



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL BREVE

Estrategias para la detección de infección por virus de la hepatitis C en población general



L. Caballería^{a,b,*}, G. Pera^{a,b}, J. Bernad^{b,c}, S. Canut^{b,c}, E. Navarro^d y M. Bruguera^e

^a Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

^c Centre d'Atenció Primària Vilassar de Mar, Direcció d'Atenció Primària Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, Vilassar de Mar, Barcelona, España

^d Centre d'Atenció Primària Cassà de la Selva, Institut d'Assistència Sanitària de Girona, Cassà de la Selva, Girona, España

^e Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 28 de noviembre de 2013; aceptado el 26 de enero de 2014

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C;
Serología;
Transaminasas;
Atención Primaria de
Salud

Resumen

Objetivo: Evaluar cual de las 3 estrategias ensayadas es más efectiva para detectar nuevos casos de infección por virus de la hepatitis C (VHC) en atención primaria.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se evaluaron 3 estrategias: Estrategia 1: carta explicativa dirigida a personas adultas adscritas a 2 equipos de atención primaria (EAP), invitándoles a realizar un examen serológico. Estrategia 2: colocación en los EAP de pósteres y dípticos explicativos, ofreciendo la posibilidad de realizar un examen analítico. Estrategia 3: revisar el resultado de anti-VHC en los pacientes con hipertransaminasemia detectada en los últimos 2 años mediante la historia electrónica y efectuar determinación del anti-VHC en los casos en quienes no se había determinado.

Resultados: Participaron 598 personas (51% mujeres con una media de edad de $50,6 \pm 13$ años). Con la estrategia 1 se capturaron 238 personas (4,1% de participación), con la estrategia 2, 69 personas (0,3%) y con la estrategia 3, 291 pacientes (100%). La detección de VHC oculto fue de un caso en las estrategias 1 y 2, representando una prevalencia del 0,4 y 1,4%, respectivamente, y de 2 casos en la estrategia 3 lo que representa una prevalencia de 0,7%.

Conclusiones: La búsqueda activa de casos ocultos de infección por VHC ha sido poco efectiva con los métodos ensayados, atendiendo al coste y esfuerzo que comportan.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat (L. Caballería).

KEYWORDS

Hepatitis C;
Serology;
Transaminases;
Primary Health Care

Strategies for the detection of hepatitis C viral infection in the general population**Abstract**

Objective: To evaluate which of the three studied strategies is the most effective to detect new cases of Hepatitis C virus (HCV) infections in primary care.

Methods: This is an observational, prospective, and multicentre study evaluating three strategies. Strategy 1: provide an explanatory letter to adults assigned to two primary care teams (PCTs), inviting them to have a blood test. Strategy 2: place posters and leaflets in PCTs advertising the possibility of laboratory tests. Strategy 3: reexamine HCV antibody test results in patients with hypertransaminasemia diagnosed within the last two years through electronic records, and determine anti-HCV status in undiagnosed cases.

Results: There were a total 598 participants (51% female with an average age of 50.6 ± 13 years). There were 238 people (4.1% of letters sent) in Strategy 1, 69 people (0.3% of potential participation) in Strategy 2, and 291 people (100% participation) from Strategy 3. One new case of HCV was found in both Strategy 1 and Strategy 2, representing a prevalence of 0.4 and 1.4%, respectively. Two new cases of HCV were found in Strategy 3, representing a prevalence of 0.7%.

Conclusions: The three studied strategies for detecting new cases of HCV infection are ineffective, especially in regards to their cost and effort.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de hepatitis crónica en el mundo. El 3% de la población mundial está infectada de forma crónica por VHC. Se estima que cada año se infectan entre 3 y 4 millones de personas¹. En España se estima que la prevalencia de personas con anticuerpos para el VHC se encuentra entre el 1,6 y el 2,6%². Teniendo en cuenta que el 75% de los sujetos con anticuerpos frente al virus VHC son virémicos, se puede estimar una prevalencia de infección activa para el VHC comprendida entre el 1,2 y el 1,9% de la población. Por lo tanto, en España, el número de personas con infección activa por el VHC podría estar comprendido entre 480.000 y 760.000.

La infección por el VHC es un problema sanitario de gran magnitud. Alrededor del 20% de los casos con hepatitis crónica C desarrollan cirrosis hepática a los 20 años y el 15% de los pacientes con cirrosis desarrollarán hepatocarcinoma²⁻⁴. La probabilidad acumulada de presentar un episodio de descompensación clínica es del 5% durante el primer año tras el diagnóstico de cirrosis, aumentando hasta el 30% a los 10 años^{3,5,6}. En España, la infección por el VHC constituye la primera causa de trasplante hepático².

Un porcentaje importante de personas infectadas por el VHC desconocen que lo están. No pueden beneficiarse de los tratamientos disponibles, y pueden transmitir la enfermedad sin ser conscientes de ello. La detección de infecciones no conocidas en personas asintomáticas daría a estos pacientes la oportunidad de tratarse en fases precoces antes del desarrollo de complicaciones. Por ello hemos realizado el presente estudio para evaluar diferentes estrategias orientadas a la detección de casos con infección por VHC no conocida en población adulta en el ámbito de la atención primaria.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. La población incluida en el estudio fueron todas las personas

de más de 18 años de edad asignados a 4 equipos de atención primaria (EAP) de la provincia de Barcelona (Vilassar de Dalt, Vilassar de Mar, Premià de Mar y Mataró-6) y al EAP de Cassà de la Selva y sus consultorios adscritos (Llagostera, Caldes de Malavella, Riudellots, Quart) pertenecientes a l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona. Todos los EAP participantes en el estudio atendían a poblaciones de niveles socioeconómicos y educacionales similares.

Se valoraron las siguientes estrategias de detección infección crónica por VIH no conocida:

- Estrategia 1 o «de cribado universal»: Consistió en invitar a someterse a un examen serológico de anticuerpos contra el VHC a 5.793 adultos mayores de 18 años de ambos sexos, seleccionados por muestreo aleatorizado simple a partir de los 22.000 sujetos asignados a los EAP Vilassar de Dalt y Vilassar de Mar, mediante una carta explicativa referente a la importancia de la infección por VHC, en la que se explicaba de forma sencilla la importancia de detectar la infección por VHC, para tratarla antes de que aparezcan síntomas de enfermedad y evitar así su progresión. Se especificaba que los que desearan participar en el estudio deberían solicitar consulta en su EAP. Las visitas fueron realizadas por personal de enfermería expresamente entrenado que se encargaba de atender a los pacientes, explicar la naturaleza del estudio, solicitar el consentimiento informado, extraer la sangre y solicitar la determinación de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y anticuerpos anti-VHC mediante la técnica de inmunoanálisis por quimioluminiscencia (Abbott). Todos los pacientes fueron posteriormente informados de los resultados tanto si la serología a VHC era positiva como negativa. En los casos con serología a VHC positiva se determinó ARN-VHC mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y si este era positivo se derivaba al paciente a atención especializada para valorar el tratamiento y seguimiento oportuno.

¿Qué sabemos?

La infección por el virus de hepatitis C (VHC) es un problema sanitario de gran magnitud. Muchas personas infectadas por el VHC desconocen que lo están. No pueden beneficiarse de los tratamientos disponibles, y pueden transmitir la enfermedad sin ser conscientes de ello. Este trabajo evalúa diferentes estrategias orientadas a la detección de casos con infección por VHC no conocida en la población adulta en el ámbito de la atención primaria.

¿Qué aporta este artículo?

Las estrategias de envío masivo de cartas a la población general o la publicidad estática en los centros de atención primaria no son efectivas. Sin embargo, la realización de serología de la VHC a pacientes con hipertransaminasemia resulta más eficaz.

Los Editores

- Estrategia 2 o «de cribado de la población que acudía a cada EAP»: Consistió en la colocación de pósteres en lugares estratégicos, muy visibles, de cada centro asistencial, de manera que pudieran ser fácilmente leídos por las personas que acudían a los mismos, así como la disponibilidad de dípticos en los mostradores. Esta estrategia se asignó al EAP de Cassà de la Selva y sus consultorios adscritos, con una población adulta asignada de 20.000 habitantes. En los pósteres y dípticos se explicaban los factores de riesgo de la infección por VHC, de manera que aquellos individuos que pudieran tener alguna sospecha de estar infectados solicitaran entrar en el estudio y si lo hacían se les citaba y se seguía el mismo proceso que en la estrategia 1.
- Estrategia 3 o «restringida a pacientes con hipertransaminasemia»: Consistió en identificar a los pacientes con hipertransaminasemia para efectuar estudio serológico de VHC en aquellos en los que no se hubiese efectuado previamente. Esta estrategia se asignó a los EAP Premià de Mar y Mataró-6. A partir del sistema informático utilizado en estos centros (e-CAP) se filtraron los códigos utilizados para el aumento de las transaminasas en los estudios analíticos efectuados en todos los pacientes adultos durante los 2 últimos años. Una vez obtenido el listado de estos pacientes se revisó si se les había determinado la serología anti-VHC. En caso negativo, se mandaba un listado con los nombres de los mismos a los médicos de familia responsables de cada paciente, quienes les citaban a cada paciente, solicitaban una nueva analítica, con inclusión de estudio serológico para VHC, y les informaban de los resultados.

En las estrategias 1 y 2, la recogida de datos estuvo a cargo del personal de enfermería, mientras que en la estrategia 3 se realizó a partir de los datos clínicos de la historia del paciente (fig. 1).

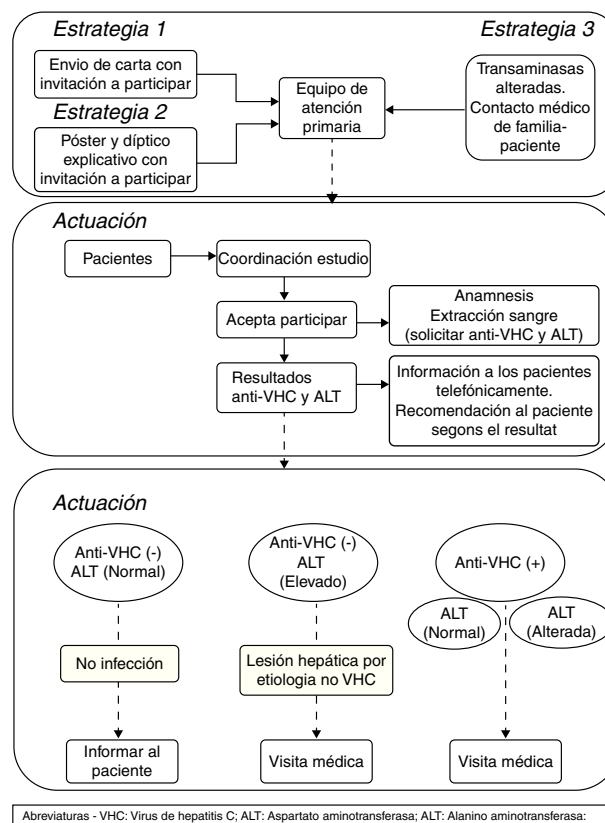


Figura 1 Esquema de actuación de las 3 estrategias evaluadas para el diagnóstico de infección precoz por el virus de hepatitis C en el ámbito de atención primaria.

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos en donde se registraron variables demográficas (sexo, edad, etnia, comunidad o país de origen y nivel de estudios), antecedentes de enfermedad hepática (hepatopatía alcohólica, VHB, VHC, autoinmune y otras), consumo de alcohol (años de consumo y cantidad de alcohol diario), antecedentes de factores de riesgo de infección por VHC (transfusión sanguínea, cirugía o recepción de factores anticoagulantes antes de 1992, *piercings*, tatuajes, uso de drogas por vía nasal o vía parenteral, antecedentes familiares, promiscuidad sexual, hemodiálisis e infección nosocomial), transaminasas y serologías víricas. Se determinó ARN-VHC en todos los pacientes con serología a VHC positiva.

La muestra prevista se calculó en base a la prevalencia de positividad de anti-VHC en la población general de Cataluña (2,5%) y una prevalencia estimada ($\pm$ precisión) de infección crónica por el VHC del 2,5% ($\pm$ 1,25%) en la población general, del 3% ($\pm$ 1,5%) en la población atendida y del 8% ($\pm$ 4%) en la población con transaminasas elevadas. Se estimó que para obtener las prevalencias estimadas con el grado de precisión mencionado serían necesarios 1.153 sujetos en la estrategia 1, 693 en la 2 y 176 en la 3.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació IDIAP Jordi Gol, el Hospital Clínic y el Institut d'Assistència Sanitària de Girona. Todos los sujetos entrevistados dieron su consentimiento informado por escrito.

Resultados

El estudio se llevó a cabo entre marzo del 2010 y mayo del 2011. Entre las 3 estrategias participaron 598 individuos, 295 varones (49%) y 303 mujeres (51%). La media de edad fue de $50,6 \pm 13$ años con un rango entre 20 y 90 años.

En los EAP asignados a la estrategia 1 se enviaron un total de 5.793 cartas, 200 por semana durante un periodo de 8 meses. Accedieron a participar 238 individuos (4,1%), un 38% de los cuales eran varones, con edad media de $48,8 \pm 11,2$ años. Tan solo se detectó un caso de serología a VHC positiva, que además fue ARN-VHC positivo; prevalencia de infección del 0,4% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,1-2,3%).

En la estrategia 2 se mantuvieron los pósters y dípticos durante un periodo de 8 meses. Se interesaron en participar un total de 76 individuos sobre 20.000 usuarios potenciales, pero 7 no acudieron a la cita prevista para extraer la analítica, de manera, que el estudio se completó en 69 individuos (0,3%), 26% de los cuales fueron varones. La edad media fue de $51,2 \pm 12,9$ años. Se detectó un solo caso con anticuerpos para el VHC, que además fue ARN-VHC positivo, lo que representa una prevalencia de infección del 1,4% (IC 95%: 0,3-7,8%).

En la estrategia 3 se identificaron 480 pacientes con hipertransaminasemia; no se disponía de serología previa al VHC en 291 ocasiones, y en 2 de ellos (0,7%, [IC 95%: 0,2-2,5%]) se detectó serología positiva a VHC, teniendo ambos ARN-VHC detectable. Por otra parte, en 10 de los 183 pacientes con serología previa a VHC, esta era positiva (5,3%).

Discusión

En el presente estudio hemos comparado el rendimiento de 3 estrategias diferentes conducentes a detectar en población general personas con infección oculta por VHC. Las estrategias evaluadas se basan en metodologías similares a otras utilizadas eficazmente en programas de detección precoz del cáncer de mama⁷ o del cáncer colorrectal^{8,9}, así como en campañas de prevención de la gripe estacional mediante vacunación en poblaciones de riesgo llevadas a cabo en atención primaria¹⁰. Los resultados obtenidos han sido decepcionantes, ya que la participación fue muy baja (4,1 y 0,3%) en las estrategias 1 y 2, o «de cribado», basadas en transmitir información sobre la conveniencia de someterse a estudios serológicos para el diagnóstico de infección oculta por VHC. Debe tenerse en cuenta que en la segunda estrategia se tomó como denominador la totalidad de la población asignada al EAP, aunque solo recibieron la información las personas que acudieron a los centros sanitarios durante el periodo de estudio.

La principal limitación de nuestro estudio radica en las bajísimas participaciones obtenidas con las estrategias 1 y 2, cuyas causas no podemos explicar. La distribución por edad y sexo de los que participaron fue similar a la de la población de referencia. Se podría invocar que el diagnóstico precoz de la hepatitis C no es considerado como un problema tan importante como el de la detección precoz de los cánceres de colon o de mama por la población de nuestro entorno que no tiene factores de riesgo de infección por VHC, ni síntomas de enfermedad. Quizás haya influido de modo negativo el hecho que nuestro estudio fue iniciado sin una etapa previa

de concienciación a través de información en los medios de comunicación, como prensa y radios locales, actividad que sí se ha hecho para estimular a la población a participar en exámenes de detección precoz del cáncer.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio contrastan con los de un estudio reciente para el diagnóstico de infección por el VHC en población general >mediante el >uso de Internet¹¹, en el que se invitaba a personas con factores de riesgo de infección por VHC a contestar por Internet un cuestionario de valoración de dicho riesgo; posteriormente se ofrecía a los individuos con riesgo para efectuar estudio serológico de VHC de forma anónima, ofertándoseles después una evaluación clínica individualizada y tratamiento si estuviese indicado. La participación fue del 28% y se diagnosticó una infección oculta por VHC en el 3,6% de los examinados.

La búsqueda de casos ocultos de infección crónica por VHC está justificada porque la enfermedad suele progresar sin tratamiento y porque, en la actualidad, disponemos de tratamientos cada vez más eficaces^{12,13}. Probablemente el método más eficaz y menos costoso para la detección de nuevos casos es la determinación de anticuerpos anti-VHC en todas las personas con transaminasas elevadas¹⁴ y en las personas con factores de riesgo para contraer la hepatitis C, aunque tengan las transaminasas normales¹⁵⁻¹⁷. Smith et al.¹⁸, plantean la conveniencia de realizar estudio serológico del VHC sistemáticamente en las personas nacidas entre 1945 y 1964, ya que son las que presentan una prevalencia más elevada de infección, probablemente en relación a haber sido transfundidas antes de 1989 o haber recibido inyecciones con jeringuillas no desechables. Un elevado porcentaje de individuos infectados, que puede alcanzar cifras cercanas al 50%¹⁵, desconoce que lo está, consecuentemente pueden contribuir inconscientemente a la difusión de la infección, así como exponerse a la progresión de su enfermedad hepática si consumen bebidas alcohólicas¹⁹ y no reciben tratamiento antiviral.

La detección de personas con infección oculta por VHC es competencia fundamentalmente de los médicos de atención primaria, quienes deberían considerar por sistema esta posibilidad en cualquier paciente con hipertransaminasemia. Sorprende que en nuestro estudio esta conducta solo se siguiera en el 40% de los casos. Una posible explicación podría ser la convicción de los médicos implicados de que la hipertransaminasemia de su paciente fuera debida a una esteatosis hepática de causa metabólica, que es en la actualidad la causa más frecuente de enfermedad hepática en la mayoría de países occidentales²⁰, sobre todo en pacientes sin factores de riesgo de hepatitis y con factores de riesgo de hígado graso, tales como el sobrepeso, la dislipemia o la diabetes mellitus.

En la práctica clínica, ante cualquier paciente con hipertransaminasemia persistente resulta obligado considerar la posible existencia de infección por virus de hepatitis, aún cuando clínicamente se estime poco probable ya que, en la actualidad, los beneficios esperables de alcanzar un diagnóstico son cada vez más evidentes. Los médicos de familia se encuentran en una situación privilegiada ya que pueden actuar sobre factores de riesgo, en ocasiones no valorados como tales por los pacientes, establecer diagnósticos precoces y facilitar información adecuada, tanto al paciente como

a su familia, sobre la historia natural de la enfermedad, las medidas preventivas y las posibilidades de tratamiento.

El hallazgo de este estudio de unas prevalencias del 0,4 y el 1,4% de los sujetos examinados en la estrategia 1 y 2, inferiores a la esperada, es consistente con que estamos asistiendo a una reducción de la prevalencia de hepatitis C en nuestro medio, que era del 2,5% hace unos años^{21,22}. Este dato coincide con los resultados preliminares de un estudio en curso de Caballería et al. en el que no se ha encontrado ningún caso de infección por VHC en 1.026 sujetos asintomáticos que participan en un estudio sobre la utilidad de la medición de la elasticidad hepática para el diagnóstico de enfermedades hepáticas asintomáticas y que fueron sometidos a un examen analítico. Esta reducción de la prevalencia de la infección crónica por VHC, que parece estar dándose en nuestro entorno, no resulta sorprendente ya que es esperable que la práctica desaparición de algunos de los principales factores de riesgo de la infección por VHC, tales como las transfusiones no controladas de productos sanguíneos o la reducción de la adicción a drogas por vía intravenosa, justifican plenamente una disminución de la prevalencia de la infección por VHC.

En conclusión, las estrategias de envío masivo de cartas a la población general o la publicidad estática en los centros de atención primaria, animando a los ciudadanos a realizarse una analítica para detectar la posible presencia de VHC oculto no resultan efectivas en el diagnóstico de casos de infección oculta por VHC en población general. Otras estrategias, tales como la publicidad en radio, televisión o prensa podrían ser estudiadas. Sin embargo, la realización de serología a VHC en cualquier paciente con hipertransaminasemia crónica ha demostrado ser más efectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Por su ayuda técnica e inestimable colaboración en la elaboración del proyecto a los siguientes personas: Lluís Rodríguez, Isabel Buezo, Míriam Sabat y Pere Torán. Sin su ayuda no hubiera podido ser posible la realización de dicho proyecto.

Bibliografía

1. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3:41–6.
2. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:113–7.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245–64.
4. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:35–46.
5. Ruiz J. Hepatitis B and C infection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1992;16:637–41.
6. Forns X, Ampurdanes S, Sánchez-Tapias JM, Guílera M, Sans M, Sánchez-Fueyo A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol*. 2001;35:265–71.
7. Vidal Lancis C, Martínez-Sánchez JM, Mateos Mazón M, Peris Tuser M. Breast cancer mortality trend in Spain and its autonomous communities during the period 1980-2005. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84:53–9.
8. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al., COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697–706.
9. Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, et al., en representación de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:109–28.
10. Dexter LJ, Teare MD, Dexter M, Siriwardena AN, Read RC. Strategies to increase influenza vaccination rates: outcomes of a nationwide cross-sectional survey of UK general practice. *BMJ Open*. 2012;2, pii:e000851.
11. Zuure FR, Davidovich U, Coutinho RA, Kok G, Hoebe CJ, van den Hoek A, et al. Using mass media and the Internet as Tools to diagnose hepatitis C infections in the general population. *Am J Prev Med*. 2011;40:345–52.
12. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;95:78–88.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de utilidad UT/V1/28022012 Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con bocoprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados (28-02-12) [consultado 23 Ene 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf
14. Helsper C, van Essen G, Friling BD, de Wit NJ. Follow-up of mild alanine aminotransferase elevation identifies hidden hepatitis C in primary care. *Br J Gen Pract*. 2011;62:212–6.
15. Litwin AH, Smith BD, Drainoni ML, McKee D, Gifford AL, Koppelman E, et al. Primary care based interventions are associated with increase in hepatitis C virus testing for patients at risk. *Dig Liver Dis*. 2012;44:497–503.
16. Alter MJ, Seef LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increase risk for infection. *Ann Intern Med*. 2004;141:715–7.
17. Drainoni ML, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL, et al. Effectiveness of a risk screener in identifying hepatitis C virus in a primary care setting. *Am J Public Health*. 2012;102:e115–21.
18. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Ward JW. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945-1965: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2012;157:817–22.
19. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: Each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:703–9.
20. Caballería L, Arteaga I, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, Auladell MA, et al. Factores de riesgo asociados a la presencia de hígado graso no alcohólico: un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:233–9.
21. Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de la hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90–5.
22. 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 Suppl 1:S1–16.