguda: resolució; B) Infecció pel VHC: cronificació

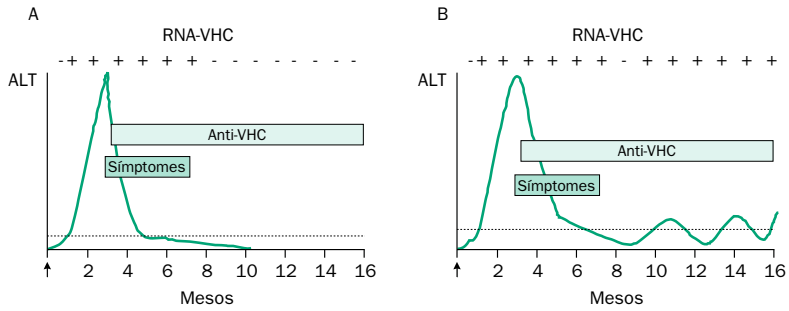
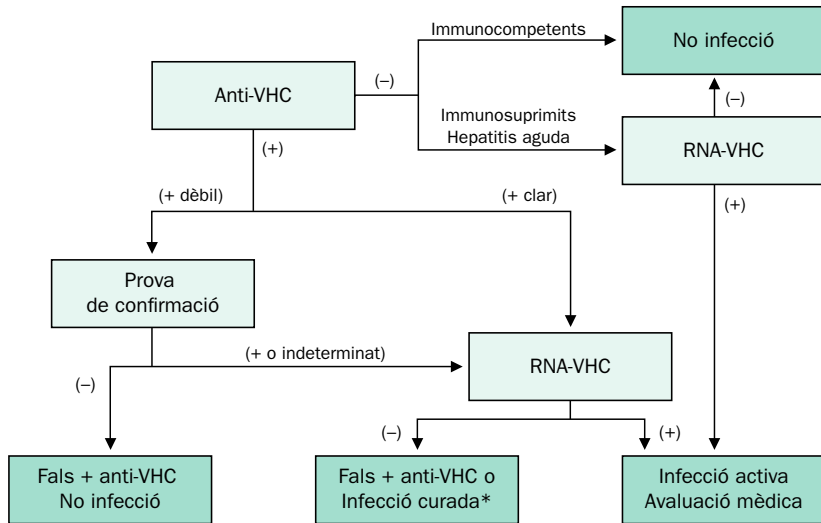


Figura 15. Algorisme per al diagnòstic d'infecció pel VHC



*Es recomana repetir la prova de detecció de l'RNA-VHC passat un mínim de 6 mesos

6. Tractament

L'evolució del tractament en els últims anys ha estat francament espectacular. Fins al 2011, la teràpia estàndard (i l'única disponible) consistia en la biteràpia d'interferó pegilat (PegIFN) α 2a o α 2b juntament amb ribavirina (RBV), administrada durant 24 o 48 setmanes.^{157,158} No obstant això, amb aquesta teràpia només en el 50% dels pacients infectats pel genotip 1 s'observava una resposta viral sostinguda (RVS) i amb una taxa d'efectes adversos importants. L'any 2011 va canviar per complet l'escenari terapèutic del tractament de l'hepatitis C, amb l'aparició de la primera generació d'inhibidors de la proteasa del VHC: el boceprevir (BOC) i el telaprevir (TVR).¹⁵⁹

L'Agència Europea de Medicaments (EMA)¹⁶⁰ i la U.S. Food and Drug Administration (FDA)¹⁶¹ van aprovar tots dos fàrmacs per tractar els pacients que no havien rebut cap tractament previ i els pacients infectats pel genotip 1 que havien estat tractats prèviament. Aquest tractament es coneix com a *triple teràpia*, ja que requereix que s'administri en combinació amb PegIFN i RBV. El tractament triple amb el boceprevir o el telaprevir va permetre aconseguir una taxa de RVS significativament més alta¹⁶²⁻¹⁶⁴ que l'obtinguda amb la biteràpia (59%-73% i 23%-50%, respectivament),^{158,165} amb la qual cosa s'ofereix l'oportunitat de curació a pacients que tenen molt poques probabilitats de respondre al tractament amb PegIFN i RBV o que prèviament havien fracassat amb la biteràpia. Malgrat els grans beneficis clínics aconseguits amb l'aparició dels inhibidors de la proteasa de primera generació, aquests fàrmacs també tenen diversos inconvenients; per una banda, l'augment considerable d'efectes secundaris en comparació de la biteràpia amb PegIFN + RBV,¹⁶⁶ els quals poden ser greus i poden afectar de manera important la qualitat de vida del pacient, i per l'altra banda, la necessitat d'administrar aquests fàrmacs juntament amb PegIFN i RBV, la qual cosa representa un increment important de la complexitat del règim terapèutic. Actualment estan disponibles noves generacions d'antivirals orals com els inhibidors de la proteasa NS3A del VHC (simeprevir), inhibidors de la polimerasa (sofosbuvir) i inhibidors de la proteasa NS5A (daclatasvir i ledipasvir).¹⁶⁷⁻¹⁷⁰

Aquests fàrmacs es poden usar en combinació amb l'interferó i la ribavirina, com ocorria en la *teràpia triple*, o combinats entre ells, allò que es coneix com a *teràpia oral*. Aquest nou panorama terapèutic pretén, per un costat, millorar la taxa de RVS en els pacients amb unes característiques desfavorables, com els que no responen al tractament previ i els cirròtics i, per l'altre, el desenvolupament de règims menys complexos i amb una taxa més

baixa d'efectes adversos. Paral·lelament, aquests nous fàrmacs han estat avaluats no solament en pacients amb genotip 1, sinó també en pacients amb altres genotips, amb la finalitat de trobar règims sense interferó (INF) i que es tolerin millor'.

Això ha permès ampliar el nombre de pacients que són candidats a rebre tractament, ja que aquests règims terapèutics amb fàrmacs orals i sense interferó permeten tractar tots els pacients amb hepatitis C crònica, amb malaltia hepàtica compensada i descompensada, i també els pacients inelegibles o amb contraindicacions per a l'interferó. Per tant, la indicació de tractament actual s'ha ampliat a tots els pacients amb hepatitis C crònica, donant-los prioritats segons la gravetat de la malaltia hepàtica.

Els fàrmacs disponibles per al tractament de l'hepatitis C crònica i amb indicació aprovada són els interferons, la ribavirina i els antivirals orals directes.

Durant el 2014, les agències reguladores (FDA i EMA) van aprovar dos nous medicaments i estan disponibles als EUA i en alguns països de la UE. Quatre antivirals orals nous, simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir, la combinació de sofosbuvir i ledipasvir, i la combinació de paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir amb ribavirina o sense.

El simeprevir és un inhibidor de la proteasa NS3A que s'administra per via oral, 150 mg al dia en combinació amb interferó pegilat i ribavirina o amb sofosbuvir. Està indicat per al tractament dels pacients infectats pel VHC dels genotips 1 i 4. La tolerabilitat és bona i alguns dels efectes adversos d'aquest fàrmac són exantema cutani, fotosensibilitat i increment de la concentració de la bilirubina. Una limitació d'aquest tractament és l'existència d'un polimorfisme en els pacients infectats pel genotip 1a, Q80K, que s'associa a una menor resposta al tractament.

El simeprevir es pot combinar amb l'interferó pegilat i la ribavirina en pacients sense tractament previ i en malalts que han recaigut prenent interferó. La taxa de resposta virològica sostinguda (RSV) és de prop del 80% en pacients no cirròtics i inferior al 60% en pacients cirròtics. Si s'administra en forma de tractament triple, la durada del tractament és de 12 setmanes, seguit de 12 setmanes més d'interferó pegilat i ribavirina. Els pacients que a la setmana 4 del tractament presenten una concentració de RNA-VHC superior a 25 UI/ml, l'han d'interrompre, ja que la probabilitat d'obtenir una resposta en perllongar el tractament és mínima. En pacients que no responen a l'interferó, la taxa de resposta és molt baixa; com que hi ha fàrmacs més eficaços, és millor no utilitzar-lo. En pacients infectats pel VHC del genotip 4 també s'administra combinat amb interferó i ribavirina.

El sofosbuvir és un inhibidor de la polimerasa, amb activitat pangenetípica, que s'administra per via oral en una sola dosi diària. No presenta efectes

secundaris ni interaccions medicamentoses. En els estudis de registre, el sofosbuvir associat a interferó i ribavirina ha aconseguit la curació del 90% dels pacients infectats pel VHC del genotip 1, amb una durada del tractament de 12 setmanes. En els pacients cirròtics, la resposta virològica sostinguda va ser del 80%. A més, amb la mateixa combinació es van curar tots els pacients amb el VHC del genotip 4 i també els pocs pacients amb els genotip 5 i 6.

Alguns estudis realitzats en pacients infectats pel VHC del genotip 2 han demostrat que un tractament de 12 setmanes amb sofosbuvir i ribavirina, sense interferó, aconsegueix una taxa de curació del 92%, fins i tot en pacients amb cirrosi hepàtica establerta.

En pacients infectats pel VHC del genotip 3, l'associació de sofosbuvir i ribavirina va ser eficaç en el 80% dels pacients sense tractament previ. Tanmateix, en els pacients amb cirrosi establerta prèviament tractats, en allargar el tractament fins a les 24 setmanes només es va aconseguir un 63% de resposta virològica sostinguda. Amb l'addició d'interferó a aquests pacients, després de 12 setmanes la resposta va augmentar fins al 83%.

Des del 2014 també estan disponibles combinacions orals sense interferó. Hi ha estudis que usen la combinació del sofosbuvir i el simeprevir, i aconsegueixen curar més del 90% dels pacients infectats pel VHC del genotip 1, amb un tractament de 12 setmanes i sense ribavirina. Els resultats són molt similars en pacients amb cirrosi o sense, encara que en la pràctica clínica hi ha estudis recents que mostren una RVS un 5% més baixa en pacients cirròtics. Aquesta combinació és segura, ja que no presenta efectes adversos rellevants i obté resultats semblats en els pacients infectats pel VHC del genotip 1a, independentment del polimorfisme Q80K. Aquesta combinació també és eficaç en els pacients amb fracàs terapèutic amb l'interferó i en pacients que han fracassat amb els inhibidors de primera generació, encara que es disposa de gaires dades per a aquest subgrup.

Un altre fàrmac aprovat aquest any és el daclatasvir, un inhibidor de la NS5A, amb activitat enfront dels genotips 1 i 4. Aquest fàrmac s'administra per via oral, 60 mg al dia, i no té efectes adversos nous. Es pot administrar en combinació amb l'interferó pegilat, amb resultats subòptims per al genotip 1, o combinat amb el sofosbuvir.

Una altra combinació oral d'alta eficàcia és el sofosbuvir i el daclatasvir, que administrada durant 12 o 24 setmanes aconsegueix taxes de RVS superiors al 95% per al genotip 1a i el genotip 1b. Per al genotip 1 o 4 sense cirrosi, la indicació és daclatasvir i sofosbuvir durant 12 setmanes.

S'ha de considerar l'extensió del tractament a 24 setmanes en els pacients amb tractament previ, incloent-hi els tractaments basats en un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Quant al genotip 1 o 4 amb cirrosi compensada, es

recomana combinar el daclatasvir amb el sofosbuvir durant 24 setmanes. Es pot reduir el tractament fins a les 12 setmanes en els pacients no tractats prèviament, amb cirrosi i factors de pronòstic positius, com el genotip IL28B CC o una càrrega viral basal baixa.

S'ha de considerar l'addició de ribavirina en els pacients amb malaltia hepàtica molt avançada o amb altres factors de pronòstic negatiu, com el fracàs amb un tractament anterior. Pel que fa als pacients amb genotip 3 sense cirrosi, hi ha dades que indiquen que l'administració de daclatasvir i sofosbuvir és eficaç durant 12 setmanes i es pot administrar sense ribavirina. No obstant això, en els pacients amb cirrosi, especialment en aquells tractats prèviament amb interferó, la taxa de resposta és més baixa, al voltant del 60%.

Per als pacients infectats amb el VHC del genotip 4, el daclatasvir s'administra durant 24 setmanes, combinat amb l'interferó pegilat α i la ribavirina durant 24 setmanes. Si a les setmanes 4 i 12 de tractament la quantitat de RNA-VHC és indetectable, s'ha de continuar administrant al pacient els tres components del règim fins a arribar a un total de 24 setmanes. Si l'RNA-VHC arriba a ser indetectable en el pacient, però no a les setmanes 4 i 12 de tractament, s'ha d'interrompre el daclatasvir a les 24 setmanes i continuar amb interferó pegilat α i ribavirina fins arribar a un total de 48 setmanes.

Una altra combinació altament eficaç és la d'un sol comprimit amb dos antivirals directes: el sofosbuvir i el ledipasvir (un inhibidor de la NS5a). Aquesta combinació conté 400 mg de sofosbuvir i 90 mg de ledipasvir en un únic comprimit que s'administra una vegada al dia. Aquesta combinació ha estat aprovada per als pacients infectats pel VHC dels genotips 1, 3 i 4. En pacients infectats pel genotip 1, la taxa de curació s'apropa al 100%, amb diferents durades (de 8 a 12 setmanes, segons les característiques dels malalts). En els pacients amb hepatitis C crònica deguda al VHC del genotip 1 o 4, sense cirrosi, la combinació de sofosbuvir i ledipasvir s'ha d'administrar durant 12 setmanes. Es pot considerar l'administració durant 8 setmanes en els pacients infectats pel VHC del genotip 1, sense tractament previ i amb una concentració de RNA-VHC inferior a 2×10^6 UI/ml. En els pacients amb cirrosi compensada, la combinació de sofosbuvir i ledipasvir s'ha d'administrar durant 24 setmanes (o durant 12 setmanes si s'hi afegeix ribavirina). L'EMA recomana una durada del tractament de 24 setmanes, encara que hi ha dades recents que mostren resultats excel·lents durant 12 setmanes juntament amb ribavirina en pacients cirròtics amb fracàs terapèutic amb inhibidors de les proteases de primera generació. Quant a aquesta combinació de dos fàrmacs, hi ha dades en pacients amb cirrosi descompensada, abans o després d'un trasplantament hepàtic

o, amb resultats excel·lents. En aquesta situació, la recomanació és administrar sofosbuvir i ledipasvir més ribavirina 600 mg al dia, durant 24 setmanes. En els pacients infectats pel VHC del genotip 3, la combinació de sofosbuvir i ledipasvir està indicada en pacients amb cirrosi o fracàs del tractament anterior. La durada del tractament recomanat és de 12 setmanes. S'ha de tenir en compte que el sofosbuvir no està indicat en pacients amb un filtrat glomerular inferior a 30 ml/min.

Totes aquestes combinacions orals permeten tractar els pacients amb contraindicacions per rebre un tractament basat en l'interferó, especialment els pacients cirròtics descompensats que estan en la llista d'espera per a un trasplantament hepàtic o que es reactiven després d'aquest, i en els quals s'han mostrat molt eficaçes. L'única combinació oral que no ha estat avaluada en pacients amb cirrosi descompensada i estadi de ChildPugh C és la combinació de sofosbuvir i simeprevir, ja que no es recomana el simeprevir en pacients en estadi de ChildPugh C. La tolerabilitat i la seguretat d'aquesta combinació són excel·lents.

Hi ha una altra combinació oral que conté un inhibidor de la NS3A, (paritaprevir), un inhibidor de la NS5A (ombitasvir) i un no-nucleòtid inhibidor de la polimerasa NS5B (dasabuvir), que s'administra amb ribavirina o sense. Aquesta combinació és eficaç contra el VHC del genotip 1, amb una taxa de resposta superior al 95% en pacients amb cirrosi hepàtica o sense. L'eficàcia és lleugerament més baixa en pacients infectats pel VHC del genotip 1a, per la qual cosa, per obtenir respostes del 90% es recomana administrar aquest règim oral de tres fàrmacs amb ribavirina, mentre que en els pacients amb el genotip 1b es pot administrar sense ribavirina, ja que la resposta és excel·lent. La duració del tractament està condicionada per la presència de cirrosi; així, en pacients sense cirrosi, el tractament durarà probablement 12 setmanes i, en pacients amb cirrosi, 24 setmanes. També s'ha avaluat, amb resultats excel·lents, en pacients amb recurrència del VHC després d'un trasplantament hepàtic i que no presentaven cirrosi hepàtica.

Finalment, la combinació de paritaprevir i ombitasvir amb ribavirina, durant 12 setmanes, és eficaç en pacients infectats pel VHC del genotip 4, amb una taxa de resposta superior al 95% en pacients sense cirrosi, sense tractament previ o tractats prèviament. La tolerabilitat i la seguretat d'aquesta combinació són excel·lents.

Totes aquestes combinacions han canviat completament l'escenari terapèutic de l'hepatitis C crònica. El gran problema actual és el cost d'aquests fàrmacs i l'accés al tractament, per la qual cosa en alguns països s'ha prioritzat, en un primera fase, el tractament dels pacients amb fibrosi avançada i cirrosi i, posteriorment, els pacients amb fibrosi menys avançada. És fonamental

tractar no solament els pacients amb malaltia avançada, sinó també els que presenten fibrosi moderada o lleu, ja que d'aquesta manera podem prevenir el càncer hepàtic i eliminar la malaltia, evitant nous contagis.

Recomanacions de tractament segons el genotip del VHC

Genotip 1

Primera opció en malalts sense tractament previ i en malalts tractats prèviament

Sofosbuvir i ledipasvir ± ribavirina durant 12 setmanes

Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir i dasabuvir ± ribavirina durant 12 setmanes (excepte en pacients cirròtics infectats pel VHC del genotip 1a)

Sofosbuvir i simeprevir ± ribavirina durant 12 setmanes

Segona opció en malalts sense tractament previ i amb recaiguda després del tractament amb PR

PR i sofosbuvir durant 12 setmanes

Tercera opció

Sofosbuvir i daclatasvir ± ribavirina durant 12 setmanes

PR i simeprevir durant 24 setmanes (en malalts sense tractament previ i amb recaiguda)

Genotip 2

Sofosbuvir + ribavirina durant 12 setmanes

Sofosbuvir + PR durant 12 setmanes

Genotip 3

Sofosbuvir + PR durant 12 setmanes

Sofosbuvir + ribavirina durant 24 setmanes

Sofosbuvir + daclatasvir durant 12 setmanes

Genotip 4

Sofosbuvir + ledipasvir durant 12 setmanes

Paritaprevir, ritonavir i ombitasvir + ribavirina durant 12 setmanes (en malalts sense cirrosi)

Sofosbuvir + ribavirina durant 24 setmanes

Sofosbuvir + simeprevir durant 12 setmanes

Simeprevir + PR durant 24 setmanes

Daclatasvir + PR durant 24 setmanes

Genotips 5 i 6

Sofosbuvir + PR durant 12 setmanes

PR: peginterferó i ribavirina

7. Prevenció

7.1 Hepatitis C posttransfusional

El cribratge universal dels donants de sang gairebé ha eliminat l'hepatitis relacionada amb les transfusions sanguínies o d'hemoderivats.¹⁷¹ En qualsevol cas, atès que la infecció pel VHC és asimptomàtica i hi ha una important proporció de casos no diagnosticats, encara hi ha possibles donants de sang que són portadors del VHC.^{172,173} Actualment es calcula que el risc residual és de poc més d'un cas per cada deu milions de transfusions (fig. 16), relacionat sobretot amb donants que s'han infectat recentment i que encara no han desenvolupat anticossos anti-VHC.^{174,175} És important remarcar que les proves de detecció d'anticossos anti-VHC han de tenir una especificitat alta. En un estudi realitzat durant dos anys en més de 500.000 donants del Banc de Sang de Catalunya, un 0,043% de les mostres reactives van donar un resultat indeterminat i, per tant, van requerir una prova confirmatòria anti-VHC.¹⁷⁶ Actualment, i per més seguretat, totes les mostres de les donacions de sang de Catalunya es processen al Banc de Sang i Teixits, on s'escruten per al VHC mitjançant anticossos anti-VHC i també amb proves d'àcids nucleics virals específics (*nucleic acid testing*, NAT).¹⁷³

La seroprevalença del VHC en els pacients hemofílics se situa al voltant del 71% (60%-80%, depenent de la prova utilitzada).¹⁷⁷ No obstant això, la incidència d'hepatitis C en el grup d'hemofílics gairebé ha desaparegut des que s'utilitzen factors de coagulació obtinguts per procediments de recombinació genètica o tractats amb productes inactivadors dels virus.¹⁷⁸

7.2 Hepatitis C en usuaris de drogues per via parenteral

La seva incidència s'ha reduït de manera considerable en els UDVP que s'injecten droga per via intravenosa, gràcies a les campanyes informatives sobre el risc de compartir xeringues amb altres companys i a la política de substitució de xeringues usades per xeringues noves.¹⁷⁹ 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 del VHC, que se li recomanin les vacunacions amb vacuna antihepatitis B i antihepatitis A i que se li doni consell preventiu.

S'ha de tenir en compte que els pacients UDVP tractats i curats d'una infecció pel VHC, i que mantenen aquest hàbit, presenten un risc de reinfecció no despreciable.¹⁸⁰

7.3 Hepatitis C per transmissió sexual

La via sexual és molt poc eficient per transmetre el VHC i, per tant, no cal recomanar mesures restrictives en les relacions interpersonals entre una persona infectada pel VHC i la seva parella heterosexual estable. En tot cas, és recomanable que en la història clínica de qualsevol pacient s'investigui si té una conducta sexual de risc (altres malalties de transmissió sexual, múltiples parelles, coit anal, etc.) i, en cas afirmatiu, que se li faci un estudi del VHC. En aquests casos s'ha de recomanar l'ús de preservatiu i la vacunació antihepatitis B i antihepatitis A.

Estudis recents suggereixen un augment de la incidència de la infecció aguda pel virus de l'hepatitis C en HSH i coinfectats amb el VIH. L'augment de la incidència de l'hepatitis C aguda en aquest col·lectiu s'ha atribuït a diversos factors com l'existència d'una càrrega viral del VHC més alta en la sang i el semen dels pacients amb VIH, certes pràctiques sexuals amb un risc més alt de dany de la mucosa i la presència de malalties de transmissió sexual que es poden presentar amb ulceració de la mucosa.¹⁸¹ La figura 17 mostra l'augment del nombre de casos d'hepatitis C aguda en un centre de l'àrea urbana de Barcelona.

El monitoratge exhaustiu d'aquesta població és útil per diagnosticar precoçment les infeccions agudes pel VHC; tanmateix, es requereixen esforços de prevenció amb la finalitat de reduir el nombre de noves infeccions.

7.4 Hepatitis C 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 es volen quedar embarassades, perquè decideixin si volen córrer el risc o no. No s'ha demostrat la transmissió del virus per lactància materna i, per tant, no sembla justificat desaconsellar-la a les mares infectades pel VHC.¹⁸²

L'hepatitis C no contraindica l'embaràs.

No es recomana fer cribratge del VHC durant l'embaràs i la cesària no està justificada.

7.5 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.¹⁸³ Per aquesta raó, el cribratge dels donants d'òrgans inclou la determinació d'anticossos anti-VHC. Els òrgans dels donants seropositius per anticossos anti-VHC no es poden trasplantar, excepte els ronyons, que es poden trasplantar a receptors prèviament infectats per aquest virus,¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ i el fetge (en alguns centres s'han trasplantat

aquests fetges a receptors infectats). Aquesta darrera pràctica desapareixerà en el futur, ja que els pacients es tractaran i es curaran en llista d'espera, abans de rebre un trasplantament.

Les complicacions derivades de l'hepatitis C són la indicació més freqüent de trasplantament hepàtic en el nostre entorn.¹⁸⁷ Després del trasplantament, la infecció de l'empelt en pacients amb virèmia positiva és universal.¹⁸⁸ És important remarcar que en un estat d'immunosupressió, la progressió accelerada a cirrosi pot ocórrer en un 25%-30% dels pacients en solament 5 anys.¹⁸⁹ Aquesta taxa de fibrosi accelerada repercuteix negativament en la supervivència de l'empelt i del pacient (fig. 18).

Globalment, la taxa de mortalitat és significativament més alta en els receptors d'òrgans VHC positius en comparació dels pacients trasplantats amb òrgans sense VHC.^{187,190,191} Per aquest motiu, l'eradicació de la infecció pel VHC abans d'un trasplantament és fonamental per prevenir-ne les conseqüències posteriors.

7.6 Recomanacions per a la 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, si escau, la indicació del tractament en les persones infectades són les bases per a aquest tipus de prevenció.

A les persones ja infectades pel VHC se'ls recomana l'abstinència absoluta d'alcohol, ja que aquest factor es relaciona amb un grau més alt de fibrosi hepàtica en pacients amb un índex de massa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, la qual cosa influeix en la progressió de l'hepatitis C. Així mateix, la presència de la síndrome hipermetabòlica, incloent-hi l'obesitat, la resistència a la insulina i l'esteatosi hepàtica, és un factor que condiciona una menor resposta a l'interferó.¹⁹²

Figura 16. Estimació de l'evolució del risc residual de transmissió del VIH, VHC i VHB per milió de donacions entre 1992 i 2002 a França¹⁷⁴

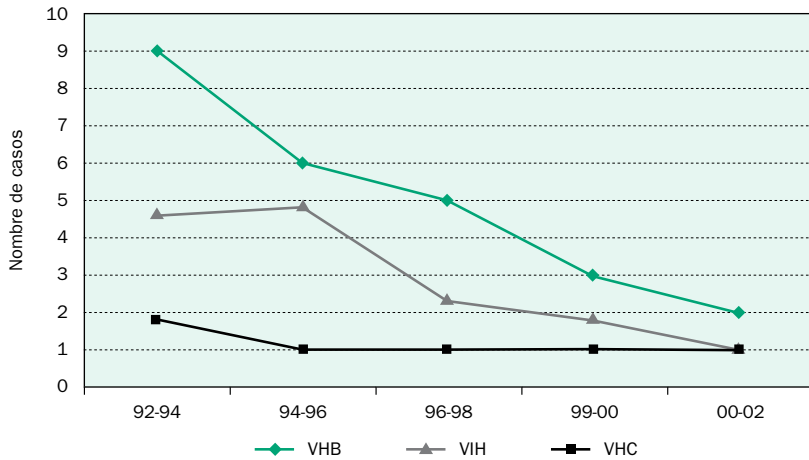
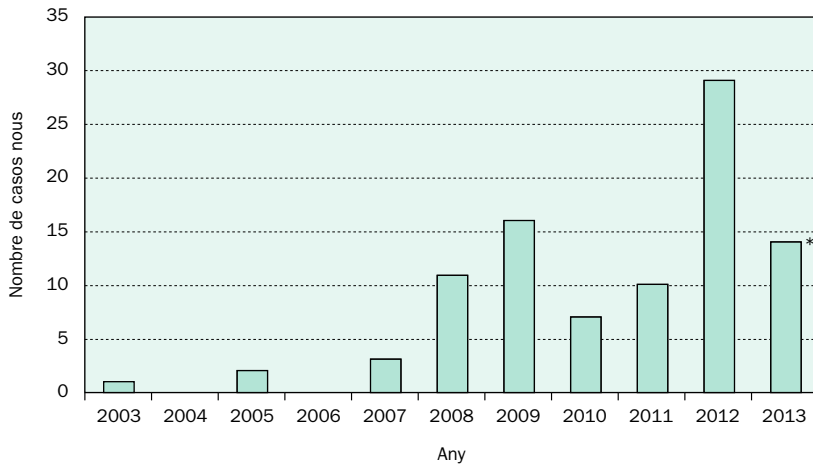
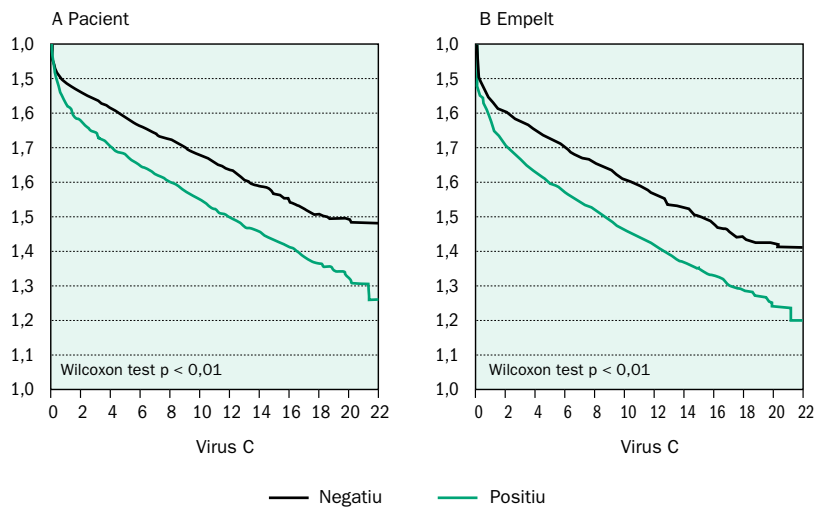


Figura 17. Evolució del nombre d'hepatitis agudes C en un centre de l'àrea urbana de Barcelona entre el 2003 i el 2013.



Font: Martínez-Rebollar et al.¹⁸¹

Figura 18. Supervivència global del pacient (A) i de l'empelt (B) en el trasplantat adult per cirrosi segons l'estat virològic del VHC.



Font: Cuervas-Mons et al.¹⁸⁷

8. Prevenció de l'hepatitis C relacionada amb actes sanitaris

8.1 Hepatitis nosocomial

Una proporció no negligible de malalts infectats pel VHC, sense antecedents de transfusions ni d'ús de droga, ha adquirit versemblantment la infecció en una estada hospitalària, sigui en una sala d'operacions, en una sala d'hospitalització o en un gabinet d'endoscòpia, a causa de l'incompliment de les precaucions estàndard.¹⁹³⁻²⁰² Actualment, la font de transmissió més freqüent en aquest àmbit és l'ús de vials multidosi i s'han descrit molts brots associats a aquest mecanisme.^{193,195-197,201,202} L'heparinització o salinització de catèters vasculars,^{193,195,196} la utilització d'anestèsics (propofol) en gabinets d'endoscòpia²⁰¹ i la insulina²⁰⁰ han estat els fàrmacs més associats a l'aparició de casos i brots. També cal esmentar el risc associat a l'ús de contrast en flascons multidosi, emprat en les proves d'imatge.²⁰² En la taula 5 es mostren els mecanismes més freqüents de transmissió del VHC relacionada amb actes sanitaris.

Cal evitar la utilització de vials multidosi compartits entre malalts. A més, s'ha d'extremar la vigilància per evitar la contaminació de pacients o superfícies amb guants tacats de sang del personal sanitari o per la reutilització de material rebutjable o incorrectament desinfectat. En la taula 6 s'indiquen les mesures principals per evitar la transmissió del VHC a l'entorn sanitari. La transmissió del VHC per mitjà del personal sanitari infectat per aquest virus és poc freqüent. Esteban i col·laboradors.²⁰³ van publicar la primera observació ben fonamentada de contagi del VHC d'un cirurgià a cinc pacients intervinguts per recanvi valvular. La majoria de casos o brots descrits s'han associat a procediments quirúrgics realitzats per cirurgians o anestesistes infectats.²⁰³⁻²¹³

Es recomana l'estudi i el seguiment de la infecció pel VHC en els treballadors que s'han inoculat, tallat o les mucoses dels quals han estat exposades accidentalment a material que conté sang o fluids corporals d'un pacient amb VHC. Els treballadors sanitaris amb una infecció activa pel VHC han de restringir la seva pràctica professional en funció del tipus de procediments que realitzin i de la càrrega viral. Aquesta restricció s'ha de mantenir fins que no s'hagi inactivat la replicació vírica, de manera espontània o induïda pel tractament.^{214,215}

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 eficaç per a la profilaxi postexposició d'aquesta malaltia.^{216,217}

8.2 Hepatitis en hemodialitzats

La prevalença de l'hepatitis C en 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 per l'incompliment de les precaucions estàndard per part dels professionals sanitaris, com no canviar-se 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 aquestes unitats, es recomana un compliment estricte de les precaucions estàndard (taula 7).²¹⁸ 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.^{219,220}

En la taula 8 es resumeixen els passos que s'han de seguir per investigar un cas d'hepatitis C amb possible transmissió associada a l'assistència sanitària.

Taula 5. Mecanismes de transmissió del VHC associats a l'assistència sanitària

- Material o instrumental contaminat

- Hemodiàlisi

- Endoscòpia

- Vials multidosi

- Del personal sanitari als pacients

- Trasplantament d'òrgans o teixits

- Transfusions de sang o d'hemoderivats

Taula 6. Descripció de les precaucions estàndard²²¹

1. Higiene de mans amb aigua i sabó, o amb solució alcohòlica, abans i després de qualsevol manipulació del pacient.

2. Ús de guants si hi ha risc de contaminació amb sang, fluids corporals o material contaminat, en tocar mucoses o pell no intacta del pacient.

3. Ús de mascareta i de protectors oculars en els procediments que puguin originar esquitxades.

4. Ús de bata protectora durant els procediments de cura del pacient que puguin contaminar la roba de treball amb sang o secrecions del malalt.

5. El material que entra en contacte amb sang o fluids orgànics del pacient ha de ser d'un sol ús; en cas contrari, cal seguir les normes de desinfecció o esterilització adequades abans reutilitzar-lo.

6. El material punxant o tallant s'ha de col·locar en contenidors rígids després de la seva utilització.

Taula 7. Mesures generals de prevenció de la transmissió nosocomial del VHC

- Compliment estrictes les precaucions estàndard per part del personal sanitari
- Desinfecció i esterilització del material/instrumental
- No utilitzar vials multidosi
- Utilització de material punxant o tallant de seguretat
- Formació continuada dels professionals sanitaris
- Restricció de la pràctica professional dels cirurgians infectats^a
- Recomanacions específiques per a les unitats d'hemodiàlisi

^a Si el professional realitza procediments invasius que poden predisposar a exposicions i té una càrrega viral $\geq 1 \times 10^4$ còpies/ml.²²²

Taula 8. Metodologia per a l'estudi d'un cas d'hepatitis C amb possible origen nosocomial

1. Definir el possible període d'incubació.
2. Valoració dels antecedents d'hepatitis C i dels factors de risc personals del cas.
3. Investigació de l'administració de transfusions de sang o d'hemoderivats durant el període d'incubació.
4. Revisió de tots els procediments invasius realitzats durant el període d'incubació.
5. En cas d'intervenció quirúrgica, investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els pacients intervinguts el mateix dia i a la mateixa àrea quirúrgica abans que el cas investigat, i en els malalts atesos a la mateixa àrea de reanimació.
6. En cas d'hemodiàlisi, investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els pacients que s'han hemodialitzat a la mateixa àrea.
7. En cas d'haver realitzat alguna prova d'imatge amb contrast, investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els pacients sotmesos a la mateixa prova el mateix dia, abans que el cas investigat.
8. En cas d'haver realitzat alguna prova invasiva, investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els pacients sotmesos a la mateixa prova el mateix dia, abans que el cas investigat.
9. Investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els pacients hospitalitzats a la mateixa habitació i planta hospitalària que el cas investigat durant el possible període d'incubació.
10. Investigació de l'existència d'antecedents d'hepatitis C en els cirurgians, anestesistes i altres professionals sanitaris implicats en les intervencions o instrumentacions invasives realitzades al cas investigat.
11. Estudi de biologia molecular per verificar la similitud de les soques del VHC del cas investigat i de la possible font d'infecció.
12. Recollida d'informació sobre els fàrmacs administrats per via percutània i el tipus de vial utilitzat (monodosi o multidosi).

9. Referències bibliogràfiques

1. Choo QL, 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;244:359-62.
2. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*. 1991;14:381-8.
3. Houghton M, Selby M, Weiner A, Choo QL. Hepatitis C virus: structure, protein products and processing of the polyprotein precursor. *Curr Stud Hematol Blood Transf*. 1994;61:1-11.
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;87:2057-61.
5. Scheel TK, Simmonds P, Kapoor A. Surveying the global virome: Identification and characterization of HCV-related animal hepaciviruses. *Antiviral Res*. 2014;115:83-93.
6. Quan PL, Firth C, Conte JM, Williams SH, Zambrana-Torrel CM, Anthony SJ, et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:8194-9.
7. 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;72:2021-4.
8. 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;41:816-21.
9. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopy study. *J Gen Virol*. 1994;75:1755-60.
10. Takahashi K, Kishimoto S, Yoshizawa H, Okamoto H, Yoshikawa A, Mishiro S. 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.
11. 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;34:206-8.
12. Thomssen R, Bonk S, Propfe C, Heermann KH, Köchel HG, Uy A. Association of hepatitis C virus in human sera with beta-lipoprotein. *Med Microbiol Immunol*. 1992;181:293-300.
13. Hijikata M, Shimizu YK, Kato H, Iwamoto A, Shih JW, Alter HJ, et al. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. *J Virol*. 1993;67:1953-8.
14. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Hagiwara H, Mita E, Naito M, 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.
15. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013;19:837-49.

16. Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, Fox T, Dwyer MD, Landro JA, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell*. 1996;87:343-55.
17. Love RA, Parge HE, Wickersham JA, Hostomsky Z, Habuka N, Moomaw EW, et al. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 proteinase reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell*. 1996;87:331-42.
18. Biswal BK, Cherney MM, Wang M, Chan L, Yannopoulos CG, Bilimoria D, et al. Crystal structures of the RNA-dependent RNA polymerase genotype 2a of hepatitis C virus reveal two conformations and suggest mechanisms of inhibition by non-nucleoside inhibitors. *J Biol Chem*. 2005;280:18202-10.
19. Niepmann M. Hepatitis C virus RNA translation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:143-66.
20. Kieft JS, Zhou K, Grech A, Jubin R, Doudna JA. Crystal structure of an RNA tertiary domain essential to HCV IRES-mediated translation initiation. *Nat Struct Biol*. 2002;9:370-4.
21. 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;89:4942-6.
22. Smith DB, Mellor J, Jarvis LM, Davidson F, Kolberg J, Urdea M, et al. Variation of the hepatitis C virus 5' noncoding region: implications for secondary structure, virus detection and typing. *J Gen Virol*. 1995;76:1749-61.
23. Kolls JK, Szabo G. The genetics of hepatitis C virus underlie its ability to escape humoral immunity. *J Clin Invest*. 2015;125:97-8.
24. Atoom AM, Taylor NG, Russell RS. The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein. *Virology*. 2014;462-463: 377-87.
25. Marascio N, Torti C, Liberto M, Focà A. Update on different aspects of HCV variability: focus on NS5B polymerase. *BMC Infect Dis*. 2014;14 (supl. 5):S1.
26. Han JH, Shyamala V, Richman KH, Brauer MJ, Irvine B, Urdea MS, 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;88:1711-5.
27. Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, et al. Molecular cloning of the human hepatitis virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:9524-8.
28. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15:41-63.
29. Domingo E, Holland JJ. Mutation rates and rapid evolution of RNA viruses. A: Morse S, ed. *The evolutionary biology of viruses*. Nova York: Raven Press; 1994. p. 161-83.
30. Domingo E, Martínez-Salas E, Sobrino F, de la Torre JC, Portela A, Ortín J, et al. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance – a review. *Gene*. 1985;40:1-8.
31. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genescà J, Weiner A, Esteban R, 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;66:3225-9.
32. 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;88:3392-6.

33. Okamoto H, Kojima M, Okada S, Yoshizawa H, Iizuka H, Tanaka T, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology*. 1992;190:894-9.
34. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*. 1995;21:570-83.
35. Chan SW, McOmish F, Holmes EC, Dow B, Peutherer JF, Follett E, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol*. 1992;73(Pt 5):1131-41.
36. Greene WK, Cheong MK, Ng V, Yap KW. Prevalence of hepatitis C virus sequence variants in south-east Asia. *J Gen Virol*. 1995;76:211-5.
37. Nouisbaum J-B, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med*. 1995;122:161-8.
38. Quer J, Gregori J, Rodríguez-Frias F, Buti M, Madejon A, Perez-del-Pulgar S, et al. High-Resolution Hepatitis C Virus Subtyping Using NS5B Deep Sequencing and Phylogeny, an Alternative to Current Methods. *J Clin Microbiol*. 2015;53:219-26.
39. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 20a ed. Washington: American Public Health Association; 2015.
40. Burbelo PD, Dubovi EJ, Simmonds P, Medina JL, Henriquez JA, Mishra N, et al. Serology-enabled discovery of genetically diverse hepaciviruses in a new host. *J Virol*. 2012;86:6171-78.
41. Kapoor A, Simmonds P, Gerold G, Qaisar N, Jain K, Henriquez JA, et al. Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:11608-13.
42. Li K, Lemon SM. Innate immune responses in hepatitis C virus infection. *Semin Immunopathol*. 2013;35:53-72.
43. Osburn WO, Fisher BE, Dowd KA, Urban G, Liu L, Ray SC, et al. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology*. 2010;138:315-24.
44. Schulze Zur Wiesch J, Ciuffreda D, Lewis-Ximenez L, Kasprovicz V, Nolan BE, Streeck H, et al. Broadly directed virus-specific CD4+ T cell responses are primed during acute hepatitis C infection, but rapidly disappear from human blood with viral persistence. *J Exp Med*. 2012;209:61-75.
45. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003;302:659-62.
46. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis*. 2010;202:984-90.
47. Doerrbecker J, Behrendt P, Mateu-Gelabert P, Ciesek S, Riebesehl N, Wilhelm C, et al. Transmissions of hepatitis C virus among people who inject drugs: viral stability and association with drug preparation equipment. *J Infect Dis*. 2013;207:281-7.
48. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2426-33.
49. Bolumar F, Hernández-Aguado I, Ferrer L, Ruiz I, Aviño MJ, Rebagliato M. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain 1990-1992. *Int J Epidemiol*. 1996;25:204-9.

50. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giustini C, Vescia N, Mastroeni I, et al. Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Int J Epidemiol.* 1993;22:135-9.
51. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health.* 1996;86:655-61.
52. Hagan H, Pouget ER, Williams IT, Garfein RL, Strathdee SA, Hudson SM, et al. Attribution of hepatitis C virus seroconversion risk in young injection drug users in 5 US cities. *J Infect Dis.* 2010;201:378-85.
53. Conry-Cantilena C, Vanraden MT, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1996;334:1691-6.
54. Allander T, Gruber A, Naghavi M, Beyene A, Söderström T, Björkholm M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet.* 1995;345:603-7.
55. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Yoshizawa K, Yabu K, Furuta K, et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. *Gastroenterology.* 1994;106:1596-602.
56. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, Ginsberg MB, Robertson BJ, Luo CC, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med.* 1997;336:919-22.
57. 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;25:270-1.
58. Drucker E, Alcabes PG, Marx PA. The injection century: massive unsterile injections and the emergence of human pathogens. *Lancet.* 2001;358:1989-92.
59. Strickland GT. Liver disease in Egypt: hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. *Hepatology.* 2006;43:915-22.
60. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;355:887-91.
61. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, 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;26:1006-11.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic—Nevada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:513-7.
63. Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol.* 2008;48:20-7.
64. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S, et al. Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HV RNA. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4363-6.
65. Patel PR, Larson AK, Castel AD, Ganova-Raeva LM, Myers RA, Roup BJ, et al. Hepatitis C virus infections from a contaminated radiopharmaceutical used in myocardial perfusion studies. *JAMA.* 2006;296:2005-11.

66. Pañella H, Rius C, Caylà JA, Barcelona Hepatitis C Nosocomial Research Working Group. Transmission of hepatitis C virus during computed tomography scanning with contrast. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:333-6.
67. Saludes V, Esteve M, Casas I, Ausina V, Martró E. Hepatitis C virus transmission during colonoscopy evidenced by phylogenetic analysis. *J Clin Virol.* 2013;57:263-6.
68. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010. *Plos One.* 2013;8:e80948.
69. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus in Europe. *J Hepatol.* 2008;48:148-62.
70. Cardell K, Widell A, Fryden A, Akerlind B, Månsson AS, Franzén S, et al. Nosocomial hepatitis C in a thoracic surgery unit; retrospective findings generating a prospective study. *J Hosp Infect.* 2008;68:322-328.
71. Col·legi Oficial de Metges de Barcelona. Quaderns de la Bona Praxi. Com actuar quan un metge és portador del virus de la immunodeficiència humana o dels virus de l'hepatitis B o C. Barcelona, 1997.
72. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. A: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease* 8a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2015. p. 1904-60.
73. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-9.
74. Thomas DL, Villano SA, Riestter KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis.* 1998;177:1480-8.
75. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ.* 1998;317:437-41.
76. American Academy of Pediatrics. 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29.a ed. Elk Grove Village; 2012.
77. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:855-9.
78. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013;57:881-9.
79. Van de Laar TJ, Paxton WA, Zorgdrager F, Cornelissen M, de Vries HJ. Sexual transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: a series of case reports. *Sex Transm Dis.* 2011;38:102-4.
80. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore: an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis.* 1995;171:768-75.
81. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21: 983-91.

82. Bottieau E, Apers L, van Esbroeck M, Vandenbruaene M, Florence E. Hepatitis C virus infection in HIV-infected men: sustained rising incidence in Antwerp, Belgium, 2001-2009. *Euro Surveill.* 2010;15:19673.
83. Sánchez C, Plaza Z, Vispo E, de Mendoza C, Barreiro P, Fernández-Montero JV, et al. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. *Liver Int.* 2013;33:1357-62.
84. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. Brote epidémico de hepatitis C aguda en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2015;33:3-8.
85. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, Page K, Winkelstein W, Moss AR, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis.* 1993;167:66-71.
86. Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, Donovan B. Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. *Genitourin Med.* 1996;72:118-22.
87. Holsen DS, Harthug S, Myrmet H. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus and association with intravenous drug abuse and tattooing in a national prison in Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12:673-6.
88. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, Xi DS. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet.* 1996;347:541.
89. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmission by human bite. *Lancet.* 1990;336:503-4.
90. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etmnan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e928-40.
91. Sauleda S, Lelie N, Bes M, Vargas V, Piron M, Puig L, et al. Viral transmission risk in individual donation NAT screened blood donors in Catalonia, Spain. 21st Congress of the International Society of Blood Transfusion. Lisbon, June 2011. *Vox Sang.* 2011;101(supl. 1):16.
92. Blanchette V, Walker I, Gill P, Adams M, Roberts R, Inwood M. Hepatitis C infection in patients with hemophilia: results of a national survey. *Canadian Hemophilia Clinic Directors Group. Transfus Med Rev.* 1994;8:210-7.
93. König V, Bauditz J, Lobeck H, Lüsebrink R, Neuhaus P, Blumhardt G, et al. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16:1137-43.
94. Ray SC, Bailey JR, Thomas DL. Hepatitis C virus. A: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology.* 6a ed. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2013. p. 795-824.
95. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibodies to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57:1333-42.
96. Donlin MJ, Szeto B, Gohara DW, Aurora R, Tavis JE. Genome-wide networks of amino acid covariances are common among viruses. *J Virol.* 2012;86:3050-63.
97. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S46-57.
98. World Health Organization. Guideline for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: World Health Organization; 2014.

99. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat.* 2011;18(supl. 1):1-16.
100. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2436-41.
101. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014.
102. Ward J. The hidden epidemic of hepatitis C virus infection in the United States: occult transmission and burden of disease. *Top Antivir Med.* 2013;21:15-9.
103. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.* 2014;142:270-86.
104. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
105. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010;138:513-21.
106. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat.* 2011;18:e453-60.
107. Calleja-Panero JL, Llop-Herrera E, Ruiz-Moraga M, de-la-Revilla-Negro J, Calvo-Bonacho E, Pons-Renedo F, et al. Prevalence of viral hepatitis (B and C) serological markers in healthy working population. *Rev Esp Enf Dig.* 2013;105:249-54.
108. Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Trend in blood transfusion in Europe (2001-2008). Estrasburg: Council of Europe Publishing; 2014.
109. Gutiérrez M, Tajada P, Álvarez A, De Julián R, Baquero M, Soriano V, et al. Prevalence of HIV-non B subtypes, syphilis, HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrants sex workers in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2004;74:521-7.
110. Palacios M, Mata R, Aguilar I, Muñoz L, Ríos MJ, Vergara S, et al. High seroprevalence but low incidence of HCV in a cohort of patients with sexually transmitted HIV in Andalusia, Spain. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2009;8:100-5.
111. Muga R, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Santesmases J, Pujol R, et al. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infection in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987-2001. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82(supl. 1):S29-33.
112. Rivas P, Herrero MD, Poveda E, Madejón A, Treviño A, Gutiérrez M, et al. Hepatitis B, C, and D and HIV infections among immigrants from Equatorial Guinea living in Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:789-94.
113. Valerio LL, Barro S, Pérez B, Roca C, Fernández J, Solsona L, et al. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña, España. Recomendaciones de cribado y de vacunación contra la hepatitis B. *Rev Clin Esp.* 2008;208:426-31.

114. Razavi H, Waked IO, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21(supl. 1):34-59.
115. Folch C, Casabona J, Brugal MT, Majó X, Meroño M, Espelt A, et al. Perfil de los usuarios de drogas por vía parenteral que mantienen conductas de riesgo relacionadas con la inyección en Cataluña. *Gac Sanit.* 2012;26:37-44.
116. Ministerio del Interior. Secretaria General de Instituciones Penitenciarias. Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria. Prevalencia de las infecciones VIH y hepatitis C en instituciones penitenciarias. Informe General 2013.
117. Departament de Justícia. Descriptors estadístics de serveis penitenciaris i rehabilitació. Generalitat de Catalunya. Disponible a: http://www.gencat.cat/justicia/estadistiques_serveis_penitenciaris
118. Marco A, Esteban JI, Solé C, da Silva A, Ortiz J, Roget M, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:45-51.
119. SY T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (VHC) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3:41-6.
120. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 61:S58-68.
121. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. Short Guide to Hepatitis C. Flying Publisher; 2013. Disponible a: http://pdf.flyingpublisher.com/HepatitisC_Guide_2013.pdf
122. Generalitat de Catalunya. Definició de cas de les Malalties de Declaració Obligatòria. 2008.
123. Departament de Salut. DOGC Núm. 5666. Decret 67/2010, de 25 de maig, pel qual es regula el sistema de notificació de malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics al Departament de Salut.
124. Departament de Salut. Protocol d'Investigació de Brots d'Infeccions Nosocomials. Documents de Vigilància Epidemiològica. Barcelona, 2011. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/protocol_brots_nosocomials_27072011.pdf
125. Departament de Salut. Guia per a la prevenció i el control de l'hepatitis C. Quaderns de salut pública; 13. Barcelona, 2003. Disponible a: <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/pdf/spveprev3.pdf>
126. Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc).* 2002;119:90-5.
127. European Center Diseases and Control (ECDC). Annual epidemiological Report, 2013.
128. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Pérez I, Costa J, Larrousse M, Calvo M, et al. Low rate of sustained virological response in an outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1294-300.
129. Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:691-701.

130. Departament de Salut. Document de consens per a la coinfecció pel virus de la immunodeficiència humana i el virus de les hepatitis a Catalunya. Generalitat de Catalunya; 2005.
131. Esteve A. Epidemiología de la coinfección por el VIH y el VHC. CEEISCAT, SIVES, 2012.
132. Agència de Salut Pública de Catalunya. Hepatitis C. Llibre de recomanacions sobre el tractament de l'hepatitis C i de la coinfecció del VHC amb el VIH en pacients drogodependents. Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: http://hemerotecadrogues.cat/docs/hepatitis_c_llibre_de_recomanacions.pdf
133. Gamage DG, Read TR, Bradshaw CS, Hocking JS, Howley K, Chen MY, et al. Incidence of hepatitis C among HIV infected men who have sex with men (MSM) attending a sexual health service: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:39.
134. Manzaneres-Laya S, García de Olalla P, Garriga C, Quer J, Gorrindo P, Gómez S, et al. Increase of sexually transmitted hepatitis C virus in HIV + men who have sex with men in Barcelona Spain. A problem linked to HIV infection? HepHIV 2014 Conference. Barcelona, 5-7 d'octubre de 2014, resum PS3704. Disponible a: http://hiveurope.eu/Portals/0/Conference%202014/Oral%20presentations/PS3_04.pdf
135. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis.* 2012;55(supl. 1): S33-42.
136. SIVES 2012. Document tècnic número 21. Sistema Integral de Vigilància Epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya. Barcelona: CEEISCAT. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya; 2013.
137. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2013.
138. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2429-38.
139. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245-55.
140. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008;372:321-32.
141. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology.* 2011;53:325-35.
142. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014;46(supl. 5):S165-73.
143. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289-93.
144. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48:835-47.
145. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang.* 1995;68:15-8.
146. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Virol Hepatol.* 2001;8:87-95.

147. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.
148. Smith BD, Drobeniuc J, Jewett A, Branson BM, Garfein RS, Teshale E, et al. Evaluation of three rapid screening assays for detection of antibodies to hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2011;204:825-31.
149. Barreto AM, Takei K, Sabino EC, Bellesa MA, Salles NA, Barreto CC, et al. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:126-34.
150. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for Hepatitis C Virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(supl. 1):S43-8.
151. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C diagnostic assays. *Clin Liver Dis*. 2003;7:127-37.
152. Saldanha J, Heath A, Aberham C, Albrecht J, Gentili G, Gessner M, et al. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox Sang*. 2005;88:202-4.
153. Pawlowski JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis*. 2003;7:45-66.
154. Pollicita M, Centro V, Paba P, Perno CF, Ciotti M. Nucleotide polymorphisms in the 5'-UTR region of HCV can affect the ability of two widely used assays to assign an HCV genotype. *J Virol Met*. 2013;193:205-8.
155. Poveda E, Wyles DL, Mena A, Pedreira JD, Castro-Iglesias A, Cachay E. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antiviral Res*. 2014;108:181-191.
156. Muerhoff AS, Jiang L, Shah DO, Gutierrez RA, Patel J, Garolis C, et al. Detection of HCV core antigen in human serum and plasma with an automated chemiluminescent immunoassay. *Transfusion*. 2002;42:349-56.
157. Poynard T, Yuen M-F, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003;362:2095-100.
158. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
159. Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. 2012;20:5-10.
160. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
161. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration. Disponible a: <http://www.fda.gov/>
162. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17.
163. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206.

164. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
165. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
166. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2013;33(supl. 1):30-4.
167. Fitxa tècnica del simeprevir (Olysio®)
168. Fitxa tècnica del daclatasvir (Daklinza®)
169. Fitxa tècnica del sofosbuvir (Sovaldi®)
170. Fitxa tècnica del sofosbuvir i el ledipasvir (Harvoni®)
171. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327:369-73.
172. Zou S, Stramer SL, Dodd RY. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations. *Transfus Med Rev.* 2012;26:119-28.
173. Custer B, Kessler D, Vahidnia F, Leparc G, Krysztof DE, Shaz B, et al. Risk factors for retrovirus and hepatitis virus infections in accepted blood donors. *Transfusion.* 2014;doi:10.1111/trf.12951.
174. Pillonel J, Le Marrec N, Girault A, David D, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2001 et 2003. *Transfus Clin Biol.* 2005;12:239-46.
175. Alvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion.* 2002;42:994-8.
176. Bes M, Esteban JI, Casamitjana N, Piron M, Quer J, Cubero M, et al. Hepatitis C virus (HCV)-specific T-cell responses among recombinant immunoblot assay-3-indeterminate blood donors: a confirmatory evidence of HCV exposure. *Transfusion* 2009;49:1296-305.
177. Aguilar C, Lucía JF. Hepatitis C y hemofilia [Editorial]. *Med Clin (Barc).* 1995; 105:139-41.
178. Batlle J, Villar A, Liras A, Alonso C, Altisent C, Brito D, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:333-40.
179. Gostin LO, Lazzarini Z, Jones TS, Flaherty K. 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.
180. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008;48:148-62.
181. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, et al. Brote epidémico de hepatitis C aguda en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:3-8.

182. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, the EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European Paediatric HCV network. *J Hepatol.* 2005;43:515-25.
183. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, 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.
184. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andres A, Colina F, Fuertes A, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int.* 1995;47:236-40.
185. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Peters TG, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2974-82.
186. Veroux P, Veroux M, Sparacino V, Giuffrida G, Puliatti C, Macarone M, et al. Kidney transplantation from donors with viral B and C hepatitis. *Transplant Proc.* 2006;38:996-8.
187. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A. Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático. *Med Clin (Barc).* 2014;doi:10.1016/j.medcli.2014.07.036.
188. Garcia-Retortillo M, Forn X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:680-7.
189. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-8.
190. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV, HIV and coinfection in kidney transplant recipients: mate kidney analyses. *Am J Transplant.* 2014;14:2037-47.
191. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005;5:1452-61.
192. Romero-Gómez M, Vilorio MM, Andrade R, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:636-41.
193. Allander T, Gruber A, Naghavi M, Beyene A, Söderström T, Björkholm M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a hematology ward. *Lancet.* 1995;345:603-7.
194. Ponchon T. Transmission of hepatitis C and prion diseases through digestive endoscopy: evaluation of risk and recommended practices. *Endoscopy.* 1997;29:199-202.
195. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fabregas S, et al. Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol.* 2002;40:4363-6.
196. Macedo de Oliveira A, White KL, Leschinsky DP, Beecham BD, Vogt TM, Mooleenaar RL, et al. An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med.* 2005;142:898-902.

197. Comstock R, Mallonee S, Fox JL, Moolenaar RL, Vogt TM, Perz JF, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain remediation treatments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:576-83.
198. Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology.* 2005;41:115-22.
199. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, Monhoven N, Gastin I, Choné L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997;337:237-40.
200. Desenclos JC, Bourdiol-Razès M, Rolin B, Garandeau P, Ducos J, Bréchet C, et al. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self-monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:701-7.
201. CDC. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopic clinic, Nevada 2007. *MMWR.* 2008;57:513-6.
202. Quer J, Esteban JI, Sánchez JM, Otero T, Rius C, Coll M, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus during contrast-enhanced computed tomography scanning. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:73-8.
203. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, et al. Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon. *N Eng J Med.* 1996;334:555-60.
204. Duckworth GJ, Heptonstall J, Alkthen C. Transmission of hepatitis C from a surgeon to a patient. The incident control team. *Commun Dis Public Health.* 1999;2:188-92.
205. Brown P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ.* 1999;319:1219.
206. Ross RS, Viazov S, Thormählen M, Bartz L, Tamm J, Rautenberg P, et al. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: result of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med.* 2002;162:805-10.
207. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol.* 2002;66:461-7.
208. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp HM, Roggendorf M. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Eng J Med.* 2000;343:1851-4.
209. Cody SH, Nainan OV, Garfein RS, Meyers H, Bell BP, Shapiro CN, et al. Hepatitis C virus transmission from an anesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med.* 2002;162:345-50.
210. Mawdsley J, Teo CG, Kyi M, Anderson M. Anesthetist to patient transmission of hepatitis C virus associated with non exposure-prone procedures. *J Med Virol.* 2005;75:399-401.
211. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Hepatitis C virus transmission from healthcare workers to patients in the USA. *J Clin Virol.* 2006;36(supl. 2):S43-4.
212. Shemer-Avni Y, Cohen M, Keren-Naus A, Sikuler E, Hanuka N, Yaari A, et al. Iatrogenic transmission of hepatitis C virus (HCV) by an anaesthesiologist: comparative molecular analysis of the HCV-E2 hypervariable regions. *Clin Infect Dis.* 2007;45:e32-8.
213. Bosch X. Hepatitis C outbreak astounds Spain. *Lancet.* 1998;351:1415.

214. Col·legi Oficial de Metges de Barcelona. 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. 2006;21. Disponible a: <http://issuu.com/comb/docs/praxi21?mode=embed&layout=http%3A//skin.issuu.com/v/light/layout.xml&showFlipBtn=true>
215. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:203-32.
216. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley ML, Beach M, Robertson BH, Lambert S, et al. Effect of immunoglobulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 1996;173:822-8.
217. Centers for Disease Control and Prevention. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Post-exposure Prophylaxis. *MMWR.* 2001;50(RR-11).
218. 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.
219. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR.* 2001; 50(RR-5).
220. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control requirements for dialysis facilities and clarification regarding guidance on parenteral medication vials. *MMWR.* 2008;57:875-6.
221. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Disponible a: <http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html>
222. Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, Grady C, Lundstrom T, Palmore TN, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:203-32.