

## Artículo de Revisión / Review Article

# Estado actual de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y control de la hepatitis C

*Present status of epidemiology, diagnosis, treatment and control of hepatitis C*

Patricia Vélez-Möller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

<sup>2</sup>Asociación Guatemalteca del Hígado, Guatemala

\*Autor al que se dirige la correspondencia: [pvelez2007@gmail.com](mailto:pvelez2007@gmail.com)

Recibido: 23 de enero 2017 / Revisión: 15 de marzo 2017 / Aceptado: 19 de junio 2017

## Resumen

La hepatitis C, infección producida por el virus de la hepatitis C (VHC), que se transmite por sangre, es una causa principal de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer del hígado a nivel mundial. La mortalidad, incidencia y prevalencia de las infecciones por VHC han ido en aumento, superando en muchos casos la de otras infecciones como el VIH. Más de 71 millones de personas en el mundo padecen hepatitis C crónica, pero el 80% desconoce que tiene la infección y solamente 1% ha recibido tratamiento, pese a que existen medicamentos que curan la infección en más del 90% de los casos y pueden disminuir el riesgo de las complicaciones que llevan a la muerte. En el 2016 los países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acordaron la primera estrategia mundial del sector salud contra la hepatitis víricas 2016-2021, y para su implementación es necesario concienciar a todos los involucrados acerca de la magnitud de las hepatitis virales. Esta revisión aborda aspectos epidemiológicos, microbiológicos y clínicos con el propósito de presentar un panorama general de la situación actual de la hepatitis C a nivel mundial y nacional.

**Palabras claves:** Virus de la hepatitis C (VHC), cirrosis, hepatocarcinoma, cáncer de hígado, manifestaciones extrahepáticas

## Abstract

Hepatitis C, an infection produced by hepatitis C virus (HCV), is transmitted by blood and is a leading cause of chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer around the world. HCV infection mortality, incidence and prevalence have been increasing, in many cases exceeding other infections like HIV. Globally, more than 71 million people suffer from chronic hepatitis C but 80% are unaware that they are infected and only 1% have been treated even though there are medicines that can cure the infection in more than 90% of the cases and also can reduce the risk of complications that can lead to death. In 2016, countries belonging to the World Health Organization (WHO) adopted the first Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021, for its implementation, it is necessary to raise awareness among all concerning parties of the magnitude of viral hepatitis. This review addresses epidemiological, microbiological and clinical aspects with the purpose of presenting a general view of the current situation of hepatitis C at the national and global levels.

**Keywords:** Hepatitis C virus (HCV), cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver cancer, extrahepatic manifestations



## Introducción

La hepatitis es una inflamación del hígado provocada por diversas causas, de las que toma diferentes nombres. Las más frecuentes son las hepatitis virales, que son infecciones agudas y crónicas producidas por los llamados virus de las hepatitis, la hepatitis alcohólica ocasionada por el abuso de alcohol, y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que resulta de la enfermedad del hígado graso debido a obesidad o diabetes. Están las hepatitis tóxicas, producidas por algunos fármacos, metales pesados, tetracloruro de carbono, disolventes orgánicos, cloruro de vinilo, algunos alcaloides como pirrolisina y amatoxinas; la hepatitis autoinmune debida a procesos autoinmunes; así como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina que son problemas genéticos que inducen hepatitis (Cortés & Montoro, 2012). Además, varias infecciones sistémicas por virus, bacterias, hongos o parásitos también pueden producir hepatitis, ya sea por afectación directa al hígado o indirectamente por efecto de toxinas del agente o la respuesta del hospedero (Augustin & Guardia, 2012).

Las hepatitis virales, o hepatitis víricas, son las causadas por alguno de los cinco diferentes virus de las hepatitis denominados virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD) y virus de la hepatitis E (VHE); de los cuales el VHB, el VHC y el VHD ocasionan hepatitis crónica que puede llevar a cirrosis y a hepatocarcinoma (World Health Organization [WHO], 2017).

La hepatitis C, causada por el VHC, es una de las principales causas de enfermedades del hígado y la más común de las infecciones transmitidas por la sangre, debido primordialmente a procedimientos médicos inseguros y uso de drogas intravenosas (WHO, 2017). A nivel mundial, el VHC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cirrosis y cáncer hepático y la principal indicación de trasplante de hígado (Gondeau, Pageaux, & Larrey, 2015), y se ha convertido en un importante problema de salud pública que ha ido en aumento, superando ya la mortalidad por VIH, malaria o tuberculosis (Stanaway et al., 2016; Vos et al., 2016; Wang et al., 2016).

En el corto y mediano plazo es posible evitar las muertes y enfermedades relacionadas con el VHC, porque con los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) se curan más del 90% de las infecciones en 12 a 24 semanas de tratamiento, y porque las

medidas preventivas (como la seguridad de la sangre, de las inyecciones y de la atención sanitaria en general), junto con la reducción de daños en los usuarios de drogas intravenosas, pueden prevenir la transmisión y disminuir la incidencia de hepatitis C (WHO, 2016a). Desafortunadamente, el 80% de los infectados desconoce que tiene la infección y únicamente 1% de los diagnosticados ha recibido tratamiento (WHO, 2017).

Sin embargo, pese a que por mucho tiempo las hepatitis virales fueron ignoradas políticamente como prioridad de salud y desarrollo, actualmente se puede esperar intervenciones para cambiar ese panorama ya que, recientemente, en la meta 3.3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, la Organización de Naciones Unidas hace un llamado a eliminar las hepatitis virales para el 2030 (United Nations, 2016) y en mayo 2016, durante la 69ª Asamblea Mundial de la Salud, los 194 países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobaron y se comprometieron a implementar la primera estrategia mundial contra las hepatitis víricas 2016-2021. El objetivo de esta estrategia es que en el año 2030 se haya eliminado la carga que representan las hepatitis virales para la salud pública, y su visión es “un mundo en el que se ponga freno a la transmisión de las hepatitis víricas y todas las personas que padezcan estas enfermedades tengan acceso a atención y tratamientos seguros y eficaces.” (WHO, 2016b, p. 7).

Las metas de impacto de la estrategia son reducir un 80% de la incidencia y el 65% de la mortalidad por hepatitis C; las de cobertura de servicios incluyen proporcionar 100% de transfusiones tamizadas, 90% de inyecciones administradas con dispositivos de seguridad, aumentar el número de agujas y jeringas estériles proporcionadas a los usuarios de drogas intravenosas, que un 90% de las personas con infección por VHC sean diagnosticadas y el 80% hayan recibido tratamiento. Para alcanzarlas, recomienda intervenciones esenciales para prevención, diagnóstico, vínculo a la atención, tratamiento de la infección y cuidado crónico, que deben ser implementadas dentro de un conjunto continuo de servicios escalonados (cascada de la atención), con enfoque de salud pública (WHO, 2016b).

Para implementar la estrategia y lograr la eliminación de las hepatitis, existen varios obstáculos a superar en cada país, entre ellos la falta de conocimiento sobre las hepatitis y su impacto. Esta revisión se ha elaborado para que, desde la academia, se pueda contribuir a la concienciación sobre la hepatitis C como problema de salud pública y estimular la investigación para obtener

datos nacionales que fundamenten la acción, como un primer paso hacia la eliminación de la hepatitis C en Guatemala, en el contexto de la estrategia mundial.

## El virus de la hepatitis C

### Historia

Las hepatitis han afectado a la humanidad desde épocas remotas, su descripción más antigua se encontró en tablas de arcilla que datan de 3,000 años a. C. (Trepo, 2014). No se sabe con certeza desde cuando la hepatitis C afecta a la humanidad, pero árboles filogenéticos dan indicios que ancestros comunes del genotipo 1 del VHC datan desde hace 705 años (Lu, Li, Xu, & Murphy, 2014; Smith et al., 1997).

A pesar de lo anterior, la hepatitis C se considera una enfermedad emergente, pues empezó a ser reconocida recién en los años 1970; se le llamaba hepatitis noA-noB porque, en ese tiempo, la mayoría de los casos de hepatitis postransfusional no pudieron atribuirse ni al VHB ni al VHA (Feinstone, Kapikian, Purcell, Alter, & Holland, 1975; Prince et al., 1974) identificados respectivamente en 1973 y 1970 (Dane, Cameron, & Briggs, 1970; Feinstone, Kapikian, & Purcell, 1973).

El VHC fue identificado hasta 1988, por un equipo de investigadores de la empresa Chiron y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, quienes, después de múltiples esfuerzos realizados por ellos mismos y por diferentes grupos de investigadores, al fin tuvieron éxito analizando una secuencia clonada de su genoma, ya que en esa época no se podía aislar el virus en cultivos ni visualizarlo por microscopio electrónico (Choo et al., 1989; Houghton, 2009).

El mismo año que se identificó el VHC, se desarrolló y empezó a utilizar la primera prueba de detección de anticuerpos anti-VHC (Kuo et al., 1989) y al año siguiente aparecieron los primeros reportes de VHC en donadores, grupos de riesgo, cirrosis y hepatocarcinoma en países como España (Bruix et al., 1989; Esteban et al., 1989), Holanda (van der Poel et al., 1989) y Estados Unidos (Alter et al., 1989). En Guatemala, el primer estudio se realizó en 1991 en donadores de sangre de un hospital (Arana, 1991). A partir de entonces, en el mundo se ha producido gran cantidad de investigaciones que han generado conocimiento sobre la enfermedad, su impacto, formas de prevención y se ha desarrollado tratamiento efectivo que puede ayudar a disminuir su transmisión y la mortalidad que actualmente está ocasionando.

### Características virológicas

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*. Al momento se reconocen siete genotipos, denominados con números arábigos del 1 al 7, y se han confirmado 67 subtipos, que se identifican con letras minúsculas que se colocan seguidas al número de genotipo (Smith et al., 2014, 2016). Estudios basados en reloj molecular estiman que el genotipo 1b apareció alrededor de 1882 en Japón y el 1a en 1910 en Estados Unidos, y que se diseminaron en los años 1920 y 1960 respectivamente (Tanaka et al., 2002), posteriormente se concluye que el genotipo 1b se diseminó en España y otros países de Europa en los años 1940, el 5a en Sudáfrica en los 1950, el 3a en lo que era la Unión Soviética en la mitad de los 1960 y el 6a se diseminó en Hong Kong a finales de los 1970 (Tanaka et al., 2006).

Por la alta tasa de error de su polimerasa y la falta de corrector de lectura durante la replicación, el VHC expresa gran variabilidad genética. En los pacientes infectados se observa variantes genéticas del mismo genotipo -cuasiespecies- que contribuyen a la evasión inmune y a la resistencia a medicamentos.

Todos los genotipos del VHC son hepatotrópicos y patogénicos, pero los genotipos 1a y 3 están más relacionados con la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. La distribución de los genotipos varía de acuerdo a la región geográfica, mundialmente el más frecuente es el genotipo 1 (46-49%) y le siguen el 3 (18-22%), el 4 (13-17%) y el 2 (11-13%) (Gower, Estes, Blach, Razavi-Shearer, & Razavi, 2014; Li & Lo, 2015; Petruzzello, Marigliano, Loquercio, Cozzolino, & Cacciapuoti, 2016). En 95 pacientes de Guatemala se encontró genotipo 1 en 89.5%, 2 en 6.3% y 3 en 4.2% (M. Gatica, comunicación personal, 10 de octubre 2016; I. Castillo del Centro de Referencia e Investigación para Centro América y Panamá (Cericap), 24 de marzo 2017; y C. Richter de Laboratorios de Análisis Clínicos Biolab, 5 de abril 2017).

El VHC es un virus pleomórfico pequeño (50-80 nm de diámetro), con ARN de tira simple en sentido positivo, posee una cápside proteica (core) que está rodeada de una envoltura lipoproteica a la que se anclan las glicoproteínas de fusión E1 y E2 (Dubuisson & Cosset, 2014; Gastaminza et al., 2010). Los VHC existen como una mezcla de partículas virales infecciosas y no infecciosas en proporciones de 1:100 a 1:1,000 (Gastaminza et al., 2010).

El VHC se multiplica principalmente en los hepatocitos, pero también puede hacerlo en monocitos,

macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B (Bagaglio et al., 2005; Kralj et al., 2016; Revie & Salahuddin, 2014) en células de la microglía (Weissenborn et al., 2009; Wilkinson, Radkowski, & Laskus, 2009), en el endotelio vascular de la barrera hematoencefálica (Fletcher et al., 2012), en trofoblastos (Nie et al., 2012) y en glándulas salivales (Arrieta et al., 2001).

El genoma del VHC codifica la síntesis de una poliproteína de alrededor de 3,000 aminoácidos que es procesada por proteasas celulares y virales para dar lugar a por lo menos 10 proteínas, tres estructurales (Core, E1, E2) y siete no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (Dubuisson & Cosset, 2014).

La multiplicación del VHC en los hepatocitos se puede dividir en cinco etapas: (1) entrada a la célula, el VHC se adhiere a los receptores en el hepatocito, penetra por endocitosis, su membrana se fusiona con la del endosoma y se libera su ARN al citoplasma; (2) síntesis proteica, el ARN es traducido por los ribosomas del retículo endoplásmico (RE) a una poliproteína, que luego es procesada por enzimas (proteasas) celulares y virales a las proteínas individuales estructurales y no estructurales; (3) replicación del ARN viral, se realiza en el entramado formado por el RE; (4) ensamblaje de los nuevos viriones, que se lleva a cabo en proximidad a gotas de lípidos; y (5) liberación de las partículas virales, el virión se transporta por el aparato de Golgi para ser excretado por exocitosis, en su camino y a la salida de la célula se asocia a lipoproteínas.

Cada etapa requiere interacciones virus-hospedero específicas que, en última instancia, permiten el establecimiento de una infección crónica (Zeisel, Crouch, Baumert, & Schuster, 2015). La comprensión del ciclo de replicación del VHC ha permitido el desarrollo de fármacos que actúan inhibiendo diferentes momentos del ciclo y que se mencionarán en la sección de tratamiento.

El VHC altera la expresión de genes involucrados en el metabolismo celular de los lípidos, que interactúan con el virus durante la replicación, ensamblaje y liberación, se acumulan en la célula y pueden inducir el establecimiento de esteatosis hepática o hígado graso (Dubuisson & Cosset, 2014; Kralj et al., 2016).

Las lipoproteínas séricas se asocian al VHC formando partículas lipovirales (LVP), le protegen de la respuesta inmune y le facilitan la entrada a los hepatocitos para iniciar nuevos ciclos de replicación; y también dificultan la observación de su morfología al microscopio electrónico (Fauvelle et al., 2016; Lussignol et al., 2016; Wang, 2013).

El VHC puede sobrevivir a temperatura ambiente en superficies y fómites, y permanecer infeccioso hasta por 6 semanas (Paintsil, Binka, Patel, Lindenbach, & Heimer, 2014). Es sensible a desinfectantes ambientales que contengan cloro, propanol 1, peróxido de hidrógeno o amonio cuaternario (Doerrbecker et al., 2011), a desinfectantes quirúrgicos a base de povidona yodada, clorhexidina o triclosán, y a los desinfectantes para manos a base alcohol, siempre y cuando se utilicen sin diluir de acuerdo a instrucciones del fabricante (Ciesek et al., 2010).

## Transmisión y factores de riesgo

El único reservorio natural del VHC, conocido hasta el momento, lo constituyen las personas infectadas (Wang, 2013) y la principal fuente de infección es la sangre de estas personas.

El VHC se transmite principalmente por contacto con sangre por vía parenteral y menos frecuentemente por vía sexual y por transmisión vertical. Existe plausibilidad biológica de que el VHC se transmita también por otros fluidos corporales de los que se ha aislado con variable frecuencia, tales como líquido ascítico (Antonucci et al., 2017; Liou et al., 1992), bilis (Haruna, Kanda, Honda, Takao, & Hayashi, 2001), líquido peritoneal (Cusumano, Poratto, del Pino, Fernández, & Vilches, 2005; González et al., 2010), líquido cefalorraquídeo (Laskus et al., 2002), saliva (Caldeira et al., 2013; Xavier, de Deus, de Almeria, Duarte, & de Castro, 2015), semen (Bradshaw et al., 2015; Turner et al., 2016), secreciones vaginales (Nowicki et al., 2005; Wang et al., 2011), orina (Shafique et al., 2009), secreciones rectales (Foster et al., 2017), heces (Heidrich et al., 2016), sudor (Ortiz-Movilla et al., 2002), humor acuoso y lágrimas (Atas et al., 2016), secreciones nasales (Aaron et al., 2008; McMahon et al., 2004), líquido amniótico (Delamare et al., 1999) y líquido folicular (Devaux et al., 2003). Es de hacer notar que no todos los estudios que han aislado VHC de estos fluidos han demostrado la infectividad de las partículas aisladas, y que en el caso de la leche materna, Pfaender y colaboradores (2013) llegaron a la conclusión que la actividad antiviral de la leche materna hace que el riesgo de transmisión por lactancia materna sea muy bajo, a menos que se realice con los pezones sangrantes.

Las personas con mayor riesgo de tener la infección son las que recibieron transfusiones de sangre y sus derivados cuando no se hacía tamizaje universal a donadores, las que han recibido inyecciones y atención

médica sin los adecuados procedimientos de prevención de infecciones, las que han compartido jeringas para uso de drogas intravenosas ilegales, las personas con VIH, los trabajadores de salud y los que tienen relaciones sexuales sin protección con personas de riesgo, como en el caso de los hombres que tienen sexo con hombres (Alonso et al., 2016; National Academies of Sciences, 2016; Westermann, Peters, Lisiak, Lambert, & Nienhaus, 2015; WHO, 2016c). Otros grupos de riesgo son los niños nacidos de madres infectadas y las personas que se han realizado tatuajes o piercings (Triantos et al., 2016).

Se han identificado varios factores de riesgo para la transmisión del VHC, los más importantes se describen a continuación.

### Atención sanitaria insegura

**Transfusiones de sangre.** El riesgo de transmisión del VHC por transfusiones es más alto que por otras vías de exposición debido a que en una transfusión se inocula una gran cantidad de virus y, aun cuando la viremia del donante sea baja, en una unidad de sangre hay suficientes partículas infectantes que ingresan al organismo del receptor (Farshadpour et al., 2016).

En los países desarrollados, el riesgo de transmisión por transfusiones de sangre ha venido disminuyendo desde 1990, cuando se empezó el tamizaje de donadores para evitar la transmisión de la hepatitis C (Selvarajah & Busch, 2012). Pero no ha disminuido al mismo nivel en todos los países, pues depende de la cobertura de tamizaje, la prevalencia de la infección en donadores y de los métodos para seleccionarlos y para realizar el tamizaje de la sangre (Cruz & Pérez-Rosales, 2003; Schmunis, Zicker, Pinheiro & Brandling-Bennett, 1998).

Por lo menos 70% de los donadores seropositivos al VHC son virémicos (Tobler & Busch, 1997). Se ha observado que en los países donde son pocos los donadores voluntarios de sangre hay altas tasas de prevalencia de infecciones en donadores, por lo que no tener donadores voluntarios aumenta el riesgo de que se transmitan infecciones por transfusiones (Cruz & Pérez-Rosales, 2003)

Actualmente, el riesgo es casi inexistente en países con donadores voluntarios y que utilizan pruebas de ácidos nucleicos como complemento a la detección de anticuerpos para tamizaje a donadores. Por ejemplo, en Estados Unidos el riesgo es de casi 1 en 2 millones (Centers for Disease Control and Prevention [CDC],

2016c; Stramer et al., 2004) y en Alemania el riesgo residual es de 1 en 10.8 millones (Hourfar et al., 2008; Seifried & Mueller, 2011).

Pero aún continúa un riesgo residual de transmisión por transfusiones, debido a la posibilidad de transfundir sangre de un donador en período de ventana, es decir que sea seronegativo pero esté virémico (Al Dhahry et al., 2002) y también porque en el mundo solo el 89% de las pruebas de tamizaje se realizan con garantía de calidad y aún hay 39 países que no tamizan el 100% de la sangre donada (WHO, 2016b).

En Guatemala, en 1993 se tamizó para VHC únicamente al 37.3% de los donadores, y se estimó que ese año pudieron haberse infectado por transfusión 226 personas (casi 50 por cada 10,000 transfusiones); el riesgo de adquirir la infección fue 1 en 147 donaciones (Schmunis et al., 1998), mucho más alto que el de Estados Unidos para ese mismo año, que fue de 1 en 5,000-10,000 (Tobler & Busch, 1997).

En el período 2000-2001 solo 1.3% de los donadores fueron voluntarios, y se tamizó para VHC al 83.83%; el 1.08% fue positivo para anti-VHC, la segunda prevalencia más alta de 25 países de la región (Cruz & Pérez-Rosales, 2003).

El 2003 se empezó el tamizaje al 100% de los donadores en Guatemala, y en el 2013 los donadores voluntarios aumentaron, pero solo a 5% (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2016).

En 2015, aunque se tamizó al 100%, aún se continúa sin tener 100% de donadores voluntarios. Dependiendo del banco de sangre, se utilizan pruebas de Elisa o quimioluminiscencia (CLIA) para tamizaje. En los últimos cinco años, la seropositividad anti-VHC en donadores ha variado entre 0.55-0.65 % (Información del Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, enviada a la autora el 23 de febrero 2016, en Oficio REF.PNMTBS/MMRG-125-2016).

En la Tabla 1 se presenta la seropositividad a anti-VHC en las unidades de sangre tamizadas en el quinquenio 2011-2015 en los departamentos de Guatemala, y en la Figura 1 se muestra la tendencia de seropositividad a VHB, VHC y VIH en esos cinco años. Si partimos de la premisa que 70% de los donadores seropositivos son virémicos (Tobler & Busch, 1997), se puede estimar que en ese período 2,376 donadores en Guatemala tenían hepatitis C activa.

Todos los donadores de sangre con anticuerpos anti-VHC deben ser informados de su resultado, ofrecerles asesoría y diagnóstico; y los que tengan la infección deben ser vinculados a la atención sanitaria integral y oportuna (WHO, 2016d).

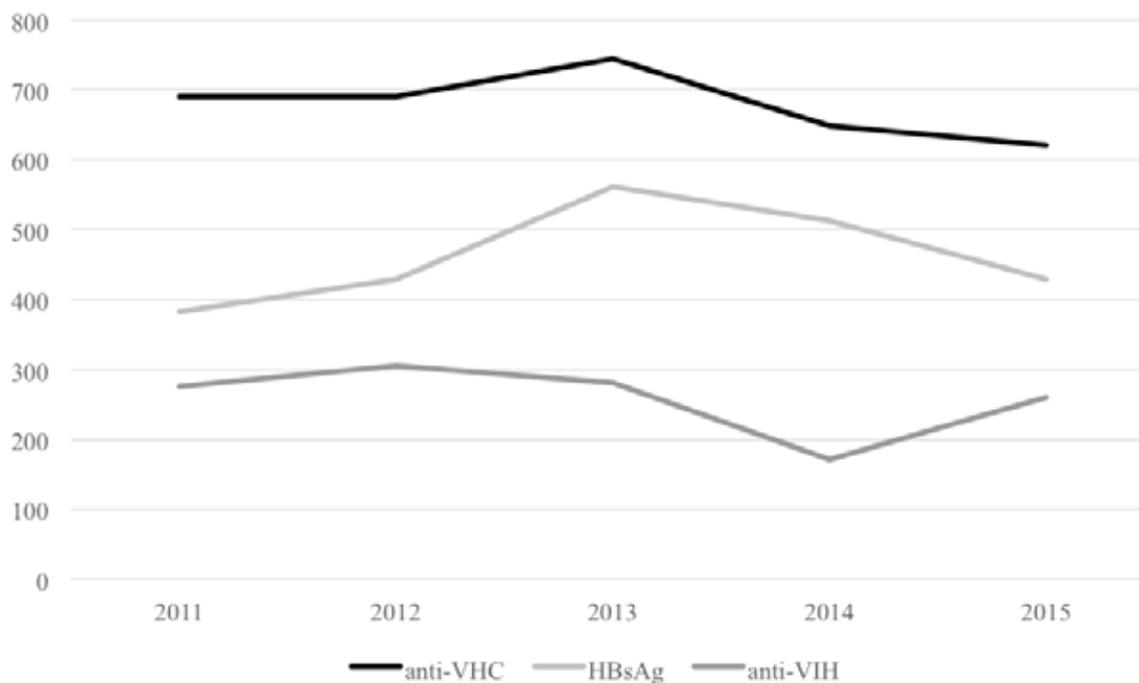


Figura 1. Donadores de sangre seropositivos a marcadores de hepatitis B, hepatitis C y VIH en Guatemala, período 2011-2015. anti-VHC= positivos para anticuerpos contra el VHC; HBsAg= positivos para antígeno de superficie del VHB; anti-VIH= positivos para anticuerpos contra el VIH. Fuente: Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, información en Oficio REF.PNMTBS/MMRG-125-2016 enviado a la autora el 23 de febrero 2016.

**Hemodiálisis.** La hepatitis C es más frecuente en personas que reciben hemodiálisis que en la población general, con prevalencias que van del 1.9 al 80%, siendo las más altas en Europa del Este y el África Subsahariana (da Silva et al., 2013; Halle et al., 2016; Lanini et al., 2010).

Los pacientes que reciben hemodiálisis por largo tiempo tienen alto riesgo de adquirir la infección por VHC debido a que: (1) en repetidas ocasiones son sometidos a múltiples accesos venosos y transfusiones de sangre; (2) en los ambientes donde realiza hemodiálisis concurren gran cantidad de pacientes; y, (3) hay riesgo de que no se aplique inyecciones de forma segura, no se utilice apropiadamente guantes y no se practique adecuadamente higiene de manos, limpieza y desinfección (Fabrizi & Martin, 2010; Lanini et al., 2010; Mbaeyi & Thompson, 2013). Por ejemplo, de 33 brotes de hepatitis C asociados a la atención sanitaria reportados en el período 2008-2015 en Estados Unidos, 18 (54.5%) ocurrieron en centros de hemodiálisis, y en todos los casos hubo infracciones a las medidas de control de infecciones (CDC, 2016b).

Para controlar la infecciones adquiridas en los centros de hemodiálisis se recomienda realizar tamizaje al ingreso y luego cada seis meses a todos los pacientes a riesgo (CDC, 2016a; Mbaeyi & Thompson, 2013). Los pacientes en hemodiálisis pueden presentar hepatitis oculta, es decir que no se les detecta anticuerpos ni ARN viral en el suero, por lo que la infección puede pasar inadvertida si solo se utilizan los métodos diagnósticos tradicionales (Abdelrahim et al., 2016; Thongsawat et al., 2008).

**Otras formas de transmisión durante la atención sanitaria.** Además de las transfusiones y las hemodiálisis, durante la atención sanitaria se presentan otras múltiples oportunidades para que se transmita el VHC. En las instituciones de salud puede haber pacientes y personal de salud infectados con el VHC y, si no se toman las medidas de prevención necesarias, puede ocurrir transmisión de paciente a paciente, de paciente a trabajador de salud y de trabajador de salud a paciente (Pozzetto, Memmi, Garraud, Roblin, & Berthelot, 2014).

Tabla 1  
Seropositividad anti-VHC en donadores de sangre, República de Guatemala, periodo 2011-2015

Departamento	2011			2012			2013			2014			2015		
	UT	Pos	%												
Alta Verapaz	2,472	20	0.81	2,768	20	0.72	3,505	15	0.43	4,026	19	0.47	4,084	27	0.66
Baja Verapaz	467	1	0.21	512	2	0.39	602	5	0.83	886	3	0.34	371	0	0.00
Chimaltenango	942	6	0.64	1,096	14	1.28	1,401	14	1.00	1,386	10	0.72	1,563	11	0.73
Chiquimula	2,103	21	1.00	296	0	0.00	2,100	13	0.62	2,059	8	0.39	1,801	12	0.67
El Progreso	315	3	0.95	375	4	1.07	468	2	0.43	392	1	0.26	525	2	0.38
Escuintla	3,570	23	0.65	3,913	30	0.77	4,491	26	0.58	4,917	29	0.59	5,176	33	0.63
Guatemala	61,288	405	0.66	68,294	362	0.53	67,583	372	0.55	58,735	335	0.57	57,179	309	0.54
Huehuetenango	2,359	17	0.72	2,544	10	0.39	2,840	13	0.46	2,596	14	0.54	3,038	18	0.60
Izabal	1,535	7	0.46	626	1	0.16	2,064	9	0.44	2,223	19	0.85	2,356	16	0.67
Jalapa	594	5	0.84	622	3	0.48	473	4	0.85	659	2	0.30	455	4	0.88
Jutiapa	522	9	1.72	29	0	0.00	936	2	0.21	1,025	4	0.39	1,151	6	0.52
Peten	3,180	22	0.69	3,921	23	0.59	4,002	19	0.47	4,344	25	0.58	4,225	20	0.47
Quezaltenango	6,967	49	0.70	6,914	57	0.82	8,318	50	0.60	8,547	56	0.66	8,413	35	0.42
Quiché	2,472	23	0.93	2,724	26	0.95	3,335	29	0.87	3,237	26	0.80	3,222	19	0.59
Retalhuleu	1,660	9	0.54	1,567	9	0.57	1,742	9	0.52	1,493	7	0.47	1,585	6	0.38
Sacatepéquez	2,502	22	0.88	2,171	16	0.74	2,351	16	0.68	2,248	15	0.67	2,441	10	0.40
San Marcos	3,253	6	0.18	3,601	22	0.61	3,966	28	0.71	3,949	22	0.56	4,617	28	0.60
Santa Rosa	2,562	11	0.43	2,663	18	0.68	2,915	18	0.62	3,068	14	0.46	3,169	19	0.61
Sololá	721	3	0.42	744	9	1.21	721	7	0.97	746	9	1.21	1,011	3	0.30
Suchitepéquez	4,206	8	0.19	4,521	43	0.95	4,548	17	0.37	3,591	11	0.31	2,734	14	0.52
Totonicapán	606	6	0.99	643	4	0.62	654	2	0.31	870	2	0.23	513	5	0.97
Zacapa	2,016	12	0.60	2,497	21	0.84	2,906	10	0.34	2,892	17	0.59	3,142	17	0.53
TOTAL	106,312	687	0.65	113,041	694	0.61	121,921	680	0.56	113,889	649	0.57	112,771	614	0.54

Nota. UT= Unidades tamizadas; Pos = número de positivas a anti-VHC. Fuente: Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, información en Oficio REF.PNMTBS/MMRG-125-2016 enviado a la autora el 23 de febrero 2016.

**Transmisión de paciente a paciente.** Es la forma más común de transmisión del VHC en las instituciones sanitarias, no ocurre por contacto directo entre pacientes, sino generalmente mediante vehículos de transmisión que tienen como factor común la falta de aplicación adecuada de las medidas de prevención de infecciones por parte del personal de salud, principalmente inyecciones no seguras.

A manera de ilustrar distintas fallas en prevención de infecciones que llevaron a la transmisión de hepatitis C en las instituciones sanitarias, en la Tabla 2, sin ser exhaustiva, se muestra reportes de brotes de hepatitis C, corroborados mediante evidencia virológica, clínica y epidemiológica, que ocurrieron en el período 2000-2015 en diversas partes del mundo, tanto en hospitales como en centros de atención ambulatoria o de consulta externa.

Además de brotes, también se han reportado varios casos individuales de hepatitis C adquirida durante la atención médica y odontológica (CDC, 2016b; Weaver, 2014).

También se ha reportado transmisión de hepatitis C por biológicos preparados con suero de personas infectadas. En Alemania Oriental (1978-1979) y en Irlanda (1978-79 y 1993-94), más de 3,000 mujeres adquirieron la infección debido a la vacuna anti-D que se les administró (Meisel et al., 1995; Power et al., 1995; Wiese et al., 2005). Han ocurrido otros brotes, de menor magnitud debido a inmunoglobulinas o a factores de coagulación (Healey et al., 1996; Yap et al., 1994).

Existen reportes de transmisión del VHC que no ocurrieron durante la atención sanitaria sino durante otras actividades relacionadas con la salud, como los brotes ocurridos en sujetos voluntarios de ensayos clínicos con fármacos en Canadá y en Suecia, que adquirieron la infección probablemente por inyecciones no seguras (Saginur et al., 2001; Schvarcz, Sönerborg, Johansson, & Nyström, 1997).

#### **Transmisión de paciente a trabajador de salud.**

Los trabajadores de salud constantemente se exponen a sangre y fluidos corporales de los pacientes, y tienen mayor riesgo que la población general de tener hepatitis C (Westermann et al., 2015). El riesgo de adquirir la infección por accidentes laborales varía entre 0 a 10% (Egro, Nwaiwu, Smith, Harper, & Spiess, 2017; Strasser et al., 2013). Después de un pinchazo con aguja el riesgo es de 3%, mayor que el de adquirir VIH (0.3%) y menor que el de VHB que es 30% (Wicker et al., 2008). El riesgo aumenta a mayor volumen de sangre inoculado y a mayor concentración de virus en la fuente (Yazdanpanah et al., 2006).

Se estima que casi el 40% de las infecciones por VHC en trabajadores de salud están asociadas a exposición laboral (Strasser et al., 2013). Pero la adquisición laboral de hepatitis C no es muy frecuente, aunque ha sido reportada en varios estudios, y ha ocurrido generalmente por pinchazos o cortaduras durante la atención a pacientes con hepatitis C (Egro et al., 2017; Strasser et al., 2013; Westermann, Dulon, Wendeler, & Nienhaus, 2016; Wicker et al., 2008).

Hay reportes de trabajadores de salud que adquirieron hepatitis C por no haberse cubierto heridas en las manos y no usar guantes (Beltrami et al., 2003; Ross et al., 2000; Toda et al., 2009) y otros por salpicadura de sangre a mucosas (Hosoglu et al., 2003; Sartori et al., 1993).

#### **Transmisión de trabajador de salud a pacientes.**

Se ha reportado esporádicamente y en diferentes circunstancias. Por ejemplo, hay reportes de trabajadores de salud con hepatitis C que tenían heridas en las manos, no se las cubrieron e infectaron a pacientes (Ross et al., 2000; Stark, Hänel, Berg, & Schreier, 2006), un caso de un cirujano que transmitió la infección probablemente debido a lesiones percutáneas sufridas durante cirugía de corazón abierto (Esteban et al., 1996) y otro caso de una comadrona donde no se pudo determinar la causa (Muir et al., 2014).

En Australia, España, Israel y Estados Unidos se reportaron brotes de hepatitis C provocados por trabajadores de salud con hepatitis C que, para su uso personal, desviaron opiodes destinados a pacientes reutilizando las jeringas (Bosch, 1998; CDC, 2016b; Hatia, Dimitrova, Skums, Teo, & Teo, 2015; Shemer-Avni et al., 2007).

Por lo anterior, para prevenir la transmisión del VHC durante la atención sanitaria siempre se debe aplicar las precauciones estándar recomendadas. Tomar en cuenta que el equipo, instrumental y utensilios utilizados durante procedimientos médicos, pueden contaminarse con sangre, por ejemplo, cuando se administra inyecciones y sueros, las jeringas y el equipo relacionado se contaminan con cantidades microscópicas de sangre (Perz et al., 2013); que las manos de los trabajadores de salud pueden tener contacto inadvertido con el virus en cualquier momento, como durante la preparación de plasma, colocación y remoción de líneas intravenosas y manipulación de equipo de hemodiálisis provenientes de pacientes infectados (Paintsil et al., 2014) y, que cuando sufren pinchazos y cortaduras o tienen la piel no intacta, se exponen ellos y los pacientes a contacto con sangre.

Tabla 2  
*Brotos de hepatitis C ocurridos por transmisión durante la atención sanitaria en diversas partes del mundo, período 2000-2015.*

Año de ocurrencia	País	Procedimiento implicado	Causas de transmisión	Referencia
2015	Singapur	Hospitalización en unidad de enfermos renales.	Varios fallos en prevención de infecciones:	(Independent Review Committee, 2015)
2000-2015	EEUU <sup>a</sup>	Hemodiálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• desinfección inadecuada,</li> <li>• esterilización inadecuada,</li> <li>• falta de lavado de manos,</li> <li>• falta de cambio de guantes,</li> <li>• reutilización de jeringas.</li> </ul>	(CDC, 2016; Thompson, Perz, Moorman, & Holmberg, 2009)
2012-2013	Italia	Hemodiálisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reutilización de jeringas.</li> </ul>	(Senatore et al., 2016)
2000-2015	EEUU <sup>a</sup>	Hemodiálisis	Inadecuada limpieza y desinfección de equipo, instrumental o superficies.	(CDC, 2016; Thompson et al., 2009)
2015	EEUU	Medición de glicemia	Uso compartido de glucómetros	(CDC, 2016)
2001-2015	EEUU <sup>a</sup>	Diversos procedimientos (la mayoría fuera de hospitales).	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(CDC, 2016; Thompson et al., 2009)
2009	España	Anestesia para colonoscopia	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Saludes, Esteve, Casas, Ausina, & Martró, 2013)
2007-2008	Hungría	Hospitalización en unidad de oncología	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Dencs et al., 2011)
2004	Bulgaria	Hospitalización en unidad de urología	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Pekova et al., 2007)
2003	Polonia	Hospitalización y cirugías en unidad de Ginecología, Obstetricia y Oncología	Varios fallos en prevención de infecciones: desinfección y esterilización inadecuada, fallos en higiene de manos, equipo inapropiado.	(Rorat et al., 2014)
2000-2002	EEUU	Trasplantes de órganos y tejidos	Donador negativo para anti-VHC	(Tugwell et al., 2005)
2001	Italia	Transfusión autóloga por ozonoterapia	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Faustini et al., 2005)
2001	Francia	Diferentes cirugías en un hospital	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Germain et al., 2005)
2001	Japón	Diferentes procedimientos en consulta externa	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Ishikawa et al., 2005)
2000	Suecia	Cateterización cardiaca	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Lagging et al., 2002)
2000	España	Atención en emergencia de un hospital	Inyecciones no seguras <sup>b</sup>	(Bruguera et al., 2002)

Notas: <sup>a</sup> Corresponden a decenas de brotes reportados e investigados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) durante ese período. <sup>b</sup> Las inyecciones no seguras se refieren a la reutilización de jeringas o agujas para preparar o administrar medicamentos, anestésicos, medios de contraste, heparina y otros, del mismo frasco para diferentes pacientes.

## Uso de drogas ilegales

En la actualidad, el uso de drogas intravenosas ilegales es la principal forma de transmisión del VHC en varios países (Midgard et al., 2016). Se estima que alrededor de 70% de los usuarios de drogas intravenosas (UDIV) en el mundo tienen anticuerpos contra el VHC (Nelson et al., 2011) y 49% en las Américas (OPS, 2016). Esta situación está relacionada con el hecho de que los usuarios de drogas ilegales suelen compartir jeringas, agujas, agua y utensilios para la preparación y consumo de drogas, comportamiento que se asocia con la alta incidencia de VHC en UDIV (Midgard et al., 2016).

Por otro lado, el uso de drogas no inyectadas también es factor de riesgo para la transmisión del VHC, que puede ocurrir si se comparten utensilios para inhalación de drogas. Se ha demostrado que los usuarios de drogas inhaladas presentan lesiones o sangrados en la mucosa nasal, pueden portar VHC en las secreciones nasales, y además, que los utensilios para inhalar se contaminan con virus presentes en sangre y secreciones de la nariz (Aaron et al., 2008; McMahon et al., 2004). La prevalencia de VHC en usuarios de drogas no intravenosas se ha reportado entre 2 a 35%, menor que en los UDIV pero mayor que en la población general (Macías et al., 2008; Scheinmann et al., 2007). En las Américas, 4% de los usuarios de drogas no inyectables están infectados con VHC (OPS, 2016).

En Guatemala, en un estudio en drogadictos en rehabilitación, se encontró 8% de positividad a anti-VHC en quienes reportaron haber usado cocaína, crack, morfina, y/o heroína, y que todos los UDIV habían compartido jeringas (Vicente, 1998).

Compartir jeringas, aunque sea una sola vez, puede ser suficiente para adquirir la infección (Mehta et al., 2011), por lo que las intervenciones para prevenir la incidencia de infecciones por VHC no deben ser dirigidas solo a UDIV, sino también a los usuarios de otras drogas.

## Relaciones sexuales

La transmisión sexual del VHC es un asunto controversial, y de los que más interesa a los pacientes y sus parejas, a los proveedores de salud y a la población general. Biológicamente, existe posibilidad de transmisión sexual del VHC cuando hay exposición de las mucosas genitales y anales a sangre o fluidos corporales (semen, secreciones vaginales y rectales) de la pareja

infectada, por ejemplo cuando hay trauma de la mucosa durante el sexo anal o cuando hay sexo vaginal durante la menstruación, pero lo interesante es que, en parejas heterosexuales sin VIH, estas prácticas no se asocian estadísticamente a la transmisión sexual del virus (Dodge & Terrault, 2014).

Algunos estudios han aislado ARN viral del semen y las secreciones vaginales mientras que otros no lo han encontrado (Tohme & Holmberg, 2010). Se ha encontrado infección por VHC entre 0-27% de parejas sexuales de personas con hepatitis C, pero menos del 1% potencialmente atribuibles a contacto sexual (Terrault et al., 2013) y aunque se ha demostrado que existe transmisión de VHC entre parejas sexuales, algunos autores enfatizan que esta puede ocurrir no solo por relaciones sexuales, sino también por comportamientos de riesgo no sexuales, como compartir jeringas o utensilios de uso personal, o por contacto inadvertido con el VHC por exposición a sangre de la pareja, por lo que la transmisión entre parejas sexuales no siempre se puede atribuir al contacto sexual (Cavalheiro et al., 2009).

Existe consenso que entre parejas heterosexuales monógamas el riesgo de transmisión por contacto sexual es muy bajo o casi nulo. En un estudio en 500 parejas de personas con hepatitis C y VIH negativo, se estimó que la máxima incidencia de transmisión sexual fue 0.07% por año o sea casi 1 caso por 190,000 encuentros sexuales (Terrault et al., 2013). En otros dos estudios no se encontró evidencia de transmisión sexual, uno fue de seguimiento de 10 años a 776 parejas de pacientes con hepatitis C (Vandelli et al., 2004) y el otro con seguimiento de 3 años a 216 cónyuges de pacientes con hepatitis C (Tahan et al., 2005).

El riesgo de transmisión sexual parece estar concentrado en hombres que tienen sexo con hombres y VIH (WHO, 2017). Se considera que los factores que aumentan el riesgo de transmisión sexual del VHC son el uso de drogas recreacionales, compartir jeringas o artículos para aspirar drogas, sexo anal receptivo, *fisting* receptivo, infecciones de transmisión sexual (ITS) ulceroativas, sexo en grupo y trauma rectal con hemorragias (Chan, Sun, Wong, Lee, & Hung, 2016).

En Estados Unidos se ha encontrado prevalencias de 18-42% en las personas con ITS (Falade-Nwulia et al., 2016). En un reciente metaanálisis, se estimó que, en América Latina, la prevalencia de seropositividad anti-VHC en hombres que tienen sexo con hombres es de 3% y en trabajadoras sexuales es de 2% (Alonso et al., 2015).

A todas las parejas de personas con hepatitis C se les debe ofrecer la prueba para identificar si tienen la infección y, de acuerdo al grupo de Estudio de Parejas de VHC (*HCV Partners Study Group*), se considera que no hay evidencia para recomendar el uso de condón en parejas heterosexuales monógamas en relaciones estables de tres o más años (Dodge & Terrault, 2014), a menos que realicen sexo anal o durante la menstruación. La consejería respecto de la transmisión sexual del VHC debe individualizarse según grupos de riesgo, y no perder de vista otros riesgos no sexuales que comparten las parejas.

### Transmisión vertical

La transmisión del VHC de una embarazada infectada a su hijo puede ser intrauterina, intraparto o postnatal, pero ocurre principalmente durante el parto. El riesgo de que una madre transmita la infección a su recién nacido está determinado por la viremia que ella presente, a mayor viremia mayor riesgo, y si tiene coinfección con VIH el riesgo aumenta dos a cuatro veces (Yeung et al., 2014) por lo que la prevalencia de transmisión vertical reportada varía de 5.8 a 10.8% (Benova, Mohamoud, Calvert, & Abu-Raddad, 2014; Tosone et al., 2014).

Entre otros factores de riesgo asociados con la transmisión vertical, se menciona que la madre tenga historia de uso de drogas intravenosas, elevadas las transaminasas, rotura prematura de membranas por más de 6 horas, amniocentesis y laceraciones perineales; y también si el feto es mujer (García-Tejedor et al., 2015; Murakami et al., 2012; Valladares, Sjogren, & Chacaltana, 2010).

No se ha comprobado que el VHC se transmita por la leche materna y, en cuanto a la forma de nacimiento (vaginal o por cesárea), pese a que en algunos estudios se ha reportado que los niños nacidos por cesárea electiva no se infectan (Murakami et al., 2012), aún existe controversia acerca de si la cesárea evita el riesgo (Benova et al., 2014; García-Tejedor et al., 2015), por lo que no se prohíbe la lactancia materna ni se recomienda parto por cesárea, a menos que la madre tenga coinfección con VIH.

La Sociedad Japonesa de Ginecología y Obstetricia, a falta de evidencia para realizar cesárea en todos los casos, recomienda que, por lo menos, a las embarazadas con alta carga viral se les informe que el riesgo de transmisión disminuye considerablemente si el parto es por cesárea (Murakami et al., 2012).

Se ha encontrado que la infección por VHC en las embarazadas resulta en riesgo incrementado de parto prematuro (Huang et al., 2015), de retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer (Huang et al., 2016).

A todas las embarazadas con factores de riesgo para infección por VHC se les debe proporcionar asesoría y prueba de hepatitis C, no solo para monitoreo de la infección y riesgos del embarazo, sino también para que después del parto tengan opción a tratamiento y se pueda prevenir la transmisión vertical en los siguientes embarazos.

### Tatuajes y piercing

Como ya se mencionó, el VHC puede sobrevivir semanas en objetos inanimados y en líquidos, por lo que es posible su transmisión mediante tatuajes y piercing, ya que las agujas que se utilizan para realizarlos invaden la piel y se pueden contaminar con sangre.

Los tatuajes se realizan introduciendo tinta en la piel con las agujas, y, como estas se tienen que llenar de tinta varias veces, pueden contaminar la tinta con sangre. El VHC se puede transmitir cuando se realizan tatuajes si no se utiliza agujas nuevas desechables, o no se esterilizan apropiadamente las ya usadas, y si la tinta ha sido contaminada con sangre de una persona infectada, y particularmente si se realizan en ambientes no regulados, como en las prisiones o en los hogares (Carney, Dhalla, Aytaman, Tenner, & Francois, 2013; Tohme & Holmberg, 2012).

Las personas con tatuajes tienen más riesgo de tener hepatitis C que quienes no los tienen, mayormente si tienen varios o uno extenso (Carney et al., 2013; Jafari, Copes, Baharlou, Etminan, & Buxton, 2010). En China se reportó hepatitis C aguda en tres mujeres que se habían realizado tatuaje cosmético de cejas y párpados (Sun, Zhang, Geng, & Xi, 1996).

Los piercings se realizan perforando la piel, mucosas u otros tejidos con agujas huecas gruesas o catéteres para colocar una joya o un objeto decorativo. También se utilizan pistolas para colocar directamente aretes en la oreja. Durante el piercing se presentan hemorragias y las agujas se contaminan con sangre; por otro lado, las pistolas pueden ser vehículos de transmisión de virus de hepatitis porque son difíciles de esterilizar y pueden ocasionar lesiones en los tejidos (Hayes & Harkness, 2001; Yang et al., 2015b). En varios estudios se ha encontrado asociación entre piercing y hepatitis C (Hayes & Harkness, 2001; Yang et al., 2015b).

El riesgo de transmisión de VHC por tatuajes y piercing puede evitarse si se regulan los establecimientos y si las personas que los realizan tienen conocimiento y ponen en práctica los procedimientos de prevención de infecciones, entre los que se incluye el uso de equipo y materiales desechables o debidamente esterilizados (Hayes & Harkness, 2001; Jafari et al., 2010).

Las personas que tienen tatuajes y piercing pueden tener otros comportamientos de riesgo más elevado, como uso de drogas intravenosas y prácticas sexuales de riesgo, por lo que todas ellas deben ser consideradas a riesgo de infección por VHC y se les debe ofrecer asesoría y diagnóstico (Tohme & Holmberg, 2012).

## Diagnóstico de infecciones por VHC

Debido a que la hepatitis C generalmente tiene un curso asintomático de variable duración, y en los pocos casos que presentan síntomas y/o signos, estos son clínicamente indistinguibles de otras hepatitis, el diagnóstico se realiza por pruebas de laboratorio. Se empieza con el tamizaje para detección de anticuerpos anti-VHC, y se sigue con la detección del ARN del virus para establecer viremia y confirmar la presencia de infección actual. En la Figura 2 se presenta la ruta de diagnóstico recomendada. El diagnóstico se debe realizar no solo para identificar las personas infectadas, sino para proporcionarles la atención médica necesaria de forma oportuna.

Para detectar anticuerpos en suero o plasma se utilizan pruebas serológicas basadas en laboratorio, tales como ensayos inmunoenzimáticos (EIA), CLIA, electroquimioluminiscencia (ECL), quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA) o ensayo inmunoenzimático de micropartículas (MEIA) (Cadieux, Campbell, & Dendukuri, 2016). También se dispone de pruebas rápidas (PR) para la detección de anticuerpos en sangre, suero o saliva (Easterbrook, 2016; Kamili, Drobeniuc, Araujo, & Hayden, 2012).

Las actuales pruebas de tercera generación tienen alta sensibilidad y especificidad y permiten detectar anticuerpos 10 semanas después de la exposición (Cadieux et al., 2016), sin embargo, pueden arrojar resultados falso negativos en pacientes en hemodiálisis y en inmunocomprometidos (Kamili et al., 2012) por otro lado, en poblaciones con prevalencias menores de 10% puede encontrarse hasta 22% de falsos positivos para anticuerpos contra el VHC (Moorman, Drobeniuc, & Kamili, 2017).

Como existe gran variedad de pruebas en el mercado, para escoger la prueba a utilizar, hay que basarse en su sensibilidad y especificidad, así como en el contexto en donde se aplicará, la infraestructura, equipo y personal necesarios para llevarla a cabo, y su costo (Cadieux et al., 2016; Easterbrook, 2016).

Los anti-VHC detectados por las pruebas actuales son IgG y generalmente permanecen de por vida, su presencia indica que el paciente se ha expuesto (infectado), pero no permite establecer si la infección se resolvió o está activa (Kamili et al., 2012).

Para establecer presencia de infección activa se utilizan pruebas cualitativas y cuantitativas basadas en técnicas de biología molecular. Estas detectan el ARN del VHC una semana después de la infección, y además presentan menos falsos positivos que las pruebas que detectan anticuerpos (Cadieux et al., 2016), son las pruebas confirmatorias y el estándar de oro para el diagnóstico de infección por VHC (Kamili et al., 2012).

Existen pruebas que detectan antígenos del VHC a las dos semanas de iniciada la infección, alrededor de dos días después de la detección de ARN, se pueden utilizar para diagnóstico en lugar de las de biología molecular, pero preferiblemente si tienen sensibilidad y especificidad comparable a las de ARN, ya que parecen ser más costo efectivas solamente en lugares de muy alta prevalencia (Easterbrook, 2016).

Ya se han desarrollado las pruebas de próxima generación, basadas en nanotecnología. En estas se utilizan, por ejemplo, nanopartículas de oro (AuNPs) o puntos cuánticos (QDs) para detección de ARN o de antígenos virales, y prometen ser más rápidas y económicas que las actualmente en uso (Roh, Lee, Kim, & Jo, 2010; Shawky, Bald, & Azzazy, 2010; Shawky, Guirgis, & Azzazy, 2014).

Para maximizar los beneficios de la prueba y evitar daños psicológicos innecesarios a las personas, se recomienda confirmar infección activa (*reflex testing*) en todos los casos anti-VHC positivos (Kamili et al., 2012) y aplicar siempre los principios de las 5 Cs de la OMS que son: (1) consentimiento informado y voluntario después de haber recibido información pre-prueba; (2) confidencialidad de la información del paciente; (3) consejería antes y después de la prueba; (4) correcto resultado de la prueba, y, (5) vinculación a los servicios de salud para prevención, tratamiento, cuidado y apoyo (Easterbrook, 2016; WHO, 2015).

Como se observa en la Figura 2, el diagnóstico se debe realizar no solo para identificar las personas infectadas, sino también para proporcionarles la atención necesaria de forma oportuna (vincularlas a la atención).



*Figura 2.* Ruta de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C. Se presentan tres pasos a seguir de forma secuencial, los primeros dos se refieren a la identificación de casos, y el tercero a la vinculación de los casos positivos a la atención. Anti-VHC = anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C; VHA = Virus de la Hepatitis B; VHB = Virus de la Hepatitis B; RVS = Respuesta viral sostenida. <sup>a</sup> Si la prueba anti-VHC es negativa se debe ofrecer asesoría post-prueba, que incluye análisis de riesgo para determinar si es necesario repetirla por posibilidad de estar en período de ventana. Si es positiva se realiza el siguiente paso que es el diagnóstico. <sup>b</sup> La asesoría post-prueba, sinónimo de consejería, se coloca en este momento de la ruta en el entendido que la detección de RNA se realizará sin demora en todos los casos positivos a anti-VHC.

Actualmente, en el mundo aún no se ha diagnosticado a 80% de personas con hepatitis C (WHO, 2017), pero anteriormente esta cifra era de 95% (WHO, 2016b). En América Latina y el Caribe, en el 2016 se había diagnosticado solo al 14% (OPS, 2016). Una de las metas de la Estrategia Mundial contra las Hepatitis Víricas es que para el 2030 se haya diagnosticado al 90% de las personas con hepatitis C.

## Historia natural de la infección por VHC

La historia natural de la infección por VHC es altamente variable (Rosen, 2011; Seeff, 2009), en 15-25% de los infectados es autolimitada y se resuelve en los primeros 6 meses, pero persiste en el restante 75-85%. Al período de los primeros 6 meses a partir del inicio de la infección se les denomina hepatitis C aguda y, si la infección permanece más tiempo se le denomina hepatitis C crónica (Hajarizadeh, Grebely, & Dore, 2013; Younossi, Birerdinc & Henry, 2016a).

## Hepatitis C aguda

Después de ingresar al organismo, el VHC rápidamente se multiplica en grandes cantidades en los hepatocitos, los cuales pueden llegar a producir hasta  $10^{12}$  viriones diarios (Hullegie et al., 2015) y en el suero se detecta entre  $10^5$ - $10^7$  UI/ml de ARN del VHC (Heim, Bochud, & George, 2016).

El organismo responde a la infección produciendo anticuerpos y repuesta inmune celular. Se producen interferones alfa y/o lambda (IFN $\alpha$  y/o IFN $\lambda$ ), que alcanzan su pico más alto en las primeras 4 a 8 semanas y limitan la replicación viral, pero no la suprimen. Después se produce interferón gama (IFN $\gamma$ ) que reemplaza a los otros IFNs para frenar la infección (Heim et al., 2016).

El ARN del VHC es detectable en sangre 2 a 14 días después de la exposición, pero sus niveles pueden fluctuar y no ser detectables. Los niveles séricos de las transaminasas se van incrementando hasta alcanzar su pico a los 40-68 días (Hajarizadeh et al., 2013) y en algunos casos las transaminasas son normales (Hullegie et al., 2015).

La hepatitis aguda generalmente cursa asintomática (70-85% de casos) pero algunos pacientes se tornan ictericos y pueden presentar síntomas, principalmente los que tienen transaminasas muy elevadas (Hajarizadeh et al., 2013; Hullegie et al., 2015).

Por lo anterior, la infección frecuentemente pasa desapercibida para el paciente y para el médico, y no es diagnosticada. El diagnóstico de laboratorio se dificulta si las transaminasas permanecen en límites normales y la viremia es fluctuante.

Transcurridos 6 meses desde el inicio de la infección, puede suceder que la replicación viral sea inhibida totalmente por acción de los linfocitos T CD4 y CD8 y el IFN $\gamma$  y se resuelva la infección aguda (aclaración espontánea), o que la infección se vuelva crónica (Heim et al., 2016).

Estudios de seguimiento en personas con hepatitis C aguda han permitido determinar que la aclaración espontánea (sin tratamiento) ocurre en 15-25% de las personas y que se relaciona con factores del hospedero (sexo femenino, polimorfismo favorable del gen de la IL28, respuesta inmune), el genotipo y las cuasiespecies virales (Bulteel et al., 2016; Grebely et al., 2014). El aclaramiento espontáneo es más frecuente en una segunda infección en personas que han aclarado la primera (Cox, 2015; Osburn et al., 2010; Sacks-Davis et al., 2015) y es menos frecuente en los usuarios de drogas intravenosas (Seaberg et al., 2014).

El diagnóstico certero de hepatitis C aguda es técnicamente difícil porque solo es posible cuando se puede evidenciar la seroconversión a anticuerpos anti-VHC. Sin embargo se puede hacer un diagnóstico probable en aquellos casos con manifestaciones clínicas (ictericia y valores de alanina aminotransferasa [ALT]10 veces arriba de lo normal) que no tengan hepatitis crónica ni otras causas de hepatitis, o en los que se demuestre la fuente de infección (European Association for the Study of the Liver [EASL], 2016).

## Hepatitis C crónica y sus consecuencias

Tradicionalmente, la hepatitis C crónica se define como la persistencia de la infección por VHC por más de 6 meses (infección crónica) y usualmente se identifica por la presencia del ARN viral en la sangre. Se presenta en alrededor de 80% de las personas infectadas, y, una vez establecida, es muy raro que se resuelva espontáneamente (Bulteel et al., 2016; Lingala & Ghany, 2015; McCombs et al., 2014).

Las cuasiespecies virales, de las que se han encontrado más de 20 en un mismo paciente en un momento dado, parecen ser determinantes para el establecimiento de la infección crónica; los anticuerpos neutralizantes, que son cepa-específicos, no solo son incapaces de frenar el apareamiento de esas variantes, sino que lo estimulan (Alter & Seeff, 2000).

La infección crónica por VHC provoca un proceso necroinflamatorio del hígado de curso lento y que puede pasar clínicamente silente durante varios años, pero que, en ausencia de tratamiento que erradique la infección, puede resultar en enfermedad crónica del hígado, fibrosis progresiva, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Conti et al., 2016; Lingala & Ghany, 2015; Westbrook & Dusheiko, 2014).

Un porcentaje variable de pacientes (30-80%) puede presentar transaminasas ALT normales, persistentemente o por temporadas, aunque tengan hepatitis crónica, cirrosis o fibrosis (Matsuo et al., 2012; Pereira et al., 2005; Vélez-Möller, 2005).

El diagnóstico de hepatitis C crónica se realiza mediante la detección de anti-VHC y ARN viral en un paciente con signos biológicos o histológicos de hepatitis crónica, o mediante la detección de ARN viral después de transcurridos 6 meses desde el inicio de la infección (EASL, 2016).

**Fibrosis y cirrosis.** El hígado normal presenta muy escasa cantidad de tejido fibroso, pero en situaciones donde hay daño hepático se estimula su formación (fibrogénesis) para tratar de frenar la inflamación, en este caso inducida por el VHC; y si el daño es continuado el tejido fibroso se va produciendo en mayor cantidad, progresivamente se va acumulando, reemplaza a los hepatocitos normales y altera la arquitectura y fisiología normal del hígado (García-Tsao, Friedman, Iredale, & Pinzani, 2010; Marcellin, Asselah, & Boyer, 2002; Martínez-Esparza, Tristán-Manzano, Ruiz-Alcázar, & García-Peñarrubia, 2015).

Para evaluar histológicamente el grado de fibrosis hepática en la hepatitis C, generalmente se utiliza la escala Metavir, que clasifica la fibrosis en cinco grados: F0 = ausencia de fibrosis; F1 = fibrosis portal, sin puentes (fibrosis leve); F2 = fibrosis periportal, con escasos puentes (fibrosis moderada); F3 = numerosos puentes de fibrosis entre los espacios porta (fibrosis severa); y F4 = cirrosis (Bedossa & Poynard, 1996; Goodman, 2007).

La progresión de fibrosis a cirrosis no es lineal, varía de acuerdo a factores del paciente y del virus; el mayor factor de riesgo externo para la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma es el consumo crónico de alcohol (Younossi et al., 2016a) especialmente si es a diario, y en cantidades iguales o mayores a 50-60 g de etanol al día (Donato et al., 2002; Rosen, 2011), mientras que el consumo regular de cafeína disminuye el riesgo de progresión a cirrosis (Shen et al., 2016; Wijarnpreecha, Thongprayoon, & Ungprasert, 2017).

La fibrosis progresa más rápidamente de fibrosis leve a moderada que de moderada a severa (Zeremski et al., 2016), pero no se puede predecir con exactitud cuánto tiempo tardará un paciente en progresar de fibrosis a cirrosis (Marcellin et al., 2002).

Debido a que la fibrosis –y su etapa final, la cirrosis– resultan de daño hepático crónico, y a que la infección crónica por VHC induce inflamación y daño al hígado (Marcellin et al., 2002), la posibilidad de que una persona con hepatitis C crónica tenga algún grado de fibrosis es alta. Klevens y colaboradores (2016) encontraron que, de 150,475 ciudadanos estadounidenses con hepatitis C activa, 36.9% tenía fibrosis moderada y 23.3% fibrosis avanzada o cirrosis, mientras que de 2.4 millones de personas sin infección por VHC solo el 16% tenía fibrosis moderada y el 3% fibrosis avanzada o cirrosis. Por otro lado, en España, en 321 pacientes con hepatitis C asintomática se encontró que 70% tenía algún grado de fibrosis y 20% tenía cirrosis (Bejarano et al., 2009). En Guatemala, Vélez-Möller (2005) encontró cirrosis en 38% de 45 pacientes con hepatitis C activa.

Generalmente, la cirrosis se desarrolla de forma silenciosa y pasa desapercibida por largo tiempo en la mayoría de pacientes (Wilder & Patel, 2014). Su aparición marca una etapa importante en la historia natural de la hepatitis C crónica pues, una vez establecida, el paciente está a riesgo de descompensación clínica (tasa 2-5% por año) y hepatocarcinoma (1-7% por año), aunque la sobrevivencia en los primeros 10 años es buena.

Cuando la cirrosis se descompensa, ya sea por ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices esofágicas o encefalopatía, incrementa el riesgo de muerte, y la tasa de sobrevivencia es menor cuando el primer evento de descompensación es por ascitis o por encefalopatía (Goossens & Hoshida, 2015; Lingala & Ghany, 2015). La cirrosis es el mayor determinante de enfermedad hepática grave relacionada con la hepatitis C (Westbrook & Dusheiko, 2014) y la principal causa de muerte en personas con hepatitis C.

Para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis la biopsia hepática ha sido el método de referencia pero tiene alto costo, es invasiva, tiene riesgos y provoca incomodidad al paciente, razones por la que actualmente se utilizan otros exámenes no invasivos como la elastografía de transición (FibroScan®), y los que utilizan marcadores serológicos como el APRI que mide la relación plaquetas y aspartato amino transferasa (AST), el FIB-4 que mide la relación entre edad, AST, alanina aminotrans-

ferasa (ALT) y plaquetas; y el FibroTest® que es una prueba patentada que mediante un software relaciona edad, sexo, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina y ALT (WHO, 2016c). El uso de estas pruebas debe evaluarse en función de costo y efectividad.

**Carcinoma hepatocelular (CHC).** Es una complicación seria de la hepatitis C y se presenta principalmente en personas que han desarrollado fibrosis avanzada o cirrosis (Gavilán, Ojeda, Arnedo, & Puerta, 2013). En personas con cirrosis su incidencia es alta, con una tasa anual de hasta 7% (Goossens & Hoshida, 2015) y de hasta 13% a los 5 años de tener cirrosis (Degos et al., 2000).

Aparte del microambiente cirrótico, que facilita el apareamiento de alteraciones genéticas y transformación de hepatocitos a células neoplásicas, en el desarrollo de CHC intervienen mecanismos directos e indirectos relacionados con el virus y con el paciente, los más importantes parecen ser la esteatosis, el genotipo viral 3, ciertos polimorfismos genéticos del paciente, así como la edad, sexo masculino y enfermedad avanzada del hígado con signos de hipertensión portal y plaquetas bajas (Degos et al., 2000; Gavilán et al., 2013; Goossens & Hoshida, 2015).

El pronóstico de supervivencia con CHC es muy bajo, sin tratamiento es alrededor de 5% a los 5 años, y depende del estadio del tumor, la función hepática y las condiciones generales del paciente (Than, Ghazanfar, Hodson, Tehami, & Coldham, 2017). Con trasplante hepático la supervivencia puede subir a 50% (Than et al., 2017) y con vigilancia o monitoreo de personas a riesgo y tratamiento apropiado del tumor, esta puede aumentar hasta casi 60% (Kudo et al., 2016). Sin embargo, en el 20% de los pacientes tratados con ablación quirúrgica o con radioterapia, los tumores pueden recurrir al año (Conti et al., 2016). Todas las personas con hepatitis C crónica se les considera a riesgo de CHC, y si además tienen cirrosis se les considera de alto riesgo.

Para el diagnóstico de CHC actualmente se recomienda técnicas de imagen dinámica con medio de contraste mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), y que la biopsia se utilice únicamente en ciertos casos de nódulos de 1-2 cm cuyo diagnóstico no pueda establecerse mediante imágenes. Debido a que el diagnóstico y tratamiento temprano de CHC influye en la supervivencia, todos los pacientes con cirrosis, aunque ya estén curados de la infección por VHC, deberán ser monitoreados (tamizados) cada

6 meses mediante ultrasonido, con o sin medición de  $\alpha$ -fetoproteínas (Heimbach et al., 2017).

**Manifestaciones extrahepáticas (MEH) de la hepatitis C crónica.** El VHC, aparte de ser hepatotrópico y afectar al hígado, es capaz de infectar a otras células y de producir MEH, ya sea por acción directa del virus (Cacoub et al., 2016; Weissenborn et al., 2009) o por procesos autoinmunes, inflamatorios o linfoproliferativos inducidos por el virus (Ferri et al., 2016).

Las MEH pueden presentarse en cualquier momento del curso natural de la infección, independientemente de la severidad del daño hepático (Adinolfi et al., 2015; Ferri et al., 2016). Son muy variadas (Tabla 3), se presentan en hasta dos tercios de pacientes con hepatitis C crónica, con diferente prevalencia de acuerdo al lugar geográfico, su presentación clínica puede ser de leve a severa, afectan la calidad del paciente con hepatitis C y aumentan el riesgo de mortalidad por VHC tanto por causas hepáticas como no hepáticas (Lee et al., 2012; Negro et al., 2015; Retamozo et al., 2013; Younossi et al., 2016b). Por lo anterior, se considera que la hepatitis C crónica es una enfermedad sistémica y multifacética (Younossi et al., 2016a).

Por la importancia de las MEH en el curso de la infección por VHC, el Grupo Internacional para el Estudio de las Manifestaciones Extrahepáticas Relacionadas con la Infección por Virus de la Hepatitis C (ISG-EH-CV), propone una guía diagnóstica de las MEH y recomienda detectarlas y tratarlas oportunamente, evaluar integralmente a todos los pacientes con hepatitis C en la primera consulta y a intervalos regulares y que se les instruya para llevar un registro de síntomas para monitoreo de las MEH (Ferri et al., 2016).

## Impacto de la enfermedad

### Mortalidad

En el 2015, en el mundo hubo alrededor de medio millón de muertes por cirrosis y hepatocarcinoma debido al VHC (Wang et al., 2016). Es el único virus de las hepatitis que, de 1990 a 2013, presentó un incremento de más del doble de los años de vida perdidos debido a discapacidad por muerte prematura y enfermedad hepática por cirrosis y carcinoma hepatocelular o DALYs (Stanaway et al., 2016).

En las Américas la mortalidad por hepatitis virales ha aumentado mientras que la debida a otras infecciones ha ido disminuyendo, y el VHC es el responsable del

Tabla 3  
*Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C*

Problemas neurológicos y psiquiátricos:	
• Fatiga y fatiga crónica, asociadas a mala calidad de sueño.	(Adinolfi et al., 2015; Cacoub et al., 2016; Mathew et al., 2016; Pflugrad et al., 2016; Weisenborn et al., 2009)
• Depresión, disfunción cognitiva y alteraciones del humor.	
• Neuropatía periférica	
Resistencia a insulina y diabetes tipo 2	(Ferri et al., 2016; Kralj et al., 2016; Negro, 2014)
Crioglobulinemia mixta. Vasculitis por crioglobulinemia (criovas). Fatiga, artralgia y púrpura por criovas	(Barrett et al., 2001; Cacoub et al., 2016)
Insuficiencia renal, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1, asociada o no a criovas.	(Canioni et al., 2016; Marcucci & Mele, 2011)
Síndrome sicca en boca u ojos.	(Cacoub et al., 2016; Ferri et al., 2016)
Enfermedades vasculares: arterioesclerosis y riesgo aumentado de enfermedades coronarias y accidentes cerebrovasculares.	(Boddi et al., 2010; Mckibben et al., 2016; Voulgaris & Sevastianos, 2016)
Linfoma no Hodgkin.	(Forghieri et al., 2012; Ferri et al., 2016)
Artralgias. Artritis no erosiva y seronegativa.	(Viganò & Colombo, 2015; Ferri et al., 2016)
Dermatopatías: porfiria cutánea, liquen plano, púrpura, escleroderma, eritema nodoso, eritema multiforme.	(de Oliveira, de Barros Silveira, Rambaldi, & Barbosa, 2012)
Anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune.	(Ferri et al., 2016)
Trastornos autoinmunes de la tiroides, hipotiroidismo y cáncer.	(Ferri et al., 2016)

80% de esas muertes (OPS, 2016). En Centroamérica y Panamá ocasionó alrededor del 84% de las muertes (Tabla 4).

En Guatemala, la mortalidad por VHC también ha ido en aumento y en 2015 el VHC ocasionó 2,263 muertes por enfermedades del hígado, que correspondieron al 84% de las muertes ocasionadas por los virus de las hepatitis (Wang et al., 2016), más del triple de las muertes producidas por el VIH (Figura 3). No hay publicaciones nacionales específicas sobre mortalidad por VHC, pero las muertes por fibrosis y cirrosis del hígado ocuparon el séptimo lugar como causa de muerte en 2012 (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2013) y el cáncer hepático fue la segunda causa de años de vida perdidos por cáncer en 2011 (Centro Nacional de Epidemiología, 2012). Se puede considerar que la hepatitis C ocasionó muchas de esas muertes, porque se estima que fue la principal causa de mortalidad por cirrosis y cáncer del hígado en el 2015 (Figura 4).

## Prevalencia

Se encuentra variación en los reportes de prevalencia mundial de personas que se han infectado con el VHC (tienen anticuerpos anti-VHC, independientemente si se han curado o aún tienen la infección), siendo el más frecuente 3% (Basnayake & Easterbrook, 2016; Gower et al., 2014) y que va de un rango de 1.3% en las Américas a 2.9% en África (Petruzzello et al., 2016). Se estima que en el 2015 en el mundo había alrededor de 180 millones de adultos con anticuerpos contra el VHC (Petruzzello et al., 2016) y se calcula que del 2005 al 2015 aumentó 18%, de 120 millones en el 2005 a 142 millones en el 2015 (Vos et al., 2016).

En el 2015, la prevalencia mundial de infección crónica por VHC (personas con viremia, detectada por presencia de RNA viral en sangre) fue de 71.1 (62.5-79.4) millones de personas, que corresponde al 1% de la población (Blach et al., 2017; WHO, 2017). En las

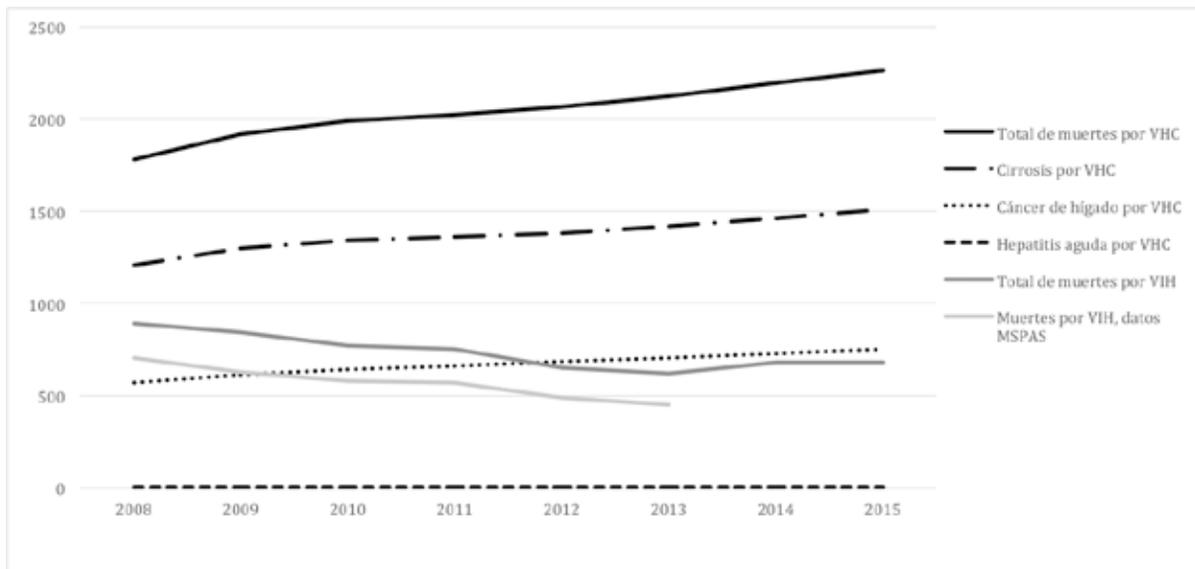
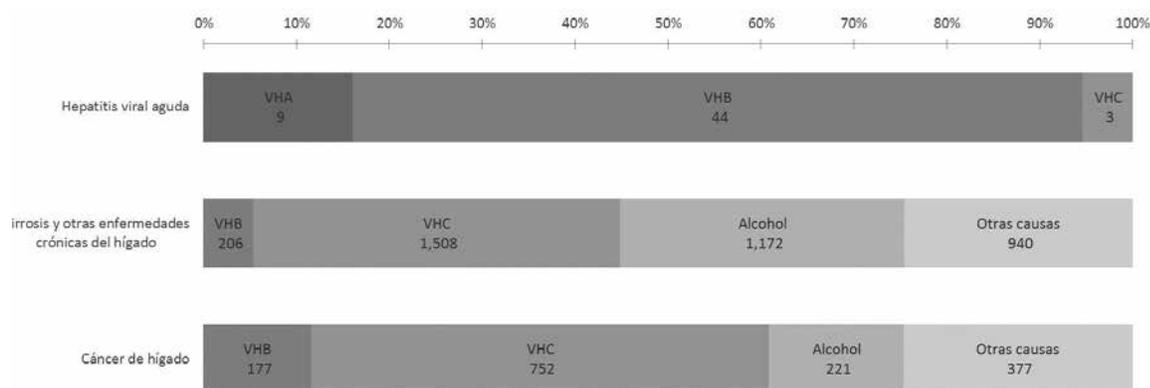


Figura 3. Comparación de la tendencia de la mortalidad por Hepatitis C y por VIH en Guatemala, período 2008-2015. Fuentes: *Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015)*, (2016). Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2016. <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-cancer-incidence-mortality-years-life-lost-years>. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), (2016). Estadísticas del VIH. Guatemala. Accesado 10 de noviembre 2016. Se encuentra en: <http://epidemiologia.mspas.gov.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situacionales/Estadisticas%20VIH%20a%20octubre%202016%20JG.pdf>

Tabla 4  
Muertes causadas por los virus de la hepatitis A, B y C en Centroamérica y Panamá, año 2015

País	Total		VHA		VHB		VHC	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Guatemala	2,699	48.00	9	0.33	427	15.82	2,263	83.85
El Salvador	743	13.00	0	0.00	103	13.86	640	86.14
Honduras	757	13.00	1	0.13	121	15.98	635	83.88
Nicaragua	747	13.00	4	0.54	107	14.32	636	85.14
Costa Rica	486	9.00	2	0.41	78	16.05	406	83.54
Panamá	244	4.00	1	0.41	39	16%	204	83.61
Total	5,676	100.00	17	0.30	875	15.42	4,784	84.28

VHA=Virus de la Hepatitis A; VHB=Virus de la Hepatitis B; VHC=Virus de la hepatitis C. Fuente: Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1



*Figura 4.* Causas de mortalidad por enfermedades hepáticas en Guatemala, año 2015. VHA = Virus de la hepatitis A; VHB = Virus de la hepatitis B; VHC = Virus de la hepatitis C; VHE = Virus de la Hepatitis E. Fuente: Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.

Américas, en el 2016 había 7.2 millones de personas con anticuerpos y ARN del VHC en sangre, de las cuales 4.1 millones (2.8-4.6 millones) están en América Latina y el Caribe (OPS, 2016).

En Guatemala, de acuerdo a estimaciones de Vos y colaboradores (2016), en el 2015 el VHC fue la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer del hígado (Figura 5), con una prevalencia estimada de 375,600 (329,600 a 422,400) personas con anti-VHC; más de 14 veces la estimada para VIH en el mismo reporte (26,600 casos); y considerando que 75% de estas personas son virémicas (Gower et al., 2014) había 281,700 personas viviendo con hepatitis C, cifra cinco veces superior a las 55,000 personas viviendo con VIH que reportó el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA [Onusida], (2016) para el mismo año.

La prevalencia mundial no es uniforme varía de país a país y dentro de un mismo país, y se presenta con picos según grupos de edad (efecto cohorte de nacimiento). Por ejemplo, en Canadá más del 70% de infectados nació entre 1944-1978, mientras que en Estados Unidos el 75% nació entre 1945-1965 (Myers et al., 2014) que corresponde a la generación conocida como *baby boomers*. La cohorte más anciana, nacidos entre 1925-1945, se encuentra en Japón y la más joven, nacidos entre 1970-1990, en Irán (Alfaleh et al., 2015; Gane et al., 2015; Wedemeyer et al., 2014). En América Central, en el período 1990-2005 el pico de prevalencia

se presentó en los nacidos entre 1941-1950 (Mohd, Groeger, Flaxman, & Wiersma, 2013).

En cuanto al efecto cohorte de nacimiento, en Guatemala no hay estimaciones poblacionales pero, según datos del estudio transversal realizado por Vélez-Möller (2005) en pacientes de un hospital de tercer nivel, 81% de pacientes con hepatitis C tenía edades que indican que nacieron entre 1945-1964, cohorte similar a la reportada en Estados Unidos para su población general (Martin, Norcott, Khalid, & O'Connell, 2015) pero más joven que la estimada por Mohd y colaboradores (2013) para el mismo año en la subregión.

## Incidencia

La información sobre incidencia de hepatitis C ha sido escasa, en parte debido a que la mayoría de casos agudos pasan desapercibidos por ser asintomáticos y porque muchas de las personas con alto riesgo no tienen acceso a diagnóstico (Hajarizadeh et al., 2013), pero se estima que en los últimos 10 años la incidencia mundial de hepatitis C aumentó 17%, de 4.6 millones de casos nuevos en el 2005 a 5.4 millones en el 2015 (Vos et al., 2016). Más recientemente, la OMS estimó que la incidencia en el 2015 fue de 1.75 millones, con una tasa de 23.7 por 100 mil, y que las principales causas fueron procedimientos médicos inseguros y uso de drogas intravenosas (WHO, 2017).

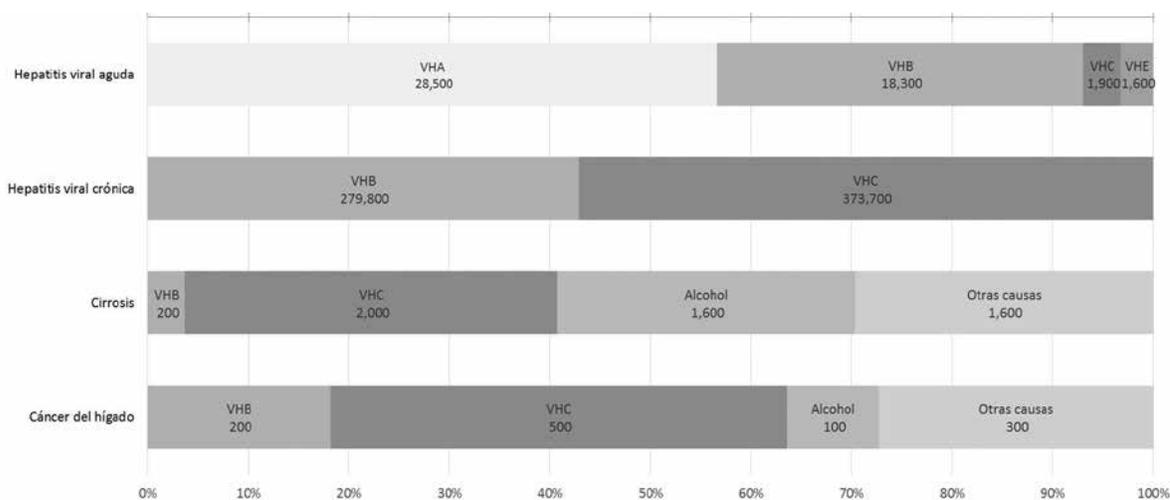


Figura 5. Morbilidad hepática en Guatemala, prevalencia según causa, año 2015. VHA = Virus de la hepatitis A; VHB = Virus de la hepatitis B; VHC = Virus de la hepatitis C; VHE = Virus de la Hepatitis E. Fuente: Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... Wand, J. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

En Guatemala, al momento de escribir esta revisión no se contaba con información local publicada por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), pero Vos y colaboradores (2016) estiman que en el 2015 hubo entre 1,700 a 2,100 casos nuevos, que representan un incremento del 16.7% comparados con los estimados para el 2005.

### Costos

La hepatitis C es una enfermedad que tiene costos económicos y humanos para la sociedad, principalmente para el paciente y para los sistemas de salud. En los pacientes, además, afecta no solo su salud por enfermedades hepáticas y extrahepáticas, sino también su calidad de vida.

**Carga económica.** La hepatitis C requiere desembolsos para diagnóstico de la infección, compra de antivirales, atención médica y exámenes complementarios para diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la enfermedad hepática, también para atención de las enfermedades extrahepáticas asociadas al VHC y para trasplante hepático en los casos de enfermedad terminal del hígado por cirrosis o por cáncer hepático.

Los costos de los reactivos para diagnóstico de la infección por VHC varían entre US\$ 60.50 a 202.00;

que corresponden a US\$ 0.50 a 2.00 para la detección de anticuerpos en suero o en sangre completa, y US\$ 60 a 200 para la detección cuantitativa de ARN viral (WHO, 2017). En Guatemala estos costos son similares, pero para las personas que utilizan los servicios de laboratorios privados son más elevados, en mayo 2017 estos variaban entre US\$ 138 a 250 (al cambio de Q.7.33 por US\$).

Después del diagnóstico de la infección, y previo al tratamiento, se debe realizar exámenes para establecer el genotipo del VHC y el grado de daño hepático, porque la elección de fármacos, cuando no se tiene acceso a uno pangenotípico, depende del genotipo, y la duración del tratamiento es mayor en los casos con cirrosis. En Guatemala, en mayo 2017 el costo para genotipificación en un laboratorio privado era de US\$ 130 y en otro de US\$ 758. Para diagnóstico de cirrosis, en los casos en que no se puede determinar clínicamente, el costo de la biopsia de hígado estaba entre US\$ 1,091 y 1,637, mientras que el Fibroscan® era de US\$ 341.

Los precios de los antivirales para eliminar la infección varían ampliamente según el país, y si lo compra es el sector público, el privado o directamente el paciente. Por ejemplo, en una encuesta realizada por Médicos sin Fronteras en 2015 (Andrieux-Meyer, Cohn, Affonso, & Hamid, 2015), el tratamiento de tres meses con ledipasvir/sofosbuvir, para pacientes con

genotipo 1 sin cirrosis, costaba US\$ 74,670 en Alemania, US\$ 37,812 en Estados Unidos y US\$ 22,000 en Malasia, mientras que en Egipto y Mongolia costaba US\$ 1,200. Este último precio, es el mismo que para el sector público de Guatemala y otros países en desarrollo actualmente ofrecen el Fondo Estratégico de OPS (OPS, 2017) y el fabricante del fármaco de marca (Gilead, 2016).

En otro estudio se analizan los precios en varios países y se demuestra su disparidad y lo inasequibles que pueden ser en algunos, donde el tratamiento puede costar hasta 1 o 2 años de salario (Iyengar et al., 2016). Situación similar a un caso en Guatemala, donde el mismo tratamiento pero con fármaco genérico, en abril 2017 una institución gubernamental lo compró a Q. 84,000 (Guatecompras, 2017) que al cambio oficial equivalían a US\$ 11,475, y corresponden a 2.5 años de salario mínimo (Banco de Guatemala, 2017; Ministerio de Trabajo y Previsión Social, 2017). De los datos anteriores se puede calcular que en Guatemala, para una institución gubernamental, el costo del diagnóstico de laboratorio y antivirales para tratar a una persona con infección por VHC, sin cirrosis ni complicaciones hepáticas o extrahepáticas, fue de alrededor de US\$ 13,000 sin tomar en cuenta los correspondientes a atención médica y costos indirectos.

Los costos de la enfermedad hepática pueden ser más altos que los del tratamiento con antivirales, y el factor que más los incrementa es el estado de la enfermedad. El monto difiere si la enfermedad es temprana, si hay cirrosis y si esta se descompensa, si hay hepatocarcinoma o si se realiza trasplante; y es más alto a medida que más avanzadas están la enfermedad y la edad del paciente, como lo demuestran cálculos realizados en Australia (Sievert et al., 2014), Irán (Zare, Fattahi, Sepehrimanesh, & Safarpour, 2016), Canadá (Myers et al., 2014), Estados Unidos (McAdam-Marx et al., 2011; Younossi, 2016a), Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España (Vietri, Prajapati, & El Khoury, 2013).

### Calidad de vida del paciente con hepatitis C

La hepatitis C comúnmente afecta la calidad de vida y bienestar del paciente, especialmente su funcionamiento físico, salud mental y productividad (Younossi et al., 2016b).

Hay fuerte evidencia que los pacientes con hepatitis C tienen más baja calidad de vida que la población general, la cual empeora de acuerdo a la severidad de la enfermedad hepática, y también que la salud mental

de estos está más afectada que en los pacientes con otras enfermedades del hígado (Younossi et al., 2014).

En una encuesta realizada en 2010 en cinco países de Europa, se encontró calidad de vida disminuida en los dominios físico y mental, además de dificultades para trabajar, en el 30% de pacientes con hepatitis C (Vietri et al., 2013). En 2011, en una encuesta similar en Brasil se encontró afectado el dominio de salud mental pero muy poco el físico (El Khoury, Vietri, & Prajapati, 2014). En Guatemala, unos años antes, Sandoval (2003) encontró más afectado el dominio físico que el mental, similar a lo encontrado varios años después por Vietri y colaboradores (2013).

Algunos autores consideran que la baja calidad de vida, en parte tiene origen psicosocial debido al estigma de la enfermedad, altas tasas de fatiga, ansiedad y depresión (Isaacs, Abdelaziz, Keller, Tibble, & Haq, 2013) que son frecuentes en estos pacientes.

Alrededor del 50% de pacientes con hepatitis C presenta fatiga que se manifiesta como agotamiento mental y físico (Adinolfi et al., 2015; Barrett et al., 2001) y no está relacionada al grado de lesión hepática (Goh, Coughlan, Quinn, O'Keane, & Crowe, 1999). En Guatemala se reportó fatiga en el 71% de pacientes con hepatitis C crónica activa (Vélez-Möller, 2005). La ansiedad y la depresión se han encontrado entre el 41 y 27% de pacientes respectivamente (Stewart et al., 2012). En Guatemala se encontró depresión en el 35% de pacientes de dos estudios (Sandoval, 2003; Vélez-Möller, 2005).

### Tratamiento de la infección por VHC

El propósito del tratamiento es eliminar la infección para evitar las complicaciones de la hepatitis C crónica. La infección por VHC se elimina evitando que el virus entre a la célula y se multiplique. El sistema inmune lo hace naturalmente por medio de anticuerpos neutralizantes, producción de interferones y eliminación de las células infectadas, desafortunadamente en la mayoría de casos esa respuesta falla y no puede eliminar la infección, por lo que se tiene que recurrir a medicamentos que eviten la multiplicación del virus ya sea de forma directa o indirecta.

### Antivirales de acción directa (AAD)

Son fármacos que actúan inhibiendo la función de las proteínas codificadas por el VHC. Actualmen-

te están aprobados varios AAD para el tratamiento de la hepatitis C, que tienen diferentes mecanismos de acción contra la replicación viral: (1) Inhibidores de las proteasas virales NS3/4A: simeprevir, paritaprevir, asunaprevir, grazoprevir y vaniprevir; (2) inhibidores de la formación del complejo de replicación NS5A: daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir y velpatasvir; y, (3) inhibidores de la polimerasa del ARN viral NS5B: sofosbuvir y dasabuvir (Götte & Feld, 2016; Pawlotsky, 2016). Se espera que en el 2017 se aprueben cinco nuevos fármacos, dos inhibidores de las proteasas, uno del complejo NS5A y dos del NS5B, que proporcionarán cuatro nuevas opciones de tratamiento (en combinación de dos o tres fármacos) que prometen ser efectivas contra todos los genotipos (Kaardashian & Pockros, 2017).

Dependiendo del genotipo del VHC y del grado de enfermedad hepática, los AAD ya aprobados se utilizan en combinación de dos o más fármacos que se administran vía oral, y la mayoría se toman una vez al día durante 12 o 24 semanas, y en algunos casos se combinan con la ya utilizada ribavirina (Tabla 5). En algunos casos se puede acortar el tratamiento a 8 semanas (WHO, 2017).

Existe consenso respecto a que todos los pacientes con hepatitis C deben ser tratados con los AAD, aunque no tengan fibrosis o que la tengan en fase inicial, y se recomienda que el tratamiento se inicie sin demora en pacientes con fibrosis avanzada (Metavir  $\geq$ F2) o con cirrosis (Metavir F4), para así disminuir el riesgo elevado de descompensación hepática y hepatocarci-

Tabla 5  
Esquema terapéutico recomendado en el año 2016 para tratar la infección por VHC

Genotipo	Opción 1	Opción 2	Opción 3
Genotipo 1	Sofosbuvir/ledipasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas	Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas
Genotipo 2	Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas	Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas	
Genotipo 3	Sofosbuvir/velpatasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas	Sofosbuvir + daclatasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas	
Genotipo 4	Sofosbuvir/ledipasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas	Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (± ribavirina) 12 semanas
Genotipos 5 y 6	Sofosbuvir/ledipasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas	Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas	Sofosbuvir + daclatasvir (± ribavirina) 12 o 24 semanas

*Nota.* El signo / entre dos fármacos indica que son combinados a dosis fijas en un solo comprimido. La adición de ribavirina y la duración del tratamiento dependen de la presencia de cirrosis y otros factores que se explican en las referencias citadas. Excepto el dasabuvir y la ribavirina los medicamentos se toman una vez al día. Para el genotipo 1 hay otras dos opciones de tratamiento y para el genotipo 4 otras tres. Fuente: European Association for the Study of the Liver [EASL], (2016). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, 63(1), 199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001

noma en estos pacientes (American Association for the Study of Liver Diseases & Infectious Diseases Society of America [AASLD & IDSA], 2016; Asahina et al., 2016; Chung et al., 2015; EASL, 2016; Thompson, 2016; Yee, 2016).

Aunque no existen contraindicaciones absolutas para uso de los AAD, no están indicados en embarazadas ni en mujeres lactando; no todos se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia renal o con cirrosis descompensada; algunos tienen interacción con anti-retrovirales, con otros medicamentos de uso médico o con drogas recreacionales; y en pacientes coinfectados con hepatitis B activa se pueden utilizar únicamente si también reciben tratamiento supresor para el VHB (AASLD & IDSA, 2016; EASL, 2016).

La efectividad de los AAD para erradicar la infección se establece por la respuesta viral sostenida (RVS), que se define como la no detección de ARN viral sérico a las 12 semanas (SVR12) o a las 24 (SVR24) de finalizado el tratamiento (EASL, 2016). La RVS se considera sinónimo de curación virológica (AASLD & IDSA, 2016).

La RVS, independientemente del tipo de fármacos con la que se obtenga, tiene muchos efectos beneficiosos para el paciente y la sociedad: mejora la calidad de vida, elimina la infectividad (y por ende la transmisión), puede revertir la fibrosis y en algunos casos la cirrosis, y reduce los riesgos de fallo hepático, hepatocarcinoma y de mortalidad por enfermedades hepáticas, extrahepáticas y todas las otras causas (Thompson, 2016; van der Meer & Berenguer, 2016).

Alrededor del 95% de las personas sin cirrosis tienen RVS al tratamiento con los nuevos AAD y disminuyen su riesgo de complicaciones por enfermedades graves del hígado y de mortalidad, pero el riesgo de hepatocarcinoma no se elimina por completo, sobre todo en personas con cirrosis o con fibrosis avanzada. Existen reportes que los pacientes, tanto con cirrosis como sin cirrosis, que han tenido RVS al tratamiento con IFN o con AAD, continúan a riesgo de presentar mayor mortalidad que la población general (Innes et al., 2017), algunos pacientes siguen a riesgo de presentar inflamación y daño hepático, aún años después de haberse curado (Welsch et al., 2017) y, aunque en menor proporción que los que nunca han sido tratados, continúan con alto riesgo de desarrollar cirrosis y cáncer de hígado, y que el riesgo se relaciona principalmente con esteatosis, preexistencia de fibrosis avanzada (F2 o mayor) antes del tratamiento, o con ingesta habitual de alcohol o drogas (Huang et al., 2017; Innes et al., 2017; Kobayashi et al., 2017; Welsch et al., 2017).

Actualmente hay preocupación y controversia por apareamiento de hepatocarcinoma después de RVS, en unos estudios en proporciones similares a las de las personas no tratadas (Cheung et al., 2016; Pol, 2016) y en otros con mayor frecuencia (Cardoso et al., 2016; Conti et al., 2016; Kozbial et al., 2016; Reig et al., 2016) pero aún no se ha dilucidado si es por efecto de los AAD o por la respuesta natural del individuo. Debe recordarse que se ha reportado apareamiento de CHC en personas que han tenido RVS al interferón (Kudo, 2016; Matsuo et al., 2012) aunque con menor incidencia.

Es una realidad que todas las personas con hepatitis C crónica están a riesgo de CHC, y que si además tienen cirrosis son de alto riesgo. Por lo que, aunque hayan tenido RVS al tratamiento con interferón o con AAD, se les debe dar seguimiento y monitoreo de CHC. El monitoreo de CHC debe realizarse antes, durante y después del tratamiento (Conti et al., 2016). En la Figura 2 se presentan recomendaciones a seguir antes, durante y después del tratamiento.

A pesar de la eficacia de los AAD, aún existen problemas clínicos a resolver en la hepatitis C: aunque se haya eliminado la infección y la SVR disminuya la mortalidad por hepatitis C, algunos pacientes aún siguen a riesgo de complicaciones de la enfermedad hepática aunque no tengan cirrosis, y los pacientes con cirrosis siguen a riesgo de desarrollar cáncer del hígado (Conti et al., 2016; Serfaty, 2016); no todos los pacientes responden al tratamiento (especialmente los que tienen cirrosis o fibrosis avanzada y los que no respondieron al peginterferón); y pueden emerger virus resistentes, especialmente a los inhibidores de NS5B, que complican el retratamiento con los mismos tipos de antivirales (Pawlotsky, 2016), por lo que continúa la investigación y desarrollo de otros AAD (McCauley & Rudd, 2016).

## Opciones de tratamiento en investigación

Se han investigado compuestos que afectan diferentes etapas de la replicación del VHC, unos actúan sobre el virus y sus componentes y otros, dirigidos al hospedero (HTAs), actúan sobre receptores, enzimas y cofactores celulares (Zeisel et al., 2015).

Varios compuestos inhiben la entrada del VHC a la célula, (Qian, Zhu, Zhao, & Qi, 2016), por ejemplo la lactoferrina que inhibe al VHC (El-Fakharany, Sánchez, Al-Mehdar, & Redwan, 2013) y el ITX5061 que es inhibidor del receptor celular SR-B1 (Sulkowski et al., 2014).

Otros pueden afectar la replicación viral, como los inhibidores o antagonistas de la ciclofilina A (CypA), entre ellos las ciclosporinas y el alisporivir (Yang et al., 2015a) y los basados en tecnología de ácidos nucleicos, como ribozimas, aptámeros, ARNs pequeños de interferencia (siARNs) y oligonucleótidos antisentido (Lee, Kim, & Lee, 2013).

Se han identificado productos naturales que inhiben la replicación del VHC in vitro, como la cafeína (Batista, Carneiro, Braga, & Rahal, 2015); compuestos producidos por bacterias de los géneros *Bacillus* y *Streptomyces*; extractos de plantas como *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, *Peperomia blanda* (Jacq.) Kunth; y polifenoles como silimarina, naringenina, quercetina, honokiol, fenol D y corilagina (Bastos et al., 2016; Jardim et al., 2015; Rojas et al., 2016).

También se está incursionando en nuevos usos de medicamentos ya conocidos, como el clorhidrato de ciclizina (clorciclizina), un antihistamínico que in vitro y en modelos animales ha demostrado inhibir el último paso de la entrada del VHC a la célula (He et al., 2015) y la cloroquina, que inhibe la fusión del endosoma y la liberación del ARN viral y ha probado disminuir transitoriamente la carga viral en humanos (Mizui et al., 2010; Peymani et al., 2016).

A pesar de las opciones de tratamiento existentes, en el mundo menos del 1% de las personas diagnosticadas ha recibido tratamiento (WHO, 2016b) y en América Latina lo ha recibido el 5% (OPS, 2016).

Una de las barreras para el acceso al tratamiento ha sido los costos del medicamento y la otra es que son pocos los países que tienen programas de tratamiento (OPS, 2016) como el caso de Guatemala donde, además, los únicos AAD con registro sanitario para su venta al público son el simeprevir y la combinación de ledipasvir/sofosbuvir, que acaba de ser aprobada a finales de junio 2017. Estas situaciones deben superarse para alcanzar la meta de que en el 2030 el 80% de infectados tratables haya recibido tratamiento (WHO, 2016b).

## Prevención de la hepatitis C

El desarrollo de vacunas contra el VHC ha sido un largo proceso, debido a las dificultades que presentan la alta tasa de variación genética del virus, sus diversos mecanismos de escape y la necesidad de inducir tanto respuesta humoral como inmune para prevenir la infección (Drummer, 2014; Fauvelle et al., 2016).

Se han desarrollado varias vacunas recombinantes, unas compuestas con las proteínas estructurales (core, E1 y E2), unas con E1 y E2 y otras con E1 o con E2, pero aún se encuentran en fase preclínica o en fase clínica I (Fauvelle et al., 2016; McCaffrey et al., 2017). Por lo que aún no está disponible una vacuna contra el VHC.

Para prevenir la infección, hay que evitar la exposición al VHC (ver transmisión y factores de riesgo), además existen medidas de prevención secundaria que ayudan a evitar o retrasar las complicaciones de la hepatitis C, tales como la abstinencia o en su defecto ingesta moderada de alcohol, abstenerse de fumar, evitar el uso de drogas ilegales y de los medicamentos innecesarios, tener cuidado con los compuestos de plantas que pueden ser tóxicas para el hígado y tener hábitos alimenticios saludables para evitar el hígado graso.

## Conclusión

La hepatitis C es una pandemia que produce elevada morbilidad y mortalidad, que van en aumento y han superado la producida por el VIH. Gonzalez y Davis, (2012) estiman que si esta situación no es controlada con esfuerzos adicionales, en el 2030 el 50% de los infectados por VHC tendrá cirrosis; y en base a datos de la OMS (WHO, 2016a, 2016b) también se puede estimar que para ese año habrán muerto 9 millones de personas a causa de enfermedades relacionadas con la hepatitis C que produce cirrosis, cáncer del hígado y manifestaciones extrahepáticas, que en conjunto disminuyen la calidad de vida de las personas y aumentan los costos de la atención.

En Guatemala, al igual que otras partes, la hepatitis C provoca más muertes que el VIH, y ocasiona más cáncer de hígado y cirrosis que el VHB y el alcohol.

A nivel general, muchas de las personas infectadas con el VHC recibieron transfusiones antes de que se iniciara el tamizaje universal a donadores, o recibieron atención sanitaria insegura. La mayor incidencia se presenta en personas que reciben atención sanitaria sin las debidas medidas de prevención de infecciones, en UDIV y también en hombres con VIH que tienen sexo con hombres. Pero aún se presentan casos nuevos por fallos en el tamizaje de sangre.

La mayoría de las personas infectadas por VHC no sabe que lo está porque no ha sido diagnosticada, y muy pocos de los diagnosticados reciben tratamiento, pese a que existen fármacos que curan más el 90% de

las infecciones y que ayudarían a prevenir no solo las enfermedades graves del hígado sino la transmisión.

Parafraseando lo expresado en el informe de la Cumbre Mundial de Hepatitis 2015 (Alcorn, 2015, p. 10) se puede afirmar que esta situación de la hepatitis C representa el legado histórico de inadecuado control de infecciones durante la atención sanitaria, falta de capacidad del sistema de salud, aumento en el uso de drogas inyectadas y falta de servicios de reducción de daños.

Para poner freno a la hepatitis C, urge que la sociedad y el sector salud se involucren y hagan esfuerzos para implementar las intervenciones recomendadas en la estrategia mundial contra las hepatitis (WHO, 2016b) que incluyen medidas de prevención como: (1) mejorar la seguridad de la sangre procurando que 100% de las unidades sean tamizadas y provengan de donadores voluntarios y no remunerados; (2) velar por la aplicación sistemática de medidas de control de infecciones durante la atención sanitaria médica y odontológica, especialmente aplicar inyecciones solo en caso necesario y con dispositivos de seguridad; (3) fortalecer los servicios de prevención y reducción de daños para los UDIV, proporcionando vacuna contra la hepatitis B y más cantidad de agujas y jeringas; y, (4) promover las prácticas sexuales seguras, principalmente en hombres que tienen sexo con hombres y en heterosexuales con múltiples parejas sexuales; además de intervenciones para controlar el uso de alcohol y drogas.

La estrategia menciona claramente que el diagnóstico precoz, la vinculación para tratamiento y atención sanitaria son fundamentales para disminuir el impacto de la hepatitis C en la mortalidad y morbilidad, y para alcanzar las metas de disminuir 65% de la mortalidad por hepatitis C, y lograr que 90% de los infectados sean diagnosticados y 80% tratados. Es necesario procurar el acceso universal a estas intervenciones, especialmente de los grupos más vulnerables como los UDIV, los hombres que tienen sexo con hombres, los coinfectados con VIH, los donadores de sangre, las poblaciones indígenas, los migrantes, los prisioneros y los trabajadores de salud.

El diagnóstico y tratamiento de los casos, disminuir la mortalidad por cirrosis y cáncer del hígado y evitar la transmisión, es una solución viable; sobre todo en países como Guatemala, donde ya existe capacidad instalada para el diagnóstico y, además, las instituciones gubernamentales, es decir el MSPAS, el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y el Instituto de Previsión Militar, pueden negociar la compra de fármacos a costos accesibles de alrededor USD\$ 1,200 por un tratamiento para 3 meses en los casos sin cirrosis,

que sería más económico que la atención a los casos de cirrosis, cáncer de hígado y manifestaciones extrahepáticas. Desafortunadamente, aún existen inequidades en el acceso a tratamiento porque esos bajos costos no son para instituciones no gubernamentales o privadas, ni para la compra directa por parte de los pacientes que no son cubiertos por el sector salud gubernamental ni por seguros privados.

Los profesionales de la salud deben estar capacitados para prevención de infecciones, detección y manejo integral de casos y descentralizar la atención. Y las instituciones deben fomentar la investigación que produzca información para la acción.

Los pacientes son los que mejor conocen lo que la hepatitis C les produce y los que mejor saben qué necesitan, por lo que la sociedad civil, los grupos de pacientes, deben estar involucrados en todos los procesos de los programas de atención, y los médicos deben aprender a referir a sus pacientes para que reciban apoyo de sus pares.

La mayoría de países de las Américas aún no tienen programas de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C (OPS, 2016) y Guatemala es uno de ellos. Es necesario no retrasar la implementación del programa nacional de atención a las hepatitis virales, para que la población se informe y reconozca sus riesgos, que pueda acceder a servicios de diagnóstico, tratamiento y atención integral, y que se eduque para evitar la transmisión y disminuir sus riesgos. “Porque el acceso universal a la prevención, diagnóstico, atención y tratamiento es un derecho humano y promover el acceso y asequibilidad a estos servicios es responsabilidad de todas las partes interesadas,” tal como se afirmó en la Declaración de Glasgow sobre las Hepatitis Virales (Alcorn, 2015, p. 8).

## Referencias

- Aaron, S., McMahon, J. M., Milano, D., Torres, L., Clatts, M., Tortu, S., ... Simm, M. (2008). Intranasal transmission of hepatitis C virus: Virological and clinical evidence. *Clinical Infectious Diseases*, 47(7), 931-934. doi:10.1086/591699
- Abdelrahim, S. S., Khiry, R. M., Esmail, M. A.-M., Ragab, M., Abdel-Hamid, M., & Abdelwahab, S. F. (2016). Occult hepatitis C virus infection among Egyptian hemodialysis patients. *Journal of Medical Virology*, 88(8), 1388-1393. doi:10.1002/jmv.24467

- Adinolfi, L. E., Nevola, R., Lus, G., Restivo, L., Guerrero, B., Romano, C., ... Marrone, A. (2015). Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World Journal of Gastroenterology*. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2269
- Al Dhahry, S. H., Daar, S., Nograles, J. C., Rajapakse, S. M., Al Toqi, F. S., & Kaminski, G. Z. (2002). Fluctuating antibody response in a cohort of hepatitis C patients. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 4(1-2), 33-8.
- Alcorn, K. (2015). Building momentum, making the case world hepatitis summit 2015 meeting report. Glasgow, Scotland: World Hepatitis Alliance, World Health Organization & The Scottish Government. Recuperado de [http://www.worldhepatitisalliance.org/sites/default/files/resources/documents/World Hepatitis Summit Report.pdf](http://www.worldhepatitisalliance.org/sites/default/files/resources/documents/World%20Hepatitis%20Summit%20Report.pdf)
- Alfaleh, F. Z., Nugrahini, N., Matičič, M., Tolmane, I., Alzaabi, M., Hajarizadeh, B., ... Blach, S. (2015). Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *Journal of Viral Hepatitis*, 22, 42-65. doi:10.1111/jvh.12474
- Alonso, M., Gutzman, A., Mazin, R., Pinzon, C. E., Reveiz, L., & Ghidinelli, M. (2015, November 23). Hepatitis C in key populations in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*, 60(7): 789-798. doi:10.1007/s00038-015-0708-5
- Alonso, S., Agudo, S., García, A., Martínez, M., Seseña, P. L., Izquierdo, M. J., ... Fernández, C. M. (2016). Seroprevalencia de hepatitis C en población con factores de riesgo del suroeste de la comunidad de Madrid. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(10), 656-662 doi:10.1016/j.gastrohep.2016.05.002
- Alter, H. J., Purcell, R. H., Shih, J. W., Melpolder, J. C., Houghton, M., Choo, Q. L., & Kuo, G. (1989). Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 321(22), 1494-1500. doi:10.1056/nejm198911303212202
- Alter, H. J., & Seeff, L. B. (2000). Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Seminars in Liver Disease*, 20(1), 17-35. doi:10.1055/s-2000-9505
- American Association for the Study of Liver Diseases & Infectious Diseases Society of America. (2016). Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Recuperado de <http://www.hcvguidelines.org>
- Andrieux-Meyer, I., Cohn, J., Affonso, E. S., & Hamid, S. S. (2015). Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Global Health*, 3(11), e676-e677. doi:10.1016/S2214-109X(15)00156-4
- Antonucci, F. P., Cento, V., Sorbo, M. C., Manuelli, M. C., Lenci, I., Sforza, D., ... Ceccherini-Silberstein, F. (2017). HCV-RNA quantification in liver bioptic samples and extrahepatic compartments, using the abbott Real Time HCV assay. *Journal of Virological Methods*, 246, 1-7. doi:10.1016/j.jviromet.2017.04.001
- Arana, M. F. (1991). Determinación de la incidencia de hepatitis no A no B en donadores de sangre del Hospital Roosevelt (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Arrieta, J. J., Rodríguez-Iñigo, E., Ortiz-Movilla, N., Bartolomé, J., Pardo, M., Manzarbeitia, F., & Aceti, A. (2001). In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. *American Journal of Pathology*, 158(1), 259-264. doi:10.1016/S0002-9440(10)63964-8
- Asahina, Y., Izumi, N., Hiromitsu, K., Kurosaki, M., Koike, K., Suzuki, F., ... Yotsuyanagi, H. (2016). JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatology Research*, 46(2), 129-165. doi:10.1111/hepr.12645
- Atas, M., Karatepe Hashas, A. S., Demircan, S., Sariguzel, F. M., Baskan, B., Yuvaci, I., ... Zararsiz, G. (2016). The investigation of HCV RNA in tear fluid and aqueous humor in patients with anti-HCV antibody positive who underwent cataract surgery. *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(3), 297-301. doi:10.3109/09273948.2014.985386
- Augustin, S., & Guardia, J. (2012). Infecciones sistémicas que pueden afectar al hígado: Virus,

- bacterias, hongos y parásitos (incluyendo abscesos hepáticos). En M. A. Montoro & J. C. García (Eds.), *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica* (2ª ed., pp. 837-851). Madrid: Jarpyo Editores.
- Bagaglio, S., Cinque, P., Racca, S., Pedale, R., Grasso, M. A., Lazzarin, A., & Morsica, G. (2005). Hepatitis C virus populations in the plasma, peripheral blood mononuclear cells and cerebrospinal fluid of HIV/hepatitis C virus-co-infected patients. *AIDS*, *19*(Suppl 3), S151-S165. doi:10.1097/01.AIDS.0000192085.87302.39
- Banco de Guatemala. (2017). Tipo de cambio. Recuperado de <http://www.banguat.gob.gt/cambio/>
- Barrett, S., Goh, J., Coughlan, B., Ryan, E., Stewart, S., Cockram, A., ... Crowe, J. (2001). The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: Spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut*, *49*(3), 423-430. doi:10.1136/gut.49.3.423
- Basnayake, S. K., & Easterbrook, P. J. (2016). Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature. *Journal of Viral Hepatitis*, *23*(7), 545-559. doi:10.1111/jvh.12519
- Bastos, J. C., Padilla, M. A., Caserta, L. C., Miotto, N., Vignani, A. G., & Arns, C. W. (2016). Hepatitis C virus: Promising discoveries and new treatments. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(28), 6393-6401. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6393
- Batista, M. N., Carneiro, B. M., Braga, A. C. S., & Rahal, P. (2015). Caffeine inhibits hepatitis C virus replication in vitro. *Archives of Virology*, *160*(2), 399-407. doi:10.1007/s00705-014-2302-1
- Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, *24*(2), 289-293. doi:10.1002/hep.510240201
- Bejarano, G., Vergara, M., Dalmau, B., Puig, J., Bella, M. R., Suárez, D., & Calvet, X. (2009). Prospective evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C infection using the Sabadell NIHCED (Non-invasive hepatitis-C-related cirrhosis early detection) index. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *101*(5), 325-335.
- Beltrami, E. M., Kozak, A., Williams, I. T., Saekhou, A. M., Kalish, M. L., Nainan, O. V., ... Cardo, D. M. (2003). Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *American Journal of Infection Control*, *31*(3), 168-175. doi:10.1067/mic.2003.27
- Benova, L., Mohamoud, Y. A., Calvert, C., & Abu-Raddad, L. J. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, *59*(6), 765-773. doi:10.1093/cid/ciu447
- Blach, S., Zeuzem, S., Manns, M., Altraif, I., Duberg, A.-S., Muljono, D. H., ... Polaris Observatory HCV Collaborators, T. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *2*(3), 161-176. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- Boddi, M., Abbate, R., Chellini, B., Giusti, B., Giannini, C., Pratesi, G., ... Zignego, A. L. (2010). Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*, *47*(1), 72-75. doi: 10.1016/j.jcv.2009.10.005
- Bosch, X. (1998). Hepatitis C outbreak astounds Spain. *Lancet*, *351*(9113), 1415. doi:10.1016/S0140-6736(05)79466-6
- Bradshaw, D., Lamoury, F., Catlett, B., Applegate, T. L., McAllister, J., Dore, G. J., ... Danta, M. (2015). A comparison of seminal hepatitis C virus (HCV) RNA levels during recent and chronic HCV infection in HIV-infected and HIV-uninfected individuals. *Journal of Infectious Diseases*, *211*(5), 736-743. doi:10.1093/infdis/jiu550
- Bruguera, M., Saiz, J.-C., Franco, S., Giménez-Barcons, M., Sánchez-Tapias, J. M., Fabregas, S., ... Salleras, L. (2002). Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *Journal of Clinical Microbiology*, *40*(11), 4363-4366. doi: 10.1128/JCM.40.11.4363-4366.200
- Bruix, J., Calvet, X., Costa, J., Ventura, M., Bruguera, M., Castillo, R., ... Rodes, J. (1989). Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, *334*(8670), 1004-1006. doi:10.1016/S0140-6736(89)91015-5

- Bulteel, N., Partha, P., Forrest, E., Stanley, A. J., Innes, H., Mills, P. R., ... Barclay, S. T. (2016). Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 65(2), 266-272. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.030
- Cacoub, P., Comarmond, C., Domont, F., Savey, L., Desbois, A. C., & Saadoun, D. (2016a). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3(1), 3-14. doi:10.1177/2049936115585942
- Cadieux, G., Campbell, J., & Dendukuri, N. (2016). Systematic review of the accuracy of antibody tests used to screen asymptomatic adults for hepatitis C infection. *CMAJ Open*, 4(4), E737-E745. doi:10.9778/cmajo.20160084
- Caldeira, P. C., Oliverira, K. R., Silva, T. A., Camargo, S. de M., Teixeira, R., & Viera, M. A. (2013). Correlation between salivary anti-VHC antibodies and HCV RNA in saliva and salivary glands of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(3), 222-228. doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01201.x
- Canoni, D., Michot, J.-M., Rabiega, P., Molina, T. J., Charlotte, F., Lazure, T., ... National ANRS HC13 LymphoC study. (2016). In situ hepatitis C NS3 protein detection is associated with high grade features in hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *PloS One*, 11(6), e0156384. doi: 10.1371/journal.pone.0156384
- Cardoso, H., Vale, A. M., Rodrigues, S., Gonçalves, R., Albuquerque, A., Pereira, P., ... Macedo, G. (2016). High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.027
- Carney, K., Dhalla, S., Aytaman, A., Tenner, C. T., & Francois, F. (2013). Association of tattooing and hepatitis C virus infection: A multicenter case-control study. *Hepatology*, 57(6), 2117-2123. doi:10.1002/hep.26245
- Cavalheiro, N. de P., De La Rosa, A., Elagin, S., Tengan, F. M., De Araújo, E. S. A., & Barone, A. A. (2009). Hepatitis C: Sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(3), 239-244. doi:10.1590/S0037-86822009000300001
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016a). CDC urging dialysis providers and facilities to assess and improve infection control practices to stop hepatitis C virus transmission in patients undergoing hemodialysis. (2016). *American Journal of Transplantation*, 16(5), 1633-1634. doi. 10.1111/ajt.13811
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016b). Healthcare-associated hepatitis B and C outbreaks reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 2008-2015. Recuperado de <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/HealthcareHepOutbreakTable.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016c). Hepatitis C FAQs for health Professionals. Atlanta, Georgia: Autor. Recuperado de <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#b4>
- Centro Nacional de Epidemiologia. (2012). *Mortalidad*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala. Recuperado de <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/UE%20Vitales/Mortalidad%201999-2012.pdf>
- Chan, D. P., Sun, H.-Y., Wong, H. T. , Lee, S.-S., & Hung, C.-C. (2016). Sexually acquired hepatitis C virus infection: A review. *International Journal of Infectious Diseases*, 49(August), 47-58. doi:10.1016/j.ijid.2016.05.030
- Cheung, M. C. , Walker, A. J., Hudson, B. E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D. J., ... Irving, W. L. (2016). Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 65(4), 741-747. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.019>
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244(4902), 359-362. doi:10.1126/science.2523562
- Chung, R. T., Davis, G. L., Jensen, D. M., Masur, H., Saag, M. S., Thomas, D. L., ... Wyles, D. L. (2015). Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and

- treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, 62(3), 932-954. doi:10.1002/hep.27950
- Ciesek, S., Friesland, M., Steinmann, J., Becker, B., Wedemeyer, H., Manns, M. P., ... Steinmann, E. (2010). How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *Journal of Infectious Diseases*, 201(12), 1859-66. doi:10.1086/652803
- Conti, F., Buonfiglioli, F., Scuteri, A., Crespi, C., Bolondi, L., Caraceni, P., ... Brillanti, S. (2016). Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*, 65(4), 727-733. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.015
- Cortés, L., & Montoro, M. A. (2012). Datos de laboratorio: Pruebas hepáticas alteradas. En M. A. Montoro & J. C. García (Eds.), *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica* (2ª ed. p. 1049). Madrid: Jarpyo Editores.
- Cox, B. A. L. (2015). Global control of hepatitis C virus. *Science*, 349(6250), 790-791.
- Cruz, J. R., & Pérez-Rosales, M. D. (2003). Availability, safety, and quality of blood for transfusion in the Americas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 13(2), 103-110.
- Cusumano, A. M., Poratto, F., del Pino, N., Fernandez, J. L., & Vilches, A. (2005). Identification of hepatitis C virus RNA in peritoneal dialysis fluid of patients with viremia. *Peritoneal Dialysis International*, 25(5), 478-482.
- da Silva, N. M., Germano, F. N., Mendoza-Sassi, R. A., Seuánez, H. N., Soares, M. A., & de Martinez, A. M. (2013). Evidence of association between hepatitis C virus genotype 2b and nosocomial transmissions in hemodialysis centers from southern Brazil. *Virology Journal*, 10, 167. doi:10.1186/1743-422X-10-167
- Dane, D. S., Cameron, C. H., & Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 295(7649), 695-698. doi:10.1016/S0140-6736(70)90926-8
- Degos, F., Christidis, C., Ganne-Carrie, N., Farmachidi, J. P., Degott, C., Guettier, C., ... Chevret, S. (2000). Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*, 47(1), 131-136. doi:10.1136/GUT.47.1.131
- Delamare, C., Carbonne, B., Berkane, N., Petit, J. C., Uzan, S., & Grangé, J.-D. (1999). Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: A prospective study. *Journal of Hepatology*, 31(3), 416-420.
- Dencs, Á., Hettmann, A., Martyin, T., Jekkel, C., Bányai, T., & Takács, M. (2011). Phylogenetic investigation of nosocomial transmission of hepatitis C virus in an oncology ward. *Journal of Medical Virology*, 83(3), 428-436. doi: 10.1002/jmv.21983
- de Oliveira, F. L., de Barros Silveira, L. K. C., Rambaldi, M. L. C., & Barbosa, F. C. (2012). Localized scleroderma associated with chronic hepatitis C. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2012, 743896. doi: 10.1155/2012/743896
- Devaux, A., Soula, V., Sifer, C., Branger, M., Naouri, M., Porcher, R., ... Feldmann, G. (2003). Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV+ women, and viral risk during IVF procedures. *Human Reproduction*, 18(11), 2342-2349. doi:10.1093/humrep/deg431
- Dodge, J. L., & Terrault, N. A. (2014). Sexual transmission of hepatitis C: A rare event among heterosexual couples. *Journal of Coagulation Disorders*, 4(1), 38-39.
- Doerrbecker, J., Friesland, M., Ciesek, S., Erichsen, T. J., Mateu-Gelabert, P., Steinmann, J., ... Steinmann, E. (2011). Inactivation and survival of hepatitis C virus on inanimate surfaces. *Journal of Infectious Diseases*, 204(12), 1830-1838. doi:10.1093/infdis/jir535
- Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., Parrinello, G., Boffetta, P., Albertini, A., ... Nardi, G. (2002). Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American Journal of Epidemiology*, 155(4), 323-331. doi:10.1093/AJE/155.4.323
- Drummer, H. E. (2014). Challenges to the development of vaccines to hepatitis C virus that elicit neutralizing antibodies. *Frontiers in Microbiology*, 5, 329. doi:10.3389/fmicb.2014.00329

- Dubuisson, J., & Cosset, F.-L. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An update. *Journal of Hepatology*, *61*(1), S3-S13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031
- Easterbrook, P. J. (2016). Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *Journal of Hepatology*, *65*(1), S46-S66. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.002
- El-Fakharany, E. M., Sánchez, L., Al-Mehdar, H. A., & Redwan, E. M. (2013). Effectiveness of human, camel, bovine and sheep lactoferrin on the hepatitis C virus cellular infectivity: Comparison study. *Virology Journal*, *10*, 199. doi:10.1186/1743-422X-10-199
- El Khoury, A. C., Vietri, J., & Prajapati, G. (2014). Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *35*(3), 200-206.
- Egro, F. M., Nwaiwu, C. A., Smith, S., Harper, J. D., & Spiess, A. M. (2017). Seroconversion rates among health care workers exposed to hepatitis C virus-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *American Journal of Infection Control*, *45*(9), 1001-1005. doi:10.1016/j.ajic.2017.03.011
- Esteban, J. I., Gomez, J., Martelli, M., Gabot, B., Quer, J., Camps, J., ... Guardia, J. (1996). Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *New England Journal of Medicine*, *334*(9), 555-560.
- Esteban, J. I., Viladomiu, L., Gonzalez, A., Roget, M., Genescà, J., Esteban, R., ... Kuo, G. (1989). Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*, *334*(8658), 294-297. doi:10.1016/S0140-6736(89)90485-6
- European Association for the Study of the Liver. (2016). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, *63*(1), 199-236. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
- Fabrizi, F., & Martin, P. (2010). Health care-associated transmission of hepatitis B and C viruses in hemodialysis units. *Clinics in Liver Disease*, *14*(1), 49-60. doi:10.1016/j.cld.2009.11.011
- Falade-Nwulia, O., Mehta, S. H., Lasola, J., Latkin, C., Niculescu, A., O'Connor, C., ... Thomas, D. L. (2016). Public health clinic-based hepatitis C testing and linkage to care in Baltimore. *Journal of Viral Hepatitis*, *23*(5), 366-374. doi:10.1111/jvh.12507
- Farshadpour, F., Taherkhani, R., Tajbakhsh, S., Gholizadeh, M., Hajiani, G., Sharifi, N., ... Nejadbolkehry, A. (2016). Prevalence and trends of transfusion-transmissible viral infections among blood donors in south of Iran: An eleven-year retrospective study. *PloS One*, *11*(6), e0157615. doi:10.1371/journal.pone.0157615
- Faustini, A., Capobianchi, M. R., Martinelli, M., Abbate, I., Cappiello, G., & Perucci, C. A. (2005). A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *26*(9), 762-767. doi:10.1086/502614
- Fauvelle, C., Felmlee, D. J., Crouchet, E., Lee, J., Heydmann, L., Lefèvre, M., ... Baumert, T. F. (2016). Apolipoprotein E mediates evasion from Hepatitis C virus neutralizing antibodies. *Gastroenterology*, *150*, 206-217. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.014
- Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z., & Purcell, R. H. (1973). Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, *182*(4116), 1026-1028. doi:10.1126/science.182.4116.1026
- Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z., Purcell, R. H., Alter, H. J., & Holland, P. V. (1975). Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *New England Journal of Medicine*, *292*(15), 767-770. doi:10.1056/NEJM197504102921502
- Ferri, C., Ramos-Casals, M., Zignego, A. L., Arcaini, L., Roccatello, D., Antonelli, A., ... Cacoub, P. (2016). International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmunity Reviews*, *15*(12), 1145-1160. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.006
- Fletcher, N. F., Wilson, G. K., Murray, J., Hu, K., Lewis, A., Reynolds, G. M., ... Jopling, C. L. (2012). Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*, *142*(3), 634-643.e6. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.028
- Forghieri, F., Luppi, M., Barozzi, P., Maffei, R., Potenza, L., Narni, F., & Marasca, R. (2012).

- Pathogenetic Mechanisms of Hepatitis C Virus-Induced B-Cell Lymphomagenesis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012, 807351. doi: 10.1155/2012/807351
- Foster, A. L., Gaisa, M. M., Hijdra, R. M., Turner, S. S., Morey, T. J., Jacobson, K. B., & Fierer, D. S. (2017). Shedding of hepatitis C virus into the rectum of HIV-infected men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*, 64, 284-488. doi:10.1093/cid/ciw740
- Gane, E., Kershenobich, D., Seguin-Devaux, C., Kristian, P., Aho, I., Dalgard, O., ... Estes, C. (2015). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden - Volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*, 22(s1), 46-73. doi:10.1111/jvh.12352
- García-Tejedor, A., Maiques-Montesinos, V., Diago-Almela, V. J., Pereda-Perez, A., Alberola-Cuñat, V., López-Hontangas, J. L., ... Perales, A. (2015). Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: A single center experience with 710 HCV-infected mothers. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 194, 173-177. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.09.009
- García-Tsao, G., Friedman, S., Iredale, J., & Pinzani, M. (2010). Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*, 51(4), 1445-1449. doi:10.1002/hep.23478
- Gastaminza, P., Dryden, K. A., Boyd, B., Wood, M. R., Law, M., Yeager, M., & Chisari, F. V. (2010). Ultrastructural and biophysical characterization of hepatitis C virus particles produced in cell culture. *Journal of Virology*, 84(21), 10999-11009. doi:10.1128/JVI.00526-10
- Gavilán, J. C., Ojeda, G., Arnedo, R., & Puerta, S. (2013). Predictive factors of risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *European Journal of Internal Medicine*, 24(8), 846-851. doi:10.1016/j.ejim.2013.06.010
- Germain, J., Carbonne, A., Thiers, V., Gros, H., Chastan, S., Bouvet, E., & Astagneau, P. (2005). Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 26(9), 789-792. doi: 10.1086/502618
- Gilead. (2016). Chronic Hepatitis C Medicines Pricing. Recuperado de [http://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/other/chronic hepatitis c medicines pricing - september 2016.pdf](http://www.gilead.com/~/media/files/pdfs/other/chronic%20hepatitis%20c%20medicines%20pricing%20-%20september%202016.pdf)
- Global Burden of Disease Study 2015. (2016). Global Burden of Disease Study 2015. (GBD 2015) Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation. Recuperado de <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-cancer-incidence-mortality-years-life-lost-years>
- Goh, J., Coughlan, B., Quinn, J., O'Keane, J. C., & Crowe, J. (1999). Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 833-838.
- Gondeau, C., Pageaux, G. P., & Larrey, D. (2015). Hepatitis C virus infection: Are there still specific problems with genotype 3? *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), 12101-12113. doi:10.3748/wjg.v21.i42.12101
- González, E., Del Peso, G., Celadilla, O., Castro, M. J., Martínez, V., Muñoz, I., ... Bajo, M. A. (2010). Efficacy of sodium hypochlorite in eradicating hepatitis C virus (HCV)-RNA from the peritoneal effluent of pd patients. *Peritoneal Dialysis International*, 30(6), 644-646.
- Gonzalez, S. A., & Davis, G. L. (2012). Demographics of hepatitis C virus today. *Clinical Liver Disease*, 1(1), 2-5. doi:10.1002/cld.3
- Goodman, Z. D. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 47(4), 598-607. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.006
- Goossens, N., & Hoshida, Y. (2015). Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology*, 21(2), 105-114. doi:10.3350/cmh.2015.21.2.105
- Götte, M., & Feld, J. J. (2016). Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(6), 338-351. doi:10.1038/nrgastro.2016.60

- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, *61*(1), S45-S57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027
- Grebely, J., Page, K., Sacks-Davis, R., van der Loeff, M. S., Rice, T. M., Bruneau, J., ... Prins, M. (2014). The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*, *59*(1), 109-120. doi:10.1002/hep.26639
- Guatecompras. (2017). Detalle de oferta electrónica. Recuperado de <https://www.guatecompras.gt/proveedores/DetallePubliOfertaElectronicatp.aspx?Pro=4708660&nog=6157033&o=5>
- Hajarizadeh, B., Grebely, J., & Dore, G. J. (2013). Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *10*(9), 553-562. doi:10.1038/nrgastro.2013.107
- Halle, M. P., Choukem, S., Kaze, F. F., Ashuntantang, G., Tchamago, V., Mboue-djieka, Y., ... Luma, H. N. (2016). Hepatitis B, hepatitis C, and human immune deficiency virus seroconversion positivity rates and their potential risk factors among patients on maintenance hemodialysis in Cameroon. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, *10*(5), 304-309.
- Haruna, Y., Kanda, T., Honda, M., Takao, T., & Hayashi, N. (2001). Detection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*, *33*(4), 977-980. doi:10.1053/jhep.2001.23435
- Hatia, R. I., Dimitrova, Z., Skums, P., Teo, Y.-L., & Teo, C.-G. (2015). Nosocomial hepatitis C virus transmission from tampering with injectable anesthetic opioids. *Hepatology* *62*(1), 101-110. doi:10.1002/hep.27800
- Hayes, M. O., & Harkness, G. A. (2001). Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: An integrative research review. *American Journal of Infection Control*, *29*(4), 271-274. doi:10.1067/mic.2001.114402
- He, S., Lin, B., Chu, V., Hu, Z., Hu, X., Xiao, J., ... Liang, T. J. (2015). Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection. *Science Translational Medicine*, *7*(282), 282ra49. doi:10.1126/scitranslmed.3010286
- Healey, C. J., Sabharwal, N. K., Daub, J., Davidson, F., Yap, P. -L., Fleming, K. A., ... Chapel, H. (1996). Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus--screened intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology*, *110*, 1120-1126.
- Heidrich, B., Steinmann, E., Plumeier, I., Kirschner, J., Sollik, L., Ziegert, S., ... Wedemeyer, H. (2016). Frequent detection of HCV RNA and HCVcoreAg in stool of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Clinical Virology*, *80*, 1-7. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.006
- Heim, M. H., Bochud, P.-Y., & George, J. (2016). Host – hepatitis C viral interactions: The role of genetics. *Journal of Hepatology*, *65*(1), S22-S32. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.037
- Heimbach, J. K., Kulik, L. M., Finn, R., Sirlin, C. B., Abecassis, M., Roberts, L. R., ... Marrero, J. (2017). Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. doi:10.1002/hep.29086
- Hosoglu, S., Celen, M. K., Akalin, S., Geyik, M. F., Soyoral, Y., & Kara, I. H. (2003). Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse. *American Journal of Infection Control*, *31*(8), 502-504. doi:10.1016/j.ajic.2003.03.005
- Houghton, M. (2009). The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, *51*(5), 939-948. doi:10.1016/j.jhep.2009.08.004
- Hourfar, M. K., Jork, C., Schottstedt, V., Weber-Schehl, M., Brixner, V., Busch, M. P., ... Wright, D. J. (2008). Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*, *48*(8), 1558-1566. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x
- Huang, C. F., Yeh, M. L., Huang, C. I., Lin, Y. J., Tsai, P. C., Lin, Z. Y., ... Chen, C. J. (2017). Risk of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma between subjects with spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Oncotarget*, *8*(27), 43925-43933. doi:10.18632/oncotarget.14937

- Huang, Q. T., Hang, L. L., Zhong, M., Gao, Y. F., Luo, M.-L., & Yu, Y.-H. (2016). Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*, *95*(35), e4777. doi:10.1097/MD.0000000000004777
- Huang, Q., Huang, Q., Zhong, M., Wei, S., Luo, W., Li, F., & Yu, Y. (2015). Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Viral Hepatitis*, *22*(12), 1033-1042. doi:10.1111/jvh.12430
- Hullegie, S. J., Arends, J. E., Rijnders, B. J. A., Irving, W. L., Salmon, D., Prins, M., ... Hoepelman, A. I. M. (2015). Current knowledge and future perspectives on acute hepatitis C infection. *Clinical Microbiology and Infection*, *21*(8), 797. e9-797.e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.026
- Independent Review Committee. (2015). Hepatitis C cluster in the renal ward of Singapore general hospital. Recuperado de: [https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh\\_web/PressRoom/Current\\_Issues/2015/ircreport.pdf](https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/PressRoom/Current_Issues/2015/ircreport.pdf)
- Innes, H., McDonald, S., Hayes, P., Dillon, J. F., Allen, S., Goldberg, D., ... Hutchinson, S. J. (2017). Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. *Journal of Hepatology*, *66*(1), 19-27. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.004
- Instituto Nacional de Estadística. (2013). Caracterización estadística República de Guatemala 2012. Guatemala: Autor. Recuperado de <https://www.ine.gov.gt/sistema/uploads/2014/02/26/5eTCcFl-HErnaNVeUmm3iabXHaKgXtw0C.pdf>
- Isaacs, D., Abdelaziz, N., Keller, M., Tibble, J., & Haq, I. (2013). Measuring the response of extra-hepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Hepatitis Research and Treatment*, *2013*, 910519. doi: 10.1155/2013/910519
- Ishikawa, T., Fukushima, Y., Shiobara, Y., Kishimoto, T., Tanno, S., Shoji, I., ... Miyamura, T. (2005). Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *20*(7), 1087-1093. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03883.x
- Iyengar, S., Tay-Teo, K., Vogler, S., Beyer, P., Wiktor, S., de Joncheere, K., ... Garrison, L. (2016). Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. *PLOS Medicine*, *13*(5), e1002032. doi:10.1371/journal.pmed.1002032
- Jafari, S., Copes, R., Baharlou, S., Etminan, M., & Buxton, J. (2010). Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, *14*(11), e928-e940. doi:10.1016/j.ijid.2010.03.019
- Jardim, A. C., Igloi, Z., Shimizu, J. F., Santos, V. A., Felipe, L. G., Mazzeu, B. F., ... Rahal, P. (2015). Natural compounds isolated from Brazilian plants are potent inhibitors of hepatitis C virus replication in vitro. *Antiviral Research*, *115*, 39-47. doi:10.1016/j.antiviral.2014.12.018
- Kaardashian, A. A., & Pockros, P. J. (2017). Novel emerging treatments for hepatitis C infection: A fast-moving pipeline. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *10*(2), 277-282. doi: 10.1177/1756283X16683875.
- Kamili, S., Drobeniuc, J., Araujo, A. C., & Hayden, T. M. (2012). Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, *55*(suppl 1), S43-S48. doi:10.1093/cid/cis368
- Klevens, R. M., Canary, L., Huang, X., Denniston, M. M., Yeo, A. E., Pesano, R. L., ... Holmberg, S. (2016). The burden of hepatitis C infection-related liver fibrosis in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, *63*(8), 1049-1055. doi: 10.1093/cid/ciw468
- Kobayashi, M., Suzuki, F., Fujiyama, S., Kawamura, Y., Sezaki, H., Hosaka, T., ... Kumada, H. (2017). Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *Journal of Medical Virology*, *89*(3), 476-483. doi:10.1002/jmv.24663
- Kozbial, K., Moser, S., Schwarzer, R., Laferl, H., Al-Zairy, R., Stauber, R., ... Ferenci, P. (2016). Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with SVR following IFN-free DAA treatment. *Journal of Hepatology*, *65*(4), 856-858. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.009

- Kralj, D., Virović Jukić, L., Stojsavljević, S., Duvnjak, M., Smolić, M., & Čurčić, I. B. (2016). Hepatitis C Virus, insulin resistance, and steatosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(1), 66-75. doi:10.14218/JCTH.2015.00051
- Kudo, M. (2016). Risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus who achieved sustained virological response. *Liver Cancer*, 5(3), 155-161. doi:10.1159/000443563
- Kudo, M., Izumi, N., Sakamoto, M., Matsuyama, Y., Ichida, T., Nakashima, O., ... Makuuchi, M. (2016). Survival analysis over 28 years of 173,378 patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Liver Cancer*, 5(3), 190-197. doi:10.1159/000367775
- Kuo, G., Choo, Q. L., Alter, H. J., Gitnick, G. L., Redeker, A. G., Purcell, R. H., ... Stevens, C. E. (1989). An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244(1987), 362-364. doi:10.1126/science.2496467
- Lagging, L. M., Aneman, C., Nenonen, N., Brandberg, A., Grip, L., Norkrans, G., & Lindh, M. (2002). Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(8), 580-582. doi: 10.1080/00365540110080926
- Lanini, S., Abbate, I., Puro, V., Soscia, F., Albertoni, F., Battisti, W., ... Ippolito, G. (2010). Molecular epidemiology of a hepatitis C virus epidemic in a haemodialysis unit: Outbreak investigation and infection outcome. *BMC Infectious Diseases*, 10, 257. doi:10.1186/1471-2334-10-257
- Laskus, T., Radkowski, M., Bednarska, A., Wilkinson, J., Adair, D., Nowicki, M., ... Rakela, J. (2002). Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *Journal of Virology*, 76(19), 10064-10068. doi:10.1128/JVI.76.19.10064
- Lee, C. H., Kim, J. H., & Lee, S. W. (2013). Prospects for nucleic acid-based therapeutics against hepatitis C virus. *World Journal of Gastroenterology*, 19(47), 8949-8962. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8949
- Lee, M. H., Yang, H. I., Lu, S. N., Jen, C. L., You, S. L., Wang, L. Y., ... How, W. (2012). Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *Journal of Infectious Diseases*, 206(4), 469-477. doi:10.1093/infdis/jis385
- Li, H. C., & Lo, S. Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World Journal of Hepatology*, 7(710), 1377-1389. doi:10.4254/wjh.v7.i10.1377
- Liou, T.-C., Chang, T.-T., Young, K.-C., Lin, X.-Z., Lin, C.-Y., & Wu, H.-L. (1992). Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *Journal of Medical Virology*, 37(3), 197-202. doi:10.1002/jmv.1890370309
- Lingala, S., & Ghany, M. G. (2015). Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology Clinics of North America*, 44(4), 717-734. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.003
- Lu, L., Li, C., Xu, Y., & Murphy, D. G. (2014). Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes. *Journal of General Virology*, 95(Pt 7), 1479-1487. doi:10.1099/vir.0.064980-0
- Lussignol, M., Kopp, M., Molloy, K., Vizcay-Barrena, G., Fleck, R. A., Dorner, M., ... Catanese, M. T. (2016). Proteomics of HCV virions reveals an essential role for the nucleoporin Nup98 in virus morphogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(9), 201518934. doi:10.1073/pnas.1518934113
- Macías, J., Palacios, R. B., Claro, E., Vargas, J., Vergara, S., Mira, J. A., ... Pineda, J. A. (2008). High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: Association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver International*, 28(6), 781-786. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01688.x
- Marcellin, P., Asselah, T., & Boyer, N. (2002). Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*, 36(5, Supl. I), S47-S56. doi:10.1053/jhep.2002.36993
- Marcucci, F., & Mele, A. (2011). Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology,

- mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood*, *117*(6), 1792-1798. doi:10.1182/blood-2010-06-275818
- Martin, E. G., Norcott, A. M., Khalid, H., & O'Connell, D. A. (2015). Implementing updated recommendations on hepatitis C virus screening: Translating Federal guidance into state practice. *Journal of Public Health Management and Practice*, *12222*, 1-6. doi:10.1097/PHH.0000000000000266
- Martínez-Esparza, M., Tristán-Manzano, M., Ruiz-Alcaraz, A. J., & García-Peñarrubia, P. (2015). Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(41), 11522-11541. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11522
- Mathew, S., Faheem, M., Ibrahim, S. M., Iqbal, W., Rauff, B., Fatima, K., & Qadri, I. (2016). Hepatitis C virus and neurological damage. *World Journal of Hepatology*, *8*(12), 545-56. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.545
- Matsuo, J., Mizui, M., Okita, H., Katayama, K., Aimitsu, S., Sakata, T., ... Tanaka, J. (2012). Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. *Hepatology Research*, *42*(7), 637-647. doi:10.1111/j.1872-034X.2012.00966.x
- Mbaeyi, C., & Thompson, N. D. (2013). Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Seminars in Dialysis*, *26*(4), 439-446. doi:10.1111/sdi.12097
- McAdam-Marx, C., McGarry, L. J., Hane, C. A., Biskupiak, J., Deniz, B., & Brixner, D. I. (2011). All-Cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: A managed care perspective. *Journal of Managed Care Pharmacy*, *17*(7), 531-546.
- McCaffrey, K., Boo, I., Owczarek, C. M., Hardy, M. P., Perugini, M. A., Fabri, L., ... Drummer, H. E. (2017). An optimized hepatitis C virus E2 glycoprotein core adopts a functional homodimer that efficiently blocks virus entry. *Journal of Virology*, *95*(1), e01668-16 doi:10.1128/JVI.01668-16
- McCauley, J. A., & Rudd, M. T. (2016). Hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology*, *30*, 84-92. doi:10.1016/j.coph.2016.07.015
- McCombs, J., Matsuda, T., Tonnu-Mihara, I., Saab, S., Hines, P., L'italien, G., ... Yuan, Y. (2014). The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: Results from an analysis of data from a department of veterans affairs clinical registry. *JAMA Internal Medicine*, *174*(2), 204-212. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12505
- McMahon, J. M., Simm, M., Milano, D., Clatts, M., Monga, H., Rodriguez-Barradas, M., ... Tan, W. (2004). Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *3*(1), 6. doi:10.1186/1476-0711-3-6
- McKibben, R. A., Haberlen, S. A., Post, W. S., Brown, T. T., Budoff, M., Witt, M. D., ... Seaberg, E. C. (2016). A cross-sectional study of the association between chronic hepatitis C virus infection and subclinical coronary atherosclerosis among participants in the multicenter AIDS cohort study. *Journal of Infectious Diseases*, *213*(2), 257-265. doi: 10.1093/infdis/jiv396
- Mehta, S. H., Astemborski, J., Kirk, G. D., Strathdee, S. A., Nelson, K. E., Vlahov, D., & Thomas, D. L. (2011). Changes in blood-borne infection risk among injection drug users. *Journal of Infectious Diseases*, *203*(5), 587-594. doi:10.1093/infdis/jiq112
- Meisel, H., Reip, A., Faltus, B., Krüger, D. H., Porst, H., Wiese, M., ... Roggendorf, M. (1995). Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet*, *345*(8959), 1209-1211. doi:10.1016/S0140-6736(95)91992-9
- Midgard, H., Weir, A., Palmateer, N., Lo Re, V., Pineda, J. A., Macías, J., & Dalgard, O. (2016). HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *Journal of Hepatology*, *65*(1), S33-S45. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.012
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2016). Estadísticas del VIH. Guatemala. Recuperado de <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situacionales/Estadísticas%20VIH%20a%20octubre%202016%20JG.pdf>

- Ministerio de Trabajo y Previsión Social. (2017). Salario Mínimo 2017. Recuperado de <http://www.mintrabajo.gov.gt/index.php/salariominimo.html>
- Mizui, T., Yamashina, S., Tanida, I., Takei, Y., Ueno, T., Sakamoto, N., ... Watanabe, S. (2010). Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *Journal of Gastroenterology*, *45*(2), 195-203. doi:10.1007/s00535-009-0132-9
- Mohd, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, *57*(4), 1333-1342. doi:10.1002/hep.26141
- Moorman, A. C., Drobenuic, J., & Kamili, S. (2017). Prevalence of false-positive hepatitis C antibody results, National Health and Nutrition Examination Study (NHANES ) 2007-2012. *Journal of Clinical Virology*, *89*, 1-4. doi:10.1016/j.jcv.2017.01.007
- Muir, D., Chow, Y., Tedder, R., Smith, D., Harrison, J., & Holmes, A. (2014). Transmission of hepatitis C from a midwife to a patient through non-exposure prone procedures. *Journal of Medical Virology*, *86*(2), 235-240. doi:10.1002/jmv.23826
- Murakami, J., Nagata, I., Iitsuka, T., Okamoto, M., Kaji, S., Hoshika, T., ... Hino, S. (2012). Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatology Research*, *42*(7), 648-657. doi:10.1111/j.1872-034X.2012.00968.x
- Myers, R. P., Krajden, M., Bilodeau, M., Kaita, K., Marotta, P., Peltekian, K., ... Sherman, M. (2014). Burden of disease and cost of chronic hepatitis C virus infection in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *28*(5), 243-250. doi:10.1155/2014/317623
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2016). *Eliminating the Public Health Problem of Hepatitis B and C in the United States: Phase one report*. Washington, D. C.: Author. doi:10.17226/23407
- Negro, F. (2014). Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of Hepatology*, *61*(1), S69-S78. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.003
- Negro, F., Forton, D., Craxì, A., Sulkowski, M. S., Feld, J. J., & Manns, M. P. (2015). Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, *149*(6), 1345-1360. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035
- Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D., & Degenhardt, L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet*, *378*(9791), 571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
- Nie, Q. H., Gao, L. H., Cheng, Y. Q., Huang, X. F., Zhang, Y. F., Luo, X. D., ... Wang, Y. Y. (2012). Hepatitis C virus infection of human cytotrophoblasts cultured in vitro. *Journal of Medical Virology*, *84*(10), 1586-1592. doi:10.1002/jmv.23380
- Nowicki, M. J., Laskus, T., Nikolopoulou, G., Radkowski, M., Wilkinson, J., Du, W. B., ... Kovacs, A. (2005). Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfected women. *Journal of Infectious Diseases*, *192*(9), 1557-1565. doi:10.1086/491742
- Organización Panamericana de la Salud. (2016). *Las hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública de la Región de las Américas 2016*. Washington, D. C.: Autor
- Organización Panamericana de la Salud. (2017). Fondo Estratégico de la OPS. Recuperado de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12163%3A%3Aabout-strategic-fund&catid=8775%3Aabout&Itemid=452&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12163%3A%3Aabout-strategic-fund&catid=8775%3Aabout&Itemid=452&lang=es)
- Ortiz-Movilla, N., Lázaro, P., Rodríguez-Iñigo, E., Bartolomé, J., Longo, I., Lecona, M., ... Carreño, V. (2002). Hepatitis C virus replicates in sweat glands and is released into sweat in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology*, *68*(4), 529-536. doi:10.1002/jmv.10238
- Osburn, W. O., Fisher, B. E., Dowd, K. A., Urban, G., Liu, L., Ray, S. C., ... Cox, A. L. (2010). Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology*, *138*(1), 315-324. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.017
- Paintsil, E., Binka, M., Patel, A., Lindenbach, B. D., & Heimer, R. (2014). Hepatitis C virus maintains

- infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *Journal of Infectious Diseases*, 209(8), 1205-1211. doi:10.1093/infdis/jit648
- Pawlotsky, J.-M. (2016). Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, 151(1), 70-86. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.003
- Pekova, L. M., Teocharov, P., Sakarev, A., Hoofnagle, J. H., Alberti, A., Chemello, L., ... Al, E. (2007). Clinical course and outcome of a nosocomial outbreak of hepatitis C in a urology ward. *Journal of Hospital Infection*, 67(1), 86-91. doi: 10.1016/j.jhin.2007.06.010
- Pereira, N., Castro Lyra, A., Paraná, R., Santana, G., Trepo, C., Lyra, L. G., & Costa Lyra, L. G. (2005). Liver histological alterations in patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels in the city of Salvador, northeast-Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 9(2), 134-141. doi: 10.1590/S1413-86702005000200003
- Perz, J. F., Grytdal, S., Beck, S., Fireteanu, A. M., Poissant, T., Rizzo, E., ... Finelli, L. (2013). Case-control study of hepatitis B and hepatitis C in older adults: Do healthcare exposures contribute to burden of new infections? *Hepatology*, 57(3), 917-924. doi:10.1002/hep.25688
- Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7824. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824
- Peymani, P., Yeganeh, B., Sabour, S., Geramizadeh, B., Reza Fattahi, M., Keyvani, H., ... Ghavami, S. (2016). New use of an old drug: Chloroquine reduces viral and ALT levels in HCV non-responders (a randomized, triple-blind, placebo-controlled pilot trial). *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94, 613-619. doi:10.1139/cjpp-2015-0507
- Pfaender, S., Heyden, J., Friesland, M., Ciesek, S., Ejaz, A., Steinmann, J., ... Steinmann, E. (2013). Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *Journal of Infectious Diseases*, 208(12), 1943-1952. doi:10.1093/infdis/jit519
- Pflugrad, H., Meyer, G.-J., Dirks, M., Raab, P., Tryc, A. B., Goldbecker, A., ... Weissenborn, K. (2016). Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *Journal of Viral Hepatitis*, 23, 348-357. doi: 10.1111/jvh.12496
- Pol, S. (2016). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *Journal of Hepatology*, 65(4), 734-740. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.045
- Power, J. P., Lawlor, E., Davidson, F., Holmes, E. C., Yap, P. L., & Simmonds, P. (1995). Molecular epidemiology of an outbreak of infection with hepatitis C virus in recipients of anti-D immunoglobulin. *Lancet*, 345(8959), 1211-1213. doi:10.5555/uri:pii:S0140673695919937
- Pozzetto, B., Memmi, M., Garraud, O., Roblin, X., & Berthelot, P. (2014). Health care-associated hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 20(46), 17265-17278. doi:10.3748/wjg.v20.i46.17265
- Prince, A., Grady, G., Hazzi, C., Brotman, B., Kuhns, W., Levine, R., & Millian, S. (1974). Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet*, 304(7875), 241-246. doi:10.1016/S0140-6736(74)91412-3
- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (2016). Estimaciones sobre el VIH y el sida (2015). Guatemala: Autor. Recuperado de <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/guatemala>
- Qian, X.-J., Zhu, Y.-Z., Zhao, P., & Qi, Z.-T. (2016). Entry inhibitors: New advances in HCV treatment. *Emerging Microbes & Infections*, 5(1), e3. doi:10.1038/emi.2016.3
- Reig, M., Mariño, Z., Perelló, C., Iñarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S., ... Bruix, J. (2016). Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of Hepatology*, 65(4), 719-726. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.008
- Retamozo, S., Díaz-Lagares, C., Bosch, X., Bové, A., Brito-Zerón, P., Gómez, M.-E., ... Ramos-Casals,

- M. (2013). Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: Clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine*, 92(5), 273-284. doi:10.1097/MD.0b013e3182a5cf71
- Revie, D., & Salahuddin, S. Z. (2014). Role of macrophages and monocytes in hepatitis C virus infections. *World Journal of Gastroenterology*, 20(11), 2777-2784. doi:10.3748/wjg.v20.i11.2777
- Roh, C., Lee, H. Y., Kim, S. E., & Jo, S. K. (2010). Quantum-dots-based detection of hepatitis C virus (HCV) NS3 using RNA aptamer on chip. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 85(8), 1130-1134. doi:10.1002/jctb.2409
- Rojas, Á., Del Campo, J. A., Clement, S., Lemasson, M., García-Valdecasas, M., Gil-Gómez, A., ... Romero-Gómez, M. (2016). Effect of quercetin on hepatitis C virus life cycle: From viral to host targets. *Scientific Reports*, 6, 31777. doi:10.1038/srep31777
- Rosen, H. R. (2011). Chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, 25364(23), 2429-2438. doi:10.1056/NEJMcp1006613
- Ross, R. S., Viazov, S., Gross, T., Hofmann, F., Seipp, H.-M., & Roggendorf, M. (2000). Transmission of hepatitis C virus from a patient to anesthesiologist assistant to five patients. *New England Journal of Medicine*, 343(25), 1851-1854. doi:10.1056/NEJM200012213432505
- Rorat, M., Jurek, T., Szleszkowski, L., Gladysz, A., Silini, E., Locasciulli, A., ... Chiarello, L. (2014). Outbreak of hepatitis C among patients admitted to the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncology. *American Journal of Infection Control*, 42(1), e7-e10. doi: 10.1016/j.ajic.2013.07.016
- Sacks-Davis, R., Grebely, J., Dore, G. J., Osburn, W., Cox, A. L., Rice, T. M., ... InC3 study group. (2015). Hepatitis C virus reinfection and spontaneous clearance of reinfection--the InC3 Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(9), 1407-1419. doi:10.1093/infdis/jiv220
- Saginur, R., Nixon, J., Devries, B., Bruce, N., Carruthers, C., Scully, L., ... Sönnnerborg, A. (2001). Transmission of hepatitis C in a pharmacologic study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 22(11), 697-700. doi:10.1086/501848
- Saludes, V., Esteve, M., Casas, I., Ausina, V., & Martró, E. (2013). Hepatitis C virus transmission during colonoscopy evidenced by phylogenetic analysis. *Journal of Clinical Virology*, 57(3), 263-6. doi: 10.1016/j.jcv.2013.03.007
- Sandoval, Q. M. (2003). *Calidad de vida, percepción de riesgo y depresión en pacientes con hepatitis crónica por virus "C"* (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Sartori, M., Terra, G. La, Aglietta, M., Manzin, A., Navino, C., & Verzetti, G. (1993). Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 25(2), 270-271. doi:10.3109/00365549309008497
- Scheinmann, R., Hagan, H., Lelutiu-Weinberger, C., Stern, R., Des Jarlais, D. C., Flom, P. L., & Strauss, S. (2007). Non-injection drug use and hepatitis C virus: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 89(1), 1-12. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.11.014
- Schmunis, G. A., Zicker, F., Pinheiro, F., & Brandling-Bennett, D. (1998). Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerging Infectious Diseases*, 4(1), 5-11.
- Schvarcz, R., Sönnnerborg, A., Johansson, B., & Nyström, B. (1997). Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection*, 25(2), 74-77. doi:10.1007/BF02113578
- Seaberg, E. C., Witt, M. D., Jacobson, L. P., Detels, R., Rinaldo, C. R., Young, S., ... Thio, C. L. (2014). Differences in hepatitis C virus prevalence and clearance by mode of acquisition among men who have sex with men. *Journal of Viral Hepatitis*, 21(10), 696-705. doi:10.1111/jvh.12198
- Seeff, L. B. (2009). The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver International* 29(s1), 89-99. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01927.x
- Seifried, E., & Mueller, M. M. (2011). The present and future of Transfusion Medicine. *Blood Transfusion*, 9(4), 371-376. doi:10.2450/2011.0097-10
- Selvarajah, S., & Busch, M. P. (2012). Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antiviral Therapy*, 17(7B), 1423-1429. doi:10.3851/IMP2459

- Senatore, S., Galli, C., Conti, A., Faccini, M., Cantoni, S., Ciconali, G., ... Romanò, L. (2016). Hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit: Learning from failures. *Journal of Hospital Infection*, *94*(3), 249-252. doi:10.1016/j.jhin.2016.07.021
- Serfaty, L. (2016). Follow-up of patients with chronic hepatitis C and a sustained viral response. *Liver International*, *36*(S1), 67-71. doi:10.1111/liv.13016
- Shafique, M., Ahmad, N., Awan, F. R., Mustafa, T., Ullah, M., & Qureshi, J. A. (2009). Investigating the concurrent presence of HCV in serum, oral fluid and urine samples from chronic HCV patients in Faisalabad, Pakistan. *Archives of Virology*, *154*(9), 1523-1527. doi:10.1007/s00705-009-0477-7
- Shawky, S. M., Bald, D., & Azzazy, H. M. (2010). Direct detection of unamplified hepatitis C virus RNA using unmodified gold nanoparticles. *Clinical Biochemistry*, *43*(13-14), 1163-1168. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.07.001
- Shawky, S. M., Guirgis, B. S., & Azzazy, H. M. (2014). Detection of unamplified HCV RNA in serum using a novel two metallic nanoparticle platform. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *52*(4), 565-572. doi:10.1515/ccm-2013-0521
- Shemer-Avni, Y., Cohen, M., Keren-Naus, A., Sikuler, E., Hanuka, N., Yaari, A., ... Tur-Kaspa, R. (2007). Iatrogenic transmission of hepatitis C virus (HCV) by an anesthesiologist: Comparative molecular analysis of the HCV-E1 and HCV-E2 hypervariable regions. *Clinical Infectious Diseases*, *45*(4), e32-e38. doi:10.1086/520014
- Shen, H., Rodriguez, A. C., Shiani, A., Lipka, S., Shahzad, G., Kumar, A., & Mustacchia, P. (2016). Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *9*(1), 113-120. doi:10.1177/1756283X15593700
- Sievert, W., Razavi, H., Estes, C., Thompson, A. J., Zekry, A., Roberts, S. K., & Dore, G. J. (2014). Enhanced antiviral treatment efficacy and uptake in preventing the rising burden of hepatitis C-related liver disease and costs in Australia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *29*(Suppl. 1), 1-9. doi:10.1111/jgh.12677
- Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, *59*(1), 318-327. doi:10.1002/hep.26744
- Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, K., Muerhoff, S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2016). HCV Classification. Recuperado de [http://talk.ictvonline.org/ictv\\_wikis/flaviviridae/w/sg\\_flavi/56.hcv-classification](http://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56.hcv-classification)
- Smith, D. B., Pathirana, S., Davidson, F., Lawlor, E., Power, J., Yap, P. L., & Simmonds, P. (1997). The origin of hepatitis C virus genotypes. *Journal of General Virology*, *78*, 321-328.
- Stanaway, J. D., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Fitzmaurice, C., Vos, T., Abubakar, I., ... Cooke, G. S. (2016). The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, *388*(10049), 1081-1088. doi:10.1016/S0140-6736(16)30579-7
- Stark, K., Hänel, M., Berg, T., & Schreier, E. (2006). Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients - Epidemiologic and molecular evidence. *Archives of Virology*, *151*(5), 1025-1030. doi:10.1007/s00705-005-0674-y
- Stewart, B., Mikočka-Walus, A., Morgan, J., Colman, A., Phelps, M., Harley, H., & Andrews, J. (2012). Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: Prevalence and predictors. *Australasian Psychiatry*, *20*(6), 496-500. doi:10.1177/1039856212460597
- Stramer, S. L., Glynn, S. A., Kleinman, S. H., Strong, D. M., Caglioti, S., Wright, D. J., ... Busch, M. P. (2004). Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *New England Journal of Medicine*, *351*(8), 760-768. doi:10.1056/NEJMoa040085
- Strasser, M., Aigner, E., Schmid, I., Stadlmayr, A., Niederseer, D., Patsch, W., & Datz, C. (2013). Risk of hepatitis C virus transmission from patients to

- healthcare workers: A prospective observational study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34(7), 759-761. doi:10.1086/671004
- Sulkowski, M. S., Kang, M., Matining, R., Wyles, D., Johnson, V. A., Morse, G. D., ... AIDS Clinical Trials Group A5277 Protocol Team. (2014). Safety and antiviral activity of the HCV entry inhibitor ITX5061 in treatment-naive HCV-infected adults: A randomized, double-blind, phase 1b study. *Journal of Infectious Diseases*, 209(5), 658-667. doi:10.1093/infdis/jit503
- Sun, D. X., Zhang, F. G., Geng, Y. Q., & Xi, D. S. (1996). Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet*, 347(9000), 541. doi:10.1016/S0140-6736(96)91172-1
- Tahan, V., Karaca, C., Yildirim, B., Bozbas, A., Ozaras, R., Demir, K., ... Tozun, N. (2005). Sexual transmission of HCV between spouses. *American Journal of Gastroenterology*, 100, (4), 821-824. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40879.x
- Tanaka, Y., Hanada, K., Mizokami, M., T Yeo, A. E., Wai-Kuo Shih, J., Gojobori, T., & Alter, H. J. (2002). A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15584-15589 doi: 10.1073/pnas.242608099
- Tanaka, Y., Kurbanov, F., Mano, S., Orito, E., Vargas, V., Esteban, J. I., ... Mizokami, M. (2006). Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*, 130(3), 703-714. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.032
- Terrault, N. A., Dodge, J. L., Murphy, E. L., Tavis, J. E., Kiss, A., Levin, T. R., ... Alter, M. J. (2013). Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology*, 57(3), 881-889. doi:10.1002/hep.26164
- Than, N. N., Ghazanfar, A., Hodson, J., Tehami, N., & Coldham, C. (2017). Comparing clinical presentations, treatments and outcomes of hepatocellular carcinoma due to hepatitis C and non alcoholic fatty liver disease. *Quarterly Journal of Medicine*, 110(2), 73-81. doi:10.1093/qjmed/hcw151
- Thompson, A. J. (2016). Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. *Medical Journal of Australia*, 204(7), 268-272. doi:10.5694/mja16.00106
- Thompson, N. D., Perz, J. F., Moorman, A. C., & Holmberg, S. D. (2009). Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Annals of Internal Medicine*, 150(1),33-39.
- Thongsawat, S., Maneekarn, N., Kuniholm, M. H., Pantip, C., Thungsuputi, A., Lumlerkul, D., ... Nelson, K. E. (2008). Occult hepatitis C virus infection during an outbreak in a hemodialysis unit in Thailand. *Journal of Medical Virology*, 80(5), 808-815. doi:10.1002/jmv.21126
- Tobler, L. H., & Busch, M. P. (1997). History of posttransfusion hepatitis. *Clinical Chemistry* 43(8B), 1487-1493).
- Toda, T., Mitsui, T., Tsukamoto, Y., Ebara, T., Hirose, A., Masuko, K., Okamoto, H. (2009). Molecular analysis of transmission of hepatitis C virus in a nurse who acquired acute hepatitis C after caring for a viremic patient with epistaxis. *Journal of Medical Virology*, 81(8), 1363-1370. doi:10.1002/jmv.21537
- Tohme, R. A., & Holmberg, S. D. (2010). Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*, 52(4), 1497-1505. doi:10.1002/hep.23808
- Tohme, R. A., & Holmberg, S. D. (2012). Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: A critical review. *Clinical Infectious Diseases*, 54(8), 1167-1178. doi:10.1093/cid/cir991
- Tosone, G., Maraolo, A. E., Mascolo, S., Palmiero, G., Tambaro, O., & Orlando, R. (2014). Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World Journal of Hepatology*, 6(8), 538-548. doi:10.4254/wjh.v6.i8.538
- Trepo, C. (2014). A brief history of hepatitis milestones. *Liver International*, 34(s1), 29-37. doi:10.1111/liv.12409
- Triantos, C., Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., Aggeletopoulou, I., & Manolakopoulos, S. (2016). Epidemiology of hepatitis C in Greece.

- World Journal of Gastroenterology*, 22(36), 8094-8102. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8094
- Tugwell, B. D., Patel, P. R., Williams, I. T., Hedberg, K., Chai, F., Nainan, O. V., ... Cieslaak, P. R. (2005). Transmission of Hepatitis C Virus to Several Organ and Tissue Recipients from an Antibody-Negative Donor. *Annals of Internal Medicine*, 143(9), 648-654. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00008
- Turner, S. S., Gianella, S., Yip, M. J. S., van Seggelen, W. O., Gillies, R. D., Foster, A. L., ... Fierer, D. S. (2016). Shedding of hepatitis C virus in semen of human immunodeficiency virus-infected men. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2), 1-6. doi:10.1093/ofid/ofw057
- United Nations. (2016). Sustainable Development Goal 3: Good health and well-being. Recuperado de <https://sustainabledevelopment.un.org/sdg3>
- Valladares, G., Sjogren, M. H., & Chacaltana, A. (2010). The management of HCV-infected pregnant women. *Annals of Hepatology*, 9(Suppl. 1), 92-97.
- van der Meer, A. J., & Berenguer, M. (2016). Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *Journal of Hepatology*, 65(1), S95-S108. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.039
- van der Poel, C. L., Lelie, P. N., Choo, Q. L., Reesink, H. W., Vaar-Kuypers, A. L., Kuo, G., & Houghton, M. (1989). Anti-hepatitis C antibodies and non-a, non-b post-transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet*, 334(8658), 297-298. doi:10.1016/S0140-6736(89)90486-8
- Vandelli, C., Renzo, F., Romano, L., Tisminetzky, S., De Palma, M., Stroffolini, T., ... Zanetti, A. (2004). Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: Results of a 10-year prospective follow-up study. *American Journal of Gastroenterology*, 99(5), 855-859. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04150.x
- Vélez-Möller, A. P. (2005). *Prevalencia de hepatitis C y factores de riesgo para su transmisión* (Tesis de maestría). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Vicente, E. M. (1998). *Prevalencia de hepatitis C en drogadictos en rehabilitación* (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala.
- Vietri, J., Prajapati, G., & El Khoury, A. C. (2013). The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: A survey in 5 countries. *BMC Gastroenterology*, 13(1), 16. doi:10.1186/1471-230X-13-16
- Viganò, M., & Colombo, M. (2015). Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Gastroenterology Clinics of North America*, 44(4), 775-791. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.006
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... Wand, J. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1545-1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Voulgaris, T., & Sevastianos, V. A. (2016). Atherosclerosis as extrahepatic manifestation of chronic infection with hepatitis C virus. *Hepatitis Research and Treatment*. 2016, 7629318. doi: 10.1155/2016/7629318
- Wang, Y. (2013). Scotomas in molecular virology and epidemiology of hepatitis C virus. *World Journal of Gastroenterology*, 19(44), 7910-7921. doi:10.3748/wjg.v19.i44.7910
- Wang, C. C., Cook, L., Tapia, K. A., Holte, S., Krows, M., Bagabag, A., ... Jerome, K. R. (2011). Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids. *Journal of Clinical Virology*, 50(1), 4-7. doi:10.1016/j.jcv.2010.09.009
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
- Weaver, J. M. (2014). Confirmed transmission of hepatitis C in an oral surgery office. *Journal of General Management*, 39(4), 93-94. doi:10.2344/0003-3006-61.3.93
- Wedemeyer, H., Duberg, A. S., Buti, M., Rosenberg,

- W. M., Frankova, S., Esmat, G., ... Gower, E. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatitis*, 21(Suppl. 1), 60-89. doi:10.1111/jvh.12249
- Weissenborn, K., Tryc, A. B., Heeren, M., Worthmann, H., Pflugrad, H., Berding, G., ... Goldbecker, A. (2009). Hepatitis C virus infection and the brain. *Metabolic Brain Disease*, 24(1), 197-210. doi:10.1007/s11011-008-9130-5
- Welsch, C., Efinger, M., Wagner, M. von, Herrmann, E., Zeuzem, S., Welzel, T. M., & Lange, C. M. (2017). Ongoing liver inflammation in patients with chronic hepatitis C and sustained virological response. *Plos One*, 12(2), e0171755. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0171755
- Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 61(1), S58-S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
- Westermann, C., Peters, C., Lisiak, B., Lamberti, M., & Nienhaus, A. (2015). The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(12), 880-888. doi:10.1136/oemed-2015-102879
- Westermann, C., Dulon, M., Wendeler, D., & Nienhaus, A. (2016). Hepatitis C among healthcare personnel: Secondary data analyses of costs and trends for hepatitis C infections with occupational causes. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11(1), 52. doi:10.1186/s12995-016-0142-5
- Wicker, S., Cinatl, J., Berger, A., Doerr, H. W., Gottschalk, R., & Rabenau, H. F. (2008). Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. *Annals of Occupational Hygiene*, 52(7), 615-622. doi:10.1093/annhyg/men044
- Wiese, M., Grüngreiff, K., Güthoff, W., Lafrenz, M., Oesen, U., Porst, H., & East German Hepatitis C Study Group. (2005). Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany—a 25-year multicenter study. *Journal of Hepatology*, 43(4), 590-598. doi: 10.1016/j.jhep.2005.04.007
- Wijarnprecha, K., Thongprayoon, C., & Ungprasert, P. (2017). Impact of caffeine in hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(1), 17-22. doi:10.1097/MEG.0000000000000757
- Wilder, J., & Patel, K. (2014). A review of the natural history of chronic hepatitis C infection. *North American Journal of Medicine and Science*, 7(1), 1-7. doi:10.7156/najms.2014.0701001
- Wilkinson, J., Radkowski, M., & Laskus, T. (2009). Hepatitis C virus neuroinvasion: Identification of infected cells. *Journal of Virology*, 83(3), 1312-1319. doi:10.1128/JVI.01890-08
- World Health Organization. (2015). *Consolidated Guidelines on HIV testing Services. 5Cs: Consent, confidentiality, counselling, correct results and connection*. Recuperado de <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>
- World Health Organization. (2016a). *Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Advocacy brief*. Geneva, Switzerland: Autor Recuperado de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO\\_HIV\\_2016.04\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?ua=1)
- World Health Organization. (2016b). *Global Health Sector Strategy on Viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis*. Geneva: Switzerland: Autor
- World Health Organization. (2016c). *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Updated version, April 2016*. Geneva: Switzerland: Autor.
- World Health Organization. (2016d). *Guidelines on Hepatitis B and C Testing*. Geneva, Switzerland: Autor
- World Health Organization. (2017). *WHO Global Hepatitis Report*. Geneva, Switzerland. Recuperado de <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
- Xavier, R. L., de Deus, D. M., de Almeida, E. P., Duarte, M. R., & de Castro, J. F. (2015). Evaluation of viral load in saliva from patients with chronic hepatitis C infection. *Journal of Infection and Public Health*, 8(5), 474-480. doi:10.1016/j.jiph.2015.04.025
- Yang, S., Jyothi, K. R., Lim, S., Choi, T. G., Kim, J.-H., Akter, S., ... Cho, W.-J. (2015a). Structure-based

- discovery of novel cyclophilin A inhibitors for the treatment of hepatitis C virus infections. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(24), 9546-9561. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01064
- Yang, S., Wang, D., Zhang, Y., Yu, C., Ren, J., Xu, K., ... Li, L. (2015b). Transmission of hepatitis B and C virus infection through body piercing: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 94(47), e1893. doi:10.1097/MD.0000000000001893
- Yap, P. L., McOmish, F., Webster, A. D. B., Hammarstrom, L., Edward Smith, C. I., Bjorkander, J., ... Simmonds, P. (1994). Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *Journal of Hepatology*, 21(3), 455-460. doi:10.1016/S0168-8278(05)80328-9
- Yazdanpanah, Y., De Carli, G., Miguereles, B., Lot, F., Campins, M., Colombo, C., ... Bouvet, E. (2006). Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: A European case-control study. *Revue D'Epidemiologie et de Sante Publique*, 1S23-1S31.
- Yee, H. F. (2016). Treatment of hepatitis C virus infection in real life. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 73-74. doi:10.1001/jamainternmed.2015.6659
- Yeung, C.-Y., Lee, H.-C., Chan, W.-T., Jiang, C.-B., Chang, S.-W., & Chuang, C.-K. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World Journal of Hepatology*, 6(9), 643-651. doi:10.4254/wjh.v6.i9.643
- Younossi, Z. M., Birerdinc, A., & Henry, L. (2016a). Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *Journal of Hepatology*, 65(1), S109-S119. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.005
- Younossi, Z. M., Kanwal, F., Saab, S., Brown, K. A., El-Serag, H. B., Kim, W. R., ... Gordon, S. C. (2014). The impact of hepatitis C burden: An evidence-based approach. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39(5), 518-531. doi:10.1111/apt.12625
- Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A., & Stepanova, M. (2016b). Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, 150(7), 1599-1608. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.039
- Zare, F., Fattahi, M. R., Sepehrimanesh, M., & Safarpour, A. R. (2016). Economic burden of hepatitis C virus infection in different stages of disease: A report from southern Iran. *Hepatitis Monthly*, 16(4), e32654. doi:10.5812/hepatmon.32654
- Zeisel, M. B., Crouchet, E., Baumert, T. F., & Schuster, C. (2015). Host-targeting agents to prevent and cure hepatitis C virus infection. *Viruses*, 7(11), 5659-5685. doi:10.3390/v7112898
- Zeremski, M., Dimova, R. B., Pillardy, J., de Jong, Y. P., Jacobson, I. M., & Talal, A. H. (2016). Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 31(2), 1164-1170. doi:10.1093/infdis/jiw332