

Hepatitis C

Hepatitis C

Juan Carlos Restrepo Gutiérrez¹, Ana Isabel Toro Montoya²

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Miembro de la Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Pablo Tobón Uribe. Miembro del Programa de Trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B No. 69-240. E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co.

² Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A., Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 411-428.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 88. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 18 de septiembre de 2011; aceptado el 28 de septiembre de 2011.

Resumen: la hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C y es la principal causa de cirrosis y trasplante hepático en el mundo occidental. Se estima que el 3% de la población mundial está infectada por este virus. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y cuando se manifiestan aparecen síntomas inespecíficos como fatiga, náusea, mialgias y fiebre, que pueden hacer difícil el diagnóstico inicial. En la progresión de la enfermedad a la etapa crónica participan factores relacionados con el virus, el hospedero y también algunos factores externos. El hallazgo de unas pruebas de laboratorio anormales o signos de cirrosis debe hacer pensar en una hepatitis C. Para el diagnóstico se dispone de pruebas serológicas y virológicas; las serológicas detectan anticuerpos contra el virus, en tanto que las virológicas detectan el RNA viral. La gran variedad de cuasiespecies y la variabilidad del virus de la hepatitis C no han permitido hasta ahora la síntesis de una vacuna que brinde protección.

Palabras clave: virus de la hepatitis B, hepatitis, epidemiología, historia natural, clínica, diagnóstico, tratamiento, prevención.

Abstract: Hepatitis C is a disease caused by hepatitis C virus and is the leading cause of cirrhosis and liver transplantation in the Western world. It is estimated that 3% of the world population is infected with this virus. Most infections are asymptomatic or can manifest nonspecific symptoms like fatigue, nausea, myalgia and fever, which can make the initial diagnosis more difficult. In the progression of the disease to the chronic stage, several factors can participate, including viral, host and external factors. The finding of abnormal laboratory tests or signs of cirrhosis should make the clinician consider hepatitis C. For the diagnosis, there are serological and virological assays available; serological assays detect antibodies against the virus, while virological assays can detect the viral RNA. The wide variety of quasispecies and the virus variability have not allowed the synthesis of a vaccine that provides protection.

Key words: Hepatitis C virus, hepatitis, epidemiology, natural history, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention.

La hepatitis C causada por el virus de la hepatitis C (VHC) y conocida originalmente como hepatitis no-A no-B, es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y trasplantes hepáticos en el mundo [1, 2]. Usualmente la infección aguda es asintomática y una vez establecida puede progresar a la etapa crónica. Se estima que alrededor de 170 millones de personas se encuentran infectadas con el virus de la hepatitis C; entre 250.000 a 350.000 de ellas mueren anualmente [3] y, a diferencia de las infecciones por el virus de la hepatitis B, la mayoría de las infecciones agudas por el virus de la hepatitis C sí progresan a la fase crónica [2]. Hasta el momento no se dispone de vacuna para prevenir la infección y solo la mitad de los pacientes responden al tratamiento [4].

En este módulo se presentan los aspectos más importantes de la infección causada por el virus de la hepatitis C; entre ellos, los aspectos epidemiológicos y clínicos. Se hace especial énfasis en el uso de pruebas serológicas y virológicas, las cuales son esenciales para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Historia

El origen de la hepatitis C es difícil de estimar, ya que no hay muestras de sangre preservadas que sean de más de 50 años. Sin embargo, debido a la naturaleza de la evolución de los virus, el virus de la hepatitis C seguramente ha existido desde hace cientos de miles de años. Se estima que los seis diferentes genotipos conocidos de este virus tuvieron un ancestro común hace aproximadamente 400 años [5].

A finales de la segunda guerra mundial se habían definido dos tipos de hepatitis virales con transmisión diferente: la hepatitis entérica y la hepatitis parenteral. Estas hepatitis fueron posteriormente nombradas hepatitis A y hepatitis B, respectivamente. Con el desarrollo de pruebas serológicas más sensibles, se hizo evidente que habían casos de hepatitis postransfusional que no eran causados por el virus de la hepatitis B, y así se describió por primera vez una nueva enfermedad hepática que se denominó hepatitis no-A no-B [6, 7]. En los años posteriores a la identificación de la enfermedad, una vez se clonó el virus de la hepatitis C, se encontró que este nuevo virus era el mismo denominado virus de la hepatitis no-A no-B [8].

Agente viral

El virus de la hepatitis C es un virus RNA de cadena simple positiva, envuelto, que pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*. Se conocen seis genotipos que muestran una variación en su secuencia de nucleótidos de 30% a 35%, que se nombran del 1 al 6, y que muestran capacidad diferente de producir infección persistente y causar daño hepático, así como respuesta diferente a los anticuerpos neutralizantes cruzados y a los medicamentos antivirales. Dentro de cada genotipo hay más de 50 subtipos que se denominan a, b, c, d, y así sucesivamente, y dentro de cada individuo infectado se encuentran cuasiespecies, representando la gran heterogeneidad genética de este virus dada por la enzima RNA polimerasa viral que no corrige los errores durante la replicación del genoma viral, y la cual dificulta el desarrollo de una vacuna efectiva [8, 9].

La partícula viral tiene forma esférica, con un diámetro aproximado de 40 nm a 70 nm, como se observa en la **figura 1** [4]. Su genoma está en el interior de una cápside icosaédrica, tiene una longitud de 9.600 pares de bases y codifica para una poliproteína única que se procesa mientras es traducida en al menos 10 proteínas, incluidas las proteínas estructurales (core, E1 y E2) y las no estructurales como la enzima RNA polimerasa viral (ver **figura 2**).

Se sabe que este virus circula en varias formas y tiene la capacidad de unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), lo cual le facilita la entrada a la célula, utilizando los receptores para estas lipoproteínas [10, 11].

Replicación viral

El virus de la hepatitis C solo infecta en forma natural al hombre [3]. Aunque los hepatocitos son el principal blanco del virus, éste también puede infectar otras células, como los linfocitos B y las células dendríticas, entre otras [4]. Similar a lo que ocurre con el virus de la hepatitis B, el virus no es directamente citopático y es la respuesta inmune del hospedero la responsable de las manifestaciones clínicas [8, 12].

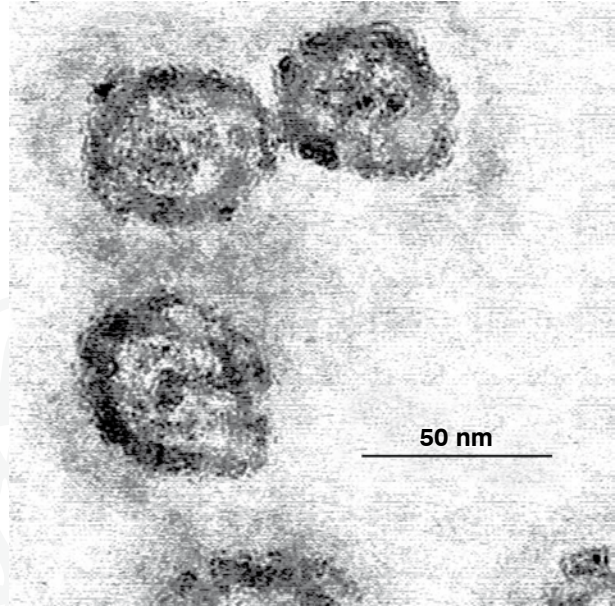


Figura 1. Morfología del virus de la hepatitis C (VHC) bajo el microscopio electrónico.

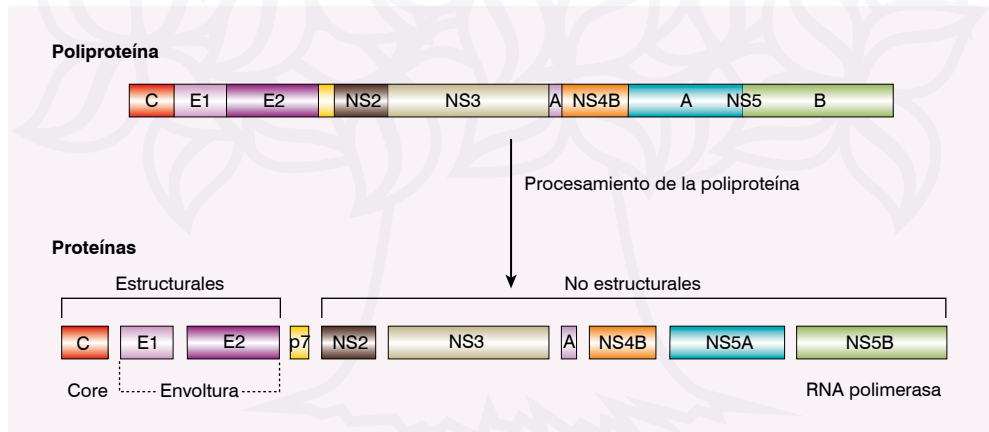


Figura 2. Estructura del genoma del virus de la hepatitis C (VHC). La poliproteína es segmentada por las proteasas virales y del hospedero para dar origen a las proteínas virales estructurales (core, E1 y E2) y las proteínas no estructurales NS2 a NS5B.

El ciclo de vida del virus comienza con su adhesión al receptor que le permite la entrada a las células por endocitosis [13]. Luego se fusiona la membrana del endosoma y se libera el genoma viral al citoplasma celular. Como ocurre con los virus RNA de cadena positiva, el genoma del virus de la hepatitis C actúa como RNA mensajero y comienza la traducción y producción de la poliproteína, que es segmentada por proteasas para generar las proteínas estructurales y no estructurales. Posteriormente se replica el RNA y comienza el ensamblaje de las nuevas partículas virales en el retículo endoplásmico, y finalmente son transportadas y liberadas fuera de la célula por exocitosis [4, 14, 15]. En la **figura 3** se observa un esquema de la replicación del virus de la hepatitis C.

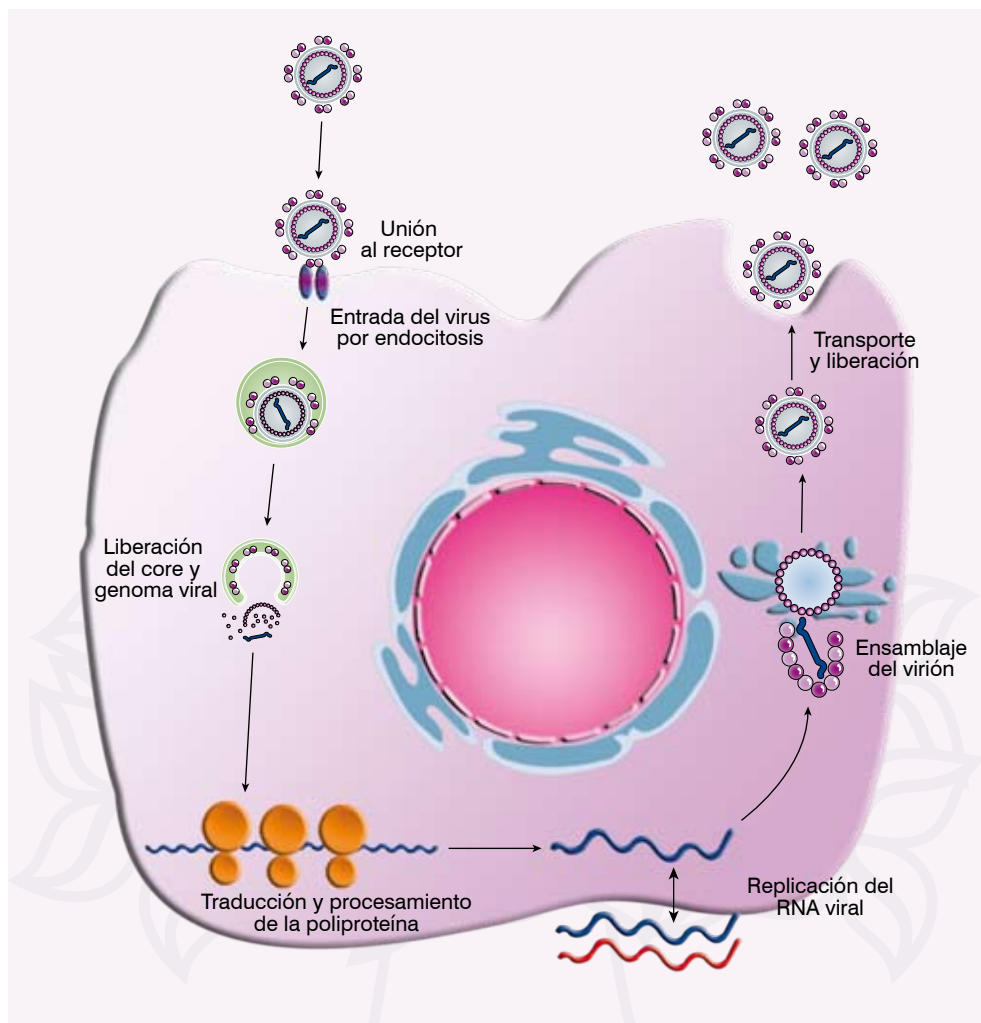


Figura 3. Ciclo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC). El ciclo de vida comienza con la adhesión del virus al receptor celular que le permite la entrada a la célula por endocitosis. Una vez adentro en el citoplasma, se libera el core y el genoma viral. El genoma viral es traducido y se forma una única poliproteína, que luego es segmentada por la acción de proteasas virales y del hospedero, en proteínas estructurales y no estructurales. Comienza a su vez la formación de las nuevas cadenas genómicas por acción de la enzima RNA polimerasa viral, la cual produce una cadena negativa, que sirve a su vez para generar cadenas positivas genómicas. Las nuevas partículas virales son ensambladas y empaquetadas en el retículo endoplásmico, para luego ser transportadas y liberadas al exterior de la célula por exocitosis.

Epidemiología

Dos sucesos del siglo XX han tenido gran impacto en la epidemiología de la hepatitis C: los medicamentos parenterales y el uso de drogas ilícitas intravenosas [16]. La prevalencia mundial de la infección por virus de la hepatitis C es de 3%, con 170 millones de personas infectadas. Egipto es el país con mayor prevalencia, cerca del 13% de la población, como resultado del uso de jeringas no esterilizadas para combatir enfermedades infecciosas como la esquistosomiasis en los años 70 [17, 18]. Aunque la infección se presenta en todo el mundo, hay gran variabilidad geográfica en su distribución, como se observa en la **figura 4**. Los países con mayor prevalencia se encuentran en África y Asia, en tanto que los países con menor prevalencia incluyen a Alemania, Canadá, Francia y Australia [16].

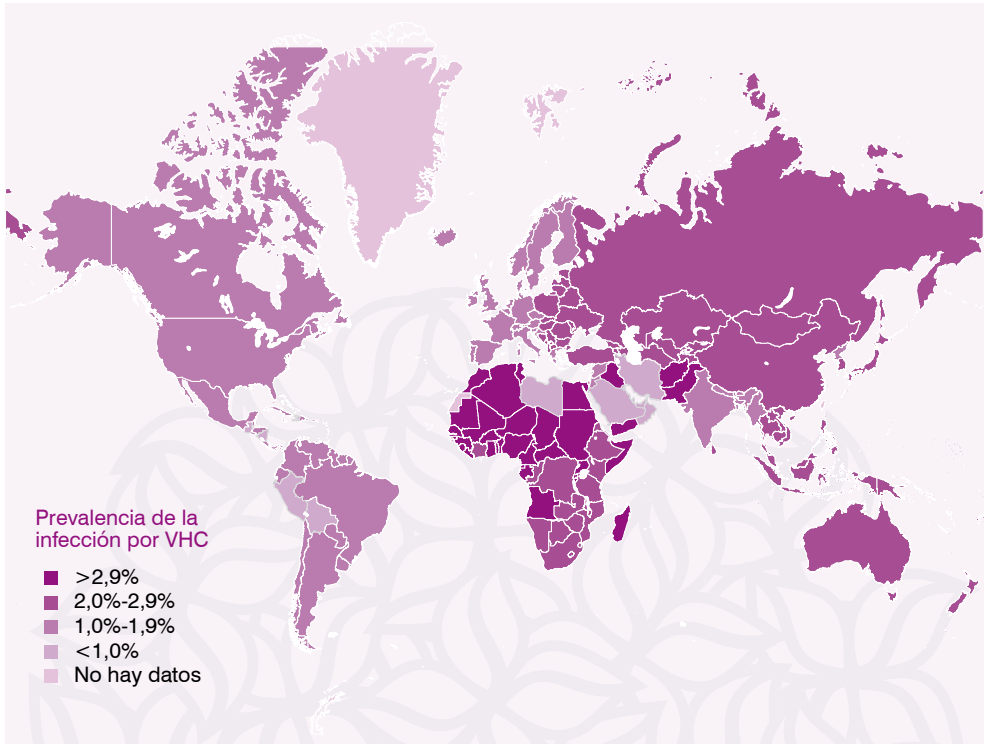


Figura 4. Distribución geográfica de la infección por el virus de la hepatitis C.

Hasta el momento se han descrito al menos 6 genotipos del virus de la hepatitis C, cada uno de ellos con múltiples subtipos, y aunque los genotipos 1, 2 y 3 son los de mayor distribución a nivel mundial, la prevalencia varía en cada región geográfica. Los subtipos 1a y 1b son los más comunes en Estados Unidos y también predominan en Europa. En Japón, el subtipo 1b es responsable del 70% de los casos de infección por este virus. Los subtipos 2a y 2b son comunes en Norteamérica, Europa y Japón, en tanto que el subtipo 2c se encuentra con frecuencia en el norte de Italia. El genotipo 3a es altamente prevalente en las personas que usan drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos, en tanto que el genotipo 4 tiene mayor prevalencia en el norte de África y en el Medio Oriente. Finalmente, los genotipos 5 y 6 se encuentran en Sudáfrica y en Hong Kong, respectivamente [19]. En Latinoamérica el genotipo más prevalente es el 1 [20].

Con relación a la edad, en Estados Unidos y en Europa Occidental, la mayoría de las infecciones agudas se presentan en los adultos con edades entre 30 y 49 años, y son raras en los niños. Por el contrario, en Egipto donde existe la mayor prevalencia de la infección, las tasas de infección son altas en todas las edades, incluyendo en los niños, lo cual indica un riesgo alto permanente de infección; más del 60% de las infecciones ocurren allí en personas menores de 25 años [2]. En cuanto al sexo, la infección muestra en algunos estudios mayores tasas en hombres [21, 22], en tanto que otros estudios demuestran lo contrario [23, 24].

En Latinoamérica la hepatitis C tiene una de las prevalencias más bajas del mundo, estimada en 1,23%, aunque varía de región en región incluso dentro de un mismo país. La principal ruta de transmisión continúa siendo las transfusiones de sangre y derivados, pero a medida que la región evoluciona, cada día aumenta más la transmisión por el uso de drogas ilícitas parenterales. Se estima que en Colombia hay alrededor de 400.000 a 500.000 personas infectadas con el virus de la hepatitis C, con una prevalencia de 1,2% [20, 25].

Factores de riesgo y transmisión

Los principales factores de riesgo para la transmisión del virus de la hepatitis C son las transfusiones de sangre a partir de donantes no tamizados y el uso de drogas ilícitas o medicamentos parenterales [16] (ver **tabla 1**). Se sabe que el virus puede permanecer activo en jeringas contaminadas más de 60 días [26]. Se estima que el uso de medicamentos parenterales es responsable de aproximadamente 2 millones de infecciones al año, lo que representa hasta el 40% de las infecciones a nivel mundial [27]. Los factores de riesgo para la transmisión del virus son diferentes entre los países desarrollados y los en vía de desarrollo.

Tabla 1. Factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C [1, 28]
Hijo de madre con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C
Transfusiones de sangre antes de 1992
Hemodiálisis
Historia de consumo de cocaína
Tatuajes, <i>piercings</i>
Uso de drogas parenterales
Múltiples compañeros sexuales
Exposición por accidente con aguja o de mucosas en personal médico, de laboratorio y de unidades de diálisis
Transplante de órganos antes de 1992
Contacto sexual con paciente infectado con el virus de la hepatitis C
Tratamiento con factores de la coagulación por hemofilia antes de 1987
Convivencia con paciente infectado con el virus de la hepatitis C
Aumento sin causa aparente de las enzimas hepáticas
Convivencia con paciente infectado con el virus de la hepatitis C
Cirugías
Raza blanca o hispánica
Sexo masculino

Transfusión de sangre y derivados

La inoculación del virus a través de las transfusiones de sangre y sus derivados es un mecanismo muy eficiente para transmitir la infección por virus de la hepatitis C, y fue un riesgo a nivel mundial antes de que surgieran las pruebas de rutina para la tamización de la infección por este virus [22]. La mayoría de los casos asociados a transfusiones ocurrieron antes de la tamización que se hace a la sangre con las pruebas inmunoenzimáticas de segunda y tercera generación, y más actualmente con las pruebas moleculares NAT (pruebas de amplificación de ácidos nucleicos), las cuales han disminuido el riesgo de infección a 1 en 500.000 a 2.000.000 transfusiones [29, 30]. Sin embargo, aún hay países en vía de desarrollo que no solo no hacen una tamización apropiada, sino que continúan utilizando donantes comerciales [31].

Drogas parenterales

El número de casos nuevos de hepatitis C en las personas que utilizan drogas ilícitas parenterales ha venido disminuyendo en Estados Unidos y Europa por los programas de educación para el uso de jeringas desechables [32, 33]. En los países desarrollados, la infección por el uso de drogas parenterales representa el 55% de los casos nuevos de hepatitis C, lo cual no sucede en los países en vía de desarrollo, como en el Medio Oriente y África, donde otros mecanismos de transmisión, como la transmisión sexual y la intrafamiliar, representan la gran mayoría de los casos nuevos [34].

Transmisión sexual

Las tasas de transmisión sexual del virus de la hepatitis C varían entre los diferentes países y regiones geográficas. Se estima que alrededor del 15% al 20% de los casos agudos de hepatitis C en Estados Unidos son transmitidos por contacto sexual [22]. El riesgo de transmisión por esta vía aumenta con el número de compañeros sexuales y con la falta de uso de preservativo. De igual forma, se sabe que hay mayor riesgo si el compañero sexual está en las etapas iniciales de la infección aguda, donde hay más concentración de virus en la sangre y aún no hay anticuerpos detectables [22].

Transmisión nosocomial

La transmisión nosocomial es cada vez menos frecuente en los países desarrollados, lo cual no sucede en los países en vía de desarrollo. Un ejemplo de ello ocurre en los pacientes que son sometidos a diálisis y que continuamente requieren hospitalizaciones y cirugías, las cuales aumentan el riesgo de infección nosocomial [22], y más recientemente, se ha reportado una asociación significativa entre antecedentes de procedimientos anestésicos para cirugía y la infección por virus de la hepatitis C, por prácticas incorrectas de inyección de los medicamentos [35].

Exposición ocupacional

La infección por el virus de la hepatitis C es un problema de salud ocupacional para el personal de la salud. Se calcula que la incidencia de seroconversión a partir de una aguja contaminada con el virus de la hepatitis C es de 1,8% [36]. El riesgo por exposición ocupacional, como ocurre con los accidentes por agujas contaminadas, también es mayor en los países en vía de desarrollo, donde usualmente no se toman las medidas de precaución universales adecuadas.

En resumen, la transmisión por el uso de drogas parenterales y, en menor grado, la transmisión sexual, representan el mayor riesgo de infección por virus de la hepatitis C en los países desarrollados; por el contrario, en los países en vía de desarrollo, las principales fuentes de transmisión incluyen la nosocomial, la iatrogénica, la ocupacional y la sexual.

Historia natural de la infección

La infección por el virus de la hepatitis C, al igual que sucede con la causada por el virus de la hepatitis B, puede presentarse en forma aguda o crónica. La infección aguda es usualmente asintomática y por lo tanto rara vez se diagnostica [8, 37]. Los síntomas, en quienes aparecen, se manifiestan entre 3 a 12 semanas después de la exposición, e incluyen malestar, astenia, anorexia e ictericia. La enzima alanina aminotransferasa (ALT) que se aumenta como resultado de la necrosis de los hepatocitos, comienza a aumentar entre 2 y 8 semanas posteriores a la exposición al virus y puede llegar a tener niveles 10 veces los normales [8]. El RNA del virus de la hepatitis C (RNA VHC) se puede detectar en el suero de los pacientes entre 1 y 2 semanas después de la exposición, en tanto que la aparición de anticuerpos solo comienza a hacerse evidente después de 8 a 12 semanas (periodo de ventana), lo cual convierte la detección de anticuerpos en un prueba prácticamente inútil para el diagnóstico temprano de la infección aguda [38-41]. En la hepatitis aguda que se resuelve, los síntomas pueden permanecer varias semanas y comienzan a desaparecer una vez los niveles de ALT y de RNA VHC empiezan a disminuir, como se observa en la **figura 5**. En la hepatitis que progresa a crónica, los síntomas pueden o no permanecer por más tiempo; sin embargo, los niveles de ALT y de RNA VHC van a permanecer a lo largo de los años [8] (ver **figura 5**). La detección del RNA viral después de 6 meses postinfección se asocia con la progresión a la fase crónica [2].

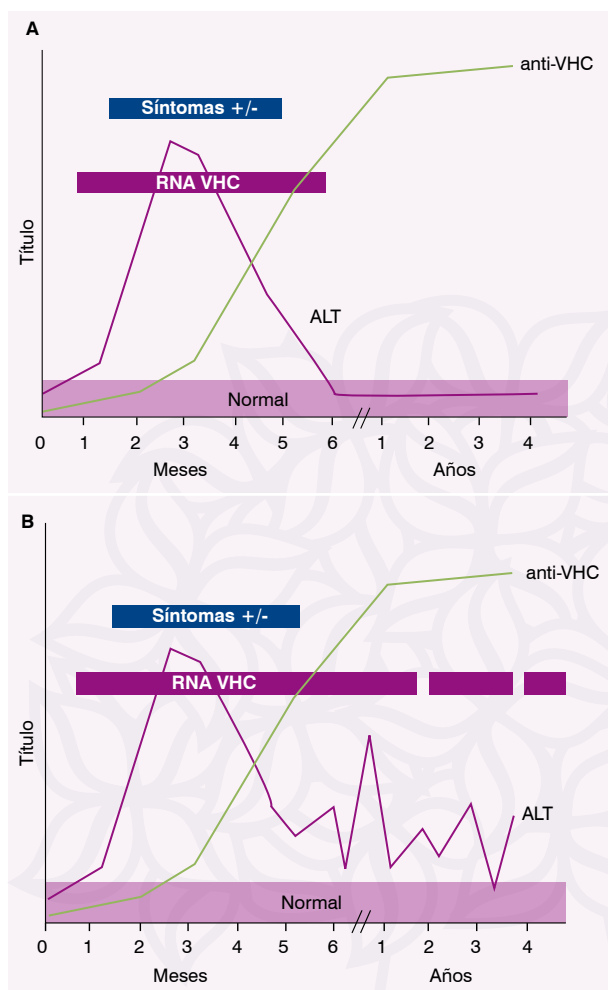


Figura 5. Marcadores serológicos en la infección por virus de la hepatitis C en la etapa aguda con recuperación (A), y con progresión a la etapa crónica (B). Convenciones: ALT: alanino aminotransferasa.

con el virus, otros con el hospedero y otros son factores externos. Entre ellos se encuentran la edad avanzada en el momento de la infección inicial, el sexo masculino, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis B, la obesidad, la presencia de esteatosis hepática, el consumo de alcohol y cuando hay compromiso del sistema inmune [37, 45]. De manera similar, son varios los factores que se asocian con la eliminación del virus en la etapa aguda de la infección; entre ellos, la edad menor de 40 años (los niños eliminan la infección en un 75% a 100% de los casos), la descendencia afro-americana y la aparición de ictericia que se asume es el resultado de una respuesta inmune más efectiva que elimina los hepatocitos infectados. Por su parte, la erradicación del virus se asocia con el desarrollo de una respuesta inmune multiespecífica de linfocitos T CD4+ y CD8+, y con la presencia de menor número de cuasiespecies en el paciente [2]. No se ha encontrado asociación entre el genotipo viral o la carga viral con la progresión de la enfermedad [39, 42].

Progresión de la enfermedad aguda a la crónica

El paso desde una infección aguda hasta una crónica usualmente se presenta sin aparición de síntomas, e incluso una vez se establece la infección crónica, más o menos después de 6 meses, ésta también cursa asintomática o con muy pocos síntomas [42]. Del 15% al 25% de los pacientes con hepatitis aguda pueden eliminar la infección, en tanto que del 75% al 85% de los individuos infectados progresan a la fase crónica. De los infectados crónicamente, el 20% desarrollan cirrosis hepática y de éstos, el 6% hace falla hepática terminal, y entre el 1% y el 4% desarrollan carcinoma hepatocelular [38, 43, 44]. ver **figura 6**. La infección por el virus de la hepatitis C es responsable de aproximadamente 250.000 a 350.000 muertes por año, usualmente relacionadas con cirrosis descompensada, falla hepática terminal y carcinoma hepatocelular [3].

Son varios los factores que se asocian a la progresión de la enfermedad; unos relacionados

Aproximadamente el 80% de los casos de hepatitis C aguda evolucionan a la cronicidad y se estima que el 15% de los pacientes con hepatitis C crónica progresan hacia la cirrosis luego de 20 años de iniciada la enfermedad.

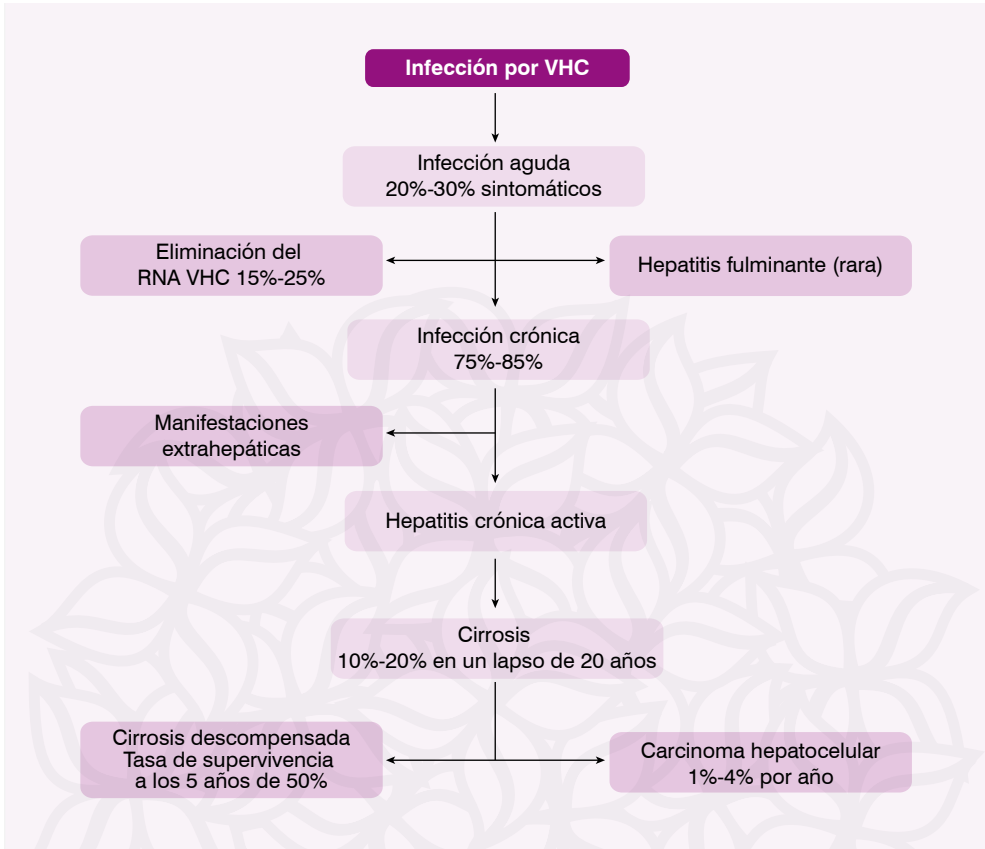


Figura 6. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C [8].

Coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B

En Estados Unidos se estima que del 15% al 30% de la población infectada con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están coinfectados con virus de la hepatitis C [22]. Los estudios muestran un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal en estos individuos [46]. El diagnóstico usualmente se establece cuando se busca en el paciente infectado con VIH la causa del aumento de las enzimas hepáticas. Comparados con los pacientes no infectados con VIH, los pacientes coinfectados con ambos virus presentan mayor carga viral, menor tasa de eliminación del virus y en algunos casos, progresión más rápida de la enfermedad [2]. De manera similar, la coinfección con virus de la hepatitis B y C puede tener como resultado una enfermedad hepática más severa y mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular [47, 48].

Clínica

Históricamente, la hepatitis C se ha considerado una enfermedad silenciosa y la mayoría de las personas con la infección aguda no presentan manifestaciones clínicas. Sin embargo, los pacientes con una infección crónica establecida pueden ser sintomáticos debido al progreso de la enfermedad hepática [1].

Hepatitis aguda

El período de incubación de la hepatitis C puede variar entre 2 y 26 semanas [49], con un promedio de 7 semanas, y solo el 20% desarrollan un cuadro clínico de hepatitis aguda [50] con ictericia, dolor en hipocondrio derecho, mialgias, vómito y fiebre, usualmente entre las 2 y 12 semanas posteriores a la infección. Estas manifestaciones clínicas son indistinguibles de las causadas por hepatitis A o B aguda. Algunos estudios han encontrado que el virus de la hepatitis C puede explicar entre el 12% y 16% de las hepatitis agudas en Estados Unidos. Otros estudios han mostrado que la infección aguda se resuelve de manera espontánea en el 15% al 25% de los infectados, quienes usualmente son de raza blanca, con ictericia y bajos niveles de viremia. En cuanto al 75% al 85% restante de los infectados en forma aguda, éstos desarrollan viremia persistente y la mayoría permanecen asintomáticos, aunque una gran parte de ellos empiezan a mostrar cambios bioquímicos e histológicos compatibles con la progresión de la enfermedad [51]. La falla hepática es una presentación inusual; sin embargo, en un estudio realizado en Italia se encontró que la mortalidad por hepatitis C aguda entre 1995 y 2000 fue del 0,1%, comparada con el 0,01% causada por la hepatitis A, pero menor que la causada por hepatitis B, del 0,4%. En nuestro medio ya se han descrito casos de hepatitis aguda por virus de la hepatitis C [52].

Hepatitis crónica y cirrosis hepática

La mayoría de los pacientes con infección crónica son asintomáticos o solo presentan síntomas leves o inespecíficos [53]. La queja más frecuente es la fatiga; otras manifestaciones menos comunes incluyen náuseas, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y pérdida de peso. Los síntomas rara vez son incapacitantes y pueden ser difíciles de atribuir a enfermedad hepática solamente y no a otras enfermedades como la depresión. Estos síntomas pueden ocasionar una disminución en la calidad de vida [54-56]. Algunos pacientes infectados pueden desarrollar la enfermedad hepática severa después de pocos años, pero la mayoría la desarrollan luego de varias décadas; sin embargo, prácticamente todos los individuos infectados presentan anomalías histológicas.

Muchos casos de hepatitis C crónica ocurren en personas sin antecedentes de hepatitis C aguda.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una complicación tardía de la hepatitis C crónica, que usualmente se presenta después de dos o tres décadas de infección persistente y en pacientes con cirrosis previa [57]. Los síntomas como fatiga, ascitis, ictericia y dolor en hipocondrio derecho aumentan en su severidad, y comienzan a aparecer niveles aumentados de alfa-fetoproteína sérica. La mayor parte de las muertes por carcinoma hepatocelular en Estados Unidos ocurre por carcinoma hepatocelular asociado a hepatitis C crónica. El riesgo parece ser mayor con el genotipo 1b comparado con otros genotipos. En contraste con la infección por virus de la hepatitis B, el carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C se produce casi exclusivamente en aquellas personas que han desarrollado cirrosis, sugiriendo que la cirrosis es el principal factor de riesgo. No obstante, hay estudios que reportan que la infección por sí misma, por el virus de la hepatitis C, puede promover el desarrollo del carcinoma hepatocelular [58-60].

Los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, especialmente los que tienen cirrosis, presentan un riesgo mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular.

Manifestaciones extrahepáticas

Una serie de manifestaciones extrahepáticas se han asociado con la infección crónica por el virus de la hepatitis C y en la mayoría de los casos parecen estar directamente relacionadas

con la infección viral; entre ellas, enfermedades hematológicas tipo crioglobulinemia mixta esencial y algunos linfomas, y otras con compromiso renal, como sería el caso de la glomerulonefritis membranoproliferativa. También se describen enfermedades autoinmunes como la tiroiditis y la púrpura trombocitopénica idiopática, y la presencia de algunas enfermedades dermatológicas asociadas a autoanticuerpos, como la porfiria cutánea tarda y en liquen rojo plano [61, 62]. En la **tabla 2** se enumeran las principales manifestaciones extrahepáticas asociadas con la hepatitis C.

Tabla 2. Principales manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C [63]	
Órgano o sistema	Manifestaciones
Hematológico	Crioglobulinemia mixta esencial
	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Linfoma no Hodgkin de células B
Endocrino	Disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo)
	Diabetes
Renal	Glomerulonefritis
Dermatológico	Porfiria cutánea tarda
	Liquen rojo plano
	Eritema nodoso
	Eritema multiforme
	Malacoplaquia
	Síndrome de Behcet
	Urticaria
	Vasculitis cutánea necrosante
	Prurito
	Psoriasis
Salival	Sialoadenitis
Ocular	Úlcera corneal de Mooren
Diversos	Uveítis
	Fibrosis pulmonar y vasculitis pulmonar
	Cardiopatía hipertrófica
	Poliarteritis nodosa
	Síndrome antifosfolípido y anticuerpos anticardiolipina

Diagnóstico por el laboratorio

Las pruebas para evaluar la infección por el virus de la hepatitis C pueden hacerse en varias circunstancias: 1) para hacer el diagnóstico clínico en un paciente con signos y síntomas o con pruebas alteradas de función hepática; 2) para evaluar los pacientes con hepatitis C durante el tratamiento; y, 3) para tamizar e identificar personas infectadas con el virus de la hepatitis C. Para ello se dispone de pruebas serológicas y pruebas virológicas. Como se sabe que hay un número importante de personas infectadas con este virus, pero que son asintomáticas y no han sido diagnosticadas, debe hacerse tamización para los factores de riesgo y hacer las pruebas en los individuos que se consideren con riesgo.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas, usualmente por inmunoensayo enzimático o quimioluminiscencia, detectan anticuerpos contra el virus. Se utilizan antígenos recombinantes adheridos a

microplatos o micropartículas, dependiendo de la técnica, para capturar los anticuerpos circulantes contra el virus. Se usan para la tamización y diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C. La especificidad de estas pruebas es mayor del 99%, pero en ocasiones pueden arrojar resultados falsos positivos, por lo cual se recomienda siempre hacer una prueba virológica confirmatoria, en particular en los pacientes con niveles normales de ALT [64].

Pruebas virológicas

Las pruebas virológicas que detectan el RNA VHC, pueden ser cualitativas o cuantitativas (que detecten la carga viral en un momento dado). Se basan usualmente en la técnica de PCR en tiempo real y pueden detectar desde 50 UI/mL [41]. Estas pruebas también tienen una alta especificidad, mayor del 98%, y su principal uso es en el monitoreo de la respuesta al tratamiento antiviral; para esto es importante utilizar siempre la misma técnica y preferiblemente, el mismo laboratorio [64]. La genotipificación por su parte, debe hacerse antes de iniciar el tratamiento, ya que determina su indicación, la duración y dosis del mismo, y el procedimiento para monitorear el tratamiento [3].

Interpretación de las pruebas serológicas y virológicas

Los anticuerpos no comienzan a hacerse visibles antes de las 8 a 12 semanas y su hallazgo no permite diferenciar entre infección aguda, crónica o resuelta [41]. El periodo de ventana con las pruebas inmunoenzimáticas de segunda y tercera generación se reduce a 70 días y con las pruebas moleculares a 12 [30]. Es importante tener en cuenta que en algunas situaciones, por ejemplo en pacientes inmunosuprimidos, puede haber resultados negativos en la prueba de anticuerpos aunque existan viriones circulantes e infección actual [65].

El paso que se debe seguir luego de un resultado positivo en la prueba serológica, es definir si existe una infección actual, para lo cual se usa la detección del genoma viral. Un resultado negativo indica que no existe RNA viral circulante y que la infección, probablemente, está resuelta. Para poder diagnosticar con certeza dicha resolución se debe obtener una segunda prueba negativa seis meses después, porque cuando la infección se vuelve crónica puede haber desaparición transitoria del RNA viral durante varias semanas [66]; además, durante el curso de la infección crónica, o sea, aquella en la que persiste el RNA viral por más de seis meses [8], es posible que éste se detecte solo de manera intermitente. Si por el contrario la prueba es positiva, indica que existe RNA viral circulante y que el paciente está infectado; para diferenciar entre la infección aguda y la crónica, es necesario recurrir a la historia clínica [67]; sin embargo, hay que recordar que el episodio de infección aguda por el virus de la hepatitis C es asintomático en la mayoría de los casos, por lo que no resulta sencillo.

Durante las fases tempranas de la infección, cuando no se han producido aún los anticuerpos, el resultado de las pruebas serológicas será negativo a pesar de existir infección actual y RNA VHC circulante (viremia positiva); por ello, para el diagnóstico de infección aguda por el virus de la hepatitis C es de mayor utilidad la detección del genoma viral, que es posible a partir de la primera a segunda semana después de la infección [66], esto es, unas seis semanas antes de que sea posible detectar los anticuerpos [68]. Para propósitos diagnósticos se recomienda hacer la detección cualitativa del RNA viral (viremia), por ser más sensible que las pruebas cuantitativas (carga viral) [69].

El estudio de la carga viral y la genotipificación del virus se reservan para el momento de tomar decisiones terapéuticas [68]. La carga viral, que es la cuantificación del RNA VHC circulante, se debe expresar de preferencia en UI/mL, aunque también puede hacerse en número de copias/mL [66]. La técnica más utilizada para esto es la PCR en tiempo real por su alta sensibilidad; se la define como elevada cuando tiene un valor superior a 800.000 UI/

mL [70, 71]. Sin embargo, se debe tener presente que la carga viral en un individuo infectado tiene grandes fluctuaciones en un día, lo que la convierte en un marcador poco confiable de progresión y por lo tanto se recomienda solo para el seguimiento durante el tratamiento [72]. Es también importante llevar a cabo la genotipificación antes de iniciar el tratamiento, porque puede condicionar una respuesta terapéutica diferente: solo el 40% a 50% de las personas infectadas con los genotipos 1 ó 4 tienen una respuesta virológica sostenida (resultado negativo de la carga viral seis meses después de suspenderse el tratamiento antiviral), comparado con el 80% de los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 [73, 74].

Cuando un paciente está recibiendo tratamiento para infección por el virus de la hepatitis C, se le debe hacer un seguimiento adecuado. El objetivo principal del tratamiento es obtener una res-

El pronóstico de la hepatitis C crónica a largo plazo es relativamente bueno y el mejor indicador pronóstico es la biopsia hepática.

puesta virológica sostenida [75]. Se recomienda estudiar la carga viral a las cuatro, 12 y 24 semanas de tratamiento; a la cuarta semana sirve para detectar a los pacientes que presentan respuesta virológica rápida, o sea, aquellos en quienes se obtiene una prueba negativa en ese lapso de tratamiento; a la semana 12 sirve para detectar a quienes presentan respuesta virológica precoz o temprana [66], que puede ser total si no se detecta RNA VHC, o parcial si éste todavía es detectable pero ha habido una disminución de más de dos logaritmos en su nivel [75]. A las 24 semanas, y de ahí en adelante, se debe hacer carga viral cada cuatro a 12 semanas y sirve para determinar cuándo se obtiene la respuesta deseada: negativización del RNA viral [67]. En ese momento es posible identificar a los pacientes no respondedores, es decir, aquellos en quienes no ha habido negativización del RNA viral; y entre ellos se pueden identificar dos grupos: el primero, denominado respondedores nulos, lo conforma aquellos pacientes en quienes la disminución en el nivel de RNA viral ha sido menor de dos logaritmos, y el segundo, denominado respondedores parciales, incluye a los que han tenido disminución del RNA viral mayor de dos logaritmos [67]. Después de suspender el tratamiento se debe hacer una prueba a las 24 semanas, que puede ser con una PCR cuantitativa, para evaluar si hay respuesta virológica sostenida [66, 75]. Un monitoreo adecuado sirve también para detectar si ocurre un rebote virológico o una recaída [67].

La transmisión vertical de la infección por virus de la hepatitis C no es muy común. Para diagnosticarla se utiliza, por su mayor sensibilidad, una prueba virológica de detección cualitativa del RNA viral (PCR), ya que la detección de anticuerpos no es útil porque los anticuerpos de la madre pueden atravesar la placenta y estar presentes por más de un año en el hijo de una madre infectada, y por lo tanto solo son útiles a partir de los 18 meses de vida [76]. La persistencia de anticuerpos más allá de esta edad confirma la transmisión vertical de la infección; para saber si ésta persiste o se ha resuelto, se debe determinar el RNA viral [66]. La definición de infección crónica es diferente para la transmisión perinatal de la infección, pues se recomienda un plazo de seguimiento de tres años para evaluar la cronicidad o resolución de la misma [77].

En la **tabla 3** se resume la interpretación de las pruebas serológicas y virológicas en el diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis C.

Pruebas hepáticas

Alrededor del 30% de los pacientes con hepatitis crónica mantienen unos niveles de ALT normales [64]. La mayoría de estos pacientes tienen una inflamación hepática leve o moderada, con fibrosis leve o ausente, la cual puede progresar con el tiempo. Usualmente el aumento de la ALT y la AST son marcadores importantes de daño hepático; sin embargo, las diferencias en los valores de referencia de acuerdo con las técnicas y laboratorios, dificultan su uso particularmente en la infección crónica asintomática [41], de ahí que unas transaminasas normales

Tabla 3. Interpretación de los resultados de las pruebas serológicas y virológicas para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C [64]

Serológicas	Virológicas	Interpretación
Positiva	Positiva	Infección aguda o crónica
Positiva	Negativa	Infección resuelta
		Infección con nivel indetectable de RNA VHC
		Falso positivo de la prueba serológica
Negativa	Positiva	Infección aguda temprana
		Infección crónica en pacientes inmunosuprimidos
		Falso positivo de la prueba virológica
Negativa	Negativa	No hay infección

no excluyan el diagnóstico en un momento puntual. Durante la infección aguda es frecuente encontrar fluctuaciones en los valores de la ALT y del RNA viral, en tanto que durante la infección crónica tienden a permanecer relativamente estables [78]. Unos niveles normales de ALT no son suficientes para no tratar a un paciente infectado, ya que aunque tienen un mejor pronóstico que aquellos con aumento de la enzima, entre el 20% y el 30% desarrollan fibrosis [41]. De manera similar, un valor de ALT normal aislado no indica recuperación completa o erradicación del virus después del tratamiento [78]; sin embargo, si éste es efectivo reduce rápidamente los niveles séricos de ALT [78].

Tratamiento

El tratamiento de primera línea de la hepatitis C crónica se basa en el uso de cualquiera de los dos interferones (IFN) pegilados que se encuentran en el mercado, administrados semanalmente, por

La tercera parte de los pacientes con hepatitis C crónica tienen valores de transaminasas normales o casi normales.

vía subcutánea, en compañía de ribavirina. El IFN pegilado alfa 2a se debe utilizar en una dosis de 180 microgramos una vez por semana, mientras que el IFN pegilado alfa 2b debe ser utilizado en una dosis basada en el peso de 1,5 µg/kg por semana. La dosis de ribavirina depende del genotipo del virus, de ahí la importancia de genotipificar el virus antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes infectados con los genotipos 1 y 4 deben recibir una dosis de ribavirina basada en el peso: 15 mg/kg de peso corporal día, en tanto que los pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 pueden ser tratados con una dosis fija de 800 mg de ribavirina diariamente, pero aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m² o que tienen factores que sugieran una baja respuesta (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, fibrosis severa o cirrosis, mayor edad) deben recibir una dosis de ribavirina basada en el peso, de manera similar a los genotipos 1 y 4. Un estricto control de la natalidad debe ser aplicado en pacientes tratados con IFN pegilado y ribavirina durante la terapia y en los seis meses siguientes [79-81]. Se han logrado importantes avances en el desarrollo de nuevos tratamientos, en particular con nuevos inhibidores específicos de las proteínas no estructurales NS3, NS5A y NS5B polimerasa, con inhibidores de ciclofilina, nuevas formas de interferón, otros medicamentos derivados de ribavirina, y algunas vacunas terapéuticas también están en curso. La mayoría de los estudios están dirigidos a los pacientes infectados con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C [82]. Los resultados finales de los ensayos clínicos con la combinación de IFN pegilado, ribavirina y los inhibidores de proteasas del virus (telaprevir o boceprevir) han dado muy buenos resultados. Estos datos están conduciendo a la aprobación de una terapia triple en pacientes infectados con el genotipo 1 que están sin tratamiento previo o que hayan tenido respuesta a un curso previo de IFN pegilado y ribavirina [83-87].

En la **figura 7** se observa un algoritmo de diagnóstico y tratamiento para el paciente con sospecha de infección por virus de la hepatitis C. Vale la pena resaltar que en Colombia solo el 0,25% de los pacientes que necesitan tratamiento actualmente, se encuentran en terapia antiviral adecuadamente supervisada.

Prevención

La prevención de la infección por el virus de la hepatitis C se basa en la reducción o eliminación de los factores de riesgo para la transmisión del virus. Esto incluye una adecuada tamización de la sangre y derivados en los bancos de sangre con pruebas que busquen el genoma viral directamente, para evitar el periodo de ventana en el cual no se detectan anticuerpos. También se debe educar a las personas que utilizan las drogas parenterales ilícitas y a quienes ya están infectados con el virus para que no sean fuente de transmisión.

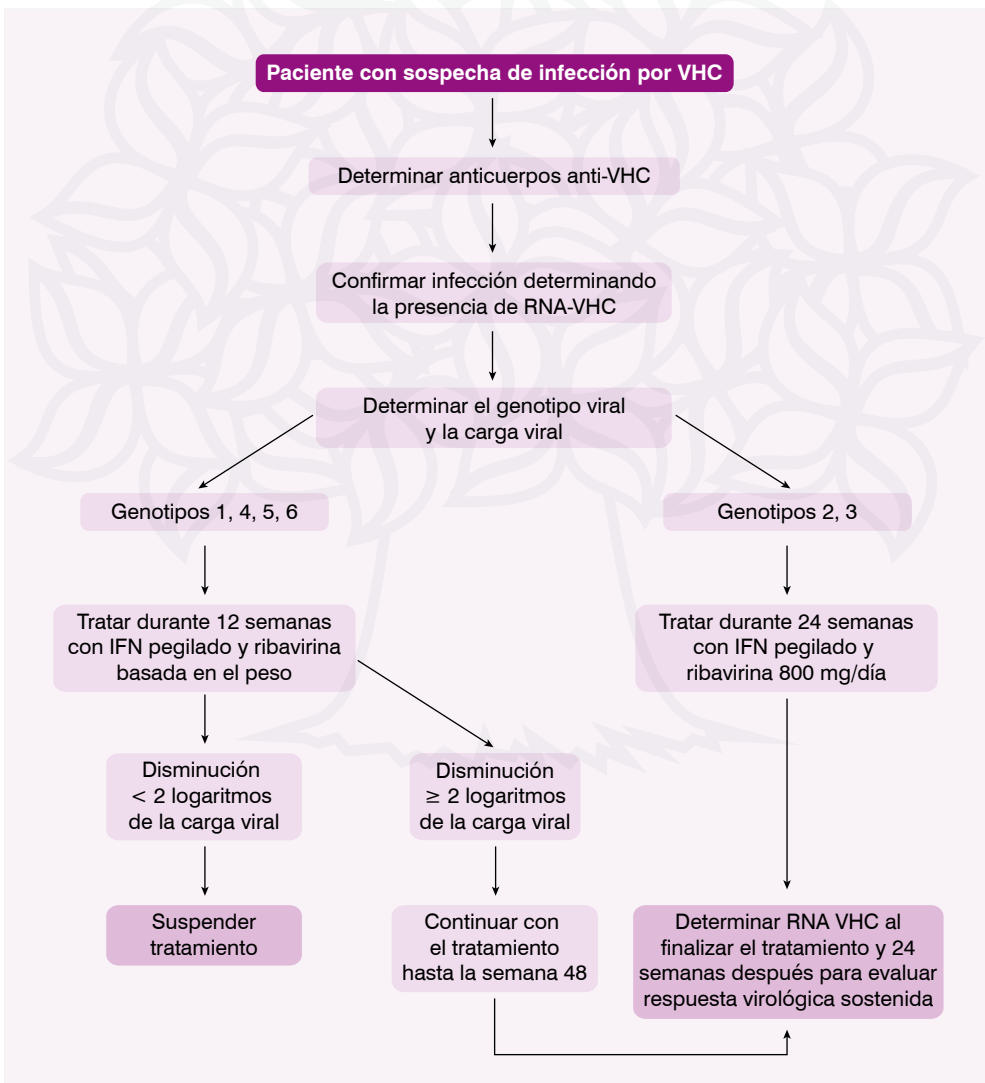


Figura 7. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para el paciente con sospecha de infección por virus de la hepatitis C. Tomado y modificado de Senecal DL, Morelli J. Hepatitis C virus infection: a current review. JAAPA 2007; 20: 21-25.

Profilaxis

La gran variedad de cuasispecies y la variabilidad del virus de la hepatitis C no han permitido a la fecha la síntesis de una vacuna que brinde protección, pero se siguen realizando investigaciones en la búsqueda de ésta [88]. Tampoco se dispone de profilaxis postexposición [89].

Conclusiones

Con más de 170 millones de personas infectadas en el mundo con el virus de la hepatitis C, se hace necesario mejorar la capacidad de diagnosticar y tratar esta infección. Desde el punto de vista de salud pública, se han logrado avances en la prevención de la hepatitis C asociada a transfusiones, gracias al desarrollo de nuevas generaciones de pruebas inmunoenzimáticas, y más recientemente con las pruebas moleculares NAT; sin embargo, la transmisión de la hepatitis C, particularmente entre las personas que usan drogas ilícitas parenterales, continúa siendo un problema de salud pública que hasta que no se disponga de una vacuna efectiva, será difícil de controlar. A esto se suma la falta de respuesta al tratamiento viral en alrededor del 50% de los pacientes tratados.

Bibliografía

1. **Senecal DL, Morelli J.** Hepatitis C virus infection: a current review. *JAAPA* 2007; 20: 21-25.
2. **Kamal SM.** Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283-1297; quiz 1298.
3. **Chevaliez S, Pawlotsky JM.** Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2461-2466.
4. **Moradpour D, Penin F, Rice CM.** Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 453-463.
5. **Franciscus A.** A brief history of hepatitis C. *Hcpfactsheet*. <http://www.hcvadvocate.org>. Accesado en septiembre 3 de 2011.
6. **Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV.** Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767-770.
7. **Ferreon JC, Ferreon AC, Li K, Lemon SM.** Molecular determinants of TRIF proteolysis mediated by the hepatitis C virus NS3/4A protease. *J Biol Chem* 2005; 280: 20483-20492.
8. **Chen SL, Morgan TR.** The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3: 47-52.
9. **Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al.** Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973.
10. **Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX.** Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12766-12771.
11. **Bassett SE, Thomas DL, Brasky KM, Lanford RE.** Viral persistence, antibody to E1 and E2, and hypervariable region 1 sequence stability in hepatitis C virus-inoculated chimpanzees. *J Virol* 1999; 73: 1118-1126.
12. **Restrepo JC.** Serologías en las hepatitis virales. *Iatreia* 2011; 24: 76-86.
13. **Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, et al.** Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006; 80: 6964-6972.
14. **Lemon SM, Walker CM, Alter MJ, Yi M.** Hepatitis C virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*, 5th edition. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins Publishers; pp. 1253-1304, 2007.
15. **Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM.** Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39: 5-19.
16. **Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-567.
17. **World Health Organization.** Hepatitis C. Global alert and response. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>. Accesado en agosto 30 de 2011.
18. **Deuffic-Burban S, Mohamed MK, Larouze B, Carrat F, Valleron AJ.** Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections. *J Hepatol* 2006; 44: 455-461.
19. **Zein NN.** Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235.
20. **Mendez-Sanchez N, Gutierrez-Grobe Y, Kobashi-Margain RA.** Epidemiology of HCV infection in Latin America. *Ann Hepatol* 2010; 9 Suppl: 27-29.
21. **Wasley A, Alter MJ.** Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
22. **Alter MJ.** Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-2441.

23. Spada E, Mele A, Ciccozzi M, Tosti ME, Bianco E, Szkló A, et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 778-784.
24. Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, Ismail S, El Daly M, El-Kafrawy S, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut* 2006; 55: 1183-1187.
25. Soza A, Riquelme A, Arrese M. Routes of transmission of hepatitis C virus. *Ann Hepatol* 2010; 9 Suppl: 33.
26. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202: 984-990.
27. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 7-16.
28. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1351-1357.
29. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; 107: 25-9S.
30. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang* 2011; 100: 92-98.
31. Hladik W, Kataaha P, Mermin J, Purdy M, Otekat G, Lackritz E, et al. Prevalence and screening costs of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. *Trop Med Int Health* 2006; 11: 951-954.
32. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Ochoa K, Moss AR. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology* 2001; 34: 180-187.
33. Hutchinson SJ, Taylor A, Goldberg DJ, Gruer L. Factors associated with injecting risk behaviour among serial community-wide samples of injecting drug users in Glasgow 1990-94: implications for control and prevention of blood-borne viruses. *Addiction* 2000; 95: 931-940.
34. Aceijas C, Friedman SR, Cooper HL, Wiessing L, Stimson GV, Hickman M. Estimates of injecting drug users at the national and local level in developing and transitional countries, and gender and age distribution. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 3: iii10-17.
35. Contreras AM, Sotelo M, Celis A, Villalobos DB, Ancona-Piste O, Ochoa-Jimenez RJ, et al. [In Process Citation]. *Salud Publica Mex* 2011; 53 Suppl 1: S19-25.
36. Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguere B, Lot F, Campins M, Colombo C, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1423-1430.
37. Modi AA, Liang TJ. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis* 2008; 14: 10-14.
38. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 383-398, vi.
39. Heller T, Seeff LB. Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology* 2005; 42: 1261-1263.
40. Irving WL. Acute hepatitis C virus infection: a neglected disease? *Gut* 2006; 55: 1075-1077.
41. Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2010; 9 Suppl: 8-26.
42. Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 89-99.
43. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
44. Restrepo JC. Hepatitis virales. In: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, editors. *Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas*. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. Sexta edición; 2003. p. 169-174.
45. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C--natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 74-78.
46. George E, Nadkarni GN, Estrella MM, Lucas GM, Sperati CJ, Atta MG, et al. The Impact of Hepatitis C Coinfection on Kidney Disease Related to Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Biopsy Study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 289-295.
47. Sterling RK, Sulkowski MS. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 2: 61-68.
48. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613-617.
49. Hepatitis Foundation International. <http://www.hepfi.org>. Accesado el 10 de agosto de 2011.
50. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 321-327.
51. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456.
52. Carvajal JJ, Correa G, Restrepo JC. Hepatitis C aguda. Revisión de un caso. *Acta Med Colomb* 2008; 33: 28-32.
53. Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86: 119-125.
54. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209-212.
55. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
56. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41: 790-800.
57. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.
58. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma

- in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-1356.
59. **Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Di-
dati G, Almasio P, et al.** Morbidity and mortality in
compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-
up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:
463-472.
60. **Hu KQ, Tong MJ.** The long-term outcomes of patients
with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis
and history of parenteral exposure in the United States.
Hepatology 1999; 29: 1311-1316.
61. **Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Lon-
gombardo G, Antonelli A, et al.** Mixed cryoglobuline-
mia: demographic, clinical, and serologic features and
survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;
33: 355-374.
62. **Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH.** Pa-
thogenesis, natural history, treatment, and prevention
of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.
63. **García Ferrera WO, Nodarse Cuni H, Moredo Romo
E.** [Extrahepatic manifestations of infection with hepa-
titis C virus]. *Rev Gastroenterol Peru* 2009; 29: 254-
261.
64. **Gadano A, Galdame O, Marciano S.** Diagnosis of pa-
tients with suspected chronic hepatitis C infection. *Ann
Hepatol* 2010; 9 Suppl: 34-38.
65. **O'Leary JG, Davis GL.** Hepatitis C. In: Feldman M,
Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Feldman: Sleisenger and
Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th ed.
Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier; pp.
1313-1331, 2010.
66. **Asociación Española para el Estudio del Hígado,
Asociación Española de Gastroenterología, Asocia-
ción Latinoamericana para el Estudio del Hígado,
Asociación Interamericana de Gastroenterología.**
Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C.
Gastroenterol Hepatol 2006; 29: 1-241.
67. **Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.** Diag-
nosis, management, and treatment of hepatitis C: an
update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.
68. **Moradpour D, Cerny A, Heim MH, Blum HE.** Hepa-
titis C: an update. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 291-
298.
69. **Maheshwari A, Thuluvath PJ.** Management of acute
hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 169-176; x.
70. **Lauer GM, Walker BD.** Hepatitis C virus infection. *N
Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
71. **Idrovo V.** Asociación Colombiana de Hepatología. [http://
www.higadocolombia.org/index.php?option=com_](http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com_content&view=article&id=45:aproximacionterapeutica-a-la-hepatitis-por-virus-c)
[content&view=article&id=45:aproximacionterapeutica-
a-la-hepatitis-por-virus-c](http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com_content&view=article&id=45:aproximacionterapeutica-a-la-hepatitis-por-virus-c). Accesado en octubre 14 de
2011.
72. **Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki
M, Tsugane S.** Impact of viral load of hepatitis C on the
incidence of hepatocellular carcinoma: A population-
based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett* 2011;
300: 173-179.
73. **Michaels AJ, Nelson DR.** New therapies in the man-
agement of hepatitis C virus. *Curr Opin Gastroenterol*
2010; 26: 196-201.
74. **Soriano V, Peters MG, Zeuzem S.** New therapies for
hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48:
313-320.
75. **Murray KF, Shah U, Mohan N, Heller S, Gonzalez-
Peralta RP, Kelly D, et al.** Chronic hepatitis. *J Pediatr
Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 225-233.
76. **Castañeda R, Muñoz LE.** Hepatitis víricas agudas. In:
Muñoz LE, ed. *Hepatología*, 1a ed. México, DF: Mc-
Graw Hill; pp. 75-89, 2007.
77. **De la Vega A, Frauca E.** Conducta ante la hepatitis por
el VHC. In: Jara P, Coordinadora. *Protocolos diagnósti-
cos y terapéuticos en Pediatría*, tomo 5: Gastroentero-
logía, Hepatología, Nutrición. Asociación Española de
Pediatría; 2002: 203-211.
78. **Loomba R, Rivera MM, McBurney R, Park Y, Haynes-
Williams V, Rehermann B, et al.** The natural history of
acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory
findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol
Ther* 2011; 33: 559-565.
79. **Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC.**
Health benefits of antiviral therapy for mild chronic
hepatitis C: randomised controlled trial and economic
evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-113,
iii.
80. **Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAn-
gelis D, Rosenberg W, et al.** Cost effectiveness of in-
terferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for
histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006; 55:
1332-1338.
81. **Sroczyński G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer
R, Muhlberger N, Wright D, et al.** Long-term effec-
tiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in
hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010; 17: 34-50.
82. **Flisiak R, Parfieniuk A.** Investigational drugs for hepa-
titis C. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 63-75.
83. **Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR,
Sulkowski MS, Everson GT, et al.** Response-guided
telaprevir combination treatment for hepatitis C virus
infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-1024.
84. **McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA,
Jacobson IM, Afdhal NH, et al.** Telaprevir for pre-
viously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*
2010; 362: 1292-1303.
85. **Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bis-
ceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.** Telaprevir for
previously untreated chronic hepatitis C virus infection.
N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416.
86. **Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling
JM, Zeuzem S, et al.** Boceprevir for previously treated
chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;
364: 1207-1217.
87. **Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns
MP, Sulkowski MS, et al.** Boceprevir for untreated
chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;
364: 1195-1206.
88. **Ray K.** Viral hepatitis: Promising phase I trial results for
TG4040 vaccine in patients with chronic hepatitis C.
Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 420.
89. **Warley E, Desse J, Szyld E, Silva FN, Cetani S, Pereyra
N, et al.** [Occupational exposure to hepatitis C virus].
Medicina (B Aires) 2006; 66: 97-100.