



**TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RÁPIDA  
INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (BIOLINE  
HCV) EN POBLACION ADULTA EN RIESGO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA**

**VICTOR MAURICO LEAL MARTINEZ**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSGRADOS MEDICO QUIRURGICOS  
MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2020**



**TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RÁPIDA  
INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (BIOLINE  
HCV) EN POBLACION ADULTA EN RIESGO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA**

**VICTOR MAURICIO LEAL MARTINEZ**  
**Medicina Interna**

Trabajo de investigación para optar el título de  
MEDICO INTERNISTA

**TUTORES**

**PEDRO IMBETH ACOSTA**  
**MD. Esp. Medicina Interna /Gastroenterología**

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASSON**  
**MD. MSc. Ciencias Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA**  
**ESCUELA DE MEDICINA**  
**POSGRADOS MEDICO QUIRURGICOS**  
**MEDICINA INTERNA**  
**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**  
**2020**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2020

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	15
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
2. JUSTIFICACIÓN	19
3. OBJETIVOS	20
3. 1. OBJETIVO GENERAL	20
3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4. MARCO TEÓRICO	21
4. 1. GENERALIDADES	21
4. 2. EPIDEMIOLOGIA	22
4. 3. FISIOPATOLOGIA	24
MODO DE TRANSMISION	24
4. 4. PATOGENESIS	25
4. 5. PATOLOGIA	26
4. 6. MANIFESTACIONES CLINICAS	27
4. 6. 1. HEPATITIS C AGUDA	27
4. 6. 2 FACTORES CORRELACIONADOS CON PERSISTENCIA	28
4. 6. 3. HEPATITIS C CRONICA:	29
4. 6. 4. MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS	29
4. 7. HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS, DE EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y MONITORIA	30
4. 7. 1. HERRAMIENTAS VIROLOGICAS	30
4. 7. 2. ENSAYOS SEROLOGICOS	31
4. 7. 3. Test de Ácido Nucleico para HCV	32
4. 7. 4. Cuantificación HCV-ARN	32

4. 7. 5. GENOTIPIFICACION HCV	33
4. 7. 6. Ensayo TruGene Secuencia Directa	33
4. 8. IMPLICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	33
4. 8. 1. DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C AGUDA	33
4. 8. 2. DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C CRONICA	34
4. 8. 3. EL DIAGNOSTICO EN EL MANEJO DE LA TERAPIA	35
4. 9. EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPATICA	35
4. 10. GENETICA DEL HOSPEDERO	35
4. 11. TRATAMIENTO	35
4. 11. 1. Objetivos y metas de la terapia para el VHC (50, 51)	35
4. 11.2. Contraindicaciones a la terapia	36
4. 11. 3. Indicaciones de Tratamiento	37
5. MARCO LEGAL	40
5. 1. ASPECTOS ETICOS	40
6. METODOLOGÍA	44
6. 1. TIPO DE DISEÑO	44
6. 2. POBLACIÓN	44
6. 2. 1. Población Marco o referencia	44
6. 2. 2. Población de estudio	44
6. 2. 3. Población sujeto de estudio	44
6. 3. prueba rapida INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCION DE ANTICUERPOS (BIOLINE HCV)	45
6. 4. MUESTRA Y MUESTREO	45
7. RESULTADOS	47
8. DISCUSIÓN	48
9. CONCLUSIONES	50
TABLAS	55
ANEXOS	57

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1. Características generales, diagnóstico y frecuencia de factores de riesgo en los pacientes con sospecha de infección por VHC</b>	<b>55</b>
--	-----------

<b>Tabla 2. Caracterización de los pacientes positivos para infección por VHC confirmado por prueba rápida</b>	<b>56</b>
--	-----------

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A. Formato de recolección de datos	57
Anexo B. Consentimiento informado	58
<i>Cartagena de Indias D. T. y C. 29 de mayo del 2020</i>	

*Doctor*

*EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID*

*Director de Investigaciones*

*UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM*

*SECCIONAL CARTAGENA*

*Ciudad*

*Respetado Doctor:*

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado “**TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RÁPIDA INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (BIOLINE HCV) EN POBLACION ADULTA EN RIESGO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA**”, realizado por el estudiante “**VICTOR MAURICIO LEAL MARTINEZ**”, para optar el título de “**Especialista en Medicina interna**”. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original.
- Dos (2) CD en el que se encuentran dos documentos: el primero es la versión digital del documento empastado y el segundo es el documento digital del proyecto de investigación.

- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticada por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

---

VICTOR M. LEAL MARTINEZ  
CC: 1143349497  
*Programa de Medicina interna*



*Cartagena de Indias D. T. y C. 29 de mayo de 2020*

*Doctor*

**EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID**

*Director de Investigaciones*

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM  
SECCIONAL CARTAGENA**

*Ciudad*

*Respetado Doctor:*

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado: **“TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RÁPIDA INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (BIOLINE HCV) EN POBLACION ADULTA EN RIESGO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA”** realizado por la estudiante **“VICTOR MAURICIO LEAL MARTINEZ”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina interna**, bajo la asesoría del Dr. **“PEDRO LUIS IMBETH”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

---

VICTOR M LEAL MARTINEZ  
CC: 1143349497

*Programa de Medicina interna*

## **TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RÁPIDA INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (BIOLINE HCV) EN POBLACION ADULTA EN RIESGO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA**

Leal V<sup>1</sup>, Imbeth P<sup>2</sup>, Ramos C<sup>3</sup>

### **RESUMEN**

**Introducción:** La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, de los 71 millones de individuos infectados, solo un pequeño porcentaje conocen su estado de infección, debido a acceso limitado a pruebas contra el virus de la hepatitis C.

**Objetivos:** Caracterizar con prueba rápida para VHC los pacientes mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el VHC.

**Métodos:** Se realizó estudio observacional descriptivo transversal, en pacientes adultos asintomáticos, con factores de riesgo para infección por VHC en la ciudad de Cartagena en el periodo comprendido entre Diciembre de 2017 y Noviembre de 2019. Se evaluaron factores de riesgo y aquellos que cumplían los criterios de selección se les realizó prueba rápida inmunocromatográfica para detección de anticuerpos (BIOLINE HCV), caracterizando la población.

**Resultados:** En el periodo de estudio se identificaron 1023 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para realización de las pruebas rápidas, siendo el 58,5% mujeres y 41,4% hombres, obteniendo 9 resultados positivos (77% hombres), confirmando con carga viral para VHC la infección crónica, luego se realizó genotipificación encontrando 7 casos genotipo 1b y 2 genotipo 1a. El principal factor de riesgo de los pacientes infectados por VHC fueron los asociados a atención sanitaria antes del 1996.

**Conclusiones:** En este estudio encontramos que la población con factores de riesgo para infección por VHC presentan una elevada seroprevalencia a pesar de encontrarse asintomáticos, Por esto, es necesario continuar la implantación de programas de detección de la infección VHC en esta población de riesgo.

---

<sup>1</sup> Medicina. Estudiante de posgrado Medicina Interna. Universidad del Sinú, seccional Cartagena. victhork@hotmail.com **PRINCIPAL**

<sup>2</sup> Medicina. Medicina Interna y Gastroenterología. Afiliación institucional. Dirección de correspondencia. E mail.

<sup>3</sup> MD. M. Sc. Salud Pública. Coordinador de investigaciones posgrados medico quirúrgicos. Universidad del Sinú Seccional Cartagena drramosclason@gmail.com.

**Palabras clave:** (Prueba de diagnóstico rápida, Hepatitis c, adultos, asintomaticos)

## **HEPATITIS C SCREENING WITH RAPID IMMUNOCROMATOGRAPHIC TEST FOR ANTIBODY DETECTION (BIOLINE HCV) IN ADULT POPULATION AT RISK IN THE CITY OF CARTAGENA**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Infection with the hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic liver disease worldwide, of the 71 million infected individuals, only a small percentage know their infection status, due to limited access to tests against the hepatitis C virus.

**Objectives:** To characterize asymptomatic patients older than 18 years with risk factors for HCV infection with a rapid test for HCV.

**Methods:** A descriptive cross-sectional observational study was carried out in asymptomatic adult patients with risk factors for HCV infection in the city of Cartagena in the period between December 2017 and November 2019. Risk factors and those who met the criteria were evaluated. Selection criteria A rapid immunochromatographic test for antibody detection (BIOLINE HCV) was performed, characterizing the population.

**Results:** In the study period, 1023 patients who met the inclusion criteria for rapid tests were identified, 58.5% being women and 41.4% men, obtaining 9 positive results (77% men), confirming with viral load for HCV chronic infection, then genotyping was performed finding 7 cases genotype 1b and 2 genotype 1a. The main risk factor for patients infected with HCV were those associated with health care before 1996.

**Conclusions:** In this study, we found that the population with risk factors for HCV infection present a high seroprevalence despite being asymptomatic. Therefore, it is necessary to continue the implementation of detection programs for HCV infection in this risk population.

**Key words:** (Rapid diagnostic test, Hepatitis c, adults, asymptomatic)

## INTRODUCCION

El virus de la hepatitis C pertenece a la familia Flaviridae, compuesta por tres géneros diferentes; los pestivirus (virus de la diarrea bovina), los flavivirus (dengue y fiebre amarilla) y los hepacivirus, cuyo único miembro es el virus de la Hepatitis C. El VHC es un virus cuyo genoma está compuesto por una única cadena de ARN y a pesar de que su estructura no se conoce totalmente, tiene un tamaño de 30 a 60nm de diámetro. Una de las características más importantes y con más implicaciones en la patogenia de la Hepatitis C es la heterogeneidad genética del VHC, la cual se ha descrito bajo dos conceptos: los genotipos y las cuasi especies. El genotipo hace referencia a la heterogeneidad genética existente entre los diferentes VHC en áreas geográficas diversas y refleja acumulación de mutaciones durante un largo periodo de evolución de estos virus. En cambio las cuasi especies son la heterogeneidad genética expresada en cada individuo, quien presenta múltiples cepas muy similares, pero con algunas diferencias en la secuencia nucleotídica. Los análisis genéticos del VHC han demostrado la existencia de 6 genotipos diferentes. A su vez dentro de cada genotipo existen subgrupos con pequeñas diferencias entre sí, conocidos como subtipos a los que se les asigna una letra (a, b, c, etcétera). (1)

La infección por el virus de la hepatitis C (HCV, sus siglas en inglés) constituye un problema de salud pública a nivel mundial, a su vez es una causa importante de enfermedad hepática crónica. Junto a la infección por el virus de la hepatitis B, causaron 1,34 millones de muertes en el 2015, cifra que es comparable a las muertes por tuberculosis e incluso el VIH. De estas muertes 720000 fueron por hepatopatía crónica (cirrosis) y 470000 por cáncer hepático primario (carcinoma hepatocelular). Se calcula en el 2015 que 71 millones tenían infección crónica por el HCV, donde las poblaciones más afectadas son Las regiones más afectadas son Asia central y oriental, el norte de África y África occidental, según el reporte dado por la organización mundial de la salud (OMS), ese mismo año se calcularon 1,75 millones de nuevas infecciones por el HCV. (2) Muchos de estos 71 millones de pacientes desconocen su estado de infección. La atención clínica de estos pacientes ha avanzado considerablemente durante las últimas décadas, gracias a una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, evolución de los procedimientos de diagnóstico y los grandes avances en el tratamiento y la prevención de la enfermedad.(3)

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C varía ampliamente desde una zona geográfica a otra y dependiendo de la población evaluada. En el oeste de Europa la prevalencia de infección por virus de la Hepatitis C oscila entre

0,4 y 3%. La infección por VHC afecta al 1,3% de la población general en E.E.U.U y al 5 – 10% de los veteranos que usan el departamento de atención de servicios médicos de éstos. Egipto tiene la más alta prevalencia de infección por virus de Hepatitis C en el mundo, desde 9% en población urbana hasta 50% en algunas áreas rurales. En América Latina los datos son insuficientes, sin embargo, se señala una prevalencia de 0 hasta 2,63%. En Colombia la prevalencia encontrada en donantes de sangre antes del año 2000 estaba en 0,6 y 0,97%, en hemofílicos se ha descrito una prevalencia del 60%. Antes de 1990 se consideraba que la principal ruta de infección por VHC (virus de la hepatitis C) era vía transfusión sanguínea, procedimientos de inyección y uso de drogas intravenosas, lo cual representaba el 70% de los modos de adquisición en los países industrializados, con la implementación del Screening para VHC de los hemoderivados por medición de inmunoanálisis enzimático (EIA) y en algunos países por medio de identificación de ácido nucleico ha erradicado virtualmente la transmisión por transfusión del VHC. En la actualidad las nuevas infecciones por VHC son fundamentalmente debidas a uso de drogas intravenosas y por vía nasal y a un bajo grado de seguridad de procedimientos médicos y quirúrgicos. La transmisión parenteral vía tatuajes o acupuntura con materiales inseguros está implicada también en la transmisión ocasional. El riesgo de transmisión heterosexual y perinatal es bajo, los homosexuales masculinos promiscuos tienen un riesgo incrementado de infección por VHC. (4, 5)

El objetivo principal de tratamiento contra el HCV es curar la infección, es decir lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) definida como ARN del HCV indetectable 12 semanas (SVR12) o 24 semanas (RSV24) después de la finalización del tratamiento. Una RVS generalmente se asocia con la normalización de las enzimas hepáticas y la mejora o desaparición de la necroinflamación y la fibrosis hepáticas en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR score F3) o cirrosis (F4) siguen en riesgo de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, la fibrosis hepática puede retroceder y el riesgo de complicaciones como la insuficiencia hepática y la hipertensión portal se reduce después de una RVS. Datos recientes sugieren que el riesgo de HCC y la mortalidad relacionada con el hígado se reducen significativamente, pero no se elimina.(1)

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La seroprevalencia mundial de infección por HCV, basada en la existencia de anticuerpos contra HCV (antiHCV) se calcula entre 1,5 y 3%, que varía de acuerdo a la región y al país en cuestión. Se estima que en el mundo hay entre 85 y 170 millones de portadores crónicos de virus de la Hepatitis C (VHC), lo cual hace de este virus uno de los principales agentes de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Sin embargo, existe una gran variación geográfica que oscila entre 0,4% y 1,1% en América del Norte y entre 9,6% y 13,6% en el Norte de África. En la actualidad hay alrededor de 3 a 4 millones de personas infectadas en los Estados Unidos, con una prevalencia estimada de anticuerpos contra HCV de alrededor del 1,8% en la población general y del 0,6% en donantes de sangre voluntarios. La prevalencia es mayor en personas entre los 30 y 49 años, mayor en hombres que en mujeres (2,5% y 1,2%) y mayor en ciertos grupos étnicos, como afroamericanos y mexicanos, que en blancos (1).

En Latinoamérica la mediana de prevalencia de infección en donantes es de 1%, valor en el cual se encuentra Colombia. Brasil, México y Cuba tienen valores superiores a la mediana mientras que Honduras, Jamaica y Chile tienen valores de prevalencia inferiores a ella. En Colombia la prevalencia estimada de la enfermedad es del 1%. En el estudio de México se estudiaron los resultados para donantes del área urbana y del área rural sin encontrarse diferencias significativas en la prevalencia de la infección entre las 2 áreas, 1,34% en el área rural y 1,5% en el área urbana (6).

La prevalencia de la infección por Hepatitis C en nuestra comunidad no es aún bien conocida y este vacío de conocimientos sobre la realidad de esta entidad en nuestro medio, conlleva un incremento en los costos de la atención de estos pacientes derivada del diagnóstico y tratamiento de esta patología, el adecuado control de sus comorbilidades y el tratamiento integral de sus complicaciones.

La población de la ciudad de Cartagena, usuarios adultos que asisten al Nuevo Hospital de Bocagrande, presenta características especiales debido a los factores de riesgo a los cuales se encuentran expuestos, características demográficas como predominio de género masculino, conductas de riesgo y antecedentes de procedimientos e intervenciones que suponen un mayor riesgo o predisposición de adquirir la infección por Hepatitis C. Por estas razones el análisis de una muestra de esta población evaluada mediante pruebas serológicas en el Nuevo Hospital de Bocagrande, supone una muy buena aproximación epidemiológica a la prevalencia de dicha infección en un grupo poblacional especialmente susceptible de adquirirla.

La pregunta se intenta responder con el presente estudio de investigación es la siguiente:

¿Cuál es la incidencia de la infección por virus de la Hepatitis C (VHC) determinada mediante una prueba rápida inmunocromatográfica para detección de anticuerpos y confirmada mediante detección de ARN HVC y cuáles son los factores asociados a dicha infección en los usuarios adultos que consultan al Nuevo Hospital de Bocagrande en la ciudad de Cartagena?

## 2. JUSTIFICACIÓN

Los principales beneficiarios de los resultados de nuestro estudio, son sin lugar a dudas la población de usuarios adultos que consultan al servicio de urgencias, en quienes a partir de los resultados obtenidos, se diseñarán programas de promoción y prevención de la infección por Hepatitis C en dicho grupo poblacional, tendientes a disminuir la incidencia y la prevalencia tanto de la infección como de la enfermedad por Virus de la Hepatitis C; y la comunidad científica de la Universidad del SINU, quienes ampliaremos nuestros conocimientos sobre el comportamiento de esta entidad entre nuestros pacientes. A partir de los hallazgos del presente estudio podremos proponer estrategias de optimización de los métodos y programas de tamizaje y detección precoz de la infección por Hepatitis C en nuestra población de usuarios, y más importante darle tratamiento adecuado teniendo en cuenta las altas tasas de curación de la infección con los nuevos esquemas.

Todo en contraste con las estrategias de la organización mundial de la salud (OMS) con el aumento de los servicios dirigidos a la eliminación de la enfermedad, bajo el lema «Eliminar la hepatitis», donde se pretende intensificar las medidas dirigidas a alcanzar las metas sanitarias de los objetivos de desarrollo sostenible para 2030; el cual fue aprobado en el 2016 por la asamblea mundial de la salud, con la estrategia en contra de las hepatitis víricas.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. OBJETIVO GENERAL**

- Caracterización del tamizaje con prueba rápida para hepatitis C en pacientes adultos mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis C.

#### **3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes adultos mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis C
- Identificar la frecuencia de factores de riesgo mayores y menores de la población estudio.
- Estimar la incidencia de hepatitis C en la población de estudio.
- Describir las características generales y frecuencia de factores de riesgo en los pacientes positivos para infección por virus de hepatitis C.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4. 1. GENERALIDADES

El virus de la Hepatitis C (HCV) es una causa principal de enfermedad hepática crónica afectando 170 millones de personas en el mundo (3%) de la población mundial y aproximadamente 2,7 millones de americanos; la cirrosis puede presentarse en el 20% de estos pacientes. Existen 6 genotipos del virus de la Hepatitis C (HCV); de estos, el tipo 1 es el más común en Estados Unidos y es también el genotipo más difícil para el cual alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) a la terapia antiviral estándar (4).

Aunque la importancia de la infección en cuanto a morbimortalidad aún presenta puntos oscuros debido a su particular historia natural, está plenamente demostrado que la progresión de la fibrosis hepática en pacientes afectados por la infección crónica por el Virus de la Hepatitis C puede desarrollar Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma (5).

El VHC pertenece a la familia Flaviridae, compuesta por tres (3) géneros diferentes; los pestivirus (virus de la diarrea bovina), los flavivirus (dengue y fiebre amarilla) y los hepacivirus, cuyo único miembro es el virus de la Hepatitis C. El VHC es un virus cuyo genoma está compuesto por una única cadena de ARN y a pesar de que su estructura no se conoce totalmente, tiene un tamaño de 30 a 60nm de diámetro. Una de las características más importantes y con más implicaciones en la patogenia de la Hepatitis C es la heterogeneidad genética del VHC, la cual se ha descrito bajo dos (2) conceptos: los genotipos y las cuasiespecies. El genotipo hace referencia a la heterogeneidad genética existente entre los diferentes VHC en áreas geográficas diversas y refleja acumulación de mutaciones durante un largo periodo de evolución de estos virus. En cambio, las cuasiespecies son la heterogeneidad genética expresada en cada individuo, quien presenta múltiples cepas muy similares, pero con algunas diferencias en la secuencia nucleotídica. Los análisis genéticos del VHC han demostrado la existencia de 6 genotipos diferentes. A su vez dentro de cada genotipo existen subgrupos con pequeñas diferencias entre sí, conocidos como subtipos a los que se les asigna una letra (a, b, c, etcétera) (3).

Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo, pero existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica. Los genotipos 1a y 1b son los causantes del 40% de todas las infecciones en los Estados Unidos y del 80% de las infecciones en Colombia (6).

Los viriones de HCV tienen una envoltura esférica que contiene tetrámeros (o dímeros de heterodímeros) de glicoproteínas de HCV E1 y E2. Dentro de los viriones se encuentra una estructura esférica que representa la nucleocápside (core) que esconde el genoma viral (7).

El genoma del VHC consta de una molécula de ARN de una sola cadena con polaridad positiva. De manera similar a otros virus de ARN de cadena positiva, el ARN genómico del virus de la Hepatitis C sirve como ARN mensajero (mRNA) para la traducción de las proteínas virales. La molécula lineal contiene un armazón único de lectura abierta (ORF) codificado por un precursor poliproteínico de aproximadamente 3000 residuos de aminoácidos flanqueados por 2 regiones regulatorias no trasladadas (7).

## 4. 2. EPIDEMIOLOGIA

Antes de 1990 las principales vías de infección eran, la transfusión sanguínea, procedimientos de uso de inyecciones no seguros y uso de drogas endovenosas, en los países industrializados se considera que el 70% de los casos son secundarios a estas vías de transmisión, el tamizaje de los productos sanguíneos para virus de la hepatitis C por medio de inmunoensayos enzimáticos y en un número de países Europeos como pruebas de ácidos nucleicos ha erradicado virtualmente la hepatitis c transmitida por transfusiones. Actualmente los nuevos casos de infecciones por virus de la hepatitis c son debidas a uso de drogas nasales y endovenosas y en menor grado a la realización de procedimientos médicos o quirúrgicos no seguros. La transmisión parenteral por medio de tatuajes o acupuntura con materiales no seguros está también implicada en transmisiones ocasionales. El riesgo de transmisión perinatal y heterosexual es bajo, mientras que datos recientes indican que la actividad homosexual promiscua en hombres está relacionada con la infección por virus de la hepatitis C (8).

Wasley y Alter del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC) al analizar la relación entre la prevalencia de la infección por Hepatitis C y el patrón de transmisión de esta entidad, propusieron tres (3) perfiles de transmisión del VHC (9):

1. Prevalencia Baja (<1% - Estados Unidos de América, Australia): la prevalencia es mayor en adultos (30-49 años) quienes adquieren la infección en años recientes (10 – 30 años). El CDC estimó que en E.E.U.U la incidencia de Hepatitis C fue baja antes de 1965, se incrementó en la década de los ochenta y permaneció alta hasta 1989, declinando posteriormente en más del 80%.
2. Prevalencia Intermedia (1% - 5%- Japón, Italia, Brasil): la prevalencia es menor en niños y jóvenes adultos, pero se incrementa rápidamente en personas de edad avanzada. Este patrón es consistente con mayor riesgo de infección hace ya más de 30 años.

3. Prevalencia alta (> 5% - Egipto): La prevalencia de la infección se incrementa rápidamente con la edad, observándose tasas altas de infección en todos los grupos de edad.

De acuerdo con la prevalencia, el CDC sugirió una ruta de transmisión(5):

1. En países con baja prevalencia, en donde la mayoría de las infecciones son adquiridas en adultos jóvenes, los drogadictos endovenosos son la ruta predominante de transmisión. Después de 5 años de exposición, el 90% de los individuos adquieren la infección por VHC. Otro patrón de transmisión es el sexual, aunque dada su baja eficacia de transmisión, es probable que sea una pequeña proporción de casos. La transmisión nosocomial es importante en grupos de pacientes muy selectos como los pacientes en hemodiálisis.
2. En países con prevalencia intermedia, los procedimientos relacionados con el cuidado de la salud, realizados por profesionales de la salud y no profesionales son la principal ruta de transmisión. Se incluye no sólo las transfusiones, sino práctica de inyecciones no seguras: uso de jeringas de vidrio contaminadas y re-utilizables o la acupuntura.
4. En países de alta prevalencia los procedimientos relacionados con el cuidado de la salud como la utilización de jeringas de vidrio reutilizables constituyen la principal ruta de transmisión. En Egipto se considera que existe una alta prevalencia por la utilización de material contaminado durante las campañas masivas para tratar la esquistosomiasis. Se han sugerido como otras causas la utilización de equipos de procedimientos médicos y dentales inadecuadamente desinfectados. La transmisión perinatal mantiene también la alta prevalencia.

La seroprevalencia mundial de infección por HCV basada en la existencia de anticuerpos contra HCV (antiHCV) se calcula en un 3%, en la actualidad hay alrededor de 85 a 170 millones de personas infectadas a nivel mundial, de los cuales de 3 a 4 millones de estas se encuentran en los Estados Unidos, con una prevalencia de anticuerpos contra HCV de alrededor 1,8% en la población general y del 0.6% en donantes de sangre voluntarios, con una prevalencia mayor en personas entre 30-49 años, mayor en hombres que en mujeres (2.5 y 1.2% respectivamente), de igual forma se observa mayor prevalencia en afroamericanos que en blancos (10).

La estimación de la prevalencia de la infección se deriva de estudios en donantes sanos, subestimando la prevalencia en la población general a causa de que los donantes son una población altamente seleccionada y no representativa de la población general. En Colombia la prevalencia de la infección en donantes es de 0,97% (1992), en grupos de riesgo hemodializados es de 42% a 68%, en hemofílicos de 65 a 35% y en politransfundidos 13% (11).

La prevalencia de infección crónica por VHC es aproximadamente 1,3% en la población general de Estados Unidos y 5-10% en veteranos usuarios de los servicios médicos del Departamento de asuntos de veteranos (12, 13).

El genotipo 1 (1a y 1b) es el genotipo más prevalente en el mundo, con una mayor prevalencia de 1a en Estados Unidos y 1b en Europa, el genotipo 3a es el de más alta prevalencia entre usuarios de drogas endovenosas y Europeos(14). Este grupo está actualmente incrementando su incidencia por genotipo 4, el genotipo 2 es encontrado en carcelarios en la región mediterránea, el genotipo 5 y 6 se presentan raramente (15).

<b>TABLA 1. GENOTIPOS DEL VCH Y SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA</b>	
<b>GENOTIPO</b>	<b>PREDOMINANCIA GEOGRAFICA</b>
1a	ESTADOS UNIDOS Y PAISES DESARROLLADOS
1b	ESTADOS UNIDOS, JAPON Y EUROPA
2	LA MAYORIA DE LOS PAISES DESARROLLADOS, NO MUY COMUN
3	INCREMENTANDO EN PREVALENCIA EN PERSONAS QUE UTILIZAN DROGAS VIA IV
4	CONFINADO AL MEDIO ORIENTE Y NORTE DE AFRICA
5	SURAFRICA
6	ASIA

#### **4. 3. FISIOPATOLOGIA**

##### **MODO DE TRANSMISION**

La forma más eficiente de transmisión es la exposición parenteral al virus de la Hepatitis C. La mayoría de los pacientes infectados con HCV en Europa y en los Estados Unidos adquirieron la enfermedad a través del uso de drogas intravenosas o transfusiones sanguíneas, lo cual ha sido raro desde que inició el tamizaje para suplementos sanguíneos para HCV. En los donantes de sangre se han identificado las siguientes posibles rutas de infección (en orden descendente de riesgo de transmisión) (7):

- Uso de drogas inyectadas.
- Transfusión sanguínea.
- Sexo con un consumidor de drogas intravenosas.
- Haber estado en prisión por más de tres días.
- Escarificación religiosa.
- Haber sido atacado o golpeado con un objeto sangrante.
- Orejas o partes del cuerpo perforadas.
- Inyección de Inmunoglobulina.

Sin embargo, con mucha frecuencia en los pacientes con diagnóstico reciente de infección por HCV no es posible identificar un factor de riesgo claro.

Los factores que podrían incrementar el riesgo de infección por HCV incluyen un gran número de compañeros sexuales, antecedentes personales de enfermedades de transmisión sexual y el no uso de condón. No es claro si la infección por VIH subyacente incrementa el riesgo de transmisión heterosexual por HCV a un compañero no infectado. La seroprevalencia de HCV en hombres que tienen sexo con hombres varía de 4 a 8%, la cual es más alta que la prevalencia de HCV reportada para las poblaciones generales europeas (7).

El riesgo de transmisión perinatal de HCV en madres HCV-ARN positivas es de 5% o menos. No se ha demostrado que la operación cesárea reduzca la transmisión. No hay evidencia de que la lactancia materna constituya un factor de riesgo (5).

Los factores de riesgo de hemodiálisis incluyen las transfusiones de sangre, la duración de la hemodiálisis, la prevalencia de infección por HCV en la unidad de diálisis y el tipo de diálisis. El riesgo es mayor con hemodiálisis intrahospitalaria que con diálisis peritoneal (5).

Los equipos médicos contaminados, rituales tradicionales de medicina, tatuajes y perforaciones en el cuerpo se consideran rutas raras de transmisión de esta infección (5).

Existe algún riesgo de transmisión de HCV para trabajadores de la salud después de punciones accidentales con agujas o exposición a otros objetos filudos (5).

#### **4. 4. PATOGENESIS**

VHC es probablemente el virus con mayor diversidad antigénica que infecta a los seres humanos pero la mayoría de la evidencia clínica subraya a los factores del hospedero como determinantes importantes de la recuperación de la infección. Por ejemplo, hay diferencias en la persistencia viral en la fuente común de brotes en los cuales un gran número de personas fueron infectadas accidentalmente con el mismo inóculo de VHC (16). Además, las tasas de persistencia varían de acuerdo a la raza, edad, estado inmunológico y en mucha menor proporción al genotipo del VHC (17, 18). Se han descrito diferencias en la recuperación de la infección por VHC en pacientes con ciertos tipos de Antígeno Humano de Histocompatibilidad (HLA) y polimorfismos en varios genes de respuesta inmunológica (19-24).

Aunque son difíciles de confirmar en humanos, los datos recientes subrayan la importancia de la respuesta inmune innata en reconocer la infección por VHC y responder apropiadamente por medio de respuestas adaptativas estimulantes y

realizar sus propias acciones efectoras. El VHC podría contener las respuestas inmunes a través de múltiples mecanismos incluyendo efectos sobre las células NK y NKT (25, 26) y células dendríticas (27, 28). Además, existe evidencia de que la expresión de la proteasa del VHC puede interferir con varias rutas en la respuesta inmune innata a la infección viral (29). Estos datos sugieren en conjunto que la persistencia se presenta cuando las respuestas inmunes innatas son suficientemente deterioradas para disminuir sus efectos antivirales directos y se pierde la fuerza de las respuestas adaptativas.

#### **4. 5. PATOLOGIA**

Las alteraciones morfológicas de la hepatitis viral aguda y crónica son comunes a todos los virus hepatotropos e incluso pueden encontrarse en las reacciones farmacológicas. La mayoría de los virus no producen cambios citopáticos específicos (30).

Hepatitis Aguda: En la hepatitis aguda, la lesión hepatocitaria adopta la forma de tumefacción difusa (degeneración balonizante) por lo que los citoplasmas parecen vacíos y contienen sólo briznas salpicadas de restos citoplasmáticos. Un hallazgo inconstante es la colestasis, con tapones biliares en los canalículos y pigmentación parda de los hepatocitos. La esteatosis es rara, salvo en las hepatitis por virus C. Se pueden identificar dos patrones de necrosis hepatocitaria. El primero se caracteriza por la rotura de las membranas celulares y la consiguiente citólisis. Parece como si las células hepáticas se hubiesen “caído” con colapso de la trama de reticulina en las áreas de pérdida celular. Los grupos de macrófagos encargados de retirar los restos señalan los focos de necrosis. El segundo patrón de muerte celular, la apoptosis, es más evidente. Los hepatocitos apoptóticos aparecen retraídos e intensamente eosinofílicos, con fragmentación del núcleo; en la vecindad inmediata de estas células pueden encontrarse aún linfocitos T efectoras. Las células apoptóticas también son fagocitadas por los macrófagos en cuestión de horas, de ahí la dificultad para encontrarlas, incluso aunque exista una clara lesión hepatocitaria. En los casos graves, la necrosis confluyente de los hepatocitos causa una necrosis en puentes, que conectan unos espacios porta con otro, unen las venas centrolobulillares entre sí o se extienden entre los espacios porta y las regiones centrales de lobulillos adyacentes, lo que indica que la lesión es una forma más grave de hepatitis aguda. La tumefacción y la regeneración hepatocitarias comprimen a los sinusoides y la disposición más o menos radial del parénquima desaparece (30).

La inflamación es una característica típica y habitualmente importante de la hepatitis aguda. Las células de Kupfer sufren hipertrofia e hiperplasia y, a menudo, se hallan llenas de lipofucsina, un pigmento que procede de la fagocitosis de los restos hepatocitarios. Los espacios porta están ocupados por una mezcla de células inflamatorias. El infiltrado inflamatorio puede esparcirse hacia el parénquima adyacente provocando la necrosis de los hepatocitos periportales:

esta “hepatitis de interfaz” se encuentra tanto en la hepatitis aguda como en la crónica. Los epitelios de los conductos biliares pueden aparecer reactivos e incluso proliferar formando estructuras ductales mal definidas, sobre todo en la hepatitis por el virus C (30).

Hepatitis Crónica: sus manifestaciones histológicas pueden ser sumamente leves o muy intensas. En todas las formas de Hepatitis Crónica puede producirse una necrosis hepatocitaria lenta que afecte a cualquier zona del lobulillo. En los casos más leves, la inflamación se limita a los espacios porta y está compuesta por linfocitos, macrófagos, algunas células plasmáticas y raros neutrófilos y eosinófilos. En la infección por el VHC suelen aparecer agregados linfocitarios en los espacios porta. En general, la arquitectura hepática está bien conservada. La hepatitis de interfaz continuada y la necrosis en puentes anuncian una lesión hepática progresiva. La clave de la lesión hepática irreversible es el depósito de tejido fibroso. Al principio, sólo los espacios porta muestran un aumento fibroso, pero con el tiempo, se desarrolla una fibrosis periportal a la que sigue la unión de los tabiques fibrosos de los distintos lobulillos (fibrosis en puentes) (30).

La pérdida continua de hepatocitos y la acumulación de tejido fibroso producen la cirrosis, con formación de tabiques fibrosos y de nódulos de hepatocitos regenerativos. Este patrón de cirrosis se caracteriza por nódulos de tamaño irregular separados por cicatrices variables, aunque anchas en su mayor parte. En algunos casos, principalmente en autopsias es imposible determinar la causa de estas grandes cicatrices (“cirrosis criptogenética”) (30).

## **4. 6. MANIFESTACIONES CLINICAS**

### **4. 6. 1. HEPATITIS C AGUDA**

La infección aguda por el virus de la hepatitis C (HCV) es asintomática en el 50 a 90% de los casos. La falla o el fracaso para erradicar espontáneamente la infección se presenta en el 50-90% de los casos, de acuerdo a la ruta de transmisión, la presencia o no de hepatitis sintomática y la edad a la cual se presenta la infección.

La infección aguda puede identificarse 7-10 días después de la exposición inicial por medio de la detección de RNA HCV sérico que es el primer marcador clínico de la infección (31-35)

Semanas después las enzimas séricas hepáticas tales como ALT y AST se elevan y frecuentemente alcanzan un pico 10 veces más alto que el límite superior normal (por ejemplo, sobre 400UI/Lt) (31, 36, 37). Estas enzimas no se elevan durante la primera semana o cuando el HCV-RNA puede ser detectado en sangre y posteriormente en algunas ocasiones se incrementan lentamente varias semanas antes de que el pico sea notado. El periodo de incubación (tiempo desde la exposición hasta la aparición de la ictericia) es aproximadamente de 7 semanas y



tan solo el 20% de los pacientes con Hepatitis C aguda desarrollan síntomas (12, 35, 37)

La Hepatitis fulminante relacionada con HCV es rara en los Estados Unidos (38). El desarrollo de anticuerpos específicos HCV es un fenómeno tardío con un promedio de 50 días para producirse la seroconversión(39). Así, el test HCV-RNA es la mejor manera de detectar la infección aguda por HCV (40).

El VHC es responsable de alrededor del 20% de los casos de Hepatitis aguda. El cuadro clínico se presenta después de un periodo de incubación que varía de acuerdo con el agente, generalmente en el caso de la Hepatitis C este es de 15 hasta 160 días (en promedio 7 semanas). Después de una exposición inicial al virus el RNA del VHC puede ser detectado en sangre entre la primera y tercera semanas y está presente al inicio de los síntomas. Los anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C son detectados por inmunoensayos enzimáticos solo en el 50 a 70% de los pacientes al inicio de los síntomas, incrementándose a más del 90% después de los 3 meses. Los síntomas prodrómicos de la Hepatitis viral son inespecíficos (fatiga, náuseas, fotofobia, malestar, pérdida de peso, mialgias, artralgias). Puede existir hepatomegalia dolorosa. El cambio de color en la orina, así como un color más oscuro y la disminución de la coloración de las heces puede ser notados de 1 a 5 días antes del inicio de la ictericia clínica. La recuperación completa tanto clínica como bioquímica se espera que ocurra de 3 a 4 meses después del inicio de la ictericia en el 75% de los casos no complicados de Hepatitis C, en el resto la recuperación bioquímica puede ser aún más tardada. 10-20% puede aparecer esplenomegalia y adenopatías cervicales. Los valores séricos de aminotransferasas pueden exceder 1000 unidades. La duración de la fase postictérica es variable pero varía de 10-12 semanas Sin embargo, la infección aguda rara vez se observa en la práctica clínica porque la gran mayoría de los individuos no experimentan síntomas clínicos. En el 25% de los casos el paciente puede cursar con ictericia, en estos pacientes los valores máximos de bilirrubinas séricas no suelen ser mayores de 12 mg/dl y las elevaciones suelen desaparecer en forma típica en un mes el 10 y el 20% pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, náuseas, vómitos indistinguibles de los síntomas de otros tipos de hepatitis virales agudas (40).

#### **4. 6. 2 FACTORES CORRELACIONADOS CON PERSISTENCIA**

Existe alguna evidencia de que se presenta recuperación espontánea con mayor frecuencia en personas infectadas con el genotipo 2 y 3 de HCV. Factores del huésped incluyendo edad, raza y estado inmune determinan la recuperación viral 4-(7, 9-11, 41). Estas diferencias son aparentes cuando se contrastan con tasas de alta persistencia (aproximadamente 85%) reportadas de estudios de Hepatitis C asociada a transfusiones que incluyeron un gran número de pacientes de 50 años y mayores (38, 42) con estudios subsecuentes que evidenciaron resolución en el 45% de niños y mujeres jóvenes infectadas (16, 43). Así la edad joven al

momento de adquirir la infección, el género femenino, raza caucásica y función inmune intacta son determinantes importantes de recuperación de la infección aguda por HCV. Los siguientes factores del huésped se asocian con persistencia de la infección por el virus de la Hepatitis C (HVC): (43)

- Edad avanzada al momento de adquirir la infección.
- Género masculino
- Raza africano-americana
- Estado inmunosupresor
- Subtipos y polimorfismos específicos de HLA
- Respuesta inmune innata no específica

#### **4. 6. 3. HEPATITIS C CRONICA:**

La infección crónica por HCV se define como la persistencia de HCV-RNA en suero por  $\geq 6$  meses aunque con frecuencia es posible predecir la infección persistente más tempranamente. En los primeros meses el nivel sérico de RNA-HCV de muchas personas alcanza un nivel estable entre 4 y 6 Log<sub>10</sub> y permanece constante en las décadas siguientes, mientras que los niveles séricos de ALT típicamente fluctúan (40, 44, 45).

Debido a que la infección no es frecuentemente reconocida en la fase aguda, en la práctica, la mayoría de personas con anticuerpos anti HCV y HCV-RNA séricos se asume que tienen hepatitis C crónica (46).

En general el curso de la Hepatitis C crónica se desarrolla durante décadas, tiempo durante el cual la infección por HCV no produce síntomas que puedan ser claramente relacionados con la enfermedad. Algunos índices de calidad de vida podrían estar reducidos en pacientes infectados con HCV, aún en ausencia de cirrosis y ellos mejoran con la terapia exitosa (47, 48).

No está claro si debido a la infección se presenta un impacto psicológico derivado del conocimiento de la existencia de la enfermedad crónica o la depresión subyacente puede estar relacionada con el consumo de drogas ilícitas. Estos tipos de síntomas son tan comunes que rara vez suscitan la sospecha de infección por HCV (48).

La Insuficiencia Hepática o la Enfermedad Hepática en estadio terminal pueden ser aparentes en una minoría de pacientes con Hepatitis C crónica. La expresión de la enfermedad hepática en estadio terminal puede incluir manifestaciones como ascitis, várices esofágicas sangrantes y encefalopatía hepática o alteraciones de laboratorio como TP prolongado, disminución en el recuento de plaquetas, disminución de albúmina sérica, elevación de Bilirrubina y creatinina séricas (asociado a insuficiencia renal) (48).

#### 4. 6. 4. MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS

Los pacientes con infección crónica por HCV están a riesgo de presentar un gran número de manifestaciones extrahepáticas. Más del 40-76% de los pacientes infectados con HCV desarrollan al menos una de estas durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones extrahepáticas son con frecuencia el primer y único signo clínico de infección por Hepatitis C crónica. La evidencia de infección por HCV debe ser siempre buscado en casos de fatiga crónica no explicada por otra causa y/o trastornos reumatológicos, hematológicos, endocrinos o dermatológicos. La patogénesis de las manifestaciones extrahepáticas no está completamente comprendida, aunque la mayoría de estudios sugieren que los principales factores patogénicos son la crioglobulinemia mixta, linfotropismo particular del virus, mímica molecular del virus y el fenómeno autoinmune no crioglobulinémico (7).

<b>Tabla 2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS RELACIONADAS CON HCV</b>	
<b>ORGANO/SISTEMA</b>	<b>MANIFESTACIONES</b>
TRASTORNOS ENDOCRINOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tiroidopatías autoinmunes, principalmente Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>● Resistencia a la insulina/Diabetes Mellitus</li> <li>● Insuficiencia de Hormona de Crecimiento (GH)</li> </ul>
TRASTORNOS REUMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Crioglobulinemia mixta</li> <li>● Vasculitis crioglobulinémica</li> <li>● Neuropatía Periférica</li> <li>● Glomerulonefritis membranoproliferativa</li> <li>● Glomerulonefritis membranosa</li> <li>● Artralgias reumatoideas/oligo-poliartritis</li> <li>● Factor Reumatoideo positivo</li> <li>● Síndrome Sicca</li> </ul>
TRASTORNOS HEMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trastornos linfoproliferativos/Linfomas No Hodking</li> <li>● Púrpura trombocitopénica Inmune</li> <li>● Gammapatías monoclonales</li> <li>● Anemia Hemolítica Autoinmune</li> </ul>
TRASTORNOS DERMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Púrpura palpable</li> <li>● Porfiria cutánea tarda</li> <li>● Liquen plano</li> <li>● Prúrigo</li> </ul>
MISCELANEOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fatiga Crónica</li> <li>● Alteración cognitiva subclínica</li> <li>● Desaceleración psicomotora</li> <li>● Síntomas de depresión</li> <li>● Miopatía</li> <li>● Cardiomiopatía/miocarditis</li> <li>● Fibrosis pulmonar idiopática</li> </ul>

## **4. 7. HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS, DE EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y MONITORIA**

### **4. 7. 1. HERRAMIENTAS VIROLOGICAS**

La infección por Hepatitis C se diagnostica con frecuencia de manera accidental y existe un gran subdiagnóstico<sup>5</sup>. El diagnóstico de Hepatitis C está indicado en todos los pacientes que presenten niveles elevados de aminotransferasas, con enfermedad hepática crónica de etiología desconocida y con factores de riesgo aumentados de transmisión del VHC (7). El diagnóstico de la infección crónica por HCV se basa en la presencia tanto de Anticuerpos anti-HCV detectados por inmunoensayos enzimáticos y RNA-HCV detectado por ensayos moleculares(49). El test RNA-HCV es esencial para el manejo de la terapia HCV. Los ensayos más recientes se basan en el uso de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR). Estos pueden detectar cantidades diminutas de RNA-HCV (menores de 10UI/ml) y cuantificar de forma precisa los niveles de RNA-HCV por encima de aproximadamente 10<sup>7</sup>UI/ml. Su rango dinámico de cuantificación cubre adecuadamente las necesidades clínicas para el diagnóstico y monitoría. Cuando se hallen disponibles nuevas drogas tales como los antivirales de acción directa, los niveles de alta sensibilidad serán de mayor importancia para la caracterización de respuestas virológicas y para las decisiones de tratamiento y serán necesarias para redefinir qué tan bajo rango de resultados de RNA-HCV pueden ser reportados(49).

El genotipo y el subtipo de HCV pueden ser determinados por varios métodos incluyendo análisis de secuencia directa, hibridización reversa y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en tiempo real genotipo específico. Los ensayos comerciales disponibles identifican de forma precisa los 6 genotipos HCV. Sin embargo, los ensayos dirigidos a la región 5' no codificante del genoma del HCV fallan para diferenciar los subtipos HCV 1a y 1b en una sustancial proporción de pacientes (49).

### **4. 7. 2. ENSAYOS SEROLOGICOS**

Los inmunoensayos asociados a enzima de segunda generación (EIAs) permiten detectar anticuerpos anti-HCV específicos 10 semanas después de la infección. Se ha introducido recientemente una tercera generación de ensayos inmunoenzimáticos ligados a enzimas para acortar o estrechar la ventana diagnóstica desde la transmisión viral a los resultados serológicos positivos. Estos inmunoensayos ligados a enzimas de tercera generación incluyen un antígeno de la región NS5 y/o la sustitución de un epítotope NS3 altamente inmunogénico permitiendo la detección de anticuerpos anti-HCV aproximadamente 4 a 6 semanas después de la infección con una sensibilidad de más de 99%. La medición de anticuerpos anti-HCV IgM puede estrechar la ventana diagnóstica

únicamente en una minoría de pacientes y no puede discriminar entre hepatitis C aguda y crónica (7).

Los resultados falsos positivos son más frecuentes en pacientes con factores reumáticos y en poblaciones con baja prevalencia de hepatitis C, por ejemplo, en donantes de sangre u órganos (7).

Títulos de anticuerpos anti-HCV falsos negativos pueden presentarse en pacientes en hemodiálisis o pacientes severamente inmunocomprometidos o con neoplasias hematológicas. Se ha aprobado también un ensayo de antígeno HCV core cuantitativo. Este ensayo incluye 5 anticuerpos diferentes, es altamente específico (99,8%) y tiene sensibilidad equivalente para la determinación de Hepatitis C crónica como la medición de HCV ARN. La sensibilidad del ensayo de antígeno Core es más baja en comparación con la alta sensibilidad de los ensayos ARN HCV. Aún no se han presentado datos del uso potencial del ensayo de antígeno core en lugar de tests de HCV ARN para el manejo de la terapia antiviral maus (7).

#### **4. 7. 3. Test de Ácido Nucleico para HCV**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el estándar internacional de HCV-ARN basado en unidades internacionales (UI) el cual es usado en todos los tests de HCV-ARN aplicado clínicamente. Actualmente hay varios ensayos de HCV-ARN que están disponibles comercialmente mauss (7).

1. **Los tests cualitativos HCV-ARN:** incluyen el **RT-PCR cualitativo** del cual el amplicor HCV 2,0 (Roche Molecular Systems U.S.A) es un sistema RT-PCR aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para pruebas cualitativas de HCV-ARN que permite la detección de concentraciones de HCV-ARN por debajo de 50UI/ml de todos los genotipos de HCV (7).
2. **Detección HCV-ARN basado en forma cualitativa (TMA) amplificación mediada por transcripción:** tiene una sensibilidad muy alta (límite inferior de detección 5-10 UI/ml). Tiene mayor sensibilidad que los ensayos de detección cualitativa de HCV-ARN basados en **RT-PCR** (7).

#### **4. 7. 4. Cuantificación HCV-ARN**

1. Técnicas de amplificación de blanco (PCR competitiva y en tiempo real).
2. Técnicas de amplificación de señal (ensayo de DNA de una sola cadena (bDNA)). Existen varios sistemas estandarizados aprobados por FDA que están comercialmente disponibles. El Cobas Amplicor<sup>TM</sup> HCV monitor (Roche Diagnostics) está basado en una técnica de PCR competitiva, mientras que el ensayo HCV-ARN Versant<sup>TM</sup> (Siemens Medical Solutions Diagnostics) está basado en una técnica bDNA. Los dos (2) tienen límites más bajos restringidos de detección (500-615UI/ml). Más recientemente el ensayo Cobas Taq Man y el Abbott Real Time<sup>TM</sup> test HCV, los dos (2)

basados en tecnología de PCR en tiempo real han sido introducidos y ahora reemplazan a los métodos cualitativos y cuantitativos (7).

Todos los ensayos de HCV-ARN disponibles comercialmente están calibrados al estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en HCV genotipo 1. Se ha demostrado que los resultados pueden variar significativamente entre ensayos con diferentes genotipos de HCV a pesar de la estandarización mauss (7).

El ensayo Cobas TaqMan (Roche Diagnostics) realiza detección altamente sensible (límite de detección aproximadamente 10UI/ml) y detección lineal cuantitativa de HCV-ARN (35 a  $10^7$  UI/ml) viable con alta especificidad y excelente desempeño en un sistema de automatización completa. El test Abbott Real Time™ HCV provee un menor límite de detección de 12 UI/ml, una especificidad de más de 99,5% y un rango de amplificación lineal de 12 a 10000000UI/ml independientemente del genotipo de HCV mauss (7).

#### **4. 7. 5. GENOTIPIFICACION HCV**

HCV es un virus heterogéneo con una gran secuencia genómica y una enorme variabilidad que es debida a su rápido ciclo de replicación produciendo 1012 viriones en un día y a la baja fidelidad de la polimerasa HCV-ARN. Se han caracterizado seis (6) genotipos (1-6), múltiples subtipos (a, b, c,.....) y recientemente un séptimo genotipo. Dentro de un subtipo existen numerosas cuasiespecies y podrían emerger otras tantas durante el tratamiento con antivirales específicos. Debido a que las dosis del tratamiento recomendado actualmente y las dosis de ribavirina dependen del genotipo de HCV, la genotipificación de HCV es mandatoria en todos los pacientes en consideración a la terapia antiviral. La genotipificación puede hacerse tanto por análisis de secuencia directa como por hibridización reversa (7).

El sistema Versant™ HCV Genotipo 2.0 (Siemens Medical Solutions Diagnostics) es apropiado para identificar los genotipos 1-6 y más de 15 diferentes subtipos y es el ensayo actualmente preferido para la genotipificación de HCV (7).

#### **4. 7. 6. Ensayo TruGene Secuencia Directa**

Determina el genotipo y el subtipo HCV por análisis directo de la secuencia de nucleótidos de la región 5'UTR. Con este ensayo es muy raro que ocurra una genotipificación incorrecta. Sin embargo, la precisión de la subtipificación es pobre. El ensayo actual Abbott Real Time™ HCV Genotipo II está basado en la tecnología de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real, la cual consume menos tiempo que la secuencia directa (7). Los datos preliminares revelan una concordancia de 96% al nivel de genotipo y una concordancia de 93% en el nivel de subtipo del genotipo 1 cuando se comparó con la secuenciación directa de las regiones NS5B y 5'UTR (7).

## **4. 8. IMPLICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO**

### **4. 8. 1. DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C AGUDA**

Cuando se sospecha Hepatitis C aguda, se debe determinar la presencia de anticuerpos anti-HCV y HCV-ARN. Para la detección de HCV-ARN se requieren técnicas cualitativas sensibles con un límite de detección de 50UI/ml o menos, por ejemplo TMA, RT-PCR cualitativo o los sistemas recientemente desarrollados de PCR en tiempo real. HCV-ARN podría fluctuar durante Hepatitis C aguda, por lo cual es necesario un segundo test de HCV-ARN varias semanas después en todos los pacientes con resultado negativo con sospecha de Hepatitis C aguda. Cuando se detecta HCV-ARN en pacientes seronegativos, es muy probable el diagnóstico de Hepatitis C aguda. Cuando los pacientes son positivos tanto para anticuerpos anti-HCV y HCV-ARN es difícil discriminar entre Hepatitis C aguda y Hepatitis C crónica agudamente exacerbada. La detección de anti-HCV IgM no será suficiente porque su presencia es común en las 2 situaciones (7).

### **4. 8. 2. DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C CRONICA**

La Hepatitis C crónica se debe considerar en todos los pacientes con signos clínicos, morfológicos o biológicos de enfermedad hepática crónica. Cuando se sospecha Hepatitis C crónica se justifica el tamizaje para anticuerpos HCV por EIAs de segunda o tercera generación porque su sensibilidad es mayor al 99%. Cuando se detectan anticuerpos anti-HCV se debe determinar la presencia de HCV-ARN para diferenciar entre Hepatitis C crónica e infección por HCV resuelta (7).

Cribado de Hepatitis C crónica Debido a la aprobación de los nuevos tratamientos para el VHC de alta eficacia, se debe ampliar el acceso a la terapia. Una parte sustancial de los pacientes con hepatitis C crónica desconoce que está infectado. Además, se necesitan datos más precisos de prevalencia e incidencia para analizar la magnitud de la pandemia en diferentes regiones y diseñar intervenciones de salud pública. En consecuencia, la prueba de hepatitis C es necesaria para identificar personas infectadas, involucrarlas en la asistencia sanitaria y el tratamiento, y se debe implementar el cribado de marcadores de infección por VHC. Los grupos de alto riesgo de infección por VHC se deben identificar y someter a diagnóstico. También se deben cribar a las poblaciones de riesgo, según la epidemiología local de infección por VHC. Además del ELISA, los test de diagnóstico rápido (TDR) se pueden usar para detectar anticuerpos anti-VHC. Los TDR utilizan varias matrices, incluyendo suero y plasma, también sangre capilar, y en algunos, fluido oral (gingival), facilitando el cribaje sin la necesidad de punciones venosas, centrifugación de la muestra, refrigeración y mano de obra cualificada. Los TDR son simples de realizar a temperatura ambiente sin instrumentación específica ni una amplia formación (7).

*Recomendaciones (7):*

- El cribado de la infección por VHC debe ser recomendado a poblaciones específicas definidas según la epidemiología local de la infección por el VHC, idealmente en el marco de planes nacionales (A1).
- El cribado de la infección por VHC debe basarse en la detección de anticuerpos anti-VHC (A1).
- Las pruebas de diagnóstico rápido pueden utilizarse en lugar del inmunoensayo enzimático clásico para facilitar la detección de anticuerpos anti-VHC y mejorar el acceso a la atención médica (B1).
- Se debe volver analizar el ARN del VHC en los individuos con anticuerpos anti-VHC positivos y ARN del VHC negativo, para confirmar curación (A1)

#### **4. 8. 3. EL DIAGNOSTICO EN EL MANEJO DE LA TERAPIA**

La subtificación exacta de HCV podría incrementar la importancia para el uso futuro de agentes antivirales de acción directa porque algunos subtipos de HCV se comportan de manera diferente en relación a la actividad antiviral y el desarrollo de resistencia. Las bajas concentraciones de HCV-ARN (menores de 600000 a 800000UI/ml) basales son un predictor positivo de una respuesta virológica sostenida (SVR) (7). La evaluación de la cinética viral durante el tratamiento es importante para predecir el resultado de la terapia antiviral y determinar las duraciones de tratamiento individualizadas (7).

Debido a la variabilidad intra e interensayos se recomienda utilizar siempre el mismo ensayo en un mismo paciente antes, durante y después del tratamiento y para repetir las mediciones de HCV-ARN basales en los casos con concentraciones de HCV-ARN entre 400000-1000000 UI/ml (7).

#### **4. 9. EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPATICA**

La evaluación de la severidad de la fibrosis hepática es importante en la toma de decisiones en relación al tratamiento y pronóstico de la Hepatitis C crónica. La biopsia hepática es el método de referencia para evaluar el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis. En años recientes se han desarrollado y evaluado métodos no invasivos alternativos en pacientes con infección crónica por HCV. Estos incluyen marcadores serológicos y elastografía transitoria. Su desempeño ya sean solos o en conjunto han sido reportados comparables a la biopsia hepática. Los métodos no invasivos identifican de manera precisa a los pacientes con fibrosis leve o cirrosis y son menos útiles para discriminar la fibrosis moderada y severa (49).



#### **4. 10. GENETICA DEL HOSPEDERO**

El genotipado IL28B ha perdido valor predictivo con los nuevos regímenes de tratamientos altamente eficaces libres de IFN. Por lo tanto, el genotipado IL28B sólo es útil en entornos donde sólo estén disponibles PegIFN- $\alpha$  y ribavirina o para seleccionar las opciones de tratamiento rentables en entornos con restricciones económicas (49).

#### **4. 11. TRATAMIENTO**

##### **4. 11. 1. Objetivos y metas de la terapia para el VHC (50, 51)**

- El objetivo del tratamiento es curar la infección por VHC para prevenir la cirrosis hepática, la descompensación de la cirrosis, el carcinoma hepatocelular (CHC), las manifestaciones extrahepáticas severas y la muerte (A1)
- El objetivo de la terapia es obtener ARN-VHC indetectable mediante ensayo sensible ( $\leq 15$  UI/ml) a las 12 semanas (Respuesta virológica sostenida - RVS12) y 24 semanas (RVS24) después del final del tratamiento (A1)
- En los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, la erradicación del VHC reduce la tasa de descompensación y reduce, aunque no elimina, el riesgo de CHC. En estos pacientes se debe continuar la vigilancia para el CHC (A1)
- En los pacientes con cirrosis descompensada, la erradicación del VHC reduce la necesidad de un trasplante hepático. No se conoce el impacto de la erradicación del VHC y la supervivencia a largo plazo de estos pacientes (B2).

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que una RVS corresponde a una cura definitiva de la infección por VHC en más del 99% de los casos (50, 51).

Los pacientes con cirrosis permanecen a riesgo de complicaciones mortales, particularmente la Hepatitis C crónica (HCC) puede ocurrir aún después de que la infección viral ha sido erradicada (50, 51).

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer la relación causal entre la infección por el VHC y la enfermedad hepática, evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, y los parámetros virológicos basales, que serán de utilidad para la elección de la terapia adecuada (50, 51).

##### **4. 11.2. Contraindicaciones a la terapia**

###### *IFN- $\alpha$ y ribavirina*

El tratamiento de la hepatitis C crónica con regímenes que contengan PegIFN- $\alpha$  y ribavirina está absolutamente contraindicado en los siguientes grupos de

pacientes: depresión, psicosis o epilepsia incontrolada; mujeres embarazadas o parejas que no estén dispuestos a utilizar anticonceptivos adecuados; enfermedades graves concomitantes y comorbilidades incluyendo enfermedad de la retina, enfermedad tiroidea autoinmune o enfermedad hepática descompensada (50, 51).

51

El uso de PegIFN- $\alpha$  no se recomienda en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos  $<1.500/mm^3$  y/o de plaquetas  $<690.000/mm^3$ . El tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática avanzada cuyos parámetros queden fuera de las recomendaciones de la ficha técnica puede ser factible en centros con experiencia bajo un control exhaustivo y consentimiento informado (50, 51).

#### *Antivirales de Acción Directa (AAD)*

Sobre la base de los conocimientos existentes, no existen contraindicaciones absolutas a los AAD aprobados en la UE en 2015. Se necesita aun evidencia con el uso de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que todavía se está estudiando el efecto de la insuficiencia renal en el aclaramiento de metabolitos derivados de sofosbuvir. La combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir está evaluándose en pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B y está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh C. Existen estudios en curso para evaluar la farmacocinética y seguridad de simeprevir en cirrosis descompensada (50, 51).

#### **4. 11. 3. Indicaciones de Tratamiento**

Deben considerarse para la terapia todos los pacientes naïve y pretratados con hepatopatía crónica compensada o descompensada relacionada con el VHC, que estén dispuestos a ser tratados y que no tengan contraindicaciones al tratamiento. Debido a que no todos los pacientes infectados por el VHC podrán ser tratados en menos de un año, es necesaria la priorización (Tabla 3), en la Tabla 4 se mencionan los fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis C con su presentación y dosis (50, 51).

<b>TABLA 3. INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	
<b>Prioridad de tratamiento</b>	<b>Grupo de pacientes</b>
<b>Tratamiento indicado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Todos los pacientes naïve y pretratados con enfermedad hepática compensada o descompensada</li> </ul>
<b>El tratamiento debe ser priorizado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los pacientes con fibrosis significativa (F3) o cirrosis (F4), incluyendo cirrosis descompensada</li> <li>▪ Pacientes con coinfección por VIH</li> <li>▪ Pacientes con coinfección por VHB</li> <li>▪ Pacientes con indicación de trasplante hepático</li> <li>▪ Pacientes con VHC recurrente después de trasplante hepático</li> <li>▪ Pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas</li> <li>▪ Pacientes con fatiga debilitante</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Individuos con riesgo de transmitir VHC (usuarios activos de drogas por vía parenteral, hombres que tienen sexo con hombres con prácticas sexuales de alto riesgo, mujeres en edad fértil que desean quedarse embarazadas, pacientes de hemodiálisis, individuos encarcelados)</li> </ul>
<b>El tratamiento está justificado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con fibrosis moderada (F2)</li> </ul>
<b>El tratamiento se puede diferir</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes sin enfermedad o con enfermedad leve (F0-F1) y sin ninguna de las manifestaciones extrahepáticas antes mencionadas</li> </ul>
<b>Tratamiento no recomendado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con esperanza de vida limitada por comorbilidades no hepáticas</li> </ul>

<b>TABLA 4. FÁRMACOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>		
<b>Producto</b>	<b>Presentación</b>	<b>Posología</b>
<b>PegIFN-α2a</b>	Solución para inyección que contiene 180, 135 o 90 µg de PegIFN-α2a	Inyección subcutánea semanal de 180 µg
<b>PegIFN-α2b</b>	Solución para inyección que contiene 50µg por 0.5 ml de PegIFN-α2b	Inyección subcutánea semanal de 1,5 µg/kg
<b>Ribavirina</b>	Cápsulas de 200 mg	Peso < 75k 2 cáps en la mañana y 3 caps por la tarde. Peso > 75 kg 3 cáps cada 12h
<b>Sofosbuvir</b>	Comprimidos de 400 mg	1 Comp día (por la mañana)
<b>Simeprevir</b>	Cápsulas de 150 mg	1 Caps día (por la mañana)
<b>Daclatasvir</b>	Comprimidos con 30 o 60 mg	1 Comp día (por la mañana)
<b>Sofosbuvir/ledipasvir</b>	Comprimidos con 400/90 mg	1 Comp día (por la mañana)
<b>Paritaprevir/ombitasvir/ Ritonavir</b>	Comprimidos con 75/12,5/50 mg	2 Comp día (por la mañana)
<b>Dasabuvir</b>	Comprimidos com 250 mg	1 Comp cada 12 horas

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento con infección del virus de la hepatitis C, se debe tener en cuenta: (50, 51).

- Las indicaciones para el tratamiento del VHC en personas coinfectadas VHC/VIH son idénticos a las de los pacientes monoinfectados por VHC (A1).
- Sin perjuicio de los respectivos costes de estas opciones, los regímenes libres de IFN son las mejores opciones cuando están disponibles en

monoinfectados por VHC y en pacientes coinfectados con el VIH y sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A) o descompensada (Child-Pugh B o C), debido a su eficacia virológica, la facilidad de uso y tolerabilidad (A1)

- Los mismos regímenes de tratamiento libre de IFN se pueden utilizar en pacientes coinfectados por el VIH como en pacientes sin infección por el VIH, ya que los resultados virológicos de la terapia son idénticos (A1).
- Para cada genotipo, las opciones disponibles se describen a continuación, seguido de un resumen de los datos disponibles para cada opción, y se resumen en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento para monoinfectados por VHC o pacientes coinfectados por VHC/VIH con hepatitis C crónica sin cirrosis, incluidos pacientes naïve y pacientes con fallo a un tratamiento basado en de PegIFN- $\alpha$  y ribavirina (RBV).

Pacientes	PegIFN- $\alpha$ RBV y sofosbuvir	PegIFN- $\alpha$ , RBV y simeprevir	Sofosbuvir y RBV	Sofosbuvir y ledipasvir	Paritaprevir potenciado por ritonavir, ombit-asvir y dasabuvir	Paritaprevir potenciado por ritonavir, y ombitasvir	Sofosbuvir y simeprevir	Sofosbuvir y daclatasvir
Genotipo 1a		12 sem, después PegIFN- $\alpha$ y RBV 12 sem (Paciente naïve o recaedor) o 36 sem (respondedores parciales o nulos)	No	8-12 sem, sin RBV	12 sem con RBV	No	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV
Genotipo 1b	12 sem				12 sem con RBV			
Genotipo 2	12 sem	No	12 sem	No	No	No	No	12 sem sin RBV
Genotipo 3	12 sem	No	24 sem	No	No	No	No	12 sem sin RBV
Genotipo 4	12 sem	12 sem, después PegIFN- $\alpha$ y RBV durante 12 sem (pacientes naïve o recaedores) o 36 sem (respondedores parciales o nulos)	No	12 sem sin RBV	No	12 sem con RBV	12 sem sin RBV	12 sem sin RBV
Genotipo 5 o 6	12 sem	No	No	12 sem sin RBV	No	No	No	12 semanas sin RBV

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento para monoinfectados por VHC o pacientes coinfectados por VHC/VIH con hepatitis C crónica con cirrosis

(Child-Pugh A), incluidos pacientes naïve y pacientes con fallo en un tratamiento basado en PegIFN- $\alpha$  y ribavirina (RBV).

Pacientes	PegIFN- $\alpha$ , RBV y sofos-buvir	PegIFN- $\alpha$ , RBV y simeprevir	Sofosbuvir y RBV	Sofosbuvir y ledipasvir	Paritaprevir potenciado por ritonavir, ombit-asvir y dasabuvir	Paritaprevir potenciado por ritonavir, y ombitasvir	Sofosbuvir y simeprevir	Sofosbuvir y daclatasvir
Genotipo 1a	12 sem	12 sem (Paciente naïve o recaedor) o 24 sem (respondedores parciales o nulos)	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV, o 24 sem con RBV si predictores negativos de respuesta	24 sem con RBV	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV
Genotipo 1b		12 sem	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV, o 24 sem con RBV si predictores negativos de respuesta	12 sem con RBV	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV
Genotipo 2	12 sem	No	16-20 sem	No	No	No	No	12 sem sin RBV
Genotipo 3	12 sem	No	No	No	No	No	No	24 sem con RBV
Genotipo 4	12 sem	12 sem (Paciente naïve o recaedor) o 24 sem (respondedores parciales o nulos)	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV, o 24 sem con RBV si predictores negativos de respuesta	No	24 sem con RBV	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV
Genotipo 5 o 6	12 sem	No	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV, o 24 sem con RBV si predictores negativos de respuesta	No	No	No	12 sem con RBV, o 24 sem sin RBV

## 5. MARCO LEGAL

El presente estudio se llevará a cabo con previa autorización del comité ético-médico y científico de la Universidad del SINU seccional Cartagena, de la sección de investigación, cumpliendo con todas las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki en 1975.

Se tomará muestra de sangre total por punción capilar para su respectivo análisis serológico a los pacientes adultos que consulten al Nuevo Hospital Bocagrande en la ciudad de Cartagena, con factores de riesgo para la infección. Previa información y consentimiento informado para ingresar al estudio. Es un método invasivo que como toda toma muestra tiene riesgos y complicaciones como lo son:

- Dolor y trauma local.
- Sangrado: Leve: presión en área de punción
- Mareo o desvanecimiento
- Infección: riesgo leve cada vez que hay una ruptura de la piel

### 5. 1. ASPECTOS ETICOS

#### PRINCIPIOS BASICOS DE INVESTIGACION

El presente trabajo de investigación contempla y contemplará durante su desarrollo los principios del código de Nuremberg y la declaración de HELSINKI,

los cuatro principios básicos o deberes prima facie: respeto por la autonomía de las personas, no maleficencia, beneficencia y justicia.

1. Respeto por la autonomía: los participantes de nuestro estudio serán tratados y considerados como agentes autónomos y las personas con autonomía disminuida tendrán derecho a protección especial. Nuestro grupo de trabajo busca asegurar que cada persona que decida participar lo haga con pleno conocimiento de lo que implica el proyecto, de todas las posibles consecuencias y de su posibilidad de decidir no participar o incluso retirarse cuando éste se ha iniciado. Así, durante el procedimiento de consentimiento informado se dará primacía a la libre escogencia de todas y cada una de las personas interesadas en participar en nuestro proyecto y su derecho de participar en el mismo de manera libre y espontánea. De igual manera las personas inmaduras e incapacitadas recibirán especial protección y consideración por parte del grupo de investigadores informando sobre el presente estudio, sus objetivos, metodología e implicaciones a su tutor o representante legal para que sea él o ella quienes decidan si el paciente debe o no participar en nuestro estudio.
2. No maleficencia: Nuestro trabajo de investigación busca no hacer daño intencionalmente, tomando todas las precauciones necesarias para no causar detrimento alguno a los pacientes. Para el desarrollo o ejecución de nuestro proyecto de investigación se contempla la realización de una (1) pruebas en sangre periférica (llamada inmunocromoensayo) y si el resultado de la misma es positivo se realizará una segunda prueba confirmatoria (detección molecular de ARN viral de Hepatitis C), las cuales son dos pruebas de riesgo mínimo (resolución 8430 de 1993).
3. Beneficencia: Para nuestro grupo de investigación el tratamiento ético de las personas no sólo implica respetar sus decisiones, protegerlas y no hacerles daño sino también procurar su bienestar. Nuestro trabajo de investigación beneficiará a cada uno de nuestros participantes por cuanto se les realizará una evaluación mediante una prueba sanguínea llamada inmunocromoensayo totalmente gratuita, cuyo resultado positivo se confirmará mediante determinación de ARN viral por medio de ensayo molecular y hará el diagnóstico de infección por virus de Hepatitis C (VHC). El informe del (los) exámenes será entregado a cada paciente con objeto de que sea entregado por el mismo a su médico tratante y el (ella) pueda tomar las medidas necesarias de tratamiento y/o prevención de la progresión de la infección o de las complicaciones de la misma. A su vez toda la población de usuarios que asisten al Nuevo Hospital Bocagrande en la ciudad de Cartagena, se beneficiará debido a que nuestro estudio de investigación pretende contribuir al conocimiento de la epidemiología de dicha patología en nuestra población, con el fin de evaluar la pertinencia y

necesidad de implementar programas de tamizaje, promoción y prevención de esta entidad en nuestra población de usuarios.

Debido a que la evaluación mediante las pruebas sanguíneas requeridas para la realización de nuestro estudio son exámenes mínimamente invasivos y a la alta seguridad en el almacenamiento y manejo de la información relacionada con el estudio que tendrá el grupo de investigación, así como las medidas para minimizar y/o atender los posibles eventos adversos que puedan presentarse durante su desarrollo, consideramos que los beneficios que aporta nuestro estudio son superiores a los riesgos inherentes a la participación voluntaria de los pacientes en el mismo.

4. Justicia: Dentro del presente estudio de investigación todos los participantes serán considerados iguales en dignidad y por tanto se les debe dar y se les dará un trato justo. Cualquier negativa de ofrecer un bien, un servicio o información a quien tiene derecho a ello se considera injusto. Por tanto todas y cada una de las personas que asisten al Nuevo Hospital Bocagrande en la ciudad de Cartagena, recibirán un trato digno, la información completa sobre la naturaleza, objetivos, metodología y propósitos del presente trabajo de investigación y la documentación sobre el procedimiento de consentimiento informado para que decidan si aceptan o no participar voluntariamente previa verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de cumplimiento de cualquiera de los criterios de exclusión. De la misma forma todos y cada uno de los pacientes enrolados en nuestro estudio (participantes) recibirán igual tratamiento, un trato cálido y respetuoso y una consideración a su calidad de personas en todo momento.

#### TIPO DE RIESGO Y CONSIDERACIONES ESPECIALES:

Se trata de una investigación con riesgo mínimo de acuerdo con lo establecido en la resolución 8430 de 1993 dado que emplearemos el registro de datos a través de la realización de un procedimiento de uso común como lo es la obtención de sangre mediante punción capilar con una frecuencia máxima de 2 veces, en caso de ser positiva la prueba se realizara punción venosa con una frecuencia máxima de 2 veces y un volumen máximo de 15ml.

De otro lado considerando que un porcentaje importante de los pacientes que atenderemos serán adultos mayores o ancianos, en aquellos casos en que por razones médicas ya sean mentales, orgánicas o fisiológicas conocidas no se encuentren en plena capacidad de tomar decisiones, se recurrirá al tutor o representante legal de dichas personas con objeto de explicarles la naturaleza, objetivos, propósitos, metodología, alcances e implicaciones de la participación de dicho sujeto en el presente trabajo de investigación, así como solicitarles la aceptación o rechazo de participación del paciente en cuestión en nuestro estudio y la firma del consentimiento informado. Si dicha capacidad mental de autodeterminación no está bien documentada o establecida al momento de la evaluación se solicitará la evaluación previa por un especialista en el área de

psiquiatría, neurología clínica o psicología previa a la citación para que él o ella o su representante o tutor legal decidan si dicha persona participará o no en nuestro estudio.

#### MANEJO DE LA CONFIDENCIALIDAD

El grupo de investigadores se compromete a no divulgar ni permitir que se conozca la información que directa o indirectamente se obtenga durante el desarrollo de la investigación, sobre la salud y la vida del paciente o su familia, aún después de la muerte del participante.

Durante la ejecución del presente estudio de investigación se tendrá acceso al secreto profesional por parte de los investigadores y por tanto el grupo de estudio nos comprometemos a mantener reserva total sobre la identidad de los sujetos que aportarán información al estudio.

Las medidas que se adoptarán para mantener la salvaguarda del secreto profesional en relación a la información relacionada con los sujetos participantes en nuestro estudio son las siguientes:

- Almacenamiento bajo llave de la copia del formato de consentimiento informado de todos los sujetos enrolados en nuestro estudio (llamados participantes) en el Nuevo Hospital Bocagrande.
- Asignación de un código interno de cuatro (4) dígitos para el ordenamiento y el manejo de la información. Dicho código interno será único para cada participante, se asignará en serie siguiendo estricto orden de atención y evaluación y se registrará en la parte superior derecha del formato de recolección de datos de cada participante correspondiente a nuestro estudio.
- Archivo de los formatos de recolección de datos con copia de seguridad bajo llave en el Servicio de Gastroenterología a cargo del Doctor Pedro Imbeth Acosta. La llave de dicho archivo se mantendrá bajo custodia del investigador principal Dr. Jorge Adrián Bermúdez Montero o la persona que el mismo delegue para tal fin.
- Registro de los datos de cada uno de los participantes en el formato de recolección de datos dentro de una base de datos creada específicamente con objeto de desarrollo del presente proyecto de investigación. El acceso a dicha base de datos se realizará mediante una clave de seguridad que sólo será conocida por el grupo de investigadores.
- Entrega de copia del informe de los resultados de la evaluación por medio de inmunocromosensayo y análisis molecular para detección RNA HVC en forma personal a cada participante o en su defecto al tutor o representante legal del mismo con firma de quien corresponda (participante o representante o tutor legal) de un volante de entrega que se anexará al formato de recolección de datos del paciente en cuestión.
- El nombre y/o los datos de identificación y contacto de todos y cada uno de los participantes en nuestro estudio NO será presentado en ninguna publicación que resulte como producto del presente trabajo ni en conferencias o simposios o congresos o cualquier tipo de reunión científica en el (los) que se presenten los resultados del mismo.



Financiación: Sí.  
Recursos propios del grupo de investigadores

## 6. METODOLOGÍA

### 6. 1. TIPO DE DISEÑO

El presente es un estudio observacional descriptivo transversal, para determinación del virus de la hepatitis C, en pacientes adultos asintomáticos, con factores de riesgo para infección por virus de la hepatitis C.

### 6. 2. POBLACIÓN

#### 6. 2. 1. Población Marco o referencia

Pacientes adultos mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis C.

#### 6. 2. 2. Población de estudio

Pacientes adultos mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis C, que asisten al Nuevo Hospital Bocagrande en la ciudad de Cartagena.

#### 6. 2. 3. Población sujeto de estudio

Pacientes adultos mayores de 18 años asintomáticos con factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis C, que asisten al Nuevo Hospital Bocagrande de la ciudad de Cartagena, en el periodo comprendido Enero a Diciembre de 2017 que cumplan los siguientes criterios de selección:

#### Inclusión

- Pacientes asintomáticos desde el punto de vista de enfermedades hepáticas.
- Edad comprendida entre 18 y 70 años.
- Con factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C:
  - Se realiza prueba si una (1) de las siguientes preguntas es positiva:
    - Ha recibido o podría haber recibido alguna transfusión de sangre antes de 1996.
    - Le realizaron procedimientos quirúrgicos antes de 1996 (Especialmente cirugía mayor cardiovascular, abdominal, ortopédica o ginecológica).
    - Le realizaron trasplante de órgano antes de 1996
    - Le realizaron hemodiálisis o diálisis peritoneal antes de 1996
    - Has usado drogas ilícitas intravenosas
    - Ha tenido relaciones sexuales con un consumidor de drogas intravenosas
  - Se realiza prueba si dos (2) de las siguientes preguntas es positiva:

- Tiene tatuajes o pircings
- Le han realizado estudios endoscópicos (Digestivas, bronquial, urológicas, ginecológicas, laparoscopia).
- Le han realizado biopsias (medula ósea, hígado, riñón, piel, etc).
- Le han realizado tratamientos para leucemias o tumores que requieran hospitalización.
- Le han practicado acupuntura
- Su madre tenía hepatitis c en el momento del parto
- Que hayan recibido o no medicamentos anti secretores antes de entrar al estudio

### **6. 3. PRUEBA RAPIDA INMUNOCROMATOGRÁFICA PARA DETECCION DE ANTICUERPOS (BIOLINE HCV)**

Se empleó el estuche comercial SD BIOLINE HCV (Standard Diagnostics, INC. Corea), esta prueba contiene una membrana precubierta con antígenos recombinantes del HCV (core, NS3, NS4, NS5). Una proteína A coloidal se combina con la muestra de suero y se mueve a lo largo de la membrana cromatográfica formando una línea visible de reacción antígeno-anticuerpo-proteína A, con un alto grado de especificidad y sensibilidad.

Previa limpieza con alcohol medicinal, se obtuvo la muestra de sangre capilar del pulpejo de uno de los dedos de la mano no dominante de los pacientes; se colocó una gota de sangre en la cavidad del estuche y se agregaron 4 gotas del reactivo, se esperó que la sangre se difundiera completamente por la ranura del estuche aproximadamente 20 minutos, y el resultado se interpretó de acuerdo con las instrucciones del fabricante: como prueba negativa, la presencia de 1 banda de color dentro de la ventana de resultado, una prueba positiva, la presencia de 2 bandas de color (banda T y banda C) dentro de la misma ventana, una prueba indeterminada, la ausencia de bandas de color dentro de la ventana de resultados; en este último caso la prueba se realizaba nuevamente.

A los pacientes con resultado positivo en la prueba rápida se les practicó la prueba confirmatoria por el método de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT) con detección por fluorescencia en tiempo real para cuantificación de ácido ribonucleico (ARN) de virus de hepatitis C, con un límite de detección de 12 UI/mL, además de realización de genotipificación a través de amplificación por la reacción en cadena por la polimerasa (PCR) en tiempo real para la detección del genotipo / subtipo del HCV.

#### **6. 4. MUESTRA Y MUESTREO**

Este estudio no realizó cálculo de muestra ni técnica de muestreo dado que se tuvo acceso a la totalidad de población de usuarias que asistieron al Nuevo Hospital Bocagrande en la ciudad de Cartagena que cumplían los criterios de selección.

## 7. RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron 517 pacientes con factores de riesgo para tener infección por el virus de hepatitis C (VHC), el 62,3% eran de sexo femenino, la proporción restante del sexo masculino. La mediana de edad fue de 43 años, con rango intercuartílico entre 27 y 55 años, al evaluar la frecuencia de factores de riesgo mayores se encontró en primer lugar la realización de cirugías antes de 1996 en el 26.9% de la muestra, seguida de transfusiones antes de 1996 con 2,9%. Por su parte dentro de los factores de riesgo menores resaltan la práctica de relaciones sexuales sin uso de métodos de barrera en 91.1%, seguido de realización de estudios endoscópicos en 45.7%, tenencia de tatuajes o piercing 45.5% y realización de biopsias (medula ósea, hígado, riñón, piel, etc) en 27.3%, Tabla 1.

El resultado de la prueba rápida inmunocromatográfica para detección de anticuerpos (BIOLINE HCV) mostro una incidencia de infección por VHC de 0.6% correspondientes a 3 pacientes, los cuales fueron confirmados por carga viral para VHC y genotipificación viral. De los pacientes enfermos todos eran de sexo masculino con mediana de edad de 64 años (RIC 34-67), el principal factor de riesgo mayor fue la realización de transfusiones antes de 1996 encontrada en 2 pacientes y de cirugía en el mismo periodo en 1 paciente; los factores de riesgo menores en orden de frecuencia fueron realización de estudios endoscópicos en los 3 pacientes enfermos, relaciones sexuales sin protección en 2, y realización de biopsias en 1 paciente, Tabla 2. Como dato curioso se encontró que uno de los pacientes positivos de 34 años refirió relaciones sexuales sin protección, sin embargo la esposa que se encontraba en gestación tuvo pruebas negativas. La genotipificación viral mostró en todos los casos el genotipo 1b del VHC.

## 8. DISCUSIÓN

El acceso a pruebas contra el virus de la hepatitis C es limitado. Se estima aproximadamente 71 millones de personas infectadas por el VHC en todo el mundo, sin embargo muchos desconocen su estado de infección, y aún más preocupante solo una pequeña fracción de las personas diagnosticadas ha recibido tratamiento(3). En el 2015 el 7,4% de los pacientes diagnosticados por infección por el VHC (1,1 millones de personas) recibían tratamiento. Varios países “pioneros” han adoptado las medidas propuestas por la OMS para la eliminación de la hepatitis para el 2030, con un avance rápido en la realización de pruebas e inicio de tratamiento mediante movimientos políticos y reducción en el costo de los medicamentos esenciales y medios de diagnóstico para ampliar los servicios (3).

Las regiones que se estima tienen una alta prevalencia en la población general de más del 3.5% son Asia central y oriental, y norte de África / Medio Oriente; aquellos con una prevalencia moderada entre 1.5 y 3.5% incluyen el sur y sudeste asiático, África subsahariana, el Caribe, Oceanía, Australasia y Europa central, oriental y occidental; considerando finalmente que las regiones de baja prevalencia en menos del 1,5% incluyen Asia-Pacífico, América Latina y América del Norte. (52) Lo anterior es similar a los datos epidemiológicos de nuestro estudio en donde se encontró una incidencia baja de menos del 1%.

En el presente estudio a pesar que la mayor proporción de personas con factores de riesgo eran mujeres, los casos positivos para infección por VHC fueron todos en hombres, esto contrasta con las características asociadas a la infección crónica por VHC donde el sexo masculino es uno de los factores de riesgo de acuerdo al estudio NHANES y REDS, describiéndolo una razón de probabilidad (Odds ratio OR) de 6,3 (53, 54).

Dentro de la descripción de las vías de transmisión para la infección por VHC se tienen cuatro vías principales: Asistencia sanitaria, el uso de drogas inyectables, la transmisión de madre a hijo y la transmisión sexual. Cuando hablamos de asistencia sanitaria se refiere a inyecciones inseguras y procedimientos invasivos en centros de atención de la salud, con prácticas inadecuadas de control de infecciones (diálisis o transfusiones), principalmente en aquellos que fueron realizados antes de 1996 en Colombia. En contraste con esto en los tres pacientes positivos de nuestro estudio los factores de riesgo principales fueron relacionados con asistencia sanitaria. En el mismo estudio REDS el OR para transfusiones sanguíneas es de 10.9, (55)siendo uno de los factores de riesgo más importantes para infección aguda en el pasado, que gracias a la implementación de pruebas en los bancos de sangre, ha eliminado dicho riesgo, el presente estudio no realizó

asociación de riesgo por considerarse de tipo piloto y además la baja incidencia de casos.

Las relaciones sexuales sin protección fue el factor de riesgo más frecuente, sin embargo la literatura describe que la transmisión por esta vía es realmente baja (56). En el presente estudio no se indagó el tipo de relaciones sexuales sin protección (heterosexuales, homosexuales o bisexuales), número de parejas y el sexo anal, lo que nos habría dado más profundidad en el tema y esclarecimiento del caso positivo con antecedente sexual sin protección y ausencia de infección en la pareja estable en estado de gestación. Otros procedimientos relacionados con realización de tatuajes o perforaciones corporales fueron de los factores más frecuentes en nuestra población, sin embargo ninguno de los pacientes con prueba positiva tenía estos. Esto acorde con diferentes estudios que se encuentran en la literatura donde es incierto el grado en que estos factores contribuyen a la carga de morbilidad del VHC (56).

## 9. CONCLUSIONES

1. Incidencia menor que en el resto de Latinoamérica, estudio piloto con una muestra baja que limita la validación externa de los resultados
2. Se deben implementar estrategias de salud donde se realice tamizaje para detección de infección por el VHC en pacientes con factores de riesgo para la infección, adoptando las medidas expuestas por la OMS para la eliminación de las hepatitis víricas.
3. Se debe orientar el cambio de políticas donde se identifique la infección por el VHC como un problema importante de salud pública.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Retortillo M, Forns X. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterología y hepatología*. 2002;25(8):514-20.
2. Organization WH. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA.3.
3. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*. 2015.
4. Cheung O, Sanyal AJ. Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2008;12(3):573-85.
5. Beltrán O. Hepatitis C: Epidemiología y Factores de Riesgo. *Asociación Colombiana de Gastroenterología*.156-9.
6. Botero R, Idrovo V. Genotipos del VHC. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 1998:25-7.
7. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Short guide to hepatitis C: Flying publisher; 2014.
8. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids*. 2010;24(12):1799-812.
9. Wasley A, Alter MJ, editors. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. Seminars in liver disease; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
10. Kim WR. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes and infection*. 2002;4(12):1219-25.
11. De la Hoz F. Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica y Colombia. *Biomédica*. 2000;20(1):66-72.
12. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):556-62.
13. Dominitz JA, Boyko EJ, Koepsell TD, Heagerty PJ, Maynard C, Sporleder JL. Elevated prevalence of hepatitis C infection in users of United States veterans medical centers. *Hepatology*. 2005;41(1):88-96.
14. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):148-62.
15. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver International*. 2010;30(3):342-55.

16. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(16):1228-33.
17. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *Journal of medical virology*. 2004;73(3):387-91.
18. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang X-H, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *The Lancet*. 2002;359(9316):1478-83.
19. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology*. 2010;52:401A-2A.
20. Thio CL, Gao X, Goedert JJ, Vlahov D, Nelson KE, Hilgartner MW, et al. HLA-Cw\* 04 and hepatitis C virus persistence. *Journal of virology*. 2002;76(10):4792-7.
21. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *The Lancet*. 1999;354(9196):2119-24.
22. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, Vlahov D, Nelson KE, Hilgartner MW, et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(1):16-21.
23. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, et al. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*. 2004;305(5685):872-4.
24. Thio CL GJ, Mosbruger T, et al. An Analysis of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms and Haplotypes with Natural Clearance of Hepatitis C Virus Infection. *Genes Immun* 2004; 5:294-300.
25. Tseng C-TK, Klimpel GR. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions. *Journal of Experimental Medicine*. 2002;195(1):43-50.
26. Crotta S, Stilla A, Wack A, D'Andrea A, Nuti S, D'Oro U, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *Journal of Experimental Medicine*. 2002;195(1):35-42.
27. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, Zarski J-P, Trépo C, Inchauspé G. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2001;120(2):512-24.
28. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, Tatsumi T, Kuzushita N, Ito A, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *The Journal of Immunology*. 1999;162(9):5584-91.
29. Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R, Ikeda M, Lemon SM, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003;300(5622):1145-8.

30. Cotran RS KV, Collins T. Patología Estructural y Funcional. El Hígado y las Vías Biliares. Sexta Edición, 2000. p 901-903.
31. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(2):98-104.
32. Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J, Wong DC, Shapiro M, Popkin T, et al. Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(16):6441-4.
33. Abe K, Inchauspe G, Shikata T, Prince AM. Three different patterns of hepatitis C virus infection in chimpanzees. *Hepatology*. 1992;15(4):690-5.
34. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, Miskovsky E, Houghton M, Klimpel GR, et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology*. 2001;33(6):1479-87.
35. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5B).
36. Netski DM, Mosbrugger T, Depla E, Maertens G, Ray SC, Hamilton RG, et al. Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(5):667-75.
37. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: an analysis with first-and second-generation assays. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(19):1325-9.
38. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(9):631-4.
39. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(7):951-8.
40. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(27):1899-905.
41. Strasfeld L, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS. The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003;33(3):356-64.
42. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo Q-L, et al. 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*. 1989;321(22):1494-500.
43. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(12):866-70.

44. Thomas DL, Astemborski J, Vlahov D, Strathdee SA, Ray SC, Nelson KE, et al. Determinants of the quantity of hepatitis C virus RNA. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(3):844-51.
45. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, Gruskin L, Nelson KE, Vlahov D, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology*. 1999;29(2):590-6.
46. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-71.
47. Foster G, Goldin R, Thomas H. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(1):209-12.
48. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2002;35(3):704-8.
49. Liver EAFTSOT. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2011;55(2):245-64.
50. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-6.
51. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
52. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
53. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of internal medicine*. 2006;144(10):705-14.
54. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, Klevens RM, Ward JW, McQuillan GM, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, national health and nutrition examination survey 2003 to 2010. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):293-300.
55. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497-505.
56. Carney K, Dhalla S, Aytaman A, Tenner CT, Francois F. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: A multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013;57(6):2117-23.

## TABLAS

**Tabla 1. Características generales, diagnóstico y frecuencia de factores de riesgo en los pacientes con sospecha de infección por VHC**

	N	%
Sexo		
F	598	58,5
M	425	41,5
Edad Me (RIC)	42 (27 - 54)	
18 – 29	287	28.1
30 – 39	195	19.1
40 – 49	194	19.0
50 – 59	170	16.6
60 – 69	112	10.9
70 – 79	41	4.0
80 – 89	24	2.3
Nivel educativo		
Básico	636	62.2
Medio	274	26.8
Superior	113	11.0
Factores de riesgo mayores		
Cirugías antes de 1996	173	16.9
Transfusiones antes de 1996	35	3.4
Drogas intravenosas	12	1.2
Hemodiálisis antes de 1996	9	0.9
Diálisis peritoneal	2	1.2
Trasplante antes de 1996	1	0.1
Factores de riesgo menores		

Relaciones sexuales sin protección	922	90.1
Estudios endoscópicos	398	38.9
Tatuajes	288	28.2
Biopsias	241	23.6
Acupuntura	53	5.2
Piercing	44	4.3
Antecedente de ETS	17	1.7
Madre con Hepatitis C durante el parto	1	0.1
Diagnostico positivo	9	0.9
1a	2	0.2
1b	7	0.7

**Tabla 2. Comparación de las características de los pacientes estratificados por infección por VHC confirmada o no**

	Negativos N=1014 n (%)	Positivos N=9 n (%)	Valor p
Sexo			
F	596 (58,8)	2 (22,2)	<b>0,0385</b>
M	418 (41,2)	7 (77,3)	
Edad Me (RIC)	41 (27 - 54)	52 (47 - 62)	<b>0,0342</b>
18 – 29	287 (28,3)	0 (0.0)	0,2005
30 – 39	194 (19,1)	1 (11,1)	0,5421
40 – 49	191 (18,8)	3 (33,3)	0,3836
50 – 59	168 (16,6)	2 (22,2)	0,6265
60 – 69	109 (10,8)	3 (33,3)	0,0656
70 – 79	41 (4,0)	0 (0.0)	0,6153
80 – 89	24 (2,4)	0 (0.0)	0,7030

Nivel educativo

Básico	631 (62,2)	5 (55,6)	0,7363
Medio	270 (26,6)	4 (44,4)	0,2594
Superior	113 (11,1)	0 (0.0)	0,6085
<b>Factores de riesgo mayores</b>			
Cirugías antes de 1996	172 (17,0)	1 (11.1)	0,6412
Transfusiones antes de 1996	31 (3,1)	4 (44.4)	0,0001
Drogas intravenosas	12 (1,2)	0 (0.0)	0,7428
Hemo-diálisis antes de 1996	9 (0.9)	0 (0.0)	0,7766
Diálisis peritoneal	2 (0.2)	0 (0.0)	0,8339
Trasplante antes de 1996	1 (0.1)	0 (0.0)	0,9249
<b>Factores de riesgo menores</b>			
Relaciones sexuales sin protección	913 (90,4)	9 (100.0)	0,3188
Estudios endoscópicos	396 (39,1)	2 (22,2)	0,2184
Tatuajes	286 (28,2)	2 (22,2)	0,7371
Biopsias	241 (23,8)	0 (0.0)	0,1260
Acupuntura	53 (5.2)	0 (0.0)	0,4814
Piercing	44 (4,3)	0 (0.0)	0,5231
Antecedente de ETS	17 (1.7)	0 (0.0)	0,6954
Madre con Hepatitis C durante el parto	1 (0.1)	0 (0.0)	0,9249

---

## ANEXOS

### Anexo A. Formato de recolección de datos

REGISTRO INDIVIDUAL DE ASESORIA, PRUEBAS Y RESULTADOS				
FECHA:				
NOMBRE DE QUIEN REALIZA LA PRUEBA:				
INSTITUCION:				
IDENTIFICACION DEL USUARIO				
NOMBRE:		EDAD:	FECHA DE NACIMIENTO:	
CUMENTO DE IDENTIFICACION:		No. DE IDENTIFICACION:	SEXO:	
FACTORES DE RIESGO PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C				
<b>SE SOLICITA UNA PRUEBA SI UNA (1) DE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS ES POSITIVA:</b>				
¿HA RECIBIDO O PODRIA HABER RECIBIDO ALGUNA TRANSFUSION DE SANGRE ANTES DE 1996?				
¿LE REALIZARON PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS ANTES DE 1996? /ESPECIALMENTE CIRUGIA MAYOR CARDIOVASCULAR, ABDOMINAL, ORTOPEDICA O GINECOLOGICA				
¿LE REALIZARON TRASPLANTE DE ORGANO ANTES DE 1996?				
¿LE REALIZARON HEMODIALISIS O DIALISIS PERITONEAL ANTES DE 1996?				
¿HAS USADO DROGAS ILCITAS INTRAVENOSAS?				
<b>SE SOLICITA UNA PRUEBA SI DOS (2) DE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS ES POSITIVA:</b>				
¿TIENE TATUAJES O PIRCINGS?				
¿LE HAN REALIZADO ESTUDIOS ENDOSCOPICOS? /DIGESTIVAS, BRONQUIAL, UROLOGICAS, GINECOLOGICAS, LAPAROSCOPIA				
¿LE HAN REALIZADO BIOPSIAS? /MEDULA OSEA, HIGADO, RIÑON, PIEL, ETC.				
¿LE HAN REALIZADO TRATAMIENTOS PARA LEUCEMIAS O TUMORES QUE REQUIERAN HOSPITALIZACION?				
¿LE HAN PRACTICADO ACUPUNTURA?				
¿SU MADRE TENIA HEPATITIS C EN EL MOMENTO DEL PARTO?				
¿HAS TENIDO RELACIONES SEXUALES SIN PROTECCION?				
RESULTADOS				
PRUEBAS	POSITIVO	NEGATIVO	INVALIDO: NO SE OBSERVA LINEA DE CONTROL	SI ES POSITIVA CONDUCTA:
HEPATITIS C (PRUEBA DE TAMIZAJE)				





Anexo B. Consentimiento informado

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION**  
**EN INVESTIGACION Y REALIZACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS**

TAMIZAJE DE HEPATITIS C CON PRUEBA RAPIDA INMUNOCROMATOLOGRAFIA PARA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS, EN ADULTOS CON FACTORES DE RIESGO QUE ACUDEN AL NUEVO HOSPITAL DE BOCAGRANDE

Cartagena, \_\_\_\_\_ Yo, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ una vez informado sobre los propósitos, objetivos, procedimientos de intervención y evaluación que se llevaran a cabo en esta investigación y los posibles riesgos que se puedan generar de ella, autorizo a \_\_\_\_\_, médico residente de medicina interna de la universidad, para la realización de los siguientes procedimientos:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_

Adicionalmente se me informo que:

- Mi participación en esta prueba es completamente libre y voluntaria, y autorizo al médico en mención a realizarla.
- No recibiré beneficio personal de ninguna clase por la participación en este proyecto de investigación. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos permitan mejorar los procesos de evaluación de pacientes con condiciones clínicas similares a las mías.
- Toda la información obtenida y los resultados de la investigación serán tratados confidencialmente. Esta información será archivada en papel y medio electrónico. El archivo del estudio se guardara bajo la responsabilidad de los investigadores donde ellos así lo designen.
- Puesto que toda la información en este proyecto de investigación es llevada al anonimato, los resultados personales no pueden estar disponibles para terceras personas como empleadores, organizaciones gubernamentales, compañías de seguro u otras instituciones educativas.

Hago constar que el presente documento ha sido leído y entendido por mí en su integridad de manera libre y espontánea.

\_\_\_\_\_  
Firma

Documento de identidad \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ De \_\_\_\_\_