



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“HEPATITIS C ABORDAJE DIAGNÓSTICO
Y TERAPEUTICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JAZMIN YAJAIRA RODRÍGUEZ VIVERO

DIRECTOR: DR. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**HEPATITIS C ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y
TERAPEÚTICO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JAZMIN YAJAIRA RODRÍGUEZ VIVERO.

DIRECTOR: DR DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE.

CUENCA - ECUADOR

2021

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jazmín Yajaira Rodríguez Vivero portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0707055554. Declaro ser el autor de la obra: "Hepatitis C abordaje diagnóstico y terapéutico", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 9 de Noviembre de 2021



F:

Jazmín Yajaira Rodríguez Vivero
C.I. 0707055554

Resumen

ANTECEDENTES: la hepatitis C es una patología viral que produce fibrosis hepática, constituye una causa de morbimortalidad alta, se menciona que 71 millones de personas presentan una infección crónica y en el 2016 murieron 399.000 pacientes por complicaciones.

OBJETIVO: determinar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la hepatitis C en los últimos 5 años.

METODOLOGIA: es un trabajo de revisión investigativa, descriptiva y retrospectiva, en la que se realizó el cribado de las revisiones sistemáticas y metaanálisis a través de una estrategia de búsqueda que engloba a los motores de búsqueda y bases de datos científicas de los últimos 5 años.

RESULTADOS: clínicamente el cuadro agudo es asintomático en un 70% y solamente su etapa crónica presenta sintomatología como: astenia, hepatomegalia e ictericia, su diagnóstico se confirma por PCR-TR, su tratamiento va a depender del genotipo, fibrosis hepática y comorbilidades, con los fármacos actuales, se puede encontrar tasas de recuperación elevadas que dependiendo del genotipo llegan hasta el 100%.

CONCLUSIONES: el diagnóstico se realiza a través de una historia clínica a detalle, una prueba de PCR-TR positiva, y valoración imagenológica, en cuanto al tratamiento se debe estadificar si es un cuadro agudo o crónico, en la forma aguda se emplea observación y/o tratamiento antiviral, pero en la forma crónica dependerá

de los genotipos virales, la respuesta viral sostenida y la presencia o no de complicaciones, siendo los tratamientos actuales altamente efectivos.

PALABRAS CLAVES

Diagnóstico, Tratamiento, Respuesta Viral Sostenida, Insuficiencia Hepática Fulminante, Cirrosis Hepática, Carcinoma Hepatocelular.

Abstract

Background: hepatitis C is a viral pathology that causes liver fibrosis, it constitutes a cause of high morbimortality, it is mentioned that 71 million people present a chronic infection and in 2016, 399,000 patients died from complications. Objective: to determine the diagnostic and therapeutic approach to hepatitis C in the last 5 years. Methodology: it is a work of investigative, descriptive and retrospective review, in which the screening of systematic reviews and meta-analysis was performed through a search strategy that encompasses search engines and scientific databases of the last 5 years. Results: clinically the acute stage is asymptomatic in 70% and only the chronic stage presents symptoms such as: asthenia, hepatomegaly and jaundice, its diagnosis is confirmed by PCR-TR, its treatment will depend on the genotype, hepatic fibrosis and comorbidities, with current drugs, high recovery rates can be found that depending on the genotype reach up to 100%. Conclusions: the diagnosis is made through a detailed clinical history, a positive PCR-TR test, and imaging evaluation, as for the treatment it must be staged if it is an acute or chronic condition, in the acute form observation and/or antiviral treatment is used, but in the chronic form it will depend on the viral genotypes, but in the chronic form it will depend on the genotypes of the virus.

In the chronic form it will depend on the viral genotypes, the sustained viral response and the presence or not of complications, being the current treatments highly effective.

Keywords: diagnosis, treatment, sustained viral response, fulminant liver failure, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma

INDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | INTRODUCCION..... | 9 |
| 2. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 10 |
| 3. | JUSTIFICACION..... | 11 |
| 4. | MARCO TEORICO..... | 12 |
| 4.1. | HEPATITIS C:..... | 12 |
| 4.2. | Diagnóstico..... | 12 |
| 4.3. | Sensibilidad y especificidad..... | 12 |
| 4.4. | Contagio al personal sanitario o personal de salud..... | 13 |
| 5. | FACTORES REALCIONADOS CON LA INFECCION POR EL VHC. DIABETES MELLITUS..... | 13 |
| 5.1. | Porfiria cutánea tarda..... | 14 |
| 5.2. | Crioglobulinemia..... | 14 |
| 5.3. | Riesgo de cálculos biliares..... | 14 |
| 5.4. | Neuropatía periférica..... | 14 |
| 6. | TRATAMIENTO..... | 15 |
| 6.1. | Candidatos..... | 15 |
| 6.2. | No candidatos:..... | 15 |
| 7. | Tratamiento combinado..... | 15 |
| 7.1. | Telaprevir..... | 17 |
| 7.1. | Boceprevir..... | 17 |
| 7.1. | Interferón pegilado lambda..... | 17 |
| 7.1. | TRASPLANTES DE HÍGADO..... | 18 |
| 8. | OBJETIVO..... | 18 |
| 8.1. | OBJETIVO GENERAL..... | 18 |
| 8.2. | OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 18 |
| 9. | METODOLOGIA DE SELECCIÓN..... | 19 |
| 9.1. | CRITERIOS DE INCLUSION..... | 19 |
| 9.2. | CRITERIOS DE EXCLUSION..... | 19 |
| 10. | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 20 |
| 10.1. | BASES DE DATOS..... | 20 |
| 11. | PALABRAS CLAVES..... | 20 |

| | |
|---|-----------|
| <u>12. IDIOMA.....</u> | <u>20</u> |
| <u>13. PERIODO DE TIEMPO.</u> | <u>21</u> |
| <u>14. TIPO DE DISEÑO.</u> | <u>21</u> |
| <u>15. TIPO DE PUBLICACIÓN.....</u> | <u>21</u> |
| <u>15.1. SINTESIS Y PRESENTACIÓN DE DATOS.....</u> | <u>21</u> |
| <u>16. RESULTADOS</u> | <u>22</u> |
| <u>17. DISCUSIÓN.....</u> | <u>30</u> |
| <u>18. CONCLUSIONES.....</u> | <u>35</u> |
| <u>BIBLIOGRAFIA</u> | <u>35</u> |
| <u>19. GLOSARIO.....</u> | <u>46</u> |
| <u>20. ANEXOS</u> | <u>47</u> |
| <u>20.1. TABLA 1. CRITERIOS EUROPEOS PARA LA DEFINICIÓN DE CASO DE HEPATITIS C.....</u> | <u>47</u> |
| <u>20.2. TABLA 2. CRITERIOS DE LA CDC PARA DEFINICION DE CASO DE HEPATITIS C.....</u> | <u>47</u> |
| <u>20.3. TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICO SEGÚN MBE PARA HEPATITIS C.....</u> | <u>48</u> |

1. INTRODUCCION

La hepatitis viral C es un proceso inflamatorio hepático, según indica la Organización Mundial de la Salud (1-3). Este virus tiene las características de ser hepatotrópico y formar parte de las principales causas de hepatopatía crónica. Las interacciones entre viriones y hepatocitos explican el tropismo tisular y su especificidad por este tejido por lo que es necesario su conocimiento para la comprensión de las terapias antivirales, así como la mejoría del tejido tisular hepático. Se reconocen cuatro genotipos los 1,2 y 3,4 zoonóticos y humanos respectivamente, se diagnostican a través de los anticuerpos anti- HEV, ARN del HEV o el antígeno de la cápside viral en heces o sangre (4).

La OMS menciona que la infección por virus de la hepatitis C se ha propagado a nivel mundial, actualmente muchos sectores no tienen estudios acerca de su prevalencia, aun así, aproximadamente cerca de 500 millones de personas tienen la infección en forma crónica, además se comenta que son causas etiológicas del 78% del cáncer de hígado primario y del 57% de cirrosis hepática (1).

El estudio realizado por Steve et al (2) observó que la distribución infecto-contagiosa es mundial, pero su prevalencia requiere de uniformidad, además el porcentaje de portadores crónicos del VHC oscila, del 0,5% en América del norte, 20% en Asia y África y en la actualidad más de 200 millones de personas son portadores crónicos, siendo causa etiológica de hepatitis crónica activa, cirrosis y hepatocarcinoma.

En Ecuador se ha realizado investigaciones en relación a la hepatitis C: perfil epidemiológico en el contexto internacional y nacional; modos de transmisión, algoritmo diagnóstico en adultos, embarazadas y niños, el tratamiento y seguimiento de estos casos se considera la mejor evidencia científica (3).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente las hepatopatías de origen viral representan un problema en salud pública a nivel mundial, regional y local. Su impacto tiene un alto costo de mantenimiento terapéutico además que presenta una alta tasa de mortalidad debido a las complicaciones generadas (4).

En el mundo hay 2000 millones de personas que se encuentran infectadas, de los cuales 350 millones desarrollaron una infección crónica. De acuerdo al organismo internacional, la prevalencia a nivel mundial de hepatitis C va cerca del 3%, que representa a 179 millones de personas, las causas de la continua infección y transmisión del virus es debido a que los mecanismos de transmisión varían de acuerdo a los países, así en países en vías de desarrollo las principales causas obedecen a transfusiones sanguíneas, transmisión vertical, mientras que en países desarrollados se producen por contacto sexual sobre todo en hombres que practican sexo con otros hombres, disminución de utilización de mecanismos barreras, entre otros (5).

Es por ello que la consecuencia es un aumento en la tasa de complicaciones y su mortalidad como lo expresa la OMS la cual indica que 1.400.000 personas fallecen al año, debido a una descompensación y apareamiento de cuadros relacionados como hepatocarcinoma y cirrosis hepática descompensada (6).

Este estudio tiene un impacto notable en nuestro medio acerca de su diagnóstico y terapéutica ya que permite el conocimiento de nuevos abordajes de tal manera que en lo posterior mucho personal en el ámbito sanitario se beneficiaran del trabajo investigativo.

3. JUSTIFICACION.

Es importante el estudio de las hepatitis virales en cuanto a su abordaje y terapeuta porque permite determinar que debido al impacto social, cultural y económico sufren de estas patologías y víricas hepáticas obteniéndose una elevada tasa de mortalidad (1-2). Entre los factores más importantes que presenta las hepatopatías víricas están pacientes con insumos inapropiados de agua potable, somatización y eliminación de excretas además de portadores de enfermedades crónicas, pacientes inmunodeprimidos, promiscuidad, usuarios de dispositivos intravenosos compartidos como drogadictos y fármaco dependientes, su importancia radica en la comprensión manejo y así poder tratar oportunamente y con las medidas terapéuticas correspondientes para aportar un mejoramiento en la calidad de vida. (2-4).

Desde el punto de vista científico la investigación aportara con datos nuevos en cuanto a su abordaje, diagnóstico y tratamiento para futuros investigadores y personal del área médica y quienes sientan interés por el tema, desde el punto de vista académico los

estudiantes podrán adquirir un mejor conocimiento mejorando de tal manera sus conocimientos adquiridos para colocarlos y manejarlos en el área práctica.

4. MARCO TEORICO

4.1. HEPATITIS C:

El virus de la hepatitis C pertenece a la familia flaviviridae, está estructurado por una hélice de ARN. Se encuentra más de 50 subtipos que se agrupan en 6 genotipos (2). La proporción genotípica depende de la demografía y geografía, así en Estados Unidos el genotipo 1 es el más prevalente. El virus no afecta directamente a las células hepáticas, por lo que la carga viral sanguínea no se relaciona directamente con la severidad de las biopsias hepáticas. La lesión en la fase crónica resulta entre una interacción entre el sistema inmune (citoquinas y linfocitos citotóxicos) y el virus (3).

4.1. Diagnóstico.

Para realizarlo adecuadamente se debe realizar una historia clínica adecuada con los antecedentes de riesgo registrados, así como hábitos tóxicos, entre otros. Su signos y síntomas son muy variables por lo que el diagnóstico se basa en pruebas complementarias de laboratorio, entre las cuales debe haber positividad a las siguientes: prueba de anticuerpos, ensayo recombinante por inmunoblot, reacción en cadena la polimerasa del ARN del virus de la hepatitis C (VHC), y negatividad de IgM para hepatitis A y B (4).

4.2. Sensibilidad y especificidad

Las personas con riesgo bajo como los donantes de sangre tienen una alta probabilidad de falsos positivos, por lo que debe realizarse una prueba

confirmatoria con la prueba ensayo inmunoglobulínico recombinante (RIBA). En cambio, los falsos negativos se presentan en personas con anticuerpos no cuantificables, o en personas que no tienen una respuesta inmunitaria sustentable para la producción de anticuerpos, por lo que el Gold Standard es la detección del ARN del virus (5-6).

Una prueba en reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) positiva indica infección, sin embargo, un resultado con ARN negativo en un paciente con prueba de anticuerpos positiva no identifica casos de infección ya que puede haber viremia intermitente, por lo que una prueba PCR-TR se debe interpretar de manera adecuada y se recomienda el uso de versiones actuales por su alta especificidad y sensibilidad (7).

4.1. Contagio al personal sanitario o personal de salud.

Para la detección, debe solicitarse perfil hepático, prueba de anticuerpos, al paciente y al personal de sanidad. Si las prueba en el paciente dan positividad y en el personal son negativas, se debe realizar un control cada 4 a 6 meses, y así se confirma ausencia de contagio por medio de la PCR-TR (7-8).

5. FACTORES REALCIONADOS CON LA INFECCION POR EL VHC. DIABETES MELLITUS

Los pacientes portadores tienen un riesgo elevado de sufrir diabetes, ya que los niveles elevados de la carga viral se relacionan con un aumento de la resistencia a la insulina. En un trabajo en el cual se observó a 162 pacientes infectadas por hepatitis viral C crónica, que el aumento de la carga viral es directamente proporcional al aumento de la resistencia a la insulina, además que se relaciona con otros factores como el índice de masa corporal (IMC), trigliceridemia, entre otros (9).

5.1. Porfiria cutánea tarda

En un estudio de 2167 pacientes se comparó la prevalencia de porfiria cutánea tarda con VHC con controles periódicos con una relación del 40%, debido a que hay un riesgo mayor de desarrollar un déficit de uroporfirinógeno decarboxilasa lo que aumenta el almacenamiento de porfirina en hígado y otros órganos. (10).

5.2. Crioglobulinemia

En un trabajo investigativo retrospectivo en Estados Unidos que fué desde 1997 hasta el 2004 que incluyó a 145394 pacientes con VHC, 572293 sin infección, se detectó que en el grupo con VHC (13) tenían un mayor riesgo de macroglobulinemia Waldenstrom y crioglobulinemia debido a afección aglutinante de las inmunoglobulinas anormales por un mecanismo desconocido (14)

5.3. Riesgo de cálculos biliares

Hay un marcado riesgo de aumento de producción de cálculos, en un trabajo investigativo en el que participaron 4867 personas en 79 hospitales se recogió información de sus controles por 6 meses y se observó que pacientes con hepatitis C el riesgo aumenta un 23,3 % que es directamente proporcional a tasas de colecistectomías mucho más altas en comparación a los pacientes con hepatitis B (15-16).

5.4. Neuropatía periférica

Es mucho más común en pacientes con infección por VHC, así lo demuestra un estudio en Brasil con un total de 78 participantes, se encontró que el 34%

de pacientes presentó parestesias en miembros superiores, 5,1% síndrome del túnel del carpo y el 14,1% neuropatías múltiples (17-18).

6. TRATAMIENTO

El objetivo principal por excelencia es la eliminación del virus.

6.1. Candidatos

ARN detectable.

Fibrosis, inflamación y necrosis en biopsia. Elevación persistente de ALT.

6.2. No candidatos:

Pacientes compensados.

Pacientes en riesgo de descompensación. Pacientes con abusos de sustancias.

Enfermedades autoinmunes

Embarazadas (19)

7. TRATAMIENTO COMBINADO

Las proteínas producidas como respuesta a una infección viral se denominan interferones, siendo el aplicativo para esta patología el interferón pegilado alfa 2^a que tiene una aplicación subcutánea a través de jeringuillas de 1 ml con un contenido de 180 µg. Un compuesto de nucleótidos ARN a base de la purina denominado Ribavirina permite la inhibición de la replicación virológica (20).

En un estudio investigativo tipo aleatorio, doble ciego, con el genotipo 1, en el cual los pacientes no recibieron tratamiento previo, con una carga viral ARN >800 000 IU/mL, demostró que Peg-INF α -2a con una dosis de 180 o 270 μ g/semana con Ribavirina 1 200 o 1 600 mg/diarios por 48 semanas es efectivo ya que las dosis más altas presentaron efectos secundarios (20-21).

La población hispana tiene una tasa de respuesta menos favorable, así lo demuestra un estudio en el cual se comparó el Interferón con Ribavirina en la población blanca en la cual la Respuesta Viral Sostenida (RVS) fue del 49% y en los hispanos del 34% acompañado de desaparición en la semana cuarta y mayor tiempo de tratamiento correspondientemente. La infertilidad, oligospermia, malformaciones congénitas, se ha observado en el uso de ribavirina por lo que se la categoriza en el grupo X, es por ello que previo a su uso se debe tener presentar test de HCG negativos y cumplir con anticoncepción por al menos 6 meses luego de cumplir el tratamiento (22).

Food and Drug Administration (FDA), recomienda el Interferón más Ribavirina 180/ μ g vía subcutánea cada semana y 1200 mg/día respectivamente, por 48 semanas, tanto con el genotipo 1 como el 4, los genotipos 2 y 3 se recomienda Ribavirina 800 mg cada doce horas por 24 semanas, no recomienda Ribavirina como dosis única (23).

Dependiendo el genotipo viral varía el resultado del tratamiento combinado ya que existen múltiples factores (raza, sexo, comorbilidades) que inciden directamente en su efectividad. Genéticamente el polimorfismo 28B es un factor que afecta la respuesta de la terapia combinada, se hizo un estudio en el que se comparó según la tasa de efectividad en personas de raza blanca

con Interleuquina 28B CC se asoció una mejor Respuesta Viral, la cual fue similar en hispanos y personas de raza negra (24).

7.1. Telaprevir

Pertenece al grupo de los inhibidores específicos de la proteasa no estructural. Fue evaluada mediante un trabajo investigativo en personas con el genotipo 1 que no respondieron al tratamiento con Interferón Pegilado más Ribavirina, para lo cual realizaron grupos aleatorizados con una tasa de respuesta viral sostenida del 51% al 53% y la principal reacción adversa fue la presencia de erupción cutánea con un 51% por lo que La FDA ha aprobado el uso de Telaprevir (tabletas de 375 mg tres veces al día) más la terapia de base por 12 semanas (25).

7.2. Boceprevir

Es un antivírico inhibidor de la proteasa, que para evaluar su eficacia se administró a 403 pacientes con fracaso al tratamiento previo. Como resultados se observó que la respuesta viral sostenida fue del 86% al 88%. En cuanto a la respuesta según etnia este estudio nos indica que en personas blancas la respuesta viral sostenida fue del 67 al 68% y en personas de raza negra variaba del 23% al 53% (26).

7.3. Interferón pegilado lambda

Tienen una acción a través de mecanismos intracelulares, lamentablemente tienen múltiples receptores celulares lo que contribuye a la aparición de reacciones adversas, actualmente se estudiará como terapia para las infecciones por el virus de la hepatitis delta (25-26).

7.4. TRASPLANTES DE HÍGADO

Las complicaciones por la infección del VHC es una indicación muy común de trasplante hepático en los Estados Unidos, las indicaciones para trasplante son las descompensaciones hepáticas y el hepatocarcinoma. Al encontrarse niveles elevados del virus podría producirse un rechazo del trasplante. El VHC asociado con mayor frecuencia a hepatitis severa recurrente es el genotipo 1b, para ello se debe tener en cuenta algunos factores. En el donante histocompatibilidad: Antígeno Leucocitario Humano (HLA), edad avanzada, donante vivo, raza negra y asiática, en la cirugía el tiempo de isquemia prolongado, y medicamentos que evitan el rechazo que si bien promueven la eficiencia, también presentan reacciones adversas medicamentosas, así se observó en 95 pacientes en los cuales se hizo un seguimiento por 34 meses comparando la ciclosporina y Tacrolimus los resultados que se obtuvieron fue que con el uso de Tacrolimus no disminuyó la incidencia de cambios histológicos, fibrosis y pérdidas del trasplante, por lo que recomiendan la ciclosporina (27).

8. OBJETIVO

8.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la hepatitis C.

8.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la fisiopatología y patogénesis del virus de la hepatitis C.

Conocer la prevalencia del mecanismo de transmisión en relación con los países en vías de desarrollo y desarrollados.

Indicar los criterios diagnósticos de infección por virus de la hepatitis C

Determinar el tratamiento terapéutico según el genotipo y la caracterización socio demográfica de la población según el sexo y la etnia.

9. METODOLOGIA DE SELECCIÓN

Para la selección se realizó el cribado y la elegibilidad de los artículos de revisión sistemática y metaanálisis a través de una estrategia de búsqueda que engloba a los motores de búsqueda y las bases de datos científicas acorde a los criterios de inclusión y exclusión.

9.1. CRITERIOS DE INCLUSION.

Artículos originales con proceso de revisión por pares, tipo metaanálisis.

Diseño aleatorio y/o controlado, tipo revisión sistemática

Población mínima de estudio de 1000 participantes.

Análisis estadístico con índice de confiabilidad mayor al 95%.

Odd ratio mayor a 1.

9.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

Artículos que utilizaron pacientes embarazadas, pacientes pediátricos. Artículos que no estén indexados en las revistas de alto impacto.

Editoriales, opiniones de expertos, comunicaciones a congresos. Casos únicos.

10. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

En la investigación se realizó un cribado y criterios de elegibilidad de los motores de búsqueda mencionados anteriormente y se colocaron las palabras claves determinadas a través de la ecuación de búsqueda del tipo factores de limitación, operadores booleanos y calificadores de campo.

10.1. BASES DE DATOS.

Se realizó la búsqueda de artículos científicos mediante bases de datos científicas conocidos como SCOPUS, PUBMED, WEB OF SCIENCE, PROQUEST, BOOKS y

COCHRANE, para el análisis de las citas bibliográficas y su calidad se verificó a través de Web of Science (WOS), en la cual indica los cuartiles de categoría de los artículos citados.

11. PALABRAS CLAVES.

Para la colocación de las palabras claves se realizó su identificación a través del sistema SEMRUSH de manera que se optimice la búsqueda del trabajo investigativo las cuales son: hepatitis C virus, Diagnosis, treatment, sustained viral response, fulminant liver failure, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

12. IDIOMA.

En la búsqueda de los artículos científicos se tomó en cuenta artículos en inglés, ya que es el idioma con mayor abordaje a nivel internacional en la comunidad científica y para su traducción se realizó a través del servidor

Cambridge, Google Translator, DeepL, entre otros que permitan la traducción literal del texto investigado.

13. PERIODO DE TIEMPO.

La indagación de los trabajos investigativos para colocarlos en la revisión bibliográfica es de tipo retrospectivo y corresponden a artículos del periodo enero del 2016 hasta agosto del 2021.

14. TIPO DE DISEÑO.

El tipo de diseño de los artículos a incluir son: descriptivos, analíticos, ensayos clínicos revisiones sistemáticas, metaanálisis, y estudios originales de diseños de pruebas diagnósticas y terapéuticas.

15. TIPO DE PUBLICACIÓN.

Se analizaron revisiones sistemáticas, artículos originales.

15.1. SINTESIS Y PRESENTACIÓN DE DATOS.

Los resultados del trabajo investigativo son presentados de acuerdo a la normativa PRISMA, se han tomado en cuenta para los mismos una selección de los artículos más relevantes de acuerdo a la estrategia de búsqueda y su relación directamente proporcional con los motores búsqueda en concordancia con los criterios de inclusión y exclusión de tal manera que pueda sintetizarse los resultados con un análisis sistemático y sintaxis de calidad a través de la consistencia interna de los metaanálisis

16.RESULTADOS

Para la presentación de los resultados, se realizó un proceso de selección a través de un cribado en base a los criterios de inclusión y exclusión dando un total de 80 artículos de los últimos 5 años, se los evaluó de acuerdo al índice de confiabilidad, el riesgo de sesgo, y los odds ratio disminuyendo a 20 artículos, se extrajo los datos de la población, la duración del seguimiento, los tratamientos realizados y para la síntesis de los resultados se incluyen los intervalos de confianza y las medidas de consistencia, así mismo la presencia del riesgo de sesgo entre los estudios.

Soi, et al (44). menciona que el virus de ARN de la hepatitis C ingresa al hepatocito a través de endocitosis mediada por al menos cuatro moléculas de correceptor. Después de la internalización en el citoplasma, su ARN de cadena positiva no se recubre y se traduce en diez péptidos maduros. A continuación, estas son escindidas tanto por proteasas del huésped como por proteasas codificadas por virus conocidas como serina proteasas NS3-4a. Estos péptidos maduros luego pasan a residir en el retículo endoplásmico, formando un complejo de replicación que contiene una enzima importante, la ARN polimerasa dependiente del ARN NS5B. Esta enzima cataliza la hebra de ARN positiva en su intermedio de hebra negativa, que a su vez sirve como molde para la síntesis de una nueva hebra positiva. Estos luego se empaquetan con el núcleo y envuelven la glicoproteína en viriones maduros, que luego salen de la célula a través de exocitosis. El VHC no puede integrarse en el genoma del huésped (4).

Mashiba, et al. (5) menciona que El virus se detecta en el plasma a los pocos días de la exposición, a menudo de 1 a 4 semanas. La viremia alcanza su punto máximo en las primeras 8 a 12 semanas de infección y luego se estabiliza o desciende a niveles indetectables (aclaramiento viral); en la mayoría, del 50% al 85% persiste. La infección persistente parece deberse a respuestas débiles de células T CD4 + y CD8 +, que no controlan la replicación viral. Cuando se establece una infección crónica, el VHC no parece ser citopático; es la respuesta inflamatoria local la que desencadena la fibrogénesis. Múltiples factores externos, incluido el consumo de alcohol, las coinfecciones por VIH / VHB, la infección por el genotipo 3, la resistencia a la insulina, la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico, tienen vínculos con la progresión acelerada de la fibrosis y la cirrosis.

Ricar y et al. (29) en su artículo prevalencia de la hepatitis C una perspectiva actual, señala que en los países del continente africano en referencia al África subsahariana como Angola, Malawi, Somalia, Yubuti, entre otros la prevalencia de hepatitis C es del 3% y los mecanismos de infección identificados son: infección al nacer o en la primera infancia rodea el 46% (OR 1,14) la transmisión perinatal u horizontal en el 50% (OR 1,2) de las personas con HVC. En los países en vías de desarrollo y desarrollados como son la región el mediterráneo oriental y Europa tienen una prevalencia del 2,3% y el 1,5%. En América Latina, una estimación de la prevalencia de la infección por hepatitis C en la población general proviene del análisis de las muestras de los bancos de sangre, de los que surge que la prevalencia del virus es de: 0,65% en la Argentina; 0,56% Bolivia; 0,8 % Brasil; 0,9 % Chile; 0,66 % México; 0,57 % en Perú; y 0,69 % en Paraguay (30).

Ricart y et al (29) mencionan que usualmente la hepatitis C no está asociada con ningún síntoma, y que su diagnóstico debe realizarse conjuntamente con una evaluación de laboratorio, en la infección aguda puede presentarse náusea dolor abdominal, orina oscura, que es prácticamente indistinguible de otras hepatopatías virales. Estos síntomas son intermitentes o escalonados, es decir fatiga con dolor en cuadrante superior derecho, y en otras ocasiones solamente fatiga, el 20 % de personas con cirrosis descompensada clínicamente presentan infección por HCV, y tienen una sobrevida baja a los 5 años, en las cuales suele evidenciarse hipertensión portal, ascitis, coagulopatía, encefalopatía o hepatocarcinoma celular, en este estadio puede agregarse signos como angiomas, eritema palmar, anasarca, asterixis, y sintomatología extrahepática entre los cuales Crespo y et al (30) Mencionan resistencia a la insulina, crioglobulinemia, etc.

Según Aguilera y et al. (28) en estadios hepáticos terminales se puede determinar pérdida del músculo temporal, cianosis, contractura de Dupuytren, ginecomastia, testículos pequeños, hernia para umbilical y caput medusae.

Ellwanger y et al (31) determinaron en su investigación que los pacientes en la fase aguda se presentan son asintomáticos entre el 10 al 30% y pueden presentar signos inespecíficos que no permiten un diagnóstico como malestar, fatiga, dolor abdominal, hepato y esplenomegalia leve, mialgias, fiebre y artralgias, estos síntomas persisten de 2 a 12 semanas, su analítica de laboratorio denota una ALT elevada 10 veces su límite superior normal, y debe ser confirmado con una prueba de PCR-TR, en cambio para la fase, crónica,

generalmente es asintomática en la mayor parte de casos y solamente puede debutar con astenia, y en casos extremadamente raros con dispepsia.

Giten-Khwairakpam et al. (26) en un estudio de precisión diagnóstica de las pruebas para detectar el antígeno de superficie observaron que las pruebas de diagnóstico rápido e inmunoensayo enzimático tuvieron una sensibilidad y especificidad ambas con un 90% en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) las pruebas rápidas en cuanto a la sensibilidad fueron del 72,3%. Siendo la mejor la PCR-TR para todo tipo de paciente con una sensibilidad y especificidad 90-99% Por lo que en nuestros resultados mencionamos que tienen una buena sensibilidad y especificidad excepto cuando se realiza sobre pacientes con VIH como comorbilidad.

Para definir un caso de hepatitis C se debe analizar tanto la clínica como los parámetros de laboratorio los cuales se basan en los criterios europeos, la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y medicina interna basada en la evidencia que podemos encontrar en los anexos de las tablas 1, 2 y 3 correspondientemente.

En cuanto al abordaje terapéutico recientemente se han puesto a disposición para el tratamiento medicamentos de acción directa, lo que ha llevado al alcance del objetivo. La FDA aprobó Ledipasvir más Sofosbuvir para tratar la infección crónica, el primer tratamiento aprobado sin IFN ni Ribavirina. Con tal tratamiento, la erradicación de la enfermedad sería factible, aunque los costos de los medicamentos son altos. Los nuevos regímenes de tratamiento pueden consistir en una terapia clásica combinada con una terapia basada en el objetivo del huésped, con suerte de manera sinérgica. (32-33) Más recientemente, se han desarrollado nuevos enfoques terapéuticos que se

dirigen a componentes esenciales del ciclo de vida del VHC, incluidos agentes Antivirales de Acción Directa (DAA) y Agentes Dirigidos al Huésped (HDA).

En 2016 se aprobó un nuevo tratamiento estándar para combatir el genotipo 1, basado en una combinación triple de IFN- α Pegilado, Ribavirina y Telaprevir o Boceprevir. Las nuevas terapias de combinación triple y cuádruple que incluyen IFN- α Pegilado, Ribavirina y uno o dos AAD/ HDA, respectivamente, se están evaluando actualmente en ensayos clínicos de fase II y III. Además, actualmente se están evaluando varias opciones para regímenes totalmente orales sin (IFN) interferón (18)

Tyrrell-D. J et al. (34) realizaron una revisión en la que incluyeron 83 ensayos aleatorios con 12,707 pacientes en la que compararon el Interferón solo vs la Ribavirina más el Interferón en el que observaron que la terapia combinada presenta una mejor respuesta viral sostenida, pero aumentaron las tasas de reacciones adversas medicamentosas.

En consecuencia, la terapia de combinación aumentó significativamente el riesgo de interrupción del tratamiento y reducciones de dosis, lo cual corrobora Tsukiyama et al (24) que replicaron el estudio, pero en el cual incluyeron 27 ensayos aleatorios con 5938 participantes en el cual observaron que la fatiga se encontró como efecto adverso predominante en el 57% de los pacientes. Debido a que los dos estudios presentan un sesgo sustancial no se puede definir claramente la mejoría de los pacientes, por lo que pueden ser factores de gran variabilidad que pueden afectar la resolución de la enfermedad, como lo mencionó Mukhtar (36) en su artículo tratamiento antivírico de la infección por el virus de la hepatitis C y factores que afectan la eficacia hace referencia

que se presentan factores genómicos virales y humanos como el genotipo del VHC y los Polimorfismos del gen IL28B respectivamente.

En pacientes mayores de 40 años la terapia basada en Interferón/ Ribavirina suele estar cargada de numerosos eventos adversos, como fatiga, fiebre, mialgias, depresión y alteraciones graves en los recuentos de células sanguíneas, como lo demuestra Antonucci et al. en primer lugar anemia hemolítica y neutropenia. La seguridad parece ser un factor limitante importante para las terapias basadas en (IFN) interferón en los ancianos, principalmente porque los pacientes padecen con mayor frecuencia enfermedades cardiopulmonares crónicas concurrentes.

Los pacientes de edad avanzada tienden a obtener tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) más bajas en comparación con los más jóvenes, especialmente en el caso de infección por genotipo 1, y que la tasa de interrupción debido a eventos adversos es mayor. (35)

En la evolución de los regímenes de tratamiento anti-VHC, el tercer paso ha sido la aprobación de una "triple terapia". En la cual se usa Interferón y Ribavirina más un inhibidor de la serina proteasa, ya sea Boceprevir (BOC) o Telaprevir (TVR), que son agentes antivirales directos capaces de bloquear el ciclo de vida del VHC (15) José I. Vargas et al. (39) realizó un estudio comparativo en el CUPIC francés (511 pacientes cirróticos con experiencia en tratamientos) (37) y se realizó en pacientes con fibrosis severa o cirrosis. Hubo una gran cohorte de pacientes cirróticos tratados con genotipo 1, hubo una alta incidencia de eventos adversos graves (40,0%) y un manejo problemático de la anemia (eritropoyetina y uso de transfusiones en 50,7% y 12,1%, respectivamente), siendo más frecuente la anemia severa y necesitando más

transfusión de sangre en pacientes mayores (57,59) años de hecho, entre otros, la edad ≥ 65 años fue un predictor independiente de anemia <8 g / dl o transfusiones de sangre (40).

Duarte et al. (41) en su estudio Vital que comparó Alisporivir más Ribavirina, sin Interferón o en combinación con Interferón Pegilado, en el genotipo 2 y/o 3, que incluyó a pacientes sin tratamiento previo con infección crónica por el genotipo 2 y/o 3 del VHC, inscritos en 72 centros. Ellos concluyeron que Alisporivir (ALV) alanina aminotransferasa más Ribavirina representa una opción eficaz sin IFN para una proporción de pacientes con infecciones por el VHC de genotipo 2 o 3, con altas tasas de RVS para pacientes con aclaramiento viral temprano.

Las investigaciones adicionales de ALV en regímenes de combinación sin IFN con fármacos antivirales de acción directa merecen una exploración en ensayos futuros. Por lo que en resumen mencionamos que el tratamiento se basa en:

1. Clasificar la infección por hepatitis C.
2. Reconocer el genotipo.
3. Estado de fibrosis hepática y diagnóstico de cirrosis
4. Tratamiento previo y sus resultados.
5. Enfermedades coexistentes.
6. Condiciones locales.
7. Utilización de interferones alfa.
8. Ribavirina.

9. Antivirales de acción directa.

17. DISCUSIÓN

En el resultado obtenido de nuestro estudio según Soe et al (44) menciona que el virus ARN de la hepatitis C ingresa al hepatocito a través de endocitosis mediada por al menos cuatro moléculas entre ellas las proteasas NS3-4^a que indica que tienen una afinidad hepatotrópica, la hepatitis C según Ellwanger et al (31) en su fisiopatología menciona que es un virus ídem tipo hepatotrópico, generalmente es un virus pequeño envuelto, que su principal objetivo son los hepatocitos, este compuesto por dos capas de glicoproteínas, E1 y E2, esto concuerda con Vivek et al (32). el cual añade que después de la internalización en el citoplasma, su ARN de cadena positiva no se recubre y se traduce en diez péptidos maduros. A continuación, estas son escindidas tanto por proteasas del huésped como por proteasas codificadas por virus conocidas como serina proteasas NS3-4, lo cual actualmente se está considerando como futuras dianas para el tratamiento.

En cuanto a la prevalencia del hepatitis C se obtuvo como resultado que los países de América latina persiste la tasa de prevalencia del virus de la hepatitis C, siendo mayor en Chile con el 0,9%, seguido de Paraguay con el 0,69%, para Gómez et al, en su artículo Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en América Latina menciona que la prevalencia va del 4,2 al 83,9% y la mayor parte de datos provienen de Brasil, México, Perú, Cuba entre otros que pertenecen a países en vías de desarrollo y sobre todo, debido a pacientes que se encuentran recibiendo hemo transfusión, contrariamente Mitiko et al (46) mencionan que la seroprevalencia estimada de la infección por VHC varió de 0,8 a 58,5% en América latina con una mediana de 19,01 siendo la más alta en Argentina y Brasil y la más baja en Venezuela y

Colombia. Y Ricar et al comenta que sus principales medios de contaminación son: por compartir drogas 33% (OR 1,16) comportamientos sexuales en especial entre hombres que tienen sexo con otros hombres, 26% (OR 1,2). La infección por el VHC se asocia más comúnmente con prácticas y procedimientos de inyección inseguros en los centros de salud con un control inadecuado de la infección (OR 1,17). (30)

En cuanto al diagnóstico se determinó que los pacientes en la fase aguda se presentan son asintomáticos entre el 10 al 30% y pueden presentar signos inespecíficos que no permiten un diagnóstico como malestar, fatiga, dolor abdominal, hepato y esplenomegalia leve, mialgias, fiebre y artralgias, estos síntomas persisten de 2 a 12 semanas, su analítica de laboratorio denota una ALT elevada 10 veces su límite superior normal, y debe ser confirmado con una prueba de PCR-TR, en cambio para la fase, crónica, generalmente es asintomática en la mayor parte de casos y solamente puede debutar con astenia, y en casos extremadamente raros con dispepsia. (31) pero para Pedro-E et al, (42) en su estudio Validez de las definiciones de casos de hepatitis C, realizaron un estudio involucró 150 derivaciones hospitalarias con casos sospechosos de hepatitis de una clínica serbia durante el período 2014/2015. En los resultados arrojaron que las definiciones de casos de centro europeo mostraron la máxima sensibilidad y especificidad para los casos confirmados de hepatitis C.

La definición de caso de los CDC para la hepatitis C crónica mostró una sensibilidad baja (36,8%) y un valor predictivo negativo bajo (65,6%) para los casos probables y una sensibilidad y especificidad máximas para los casos confirmados. Las definiciones de casos de hepatitis C que requieren la presencia de criterios clínicos tienen baja sensibilidad y alta especificidad, como

resultado de la presencia de infección y ausencia de cualquier manifestación clínica, pero tienen valores predictivos positivos y negativos altos (42).

Como concuerdan los CDC que actualizaron recientemente su definición de caso de hepatitis C aguda. El umbral significativo de ALT se ha reducido a 200 UI / L, y los criterios de laboratorio incluyen un resultado positivo de una prueba anti-VHC o una prueba de ácido nucleico (NAT) para el ARN del VHC, o una prueba positiva que indique la presencia de antígenos virales de la hepatitis C (39,42) (en lugar de un resultado positivo de la prueba RIBA como se determinó en la definición de caso de 2012). La definición de caso de la OMS para hepatitis C aguda de 2016 precisa a la hepatitis C aguda como un caso con criterios clínicos y uno de los tres criterios de laboratorio: ARN del VHC detectable y negativo para anticuerpos anti-VHC o seroconversión a anticuerpos anti- VHC. Y negativo para anticuerpos de otras etiologías virales (16-18).

En cuanto al tratamiento se ha mencionado que el objetivo principal es la erradicación viral, al que se denomina indetectable cuando alcanza un límite de detección inferior de 15 UI/ml por métodos de alta sensibilidad, y además se menciona que hay una respuesta viral sostenida si el ARN viral permanece indetectable 12 semanas luego de suspensión del tratamiento.

Ricart et al (29) mencionan que debe iniciarse tratamiento con Ledipasvir/Sofosbuvir y Elbasvir/Grazoprevir en este último esquema se observa que la tasa respuesta viral sostenida luego del tratamiento por 6 semanas es del 100%, incluido en pacientes con VIH que va hasta el 77%, lo cual contrasta con Pedro-E et al (42) que en pacientes con alta probabilidad de aclaramiento espontáneo como lo es pico de bilirrubina de más de 6mg/dl y caída de ARN-VHC 1log 10 y edad menor de 35 años podría dejarse

únicamente en observación, aún se está investigando en pacientes con genotipos diferente al 1 y al 4 por lo que el tratamiento es el mismo que el de una infección crónica. (40) El tratamiento viene determinado de acuerdo a cada genotipo.

Genotipo 1: Como menciona Wagner et al, (43) el tratamiento a base de Sofosbuvir más Interferón Pegilado y Ribavirina, la respuesta viral sostenida en el genotipo 1 es del 90% cayendo hasta el 80% en cirróticos, Ellwanger et al (31) mencionan que en sus estudios de fase 2 QUANTUM y ELECTRON, que la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes con genotipo 1 tratado solo con Sofosbuvir más Ribavirina es adecuada, es una opción de segunda línea ya que no se observaron mejores tasas aun cuando se prolongó el tratamiento por 24 semanas, (34) en cambio en el estudio de fase II, Sofosbuvir (SOF) más Simeprevir con pacientes con una nula respuesta al tratamiento con Ribavirina más Interferón, y otra corte con respuesta nula y sin tratamiento previo, recibieron SOF más Simeprevir más Ribavirina por un tiempo de 12 o 24 semanas aproximadamente, la tasa de respuesta viral sostenida fue más del 90% en ambos grupos, no hubo diferencia entre las 12 o 24 semanas ni cambio con la adición de Ribavirina, contrariamente Sukolwsky (39) señala que pronto se lanzara al mercado un medicamento a base de Grazoprevir más Elbasvir 1 combinado por día el cual se analizó en el estudio c WORTHY que examino a pacientes no tratados previamente, no cirróticos, mono infectados por el genotipo 1 y coinfectados por el VIH, los pacientes con los genotipos 1^a/1b fueron asignados por método aleatorio a uno de tres brazos, combo más Ribavirina durante 8 semanas, combo más Ribavirina por 12 semanas y combo sin Ribavirina durante 12 semanas. Aquel de 8 semanas fue insuficiente, pero

del de 12 semanas alcanzó el 98% de respuesta viral sostenida, independientemente con o sin Ribavirina.

Genotipo 2: Geraldo-D (41) menciona que la combinación de Sofosbuvir más Interferón Pegilado y Ribavirina durante 12 semanas es el que mejores resultados a observado cómo lo es en el estudio LONESTAR-2 en el cual en un ensayo de fase II con pacientes previamente tratados, incluso descompensados y cirróticos la tasa de respuesta viral sostenida fue del 96%. Mallolas et al. (32) Menciona en el estudio POSITRON en el cual se administró Sofosbuvir más Ribavirina solamente el 90% de respuesta viral sostenida se obtuvo en pacientes cirrótico como no cirróticos.

Genotipo 3: Kamimura et al. (38) en el estudio LONESTAR-2 trataron con Sofosbuvir más Ribavirina más Interferón Pegilado por 12 semanas presentaron una RVS del 83% tanto en cirrótico como aquellos que no presentaban dicha enfermedad, siendo una de las mejores alternativas para genotipo 3. Pedro-E et al (42) en el estudio FISSION para paciente con genotipo 3, tratados solamente con Sofosburina más Ribavirina durante 12 semanas, mostró bajas tasas de respuesta viral sostenida solamente el 60% en no cirróticos y el 30% en cirróticos.

Los genotipos 4,5 y 6 tiene una tasa de incidencia sumamente baja por lo que su análisis en los ensayos de fase 2 y 3 son sesgados por la baja tasa de pacientes diagnosticados. (15-39) El estudio ATOMIC (17- 41) diseñado para pacientes que incluían los genotipos 4 y 6 tratados durante 24 semanas con SOF MÁS INTERFERON MÁS RBV, obtuvo una respuesta viral sostenida del 82% de pacientes con genotipo 4 y del 100% con genotipo 6, igualmente mencionado por el ensayo NEUTRINO con una tasa 96%-100% Pedro-E et al (42) en su

estudio SYNERGY en el cual se evaluó a un grupo reducido de pacientes con genotipo 4 sin tratamiento previo, y aplicando SOF MAS LDV se observó que la tasa de RVS fue del 95% siendo importante añadir que el 33% tenían cirrosis. En cuanto al uso de SOF más RBV, realizado por Mallolas et al (32-34) es muy sesgado puesto que solamente se incluyó pacientes de ascendencia egipcia, de los cuales 50% con tratamiento previo y 17% cirróticos, tratados por 12 o 24 semanas, tuvieron una respuesta similar alrededor del 90% pero los pacientes cirróticos tratados solo 12 semanas tuvieron una peor respuesta.

18. CONCLUSIONES

La fisiopatología de este virus se traduce en la infección de los hepatocitos que produce cambios anatómo-fisiológicos deprimiendo el estado general del paciente generando complicaciones potencialmente mortales, la prevalencia es baja y generalmente los métodos de transmisión varían de acuerdo a los países; así, en países en vías de desarrollo se contamina por procesos de hemo transfusión, mientras que en países desarrollados la principal causa es por el uso de dispositivos intravenosos y conductas sexuales, el diagnóstico se basa en una historia clínica detallada donde se ubiquen antecedentes patológicos personales, familiares, actividades de riesgo como hábitos toxicológicos y actividad sexual, una prueba de PCR-TR positiva, y valoración imagenológica, en cuanto al tratamiento parte se basa en el criterio de caso confirmado de hepatitis C además de estadificar si es un enfoque agudo o crónico de la enfermedad, dependiendo del estadio de la enfermedad se da tratamiento sintomático u observación en la forma aguda, pero en la parte crónica dependerá de los genotipos virales hallados, la respuesta viral sostenida y la presencia o no de complicaciones, siendo los tratamientos actuales eficaces con tasas efectividad que llegan hasta el 100%.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. (OMS) Hepatitis C [internet]. WHO [citado 13 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Steve Gila R, Casas T, Morales-Arreaez D, Alonso-Larruga A, Diaz-Flores F, García Dopico JA, de Vera A, Quintero E, Hernández-Guerra M. Factores predictivos para no someterse a prueba de ARN en pacientes con serología de hepatitis C e impacto de una alerta automática. J Viral Hepat [internet]. 11May2019 [citado 14 marzo 2021];4 (1): 15-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvh.13122>
3. Lam JO, Hurley LB, Chamberland S, Champs JH, Gittleman LC, Korn DG, Lai JB, Quesenberry CP, Ready J, Saxena V, Seo SI, Witt DJ, Silverberg MJ, Marcus JL. Captación y respuesta al tratamiento de la hepatitis C entre pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana / virus de la hepatitis C en un gran sistema de salud integrado [internet]. 1Jun.2019 [cited 21 abril 2021];30 (7): 689-695. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046611/>
4. Maticic M, Zorman JV, Gregorcic S, Schatz E, Lazarus JV. Cambios en las estrategias, planes y directrices nacionales para el tratamiento de la hepatitis C en personas que se inyectan drogas entre 2013 y 2016: una encuesta transversal de 34 países europeos. Harm Reduct J [internet] .9mayo.2019 [cited 29 abril 2021] 16 (1): 32. Diponible en: 10.1186 / s12954-019-0303-9
5. Chhatwal J, Chen Q, Aggarwal R. Estimación de la carga de enfermedad de la hepatitis C y el impacto presupuestario del tratamiento utilizando modelos económicos de la salud [internet]. jun2018 [cited 2

- Mayo 2021]; 32 (2): 461-480. Disponible en: 10.1016 / j.idc.2018.02.008
6. Marc G Ghany , Timothy R Morgan, Guía de Hepatitis C Actualización Recomendaciones de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas-Enfermedades Infecciosas de la Sociedad de América para las pruebas, el manejo y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C [internet]. febr2020 [citado 27 Mayo 2021]; 71 (2): 686-721. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816111/>
 7. Francisco T, Garcia S Rey, Romero P M, Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C [internet] May2021 [citado 27 Mayo 2021]; 45 (3): 101596. Disponible en: 10.1016 / j.clinre.2020.101596
 8. Jean-Michel Pawlotsky, Fernandez M, P, C, Terapia del virus de la hepatitis C sin interferon [internet] 2Nov 2020 [citado 30 Mayo 2021]; 10 (11): a036855. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964653/>
 9. Ali A Rabaan , Shamsah H Al-Ahmed , Ali M Bazzi , Wadha A Alfouzan , Shahab A Alsuliman , Fatimah A Aldrazi , Shafiul Haque, Descripción general de la infección por hepatitis C, biología molecular y tratamiento nuevo. [internet] May2020 [citado 30 Mayo 2021]; 13 (5): 773-783. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870632/>
 10. Tangui Barré , Marie Libérée Nishimwe , Camelia Protopopescu , Fabienne Marcellin , Céline Dorival , Elisabeth Delarocque-Astagneau , Dominique Larrey , Marc Bourlière , Ventzislava Petrov-Sánchez , Mélanie Simony , Stanislas Pol , Hélène Fontaine , Patrizia Carrieri , Grupo de estudio ANRS / AFEF Hepather, El consumo de cannabis se asocia con un menor riesgo de diabetes en pacientes infectados con hepatitis C crónica (cohorte ANRS CO22 Hepather)[internet] Dic 2020

[citado 30 Mayo 2021]; 27 (12): 1473-1483. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810343/>

12. Elisabeth Gómez Moyano , Leandro Martínez Pilar , María Dolores Fernández Ballesteros , Daniel Jesús Godoy Díaz, Porfiria cutánea tarda en un paciente con hepatitis C [internet] 9feb2018 [citado 30 Mayo]; 150 (3): e5. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416230/>

13. Jorge A, Badilla G. J. Prevención e inmunoprofilaxis de diagnostic y complicaciones de Hepatitis C [internet] Abr2019. [citado 1 Jun 2021]; 12 (3): 123-234. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-

14. Martín Bonacci , Sabela Lens , María-Carlota Londoño , Zoe Mariño , María C Cid , Manuel Ramos-Casals , José María Sánchez-Tapias , Xavier Forns , José Hernández-Rodríguez, Resultados de respuesta virológica, clínica e inmunitaria de pacientes con crioglobulinemia asociada al virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa [internet] abril 2017 [citado 1 Jun 2021]; 15 (4): 575- 583.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725289/>

15. JF Téllez-Zenteno , O Negrete-Pulido , M Nuñez , B Estañol-Vidal , G García- Ramos, Neuropatía periférica durante un segundo ciclo de tratamiento con altas dosis de interferón alfa en un paciente con hepatitis C y revisión de la literatura. [internet] 15 Oct 2017 [citado 3 Jun 2021]; 35 (7): 644-6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12389123/>

16. Miguel García Deltoro , Carmen Ricart Olmos, Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. [internet] May2019

[citado 3 Jun 2021]; 37 (1): 15-19. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138418/>

17. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Tratamiento exitoso de la infección por el virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa durante el trasplante de células hematopoyéticas. *Transpl Infect Dis* [internet]. Jun2019 [citado 3 Jun 2021]; 21 (3): e13091. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972834/>

18. Gina M Simoncini , David E Koren, Actualización de la hepatitis C y ampliación del papel de la atención primaria [internet]. Jun2019 [citado 3 Jun 2021]; 32 (3): 428-430. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068409/>

19. John M Taylor, Infección por el virus de la hepatitis delta [internet]. 16 Jun 2020 [citado 3 Jun 2021]; 12 (6): 648. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560053/>

20. Eric Lawitz , Fred Poordad , Julio A Gutiérrez , María Beumont , Saludar a las remolachas , Ann Vandevoorde , Pieter Van Remoortere , Donghan Luo , Leen Vijgen Veerle Van Eygen , Mohamed Gamil, Simeprevir, daclatasvir y sofosbuvir para pacientes infectados por el virus de la hepatitis C: resultados de seguimiento a largo plazo del estudio abierto de fase II IMPACT [internet] 22Febr 2020 [citado 4 Jun 2021]; 3 (2): e145. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270053/>

21. Seyed Hamid Moosavy , Parivash Davoodian , Mirza Ali Nazarnezhad , Abdolazim Nejatizahneh , Ebrahim Eftekhari , Hamidreza Mahboobi Epidemiología, transmisión, diagnóstico y resultado de la infección por el virus de la hepatitis C [internet] 9Oct 2017 [citado 4 Jun 2021]; 9 (10): 5646–5656. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718874/>

- 22.** Martin rezagado , Runa Wejstål , Ann-Sofi Duberg , Soo Alemán , Ola Weiland , Johan Westin , para el Grupo de Consenso Sueco, Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C para adultos y niños: directrices de consenso suecas actualizadas 2017[internet] Agos2018[citado 6 Jun 2021]; 50 (8): 569-583. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495923/>
- 23.** Julie Lucifora , Marion Delphin, Conocimientos actuales sobre la replicación del virus de la hepatitis delta [internet] Jul 2020 [citado 4 Jun 2021]; 179: 104812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360949/>
- 24.** Kyoko Tsukiyama-Kohara , Michinori Kohara, Virus de la hepatitis C: cuasiespecies y genotipos virales [internet] 22Dic2017 [citado 5 Jun 2021]; 19 (1):23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271914/>
- 25.** Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine [Internet]. Abril2017 [citado 5 Jun 2021];12 (3):45-109. Disponible en:<https://www.scielo.br/j/repen/a/vfpgBJMR4WcGxmqr86rqkDK/?lang=en>
- 26.** Giten Khwairakpam , Jessica Burry, Estrategias para el acceso a pruebas y tratamientos asequibles de la hepatitis C en Asia[internet] Ene2019 [citado 5Jun 2021]; 14 (1): 1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480583/>
- 27.** Elizabeth Rajan, Kymberly D. Watt, Trasplante de hígado como

tratamiento de la hepatitis C crónica:[internet]. May2017 [citado 4 Jun 2021]; 4 (2): 390-398. Disponible en: <https://pubmed.bi.cnmf.nib.gov/27959851/>

28. Antonio Aguilera , Juan Carlos Alados , Roberto Alonso , José María Eiros , Federico García, Posición actual de la carga viral frente a la prueba del antígeno central de la hepatitis C [internet] Ene 2020 [citado 6 Jun 2021]; 38 (1): 12-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111360/>

29. Javier J Ricart , José L Francos, Sobre hepatitis por virus C, coinfección por VIH, diagnóstico y cobertura de tratamiento [internet] Abril2017 [citado 6 Jun 2021]; 77 (3): 252-253. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643691/>

30. Javier Crespo , Agustín Albillos , María Buti , José Luis Calleja , Javier García- Samaniego , Manuel Hernández-Guerra , Trinidad Serrano , Juan Turnes , Enrique Acín , Juan Berenguer , Marina Berenguer, Joan Colom , Inmaculada Fernández , Conrado Fernández Rodríguez , Manuel Romero , Carlos Roncero , Pablo Saiz de la Hoya , Gloria Sánchez Antolín, Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)[internet] Nov2019 [citado 6 Jun 2021] ; 42 (9): 579-592. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594683/>

31. Joel Henrique Ellwanger , Valéria de Lima Kaminski , Jacqueline María Valverde- Villegas , Daniel Simón , Vagner Ricardo Lunge , José Artur Bogo Chies, Estudios inmunogenéticos de la infección por el virus de la hepatitis C en una era de terapias antivirales pangenotipo: se acerca un tratamiento eficaz [internet] Dic 2018 [citado 7 Jun 2021] ; 66: 376-391.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28811194/>

- 32.** Josep Mallolas , Adriana Ahumada , Javier Ampuero , José Ramón Blanco , Álvaro Hidalgo , María-Carlota Londoño , Esther Molina , Salvador Ruiz, Calidad de vida en pacientes con hepatitis C. Importancia del tratamiento, [internet] Sep 2018 [citado 8 Jun 2021]; 42 Suppl 1: 20-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560769/>
- 33.** Adriana Varón , Luisa santos , Mónica Tapias , Clara Cáez , Juan Ignacio Marín , Oscar Santos , Martín Garzón , Oscar Beltrán , Andrés Gómez- Aldana , Ismael J. Yepes , Martín Rondón , Diego Rosselli, Experiencia colombiana en el tratamiento de la hepatitis C con agentes antivirales de acción directa [internet] May 2019 [citado 6 Jun 2021]; 79 (1): 29-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694186/>
- 34.** Tyrrell D. J Hepatol. Criterios europeos para la definición de caso de Hepatitis C, y diagnóstico según MBE para hepatitis c [citado 7 Jun 2021].
- 35.** Oraby M, Khorshed A, Abdul-Rahman E, Ali R, Elsutohy MM. Un estudio clínico para la evaluación de la interacción farmacocinética entre daclatasvir y fluoxetina. J Pharm Biomed.[internet] 15Jul2019 [citado 6 Jun 2021]; 171 : 104-110. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981192/>
- 36.** Mukhtar NA, Ness EM, Jhaveri M, Fix OK, Hart M, Dale C, Pratt C, Kowdley KV. Características epidemiológicas de una gran cohorte de hepatitis C evaluada en un importante sistema de salud en el oeste de los Estados Unidos. Ann Hepatol. [internet] Mar2019 [citado 7 Jun 2021]; 18 (2): 360-365. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053542/>

- 37.** José Miguel Sotoca-Momblona , Montserrat Rodriguez-Reyes , Neus Pagès- Puigdemont, Concepció Bartres-Viñas , Sergio Rodriguez-Tajes , Sabela Lens- García , Zoe Mariño-Mendez. Efectividad del tratamiento de la hepatitis C en pacientes atendidos en la consulta de atención farmacéutica [internet] 20 Jul 2020 [citado 7 Jul 2021]; 61(1): 45-47. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n1/2340-9894-ars-61-01-45.pdf>
- 38.** Kamimura K, Sakamaki A, Kamimura H, Setsu T, Yokoo T, Takamura M, Terai S. Consideraciones de los factores de edad avanzada para manejar la complicación de la cirrosis hepática en pacientes ancianos. *Mundial J Gastroenterol* [internet]. 21Abr2019[citado 7 Jul 2021]; 25 (15): 1817-1827. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057296/>
- 39.** José Ignacio Vargas, Juan Pablo Arab Hugo Monrroy Pilar Labbé Valeska Sarmiento Felipe Fuster Francisco Barrera Carlos Benitez Marco Arrese Francisco Fuster Alejandro Soza, Nuevas terapias orales de acción directa para tratamiento de virus de hepatitis C (VHC) [internet] 10Sep2017 [citado 7 Jul 2021];15 (8): 45-70. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017001001235
- 40.** Pedro E. Velbes Marquetti Mayra Zoa Mas Martínez Hugo Nodarse Cuni, Evolución terapéutica de la hepatitis crónica por virus C [internet] Dic2018 [citado 9 Jul 2021]; 23(3): 23-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232018000400005
- 41.** Geraldo Duarte, Paula PezzutoTiago Dahrug BarrosGláucio Mosimann

Junior, Protocolo Brasileño para las Infecciones de Transmisión Sexual: hepatitis virales [internet] Sep2020 [citado 7 jul 2021];23 (3): 23-78.

Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/ress/a/tdp58qj9X5WC6VfbQ3pxJpS/?lang=es>

42. Pedro E. Velbes Marquetti¹, Mayra Zoa Mas Martínez¹ Hugo Nodarse Cuni, Evolución terapéutica de la hepatitis crónica por virus C [internet] Oct2018 [citado 7 Jul];57(4):05_406. Disponible

en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmed/cm-2018/cm184e.pdf>

43. Wagner Enrique Ramírez-Quesada Marianella Madrigal-Borloz Ricardo Barahona-García Francisco Hevia-Urrutia.

Respuesta virológica sostenida en pacientes con hepatitis C crónica, tratados con antivirales de acción directa: un estudio retrospectivo en Costa Rica [internet] Oct 2020 [citado 7 Jul 2021]; 64

(4): 187-195. Disponible en:

<https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v62n4/0001-6002-amc-62-04-187.pdf>

44. Soi V, Daifi C, Yee J, Adams E. Fisiopatología y tratamiento de las infecciones por hepatitis B y C en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Enfermedad renal crónica avanzada. [internet] Jun2019; [citado 22 Sep 2021]; 26 (1): 41-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876616/>

45. Mashiba T, Joko K, Kurosaki M, Ochi H, Hasebe C, Akahane T, Sohda T, Tsuji K, Mitsuda A, Kimura H, Narita R, Ogawa C, Furuta K, Shigeno M, Okada K, Izumi N. Eficacia en el mundo real de elbasvir y grazoprevir

para el virus de la hepatitis C (genotipo 1) : Un estudio multicéntrico a nivel nacional realizado por el Grupo de Estudio del Hígado del Hospital de la Cruz Roja Japonesa. *Hepatol Res.* [internet] 2019 Oct; [citado 22 Sep 2021]; 49 (10): 1114-1120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077527/>

- 46.** Fatima Mitiko Tengan , Karim Yakub Ibrahim , Bianca Peixoto Dantas , Caroline Manchiero , zzzzWanderley Marques Bernardo:
Seroprevalencia del virus de la hepatitis C entre las personas que viven con el VIH/ SIDA en América Latina y el Caribe: una revisión sistemática. [internet] 9Nov2016; [citado 23 Sep 2021]; 16 (1): 663. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829381/>

19. GLOSARIO

AAD Antiviral de acción directa

ALT Alanino aminotransferasa

APRI Índice de aspartato aminotransferasa / plaquetas

ARN Ácido ribonucleico

ARN – VHC Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C

ASSIST Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias

AST Aspartato aminotransferasa

BUN Nitrógeno ureico en sangre

ITS Infecciones de transmisión sexual

NS5A Proteína no-estructural 5A (de HCV)

OMS Organización Mundial de la Salud

PEG-IFN Interferón pegilado

PT Tiempo de protrombina

RAS Sustituciones asociadas a resistencia

RVS Respuesta virológica sostenida

TFG Tasa de filtración glomerular

VHC Virus de la hepatitis C

VIH Virus de inmunodeficiencia humana

20. ANEXOS

20.1. **TABLA 1. CRITERIOS EUROPEOS PARA LA DEFINICIÓN DE CASO DE HEPATITIS C.**

1. VHC-ARN
 2. Ag del núcleo de HCV
 3. 3 ANTICUERPOS ANTI-vhc CON PRUEBA CONFIRMATORIA (p. ej. inmunoblot) en personas mayores de 18 meses, pero sin certificado de recuperación de la hepatitis C. (1)
-

Realizado por Jazmín Rodríguez

20.2. **TABLA 2. CRITERIOS DE LA CDC PARA DEFINICION DE CASO DE HEPATITIS C.**

CASO CLINICO POSITIVO

Ictericia o ALT > 400 UI / ml

Resultado negativo documentado de una prueba de laboratorio de anticuerpos contra el VHC seguida dentro de los 6 meses de una prueba positiva

Prueba de detección anti VHC, VHC

RIBA, NAT positiva IgM anti HAV e

IgM anti HBC negativas

Ausencia de infección crónica por hepatitis c previa.

Realizado por Jazmín Rodríguez

20.3. TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICO SEGÚN MBE PARA HEPATITIS C.

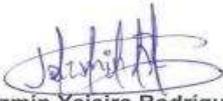
- 1) Exposición comprobada al VHC (→Factores de riesgo) en los 4 últimos meses
 - 2) Seroconversión anti-VHC documentada (dos resultados del estudio serológico: el primero negativo, el segundo positivo)
 - 3) Resultado positivo de la prueba de detección de ARN del VHC
 - 4) Actividad de ALT $\geq 10 \times$ LSN, junto con valores normales documentados en los últimos 12 meses.
-

Realizado por Jazmín Rodríguez

**PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO
INSTITUCIONAL**

Yo, Jazmín Yajaira Rodríguez Vivero, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0707055554, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "HEPATITIS C ABORDAJE DIAGNOSTIVO Y TERAPEUTICO", de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos; asimismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 Noviembre del 2021.

F: 
Jazmín Yajaira Rodríguez Vivero
C.I. 0707055554