



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Virus de la Hepatitis C: estado actual de los aspectos genéticos, clínicos y epidemiológicos.

Iris Alemany Hermoso

Grau de Biología

Any acadèmic 2013-14

DNI de l'alumne: 43161508F

Treball tutelat pel professor José Aurelio Castro Ocón
Departament de Biologia (Laboratori de Genètica)

S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línea, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

Virus de la hepatitis C, VHC, Genotipos, Subtipos, Coinfecció VHC-VIH

Índice

1. Introducción	4
1.1. Características genéticas y ciclo vital del VHC	4
1.2. Mutación y recombinación	5
1.3. Genotipos y subtipos	6
1.4. Transmisión	7
1.5. Historia natural de la infección	8
1.6. Prevalencia y distribución geográfica	9
1.7. Diagnóstico	10
1.8. Coinfección VHC-VIH	12
1.9. Variabilidad genética de los huéspedes	12
2. Objetivos	14
3. Material y métodos	14
4. Resultados y discusión	14
4.1. Prevalencia actual del VHC	14
4.2. Historia clínica	21
4.3. Tratamientos	21
5. HVC en Baleares	24
6. Estadísticas sobre literatura científica del VHC	25
7. Agradecimientos	26
8. Referencias	27

1. Introducción

A mediados de los años 70 del siglo pasado se descubrió, tras realizar algunas transfusiones sanguíneas, que un reducido número de pacientes comenzó a padecer un tipo de hepatitis que no era catalogada o clasificada como del tipo A o del tipo B (Feinstone *et al.*, 1975), aunque no fue hasta finales de los años 80, cuando se empezaron a identificar las primeras secuencias del virus de la hepatitis C (Choo *et al.*, 1989).

El virus de la hepatitis C (VHC), infecta de manera crónica a la población que lo contrae, causando una enfermedad que evoluciona a largo plazo hacia cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma, siendo éste el principal motivo de trasplante hepático en la actualidad.

A pesar de la alta prevalencia de la enfermedad, la mayoría de las personas infectadas con el VHC no están identificadas y para muchos de los pacientes que han sido diagnosticados, el tratamiento actualmente sigue sin estar a su alcance.

El uso de drogas inyectables, en el periodo comprendido entre los años 1970 y 1980, así como también la transmisión a través de transfusiones de sangre antes de 1992, son las principales causas de la expansión de la enfermedad (González *et al.*, 2013).

1.1. Características genéticas y ciclo vital del VHC

El VHC es considerado el único representante del género *Hepacivirus*, perteneciente a la familia *Flaviridae*. Es un virus de RNA de cadena simple y con polaridad positiva (se puede traducir directamente en la célula huésped), de aproximadamente 9,6 Kb que codifican para una poliproteína de 3000 aminoácidos.

El genoma, tiene un único marco abierto de lectura (ORF), el cual, se encuentra flanqueado entre dos regiones (5' y 3') no codificantes y que se encuentran altamente conservadas evolutivamente. La región 5' no codificante, actúa como lugar de unión a la subunidad 40S del ribosoma para iniciar la traducción del genoma vírico. Por otro lado, la región 3' no codificante, en lo referente a su región terminal (región de 98 nucleótidos, altamente conservada), es esencial para iniciar la replicación viral.

La poliproteína que se forma a partir de la traducción es procesada por proteasas del virus y del huésped, produciendo la liberación de 10 proteínas maduras, siendo 3 de ellas estructurales (core, E1 y E2) y las 7 restantes no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

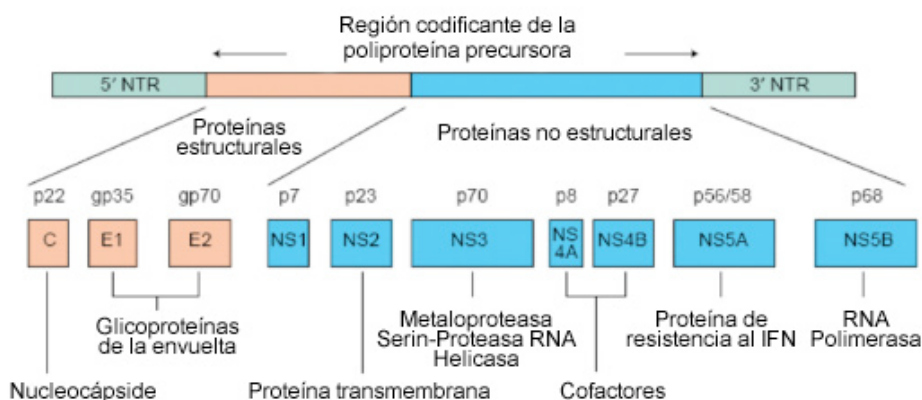


Figura 1: Esquema de la estructura del genoma del VHC (Según Ashfaq *et al.*, 2011).

Las proteínas estructurales son aquellas que forman parte de la particular viral. La proteína *core*, una vez madura, se une al RNA viral para formar la nucleocápside; ésta, a su vez, queda envuelta por dos glicoproteínas (E1 y E2).

En el conjunto de las proteínas no estructurales codificadas, la NS5B es una RNA polimerasa dependiente de RNA, por lo tanto se trata de un elemento catalítico de la maquinaria replicativa del virus clave para la síntesis de nuevos genomas del RNA.

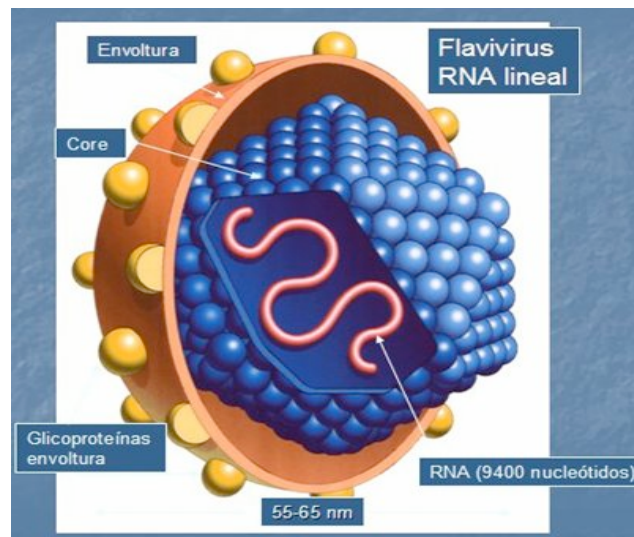


Figura 2: Esquema de la estructura del VHC (<http://microbiologia2a.blogspot.com.es/2013/05/virus-del-hepatitis-y-sus-diferentes.html>).

1.2. Mutación y recombinación

El VHC, como se ha explicado anterior anteriormente, es un virus de RNA que evoluciona rápidamente debido a las elevadas tasas de mutación y replicación que posee a causa de carecer de mecanismos de corrección de errores de su RNA-polimerasa (en general son cambios puntuales de nucleótidos). Esta tasa de mutación, no se halla distribuida de forma homogénea a lo largo del genoma, por lo que hay regiones altamente variables, como E1, E2 y NS5A y otras regiones como 5' no codificante y la región *core*, que se encuentran muy conservadas (Figura 3) (Simmonds *et al.*, 2005).

A pesar de que existe esta variabilidad, todos comparten la misma longitud y los mismos genes. Esta diferencia de variación, se debe a las diferentes presiones selectivas a las que están sometidas las distintas regiones del virus (especialmente por el sistema inmune del hospedador).

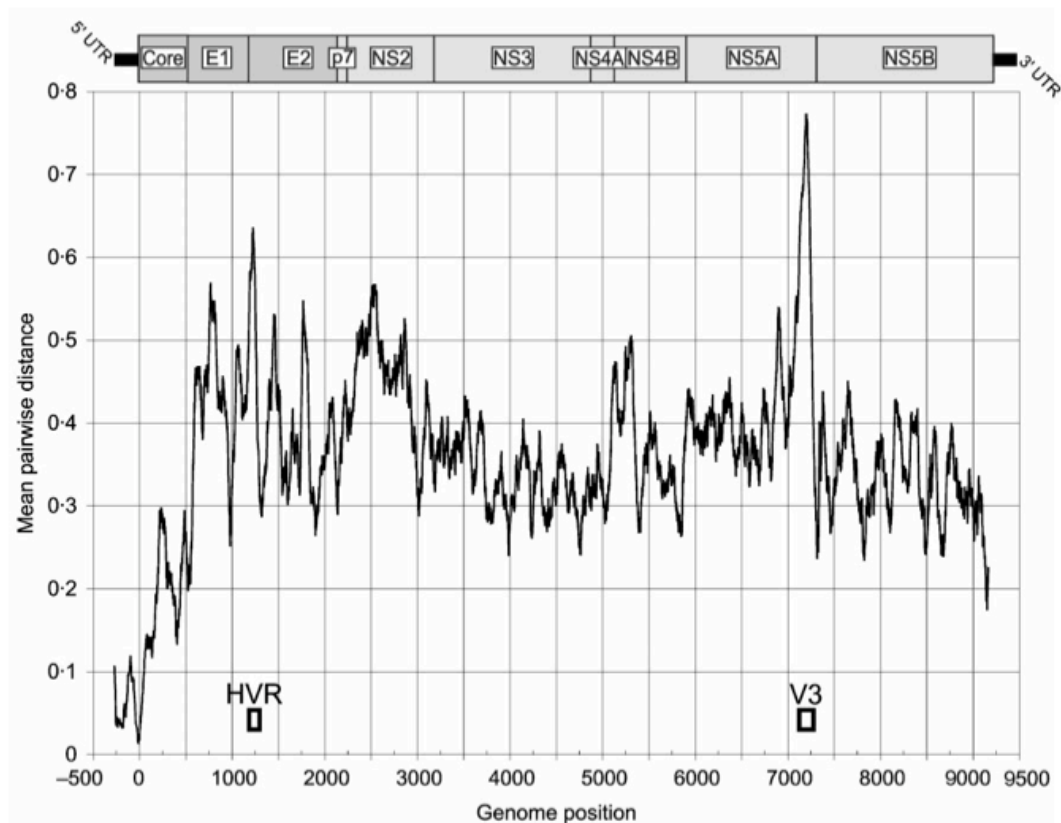


Figura 3: Representación del genoma del HCV, donde se pueden observar tanto las proteínas estructurales como las no estructurales. El análisis revela la alta conservación en la región 5' UTR y la región *core*, así como también la alta diversidad en los genes de la envuelta y NS5A (Según Simmonds *et al.*, 2005).

En cuanto a la recombinación genética, se trata de un mecanismo de generación de variabilidad fundamental en la evolución de un virus, que puede tener un considerable efecto en la patogenia viral. Ello se traduce en la posible recuperación de genomas debilitados del virus, generación de virus con nuevas capacidades infecciosas y, por lo tanto, dificultar la respuesta a los tratamientos antivirales. Este suceso puede darse en un individuo en caso de que sea infectado por dos o más cepas distintas del virus.

1.3. Genotipos y subtipos

Esta variabilidad del virus y su rápida evolución provocó que a principios de los años 90 se descubriera la gran variedad genética del VHC, por lo que se desarrollaron métodos para su clasificación. Mediante el análisis del gran número de secuencias de aislados procedentes de todas las partes del mundo, se han determinado hasta el momento seis genotipos del virus (G1 a G6) y éstos, a su vez, se dividen en una serie de subtipos. Se conocen al menos 50 subtipos diferentes (los cuales, se clasifican con letras, siguiendo el orden de descubrimiento) (Simmonds *et al.*, 2005). Los genotipos se diferencian en un 31–34% a nivel de nucleótidos y los subtipos en un 20–23% (Pawlotsky *et al.*, 2004).

Mediante métodos filogenéticos se han establecido 6 genotipos. Algunos como los genotipos 1a, 1b y 3a, se encuentran ampliamente distribuidos a causa de la transmisión a través de transfusiones de sangre y por el uso compartido de jeringuillas para la administración

de drogas durante los últimos 30 años y representa la gran mayoría de infecciones en los países occidentales.

En los últimos años se han mostrado evidencias que indican el papel de los genotipos en la gravedad del VHC y la sensibilidad a la terapia antiviral (Simmonds *et al.*, 1995); aunque es importante destacar que los pacientes infectados por cualquiera de los 6 genotipos pueden desarrollar la enfermedad, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Los diferentes genotipos pueden presentar diferentes tendencias durante el desarrollo de la enfermedad. Como por ejemplo, el caso de que la proteína *core* codificada por el virus del genotipo 3 induce esteatosis (acumulación anormal de grasa en el hígado, mayoritariamente en forma de triacilglicéridos, en las células parenquimatosas), más eficientemente que la producida por el virus del genotipo 1 (Khan *et al.*, 2010). En cambio, el genotipo 3a se asocia con la desaparición de la esteatosis (Adinolfi *et al.*, 2001). También, el genotipo 3 posiblemente está asociado a un mayor desarrollo de fibrosis (Poynard *et al.*, 2003).

Los pacientes con VHC infectados con el subtipo 1b, se les asocia una enfermedad del hígado más grave y un curso más agresivo en comparación con el genotipo 2 (Zein, 2000). También está documentado que el subtipo 1b se asocia con el desarrollo de la enfermedad hepática avanzada, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (HCC), en comparación con otros genotipos (Lee *et al.*, 2006).

El genotipo 4 también se ha asociado con una enfermedad grave y un mayor desarrollo de HCC (Adinolfi *et al.*, 2001).

El genotipo 5 se asocia con una edad media más alta en comparación con otro genotipo e informes de Hong Kong (Verbeeck *et al.*, 2008) que sugieren la predominancia del genotipo 6 en pacientes con talasemia mayor (forma severa y hereditaria de anemia) y drogas intravenosas (Wong *et al.*, 1998).

1.4. Transmisión

Hasta 1992, momento en el cual empezó la detección del virus en hemoderivados y donantes de órganos, la vía de transmisión predominante era la vía parenteral.

La transmisión del virus, según la Organización Mundial de la salud (OMS, Julio 2012), está asociada a:

I. Asistencia médica

Se encuentra relacionada fuertemente con la inequidad en salud en países con ingresos bajos y medios. La infección por VHC se asocia, comúnmente con prácticas con inyecciones inseguras y procedimientos como la diálisis renal y transfusiones de sangre (de Oliveira *et al.*, 2006). Entre 8 y 12 mil millones de inyecciones se administran anualmente en todo el mundo y el 50% de las mismas no son consideradas seguras (principalmente en África subsahariana y Asia) (Kane *et al.*, 1999). Según el último informe de la OMS (2011), 39 países no realizan habitualmente pruebas para la detección de virus transmitidos por sangre para las transfusiones (Global database on blood safety, 2011). El ejemplo mejor documentado sobre la transmisión asociada a la atención sanitaria es, posiblemente, el relacionado con la epidemia generalizada en Egipto, donde la prevalencia del VHC es del 25% en algunas regiones (Frank *et al.*, 2000).

II. Suministro de drogas

En los países de medianos y altos ingresos, la mayoría de las infecciones por VHC se producen entre personas que comparten equipos no estériles para inyectarse drogas. De los aproximadamente 16 millones de personas en 148 países que se inyectan drogas activamente, 10 millones están infectados con VHC (Nelson *et al.*, 2011).

III. Transmisión madre a hijo

El riesgo de transmisión de una madre a su hijo, ocurre entre el 4 y 8% de los partos de mujeres infectadas por el VHC y entre el 17 y 25% de los partos de las mujeres con VIH y coinfección con VHC (Mast *et al.*, 2005). Para evitar la transmisión vertical no está recomendado el uso de la cesárea electiva, con la excepción de los casos de madre co-infectada por VIH. La lactancia materna no está contraindicada, siendo escasa la capacidad infecciosa de las partículas detectadas en leche asociadas al pH ácido del estómago que las inactiva, aunque se deberían de valorar los casos de madres con carga viral elevada y la presencia de grietas sangrantes en el pezón (SEIMC; 2014).

IV. Transmisión sexual

La transmisión sexual del VHC ocurre con poca frecuencia en las parejas heterosexuales (Marincovich *et al.*, 2003). La transmisión es más común en personas VIH positivas, particularmente en hombres homosexuales (Danta *et al.*, 2007).

V. Otras transmisiones

Incluyen la transmisión del VHC por el uso común de utensilios para la inhalación de drogas; adquisición por parte del personal sanitario o adquisición a causa de tatuajes o perforaciones en el cuerpo (Jafari *et al.*, 2010)

1.5. Historia natural de la infección

Se conoce que la evolución natural de la infección por VHC (Figura 4) se ve influida por factores genéticos y ambientales.

En primer lugar, se debe establecer el *ratio* de aclaramiento espontáneo después de la infección, que suele encontrarse entre el 15 y el 30% (puede incluso alcanzar un máximo de aclaramiento del 45%) del total de infectados, por lo que el porcentaje de individuos con infección crónica, asciende al 75-85% (aquellos individuos en los que la respuesta inmunológica innata, no es suficiente). El aclaramiento se produce durante el plazo de los primeros seis meses, sin tratamiento. La respuesta inmunológica innata del individuo consigue un control permanente y definitivo de la infección. Se sabe que este aclaramiento, en niños y mujeres jóvenes, aumenta. Los anticuerpos persisten durante toda la vida, aunque haya sido eliminado el virus.

Por otra parte, en aquellos individuos con una enfermedad crónica, hay factores que son determinantes para la progresión de la enfermedad, como son por ejemplo: el consumo excesivo de alcohol, pacientes inmunocomprometidos, personas resistentes a la insulina, etc. (Asselah *et al.*, 2009).

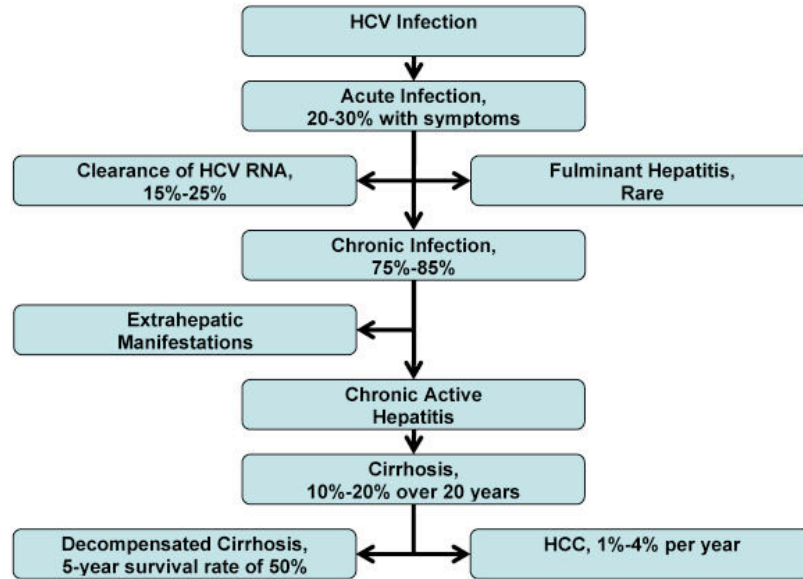


Figura 4: Representación gráfica de la evolución natural de la infección por VHC (según Chen S, Morgan T; 2006).

Poyland *et al.* (2003), indican que la hepatitis C crónica no se debe a la destrucción directa de las células hepáticas por parte del virus, sino que resulta de una respuesta inmune suficientemente grande como para inducir la destrucción de las células hepáticas y la formación de fibrosis, pero no es lo suficientemente grande como para eliminar el virus. En este 20% de individuos que sufren fibrosis, ésta se va convirtiendo progresivamente en cirrosis del hígado, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (HCC). Sabido es que de las personas con infección crónica con cirrosis, el riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular es de aproximadamente entre el 2 y el 4% (El-Serag *et al.*, 2007). La fibrosis es la acumulación en exceso de colágeno y otros materiales de la matriz extracelular.

El VHC produce una enfermedad sistémica: no se limita únicamente al hígado, si no que existen numerosas manifestaciones extrahepáticas entre los que se incluyen (según Fletcher *et al.*, 2012):

- Crioglobulinemia: presencia de proteínas anormales en la sangre, las cuales se vuelven espesas o gelatinosas a temperaturas frías.
- Glomerulonefritis: enfermedad renal en la cual parte de los riñones, cuya función es ayudar al filtrado de desechos y líquidos de la sangre, se ve dañada.
- Tiroiditis: inflamación de la glándula tiroides que frecuentemente ocasiona disminución en la función tiroidea.
- Síndrome de Sjögren: es un trastorno autoinmunitario en el cual se destruyen las glándulas que producen las lágrimas y la saliva, lo que causa resequeza en la boca y en los ojos. Este trastorno puede afectar a otras partes del cuerpo como por ejemplo: los riñones y los pulmones.

Además, las personas con infección crónica del VHC son más propensas a desarrollar disfunción cognitiva, fatiga y depresión. Aún no se conoce con exactitud a qué se deben estas

manifestaciones, pero se piensa que puede estar asociado a la replicación del virus en el cerebro (Forton *et al.*, 2004).

1.6. Prevalencia y distribución geográfica

En el mundo hay actualmente entre 130 y 150 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (OMS, Abril 2014). Un considerable número de las personas infectadas sufren infección crónica, desarrollan cirrosis o cáncer de hígado. Entre 300.000 y 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis C.

Según la OMS (Abril, 2014) la hepatitis C es prevalente en todo el mundo, si bien las regiones más afectadas son: Asia central y oriental y el norte de África. Existen numerosas cepas (o genotipos) del virus cuya distribución varía en cada región.

Como ya se ha indicado, la incidencia de la hepatitis C puede concentrarse en algunas poblaciones de alto riesgo (como por ejemplo, entre consumidores de drogas inyectables).

1.7. Diagnóstico

La infección aguda con VHC es generalmente asintomática, por lo que su diagnóstico precoz no es frecuente. En las personas que desarrollan la infección crónica con el VHC, dicha infección puede permanecer sin diagnóstico hasta que se haya producido un grave daño hepático.

I. Marcadores serológicos

El diagnóstico del VHC se basa principalmente en la detección de anticuerpos. Los más utilizados son los EIA (enzimoinmunoensayos) o su variante CLIA (inmunoensayos quimioluminiscentes).

Los ensayos de tercera generación detectan anticuerpos a antígenos recombinantes de NS4, core, NS3 y NS5 del VHC (Chien *et al.*, 1992). Aunque hay aprobadas dos EIAs, cuya sensibilidad se encuentra estimada en un 97% y pueden detectar los anticuerpos a las 6–8 semanas de la exposición.

Los test confirmativos se usan de forma común para evaluar un resultado EIA positivo. El RIBA y LIA son test que permiten detectar anticuerpos del paciente frente a diferentes antígenos de forma independiente, por lo que suelen ser utilizados como confirmatorios y son útiles para descartar reacciones falsamente positivas de los test de *screening*. El resultado puede ser: positivo (dos antígenos), indeterminado (un antígeno) o negativo (Buffet *et al.*, 1994).

Un resultado EIA y RIBA positivo indica contener RNA del VHC. Un resultado EIA positivo y RIBA indeterminado indica que también puede contener RNA del VHC, especialmente si la reactividad se produce para el antígeno de la región *core* o de la NS3 (Damen *et al.*, 1995).

En recién nacidos de madres infectadas por el VHC y en algunos pacientes inmunodeprimidos, es posible que no se detecten fácilmente los anticuerpos anti-VHC; en estos casos está indicada la utilización de técnicas moleculares para la detección del ARN del VHC.

La detección por anticuerpos, también tienen una utilidad reducida en la sospecha de una infección muy reciente, por lo que también debería de utilizarse una técnica directa para la detección del virus.

II. Pruebas moleculares

Carga viral del VHC: Según Aguilera *et al.*, (2014), la detección del ARN-VHC en plasma implica infección activa y por lo tanto capacidad infectiva. Sin embargo, un resultado negativo (o indetectable) no excluye totalmente la infección, ya que el virus puede encontrarse en los hepatocitos o en los linfocitos.

Su determinación es útil en diversas circunstancias: proporciona evidencias sobre una infección aguda cuando los anticuerpos anti-VHC aun no son detectables; para verificar el diagnóstico de infección vertical; confirma una hepatitis C crónica; confirma la infección en pacientes con una alteración de la inmunidad humoral y que no expresan el anti-VHC en plasma y para la monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral.

Todos los ensayos de detección de ARN del VHC se encuentran calibrados utilizando estándares de la OMS, para asegurar su precisión y garantizar resultados comparables entre sí. En cualquier caso, podría haber diferencias en la cuantificación entre los diferentes ensayos, por lo que se recomienda el seguimiento de cada paciente con un único ensayo. Los estándares se basan en secuencias genómicas del genoma. Existen multitud de técnicas para la cuantificación de la carga viral en plasma o en suero.

A lo largo del 2014 o durante el 2015 van a lanzarse al Mercado nuevos sistemas de PCR a tiempo real como VERIS MDx HCV (Beckman Coulter), HCV COBAS 6.800/8.800 (Roche) o Xpert HCV (Cepheid), que ofrecerán grandes ventajas como reactivos refrigerados listo para usar, carga continua o incluso formatos mono-test.

Tradicionalmente, las técnicas se dividían en cualitativas y cuantitativas. En la actualidad las primeras están cayendo en desuso y las cuantitativas cuentan con excelentes sensibilidades, permitiendo la detección hasta un nivel de 15 UI del VHC por mililitro de plasma y requiere entre 500 μ L y 1 mL de plasma o suero. La mayoría se basan en RT-PCR a tiempo real con sondas fluorescentes. En todas, la introducción de la extracción automática de ácidos nucleicos ha supuesto un considerable ahorro de trabajo manual y reduce la posibilidad de variabilidad en una de las fases más críticas del procedimiento.

Genotipado del VHC: La determinación del genotipo es fundamental en la evaluación del paciente, para la predicción del pronóstico y la planificación del tratamiento.

El método para el genotipado del VHC se basa en la secuenciación directa de las regiones NS5B, E1 o E2 del genoma viral, pero se utiliza poco debido a su laboriosidad. En la práctica clínica, el genotipado puede determinarse mediante métodos comerciales basados en la secuenciación de la región 5' no codificante (Trugene 5'NC HCV Genotyping Kit, Siemens), por hibridación inversa del producto amplificado con sondas genotipo-específicas de la misma región fijadas a un soporte de nitrocelulosa (Versant HCV Genotyping Assay, Siemens o LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test, Roche) o PCR a tiempo real (Abbott HCV GTII). La mayoría de los métodos disponibles detectan correctamente los 6 genotipos principales, aunque algunos no logran identificar el subtipo en 10–25 % de los casos.

Se están desarrollando nuevos sistemas (COBAS 4800 HCV Genotyping Test) basado en PCR a tiempo real y un sistema de subtipado de alta resolución para secuenciación masiva y análisis filogenético.

III. Daño hepático

Existen diferentes sistemas para clasificar, de forma objetiva y sistemática los estadios de la fibrosis hepática. Algunos de los más utilizados son el Knodell, Ishak y la escala Metavir, aunque todos tienen pros y contras (Theise, 2007).

Sobre las biopsias hepáticas, algunos opinan que puede haber interpretaciones falsas debido a errores en el muestreo (Bedossa *et al.*, 2003), como por ejemplo, en un estudio se demostró que dos muestras de tejido hepático histológicamente normal obtenidas utilizando diferentes procedimientos, presentaban diferentes patrones de expresión génica (Asselah *et al.*, 2009).

FibroT est	METAVIR Stade de fibrose estimé	Knodell Stade de fibrose estimé	Ishak Stade de fibrose estimé
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

Figura 5: Relación entre las diferentes escalas de clasificación del grado de fibrosis, el verde representa mínimo o ausente, el naranja representa un grado moderado y el rojo, importante (<http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/#toc>).

En la Figura 5, el verde representa desde un tejido sin fibrosis (0.00-0.21) a un tejido con fibrosis en la mayoría de las áreas con septos pequeños (0.28-0.31). El naranja, representa fibrosis en la mayoría de las áreas con algunos puentes fibróticos y el color rojo representa desde una cirrosis incompleta (0.59-0.72) a una cirrosis completa (0.75-1.00).

1.8. Coinfección VHC-VIH

El VIH y el VHC tienen vías comunes de transmisión y, por lo tanto, se estima que a nivel mundial existen entre 4 y 5 millones de personas coinfectadas por estos dos virus (Alter, 2006). La coinfección por ambos virus afecta de manera adversa el curso de la infección por VHC, puesto que los coinfectados padecen una mayor carga viral, una inflamación más grave y una progresión más acelerada hacia cirrosis que los infectados mono infectados por VHC (Pineda *et al.*, 2005). Las personas que sufren esta coinfección tienden a padecer un HCC en una edad más temprana y en un periodo de tiempo más corto. Por lo contrario, aún no se conoce si la

infección por VHC acelera la progresión del VIH, puesto que los resultados de los diferentes estudios, no son a día de hoy lo suficientemente concluyentes.

En los países con altos ingresos, la muerte debida a una enfermedad hepática asociada al VHC se ha convertido en una de las principales causas de muerte en personas que además tienen el VIH (Cohen *et al.*, 2002).

1.9. Variabilidad genética de los huéspedes

Como ya se ha dicho anteriormente, el desarrollo de la infección por el virus de la hepatitis C puede ser de dos tipos: cuando la respuesta inmunológica innata consigue un control permanente y definitivo de la infección (aclaramiento espontáneo, aproximadamente 30%) o la cronificación de la enfermedad.

Se conoce que únicamente el 50% de los pacientes con infección crónica por el genotipo 1, responde con éxito a la terapia estándar con interferón alfa pegilado y ribavirina; en consecuencia, predecir la respuesta a la terapia estándar, antes de iniciarla, sigue siendo un reto importante. La obtención de una predicción fiable permitiría evitar la terapia estándar, así como los efectos adversos y costes relacionados en los pacientes que tengan bajas probabilidades de responder a ésta, los cuales serían candidatos a recibir regímenes de tratamiento más efectivo. Sin embargo, debido a los mecanismos de acción del pegIFN- α y la ribavirina, no es posible saber con fiabilidad si un paciente concreto responderá o no basándose en la presencia de determinadas mutaciones de resistencia en el genoma viral, como ocurriría con otras infecciones tratadas con inhibidores de las enzimas virales. Los mecanismos que llevan al fracaso terapéutico no se conocen en detalle, pero se ha demostrado que influyen factores tanto del hospedador como del virus (McHutchinson *et al.*; 2002).

Hoy en día no hay factores que permitan predecir el fallo terapéutico de manera fiable antes de iniciar la terapia, el único factor predictivo que se utiliza son los valores de ARN-VHC a las 12 semanas del tratamiento; si no existe descenso ≥ 2 log en la carga viral (respuesta virológica temprana, RVT) se interrumpe el tratamiento, ya que permite predecir con fiabilidad el fracaso terapéutico (valor predictivo negativo, 97-100%) (Fried *et al.*; 2002). Cabe destacar, que en el año 2009, con la puesta a punto de las técnicas de análisis del genoma completo (GWAS), permitieron detectar regiones que parece ser son importantes para determinar estas diferencias.

Varios polimorfismo de un solo nucleótido SNPs en una nueva región cercana al gen de la interleucina 28b (IL28b), que codifica para IFN- $\lambda 3$, fueron relacionados con la respuesta a la terapia frente a la hepatitis C crónica en pacientes genotipo 1. Este tipo de interferón interacciona con los receptores específicos, induciendo respuestas antivirales, por lo que algunos polimorfismos cercanos a este gen podrían modificar la expresión del IL28b y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento.

El polimorfismo que se encuentra más correlacionado con la RVS fue descrito como rs12979860 (Ge *et al.*, 2009), que se encuentra en el cromosoma 19 a 3 kb cadena arriba del gen IL28b. Se conoce que el genotipo CC mostraron un 80% de probabilidades de alcanzar una RVS, por lo que actualmente es el factor basal más significativamente asociado con la RVS. Sin embargo, de los pacientes de origen europeo únicamente el 38,6% presentaba el genotipo CC. Además, hasta un 40% de los individuos con genotipo desfavorable CT o TT alcanzó una RVS. Esto supuso una primera explicación de porqué los pacientes con ancestros africanos

respondían peor al tratamiento. También se demostró que el alelo C además de estar relacionado con una mejor respuesta (resulta más evidente en los pacientes infectados por el virus 1 y 4), contradictoriamente estaba asociado con una mayor carga viral. Con estos estudios, algunos indicios sugirieron que este alelo también favorecía el aclaramiento espontáneo, puesto que se encontró en menor frecuencia en los pacientes que habían cronificado la infección (Thomas *et al.*, 2009).

Por otro lado, otros resultados demostraron que el genotipo CC presentaba mayores niveles de LDLs. Esto se podría deber a unos niveles menores de interferón o una menor expresión de los genes activados por interferones y, como resultado, se incrementan los niveles de LDL, puesto que disminuye el efecto reductor de LDL que provoca el interferón.

2. Objetivos

1. Actualización de los aspectos genéticos, clínicos y epidemiológicos del VHC.
2. Dar a conocer la prevalencia actual mundial y local del VHC.
3. Determinar las prevalencias actuales de los genotipos conocidos hasta el momento.
4. Actualización de los tratamientos, modo de acción y su eficacia.

3. Material y métodos

1. Bases de datos: Se han realizado consultas y *data mining* en la base de datos NCBI (The National Center for Biotechnology Information) principalmente. Esta base de datos permite acceder a la información biomédica y genómica en las áreas de la ciencia y la salud. Con esta base de datos se ha realizado la Estadística sobre la literatura científica: Pubmed: Palabras clave: hepatitis C. Hepatitis C and HIV. HCV and treatment.

Se han empleado otras bases de datos en internet.

2. Programas estadísticos: Se ha utilizado el programa Excel para los cálculos estadísticos, diagramas y representaciones.

4. Resultados y discusión

4.1. Prevalencia actual del VHC

De acuerdo con las últimas estimaciones más de 185 millones de personas se encuentran infectadas por el virus de la hepatitis C y 350.000 de ellas fallecen anualmente por dicha infección.

Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial variando su prevalencia de una zona geográfica a otra (Zein *et al.*, 1996). Los subtipos 1a y 1b son los más comunes en Estados Unidos aunque también predominan en Europa. En algunos países asiáticos, como es el caso de Japón, el subtipo 1b es el responsable del 73% de casos por infección del VHC (Takada *et al.*, 1993). Los subtipos 2a y 2b son relativamente comunes en el Norte de América, Europa y Japón. El subtipo 2c se encuentra comúnmente en el norte de Italia (Zein., 2000). El subtipo 3a es particularmente prevalente en consumidores de drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos (Pawlotsky *et al.*, 1995). El genotipo 4 parece ser prevalente en el norte de África y Oriente Medio (Chamberlain *et al.*, 1997). El genotipo 5 aparece principalmente en el sur de África y el genotipo 6 principalmente en Hong Kong y en el sudeste asiático (Lee *et al.*, 2006).

La Figura 6 representa la distribución geográfica de los genotipos del VHC actualizado al año 2013.

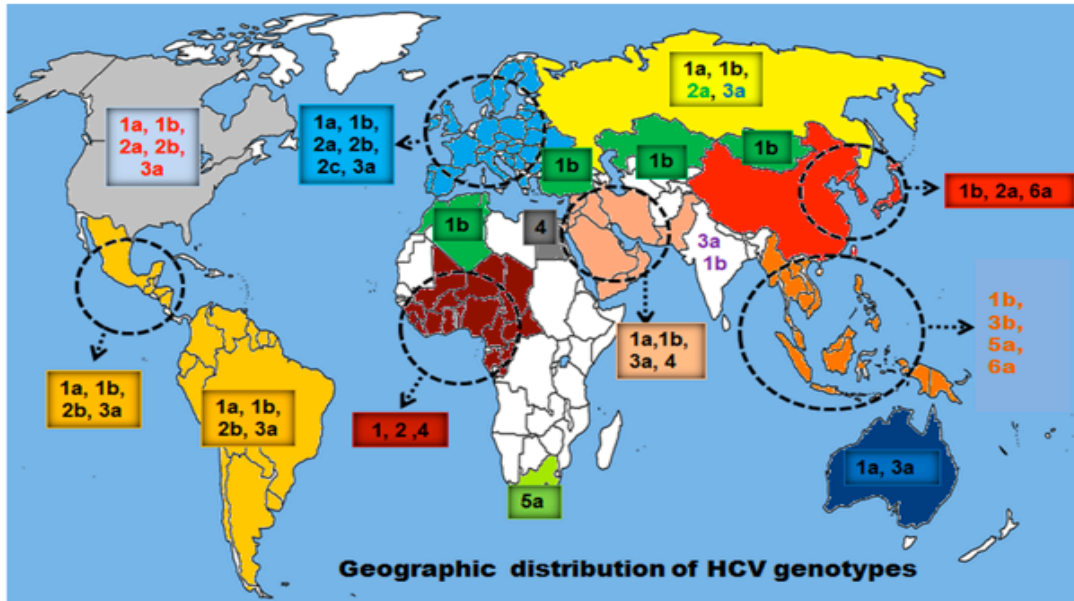


Figura 6: Distribución global de los genotipos del VHC (según Hussain, 2013).

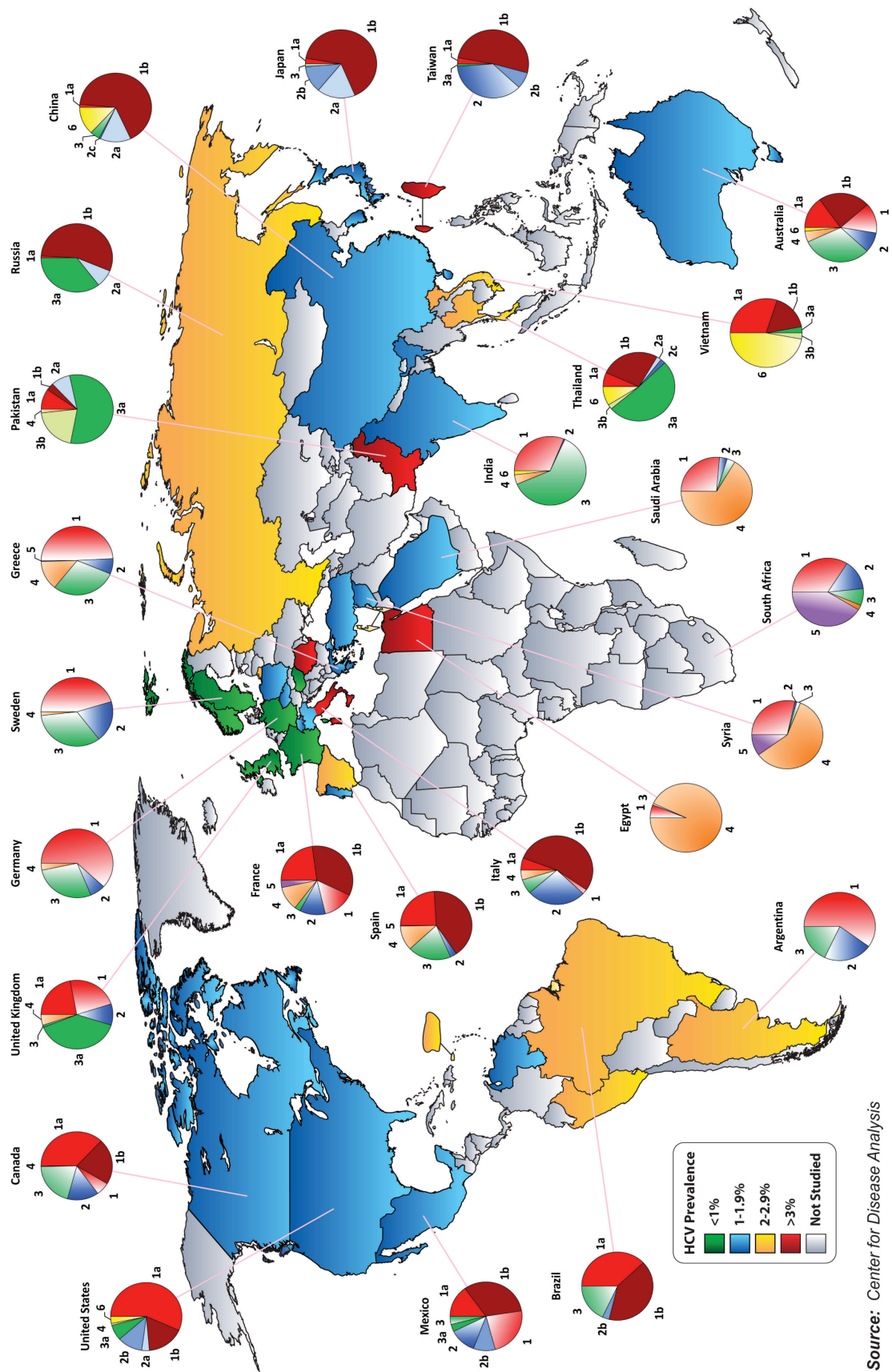
La prevalencia global del VHC varía sustancialmente alrededor del mundo (Figura 7). La prevalencia estimada de la infección por VHC es mayor en Asia Central y Oriental y en las regiones del Norte de África y Oriente Medio. En Asia las regiones con mayor número de personas infectadas con el virus son: Asia meridional y Asia oriental (Hanafiah *et al.*, 2013).

De las zonas estudiadas y representadas en las Figuras 6 a 11 podemos observar que las zonas afectadas con el VHC con una prevalencia mayor al 3% son: Egipto, donde predomina sobre todo el genotipo 4, Italia, país en el cual sobre todo predomina el subtipo 1b, Pakistán, con el subtipo 3a como predominante, etc.

Por lo contrario, las zonas con una prevalencia menor al 1%, se encuentran: Francia, donde predomina el subtipo 1b, Alemania, país donde predomina sobre todo el genotipo 1, Suiza, donde también predomina el subtipo 1, etc.

Región	Prevalencia (%)	Estimación del número de personas infectadas
Asia y Pacífico	1.4	>2.4 millones
Asia central	3.8	>2.9 millones
Este de Asia	3.7	> 50 millones
Sur de Asia	3.4	> 50 millones
Sureste de Asia	2.0	> 11 millones
Australasia	2.7	> 0.6 millones
Caribe	2.1	> 0.7 millones
Europa central	2.4	> 2.9 millones
Europa oriental	2.9	> 6.2 millones
Europa occidental	2.4	> 10 millones
América Latina andina	2.0	> 1.0 millones
América Latina central	1.6	> 3.4 millones
América Latina meridional	1.6	> 0.9 millones
América Latina tropical	1.2	> 2.3 millones
África del norte y Oriente Medio	3.6	> 15 millones
América del norte	1.3	> 4.4 millones
Oceania	2.6	> 0.2 millones
África subsahariana Central	2.3	> 1.9 millones
África subsahariana Oriente	2.0	> 6.1 millones
Sudáfrica subsahariana	2.1	> 1.4 millones
África occidental subsahariana	2.8	> 8.4 millones

Figura 7: Prevalencia global del VHC por regiones (Adaptación de Hanafiah *et al.*, 2013).



Source: Center for Disease Analysis

Figura 8: Mapa de la prevalencia mundial del VHC y porcentajes de genotipos y subtipos (Center for Disease Analysis (CDA), 2014).

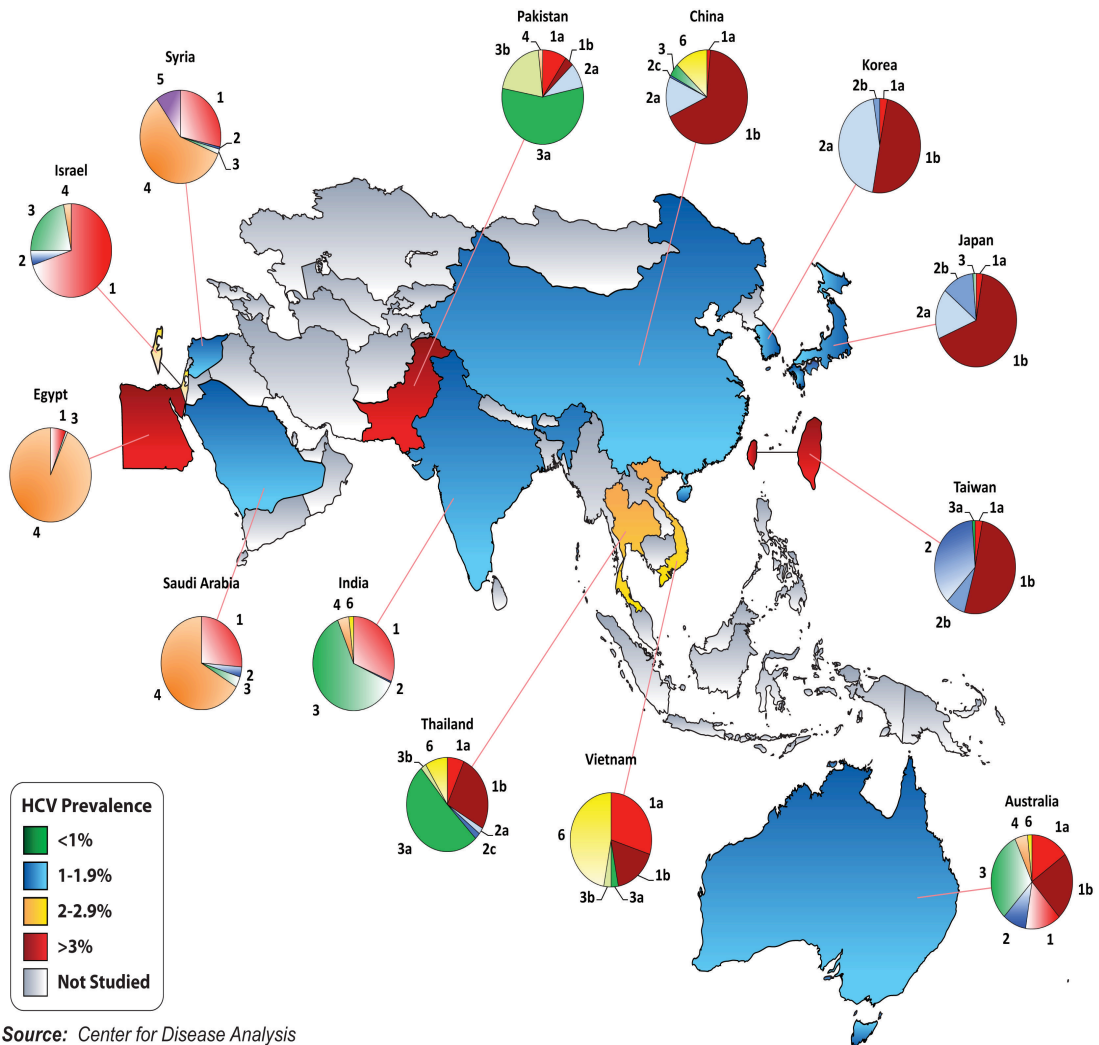
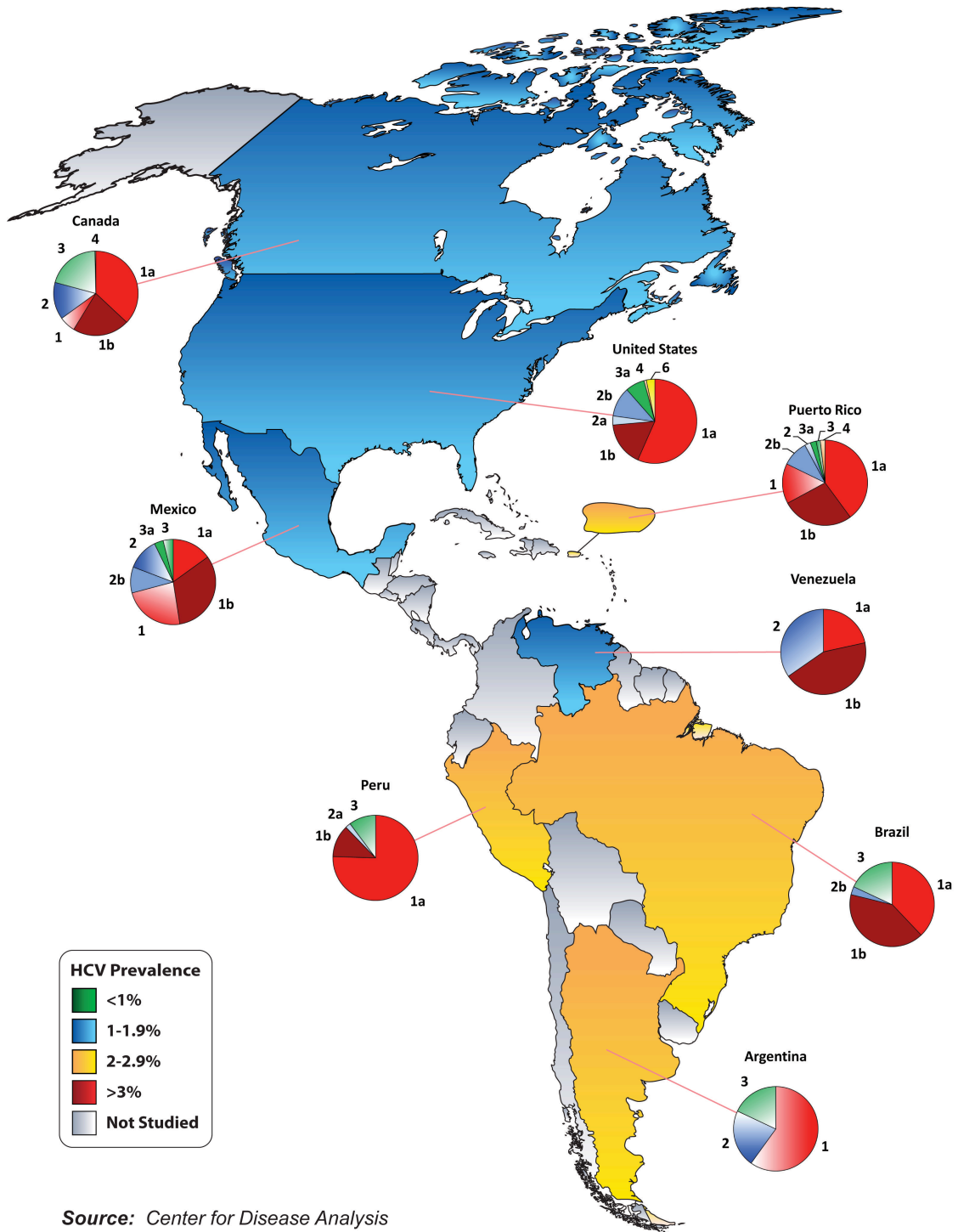
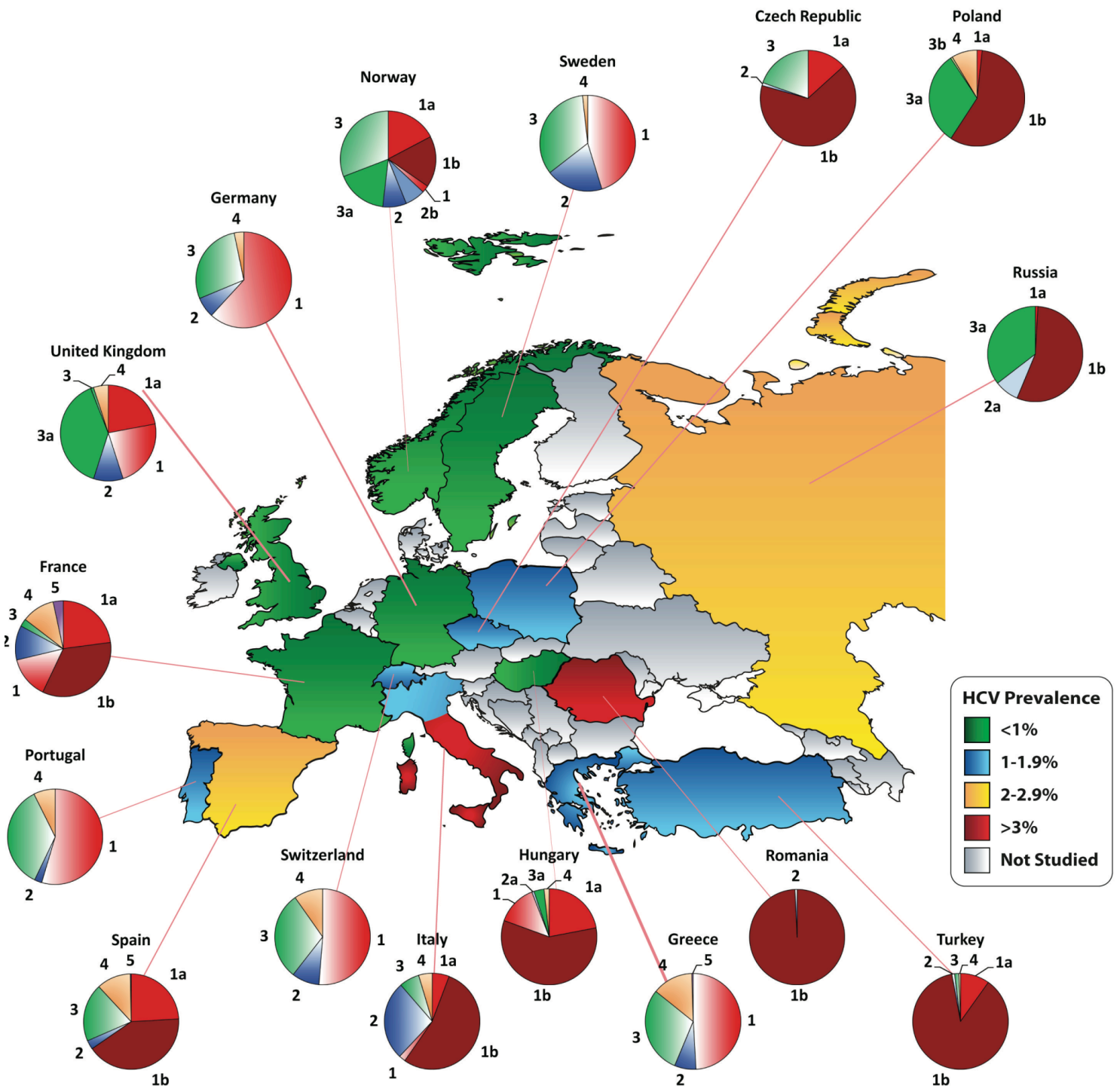


Figura 9: Mapa de la prevalencia en Asia del VHC y porcentajes de genotipos y subtipos (CDA, 2014).



Source: Center for Disease Analysis

Figura 10: Mapa de la prevalencia en America del VHC y porcentajes de genotipos y subtipos (CDA, 2014).



Source: Center for Disease Analysis

Figura 11: Mapa de la prevalencia en Europa del VHC y porcentajes de genotipos y subtipos (CDA, 2014).

4.2. Historia clínica

Existen varios medicamentos para el tratamiento de las personas infectadas con el VHC y las tasas de curación han experimentado una importante y constante mejoría con la introducción de nuevos medicamentos. A pesar de estos avances, son pocas las personas tratadas, puesto que el tratamiento y los equipos de laboratorio son costosos.

El tratamiento para el VHC, inicialmente, era la monoterapia con IFN (Interferón), administrada diariamente. Los interferones son unas glicoproteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario como respuesta a agentes patógenos, tales como los virus. Tienen la capacidad de interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras. Se unen a receptores en la superficie de las células infectadas, activando diferentes vías de señalización, para impedir la posterior replicación del virus. Aunque también actúan activando células como los macrófagos y las células NK (*natural killer*), también incrementan la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones víricas. Pronto se demostró, que con la dosificación dos veces al día de la ribavirina (RBV), aumentaba la capacidad de respuesta. Ésta actúa impidiendo la producción del material genético (RNA).

A finales de 1990, llegó la forma pegilada del IFN (pegIFN). Se inyectaba una vez por semana y se vieron disminuidos los efectos adversos (Chemello *et al.*, 1995). La pegilación del interferón es la conjugación de la proteína con una o más moléculas de poli (etilen glycol), que es un polímero no tóxico, no inmunogénico y que se utiliza para mejorar las propiedades fisicoquímicas de la proteína. Permite prolongar el tiempo de residencia en el cuerpo, mejorar la solubilidad, disminuir la proteólisis, etc. En el año 2000, quedó demostrada la eficacia de la doble terapia pegINF-RBV. Hay evidencias que señalan la misma eficacia tanto para pegIFN α -2a y peg α -2b (Laguno *et al.*, 2009).

La curación del VHC se define por la respuesta viral sostenida (RVS), valorada viremia indetectable 24 semanas después de la finalización de la medicación antiviral.

En general, las tasas de RVS conseguidas con pegIFN-RBV, fueron del 40-50% para los genotipos 1 y 4. Eran mejor para los genotipos 2 y 3 (con más del 80%) (Martino *et al.*, 2011). Aunque también hay que destacar que este doble tratamiento tiene numerosos efectos secundarios, como anemia hemolítica (particularmente con RBV), síntomas neuropsiquiátricos, etc.

4.3. Tratamientos

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección por VHC con el fin de prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática.

Según el SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2014), la reciente comercialización del **boceprevir** (BOC) y **telaprevir** (TVP), los primeros inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C, supone un cambio en el tratamiento de la hepatitis crónica. La introducción de la triple terapia que incluye además del Peg-IFN y RIB un agente antiviral directo, como telaprevir o boceprevir, puede permitir que se alcance una tasa de curación del 75% en los enfermos infectados con el genotipo 1 que no hayan recibido tratamiento alguno, y cerca del 50% en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento previo.

Según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España (Julio 2014), el tratamiento, por el momento, de la hepatitis C crónica se realizará siguiendo los algoritmos recogidos en las figuras 12 y 13.

Alcanzar una respuesta virológica rápida (RVR), definida como la ausencia de viremia a las 4 semanas de terapia, actualmente es el mejor predictor de la RVS. Un paciente con RVR tiene aproximadamente un 90% de posibilidades de alcanzar una RVS. Por ello, el documento consenso para el manejo de los pacientes con hepatitis C crónica, señala que los pacientes con RVR son candidatos a una reducción de la duración de la terapia de 48 a 24 semanas. Sin embargo, únicamente un 15-20% de los pacientes infectados por el genotipo 1 alcanza una RVR, y si un paciente no presenta una RVR aún tiene hasta un 30% de posibilidades de obtener una RVS (valor predictivo negativo < 75%), por lo que no alcanzar una RVR no puede utilizarse como criterio para interrumpir la terapia (Ferenci *et al.*; 2005).

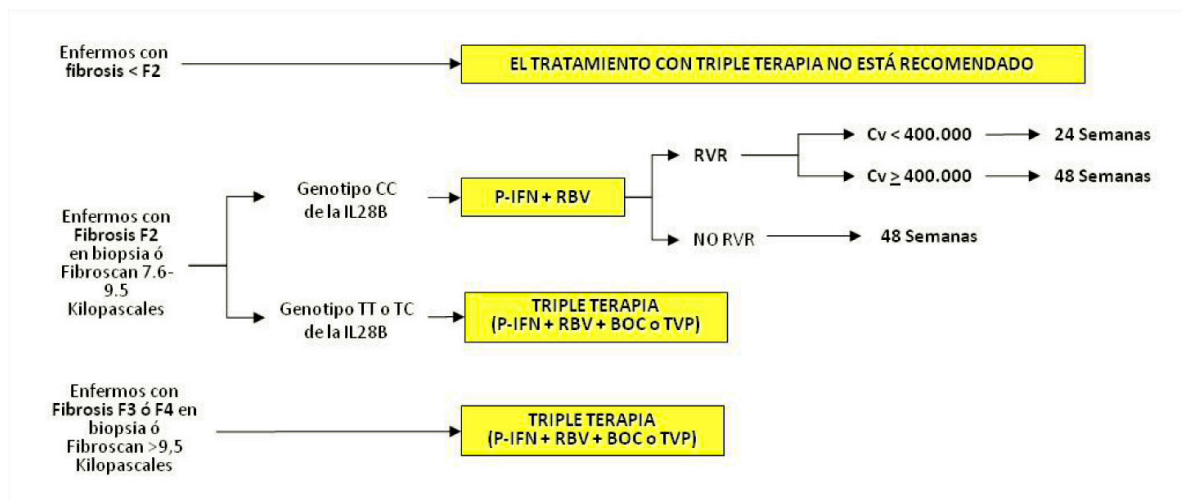


Figura 12: Algoritmo de tratamiento el pacientes naïve (sin tratamiento previo). P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral (según SEIMC, 2014).

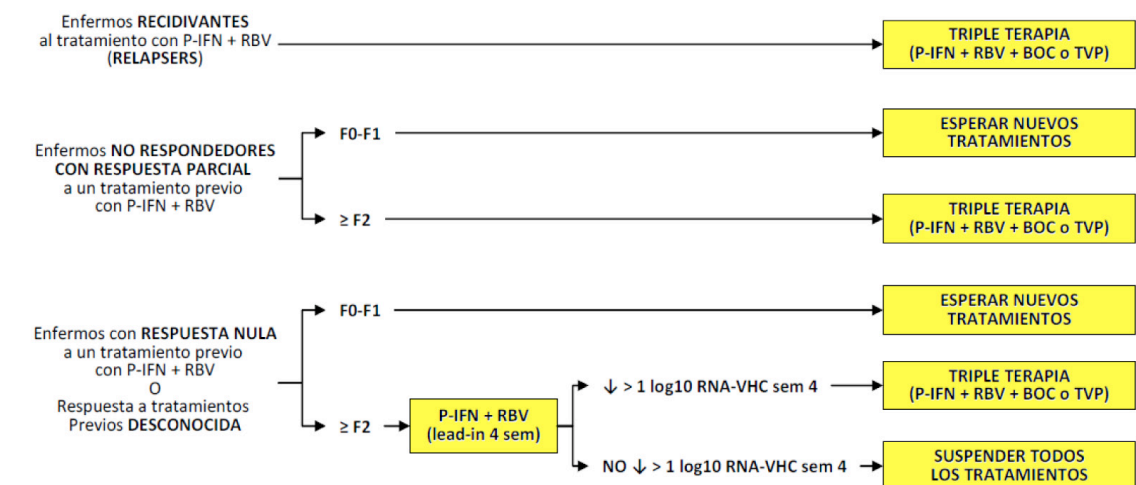


Figura 13: Algoritmo de tratamiento en pacientes previamente tratados. P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral (según SEIMC, 2014).

Existen otros fármacos inhibidores de la proteasa que están ofreciendo excelentes resultados, como el **Simeprevir** e incluso fármacos de otras familias como el **Sofosbuvir** (inhibidor de la polimerasa viral NS5B) que es, además, activo frente a genotipos diferentes al 1. En la actualidad hay otros muchos fármacos en diferentes etapas de desarrollo, más o menos próximas a su utilización en clínica, como **danoprevir**, **faldaprevir**, **mericitabine**, etc. La revolución en el tratamiento de la hepatitis C está empezando y en poco años habrá una posibilidad de curación teórica de más del 90% de los tratados.

Este panorama terapéutico tan prometedor (Figura 14), probablemente cambiará muchos aspectos de la infección por el VHC en un tiempo relativamente corto, así como las necesidades de diagnóstico.

La incorporación de los nuevos agentes antivirales al tratamiento convencional plantea problemas nuevos, como el manejo de los efectos adversos inducidos por estos medicamentos.

Prolongar indebidamente el tratamiento, cuando no se produce respuesta, incrementa la aparición de mutaciones del virus que determina la formación de cepas resistentes.

GENOTIPO	Opciones de Tratamiento
Genotipo 1	<p>Peg IFN/ribavirina y sofosbuvir No tratados anteriormente: 12 semanas, seguidas de 12 semanas más con Peg IFN/ribavirina (A1). Respondedores parciales o nulos: 12 semanas, seguidos de 36 semanas Peg IFN/ribavirina (B1).</p> <p>Sofosbuvir y simeprevir 12 semanas (puede añadirse ribavirina en pacientes no respondedores y cirróticos) (B1).</p> <p>Sofosbuvir y declatasvir 12 semanas en pacientes no tratados (puede añadirse ribavirina en pacientes no respondedores y cirróticos) (B1).</p> <p>Peg IFN/ribavirina y declatasvir (genotipo 1b) 12 semanas seguido por 12 semanas Peg IFN/ribavirina (B2).</p> <p>Sofosbuvir y ribavirina 24 semanas solo pacientes intolerantes a interferón (B2).</p>
Genotipo 2	<p>Sofosbuvir y ribavirina 12 semanas (A1). En pacientes con cirrosis, especialmente si fueron tratados anteriormente se amplía de 16 a 20 semanas (B1).</p> <p>Peg IFN/ribavirina y sofosbuvir 12 semanas pacientes con cirrosis y/o tratados previamente (B1).</p>
Genotipo 3	<p>Sofosbuvir y ribavirina 24 semanas (inadecuado para pacientes con cirrosis tratados previamente) (A2).</p> <p>Peg IFN/ribavirina y sofosbuvir 12 semanas (A2).</p> <p>Sofosbuvir y declatasvir 12 semanas pacientes naive y 24 pacientes tratados anteriormente (B1). En no respondedores y con cirrosis se puede añadir ribavirina.</p>
Genotipo 4	<p>Peg IFN/ribavirina y sofosbuvir 12 semanas (B1).</p> <p>Peg IFN/ribavirina y simeprevir 12 semanas, seguidos 12 semanas Peg IFN/ribavirina pacientes naive (B1).</p>

	<p>12 semanas, seguidos 36 semanas Peg IFN/ribavirina respondedores parciales y/o nulos (B1).</p> <p>Peg IFN/ribavirina y declatasvir</p> <p>24 semanas, terapia guiada por respuesta que se va obteniendo (B1).</p> <p>Sofosbuvir y ribavirina</p> <p>24 semanas pacientes intolerantes a interferón (C2).</p> <p>Sofosbuvir y simeprevir</p> <p>12 semanas (se puede añadir ribavirina en no respondedores y cirróticos) (B2).</p> <p>Sofosbuvir y daclatasvir</p> <p>12 semanas en no tratados ; 24 semanas ya tratados (se puede añadir ribavirina en no respondedores y cirróticos) (B2).</p>
Genotipo 5 y 6	<p>Peg IFN/ribavirina y sofosbuvir</p> <p>12 semanas (B1).</p> <p>Sofosbuvir y ribavirina</p> <p>Pacientes intolerantes a interferón durante 24 semanas (C2).</p>

Figura 14: Resumen de las Recomendaciones de la guía de la EASL (European Association for the Study of the Liver) para la utilización de nuevos antivirales de acción directa que ya han recibido o recibirán durante el 2014 la aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Se encuentran clasificados según la evidencia de la comprobación de su eficacia y seguridad en los ensayos clínicos. La calidad de la evidencia puede dividirse en alta (A), moderada (B) y baja (C) y la grabación de la recomendación en fuerte (1) y débil (2) (Adaptación de ASSCAT, 2014).

En la actualidad, por el momento no se dispone de una vacuna específica que pueda evitar esta infección, debido a la gran variabilidad genómica del VHC. La IgG polivalente tiene poca utilidad y no hay disponible una hiperinmune.

5. VHC en Baleares

Durante los últimos años se notificaron entre 30 y 40 casos anuales en las Islas Baleares. Según el último informe de la red de vigilancia epidemiológica de las Islas Baleares (2012), durante el año 2012 se notificaron 40 casos de hepatitis C, lo cual representa una tasa de 3,6 casos por 100.000 habitantes y un índice epidémico del 0.98 (valor que se encuentra dentro de lo esperado).

Por islas, los 40 casos del 2012, se distribuyen en: Mallorca 37 casos, en Ibiza uno y en Menorca 2 casos. Se establece una mediana de edad de 46 años (rango entre 6 meses a 83 años). Los pacientes son 22 hombres y 18 mujeres. Además 31 de los casos se notificaron como asintomáticos.

Entre las diferentes vías (Figura 15) destacan especialmente el contagio en usuarios de drogas por vía parenteral (9 casos), usuarios de drogas por vía intranasal (8 casos) y tatuajes o piercings (6 casos). Entre las vías menos frecuentes destacan: los antecedentes de trasplantes (1 caso), inoculación percutánea accidental por material con riesgo de estar contaminado (1 caso) y el contacto con material potencialmente contaminado a través de la mucosa o heridas en la piel (1 caso).

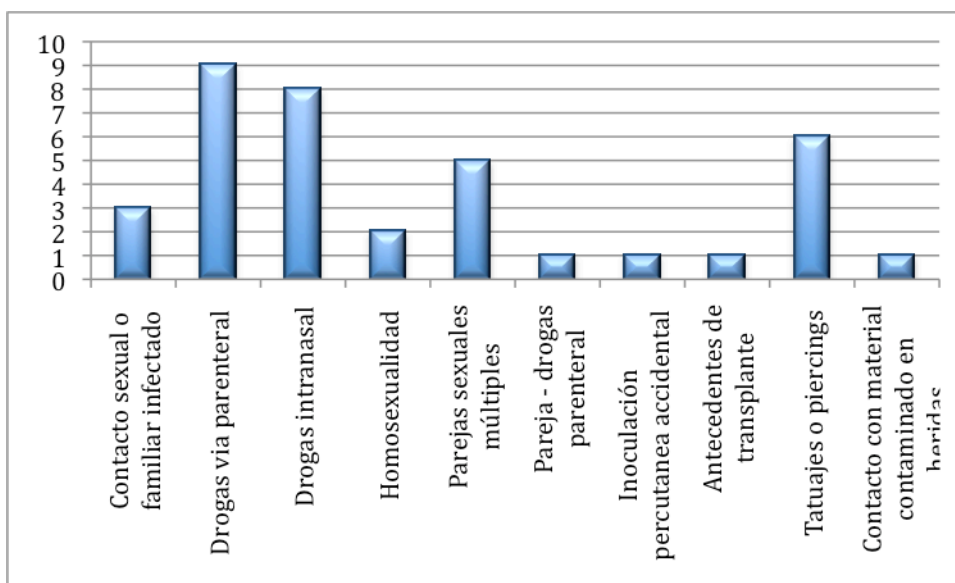


Figura 15: Porcentajes de las diferentes vías de contagio de los 40 casos de HVC durante el año 2012 en la zona de las Islas Baleares.

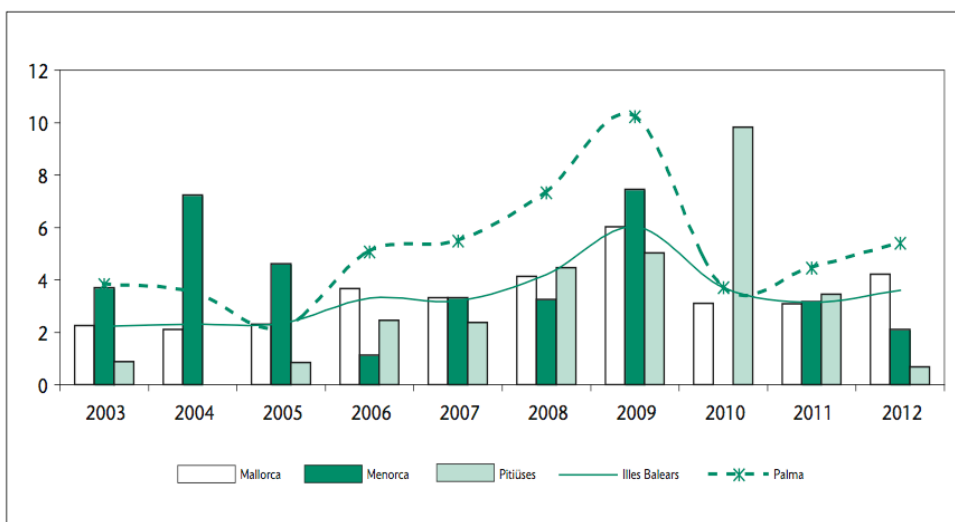


Figura 16: Casos de Hepatitis C en las islas Baleares durante el periodo 2003 – 2012. Tasa por 100.000 (Informe de la red de vigilancia epidemiológica de las Islas Baleares, 2012).

En la Figura 16, podemos ver que durante el periodo 2003 – 2012, la mayor incidencia se produjo en el año 2009 con un total de 66 casos. En el 2010 bajaron las incidencias, a excepción de Ibiza, donde se vio duplicada la incidencia del 2009.

6. Estadísticas sobre literatura científica del VHC

Como puede verse en la figura 17, se han representado en la gráfica las publicaciones que se han realizado sobre diferentes palabras clave y en diferentes periodos de tiempo.

A finales de los años 80 se empezaron a obtener las primeras secuencias del virus de la VHC. En la figura puede observarse claramente como las publicaciones sobre la Hepatitis C han ido aumentando a lo largo de los años de unas 160 publicaciones durante el periodo de 1970 a 1980 a aproximadamente 34.800 durante el periodo del 2000 a 2010, incluso en un periodo corto de 4 años, durante 2010 hasta la actualidad, se han realizado aproximadamente 19.000 publicaciones.

En cuanto a otras palabras clave como el Tratamiento, también puede observarse un aumento considerable de unas pocas publicaciones durante el periodo del 1970 a 1980 a unas 11.700 publicaciones durante los últimos cuatro años.

Las publicaciones sobre la coinfección por VHC y VIH, durante los últimos 4 años (3.442) alcanzan más de la mitad de las publicaciones realizadas durante el periodo del 2000 – 2010 (6.295).

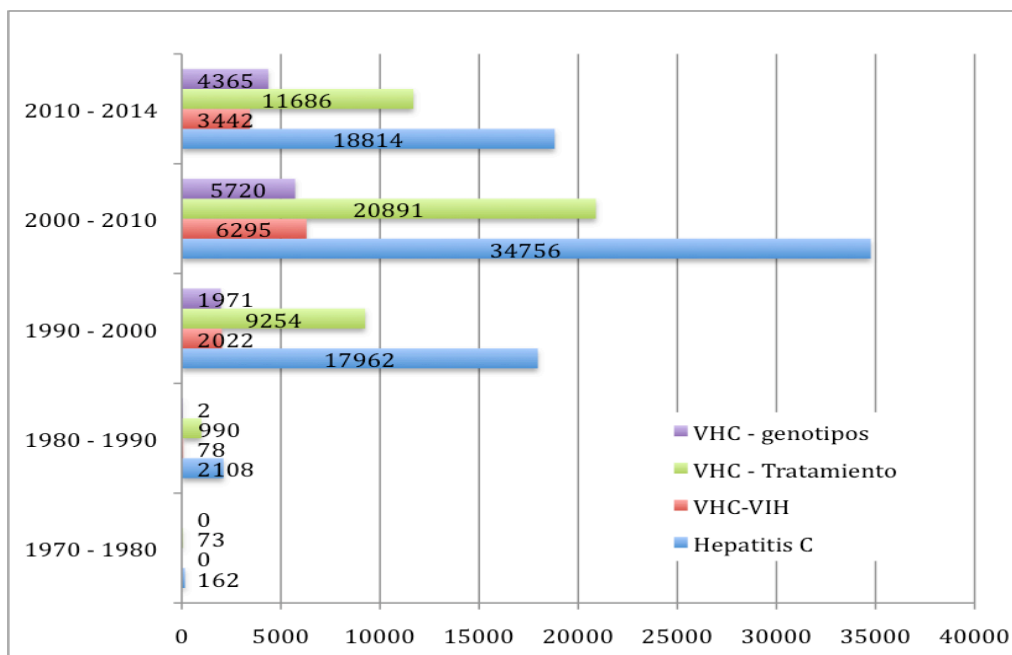


Figura 17: Representación de la literatura científica según los artículos publicados en el National Center for Biotechnology Information (NCBI).

7. Agradecimientos

Quiero agradecer la Dra. Carmen Cifuentes del Hospital de Son Llàtzer los consejos y orientaciones recibidos en la elaboración de este trabajo.

8. Referencias

- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R y Ruggiero G (2001). Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 33: 1358–1364.
- Aguilera A, Alonso R, Córdoba J y Fuertes A (2014). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Seimc* 1–48.
- Alter MJ (2006). Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 44(1 Suppl):S 6–9.
- Ashfaq U, Javed T, Rehman S, Nawaz Z y Riazuddin S (2011). An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology Journal* 8:161.
- Asselah T, Bieche I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D, Vidaud M y Marcellin P (2009). Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut* 58(6): 846–858.
- Bedossa P, Dargere D y Paradis V (2003). Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38(6): 1449–1457.
- Buffet C, Charnaux N, Laurent-Puig P, *et al.* (1994). Enhanced detection of antibodies to hepatitis C virus by use of a third-generation recombinant immunoblot assay. *J Med Virol* 43: 259–261.
- Chamberlain RW, Adams N, Saeed AA, Simmonds P, y Elliott RM (1997). Complete nucleotide sequence of a type 4 hepatitis C virus variant, the predominant genotype in the Middle East. *J Gen Virol* 78: 1341–1347.
- Chen S y Morgan T. (2006). The Natural History of Hepatitis C virus (HCV) infection. *Internal Journal of Medical Sciences*. 3(2) : 47–52.
- Chien DY, Choo QL, Tabrizi A, *et al.* (1992). Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection using an immunodominant chimeric polyprotein to capture circulating antibodies: reevaluation of the role of HCV in liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 790–795.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW y Houghton M (1989). Isolation of cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244(4902): 359–362.
- Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, *et al.* (2002). Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 113(2): 91–98.
- Damen M, Zaaijer HL, Cuypers HTM, *et al.* (1995). Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. *Transfusion* 35: 745–749.
- Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, *et al.* (2007). Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 21(8): 983–991.

- de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, *et al.* (2006). Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature* 444(7121): 836–837.
- El-Serag HB y Rudolph KL (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 132(7): 2557–2576.
- Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, *et al.* (2011). Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 54: 789–800.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, *et al.* (2005). Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 43: 425–433.
- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, *et al.* (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 355(9207): 887–891.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, *et al.* (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975–982.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, *et al.* (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262): 399–401.
- Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M y Buxton J (2010). Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 14(11): e928–e940.
- Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L y Kane M (1999). Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model based regional estimates. *Bull World Health Organ* 77(10): 801–807.
- Khan M, Jahan S, Khaliq S, Ijaz B, Ahmad W, Samreen B y Hassan S (2010). Interaction of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis. *Arch Virol* 155(11): 1735–1753.
- Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, *et al.* (2009). Randomized trial comparing pegylated interferon 2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 49: 22–31.
- Lee CM, Hung CH, Lu SN, *et al.* (2006). Viral etiology of hepatocellular carcinoma and HCV genotypes in Taiwan. *Intervirology* 49: 76–81.

- Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, *et al.* (2003). Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 79(2): 160–162.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, *et al.* (2005). Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 192(11): 1880–1889.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, *et al.* (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123: 1061–1069.
- Mohd K, Groeger J, Falxman A y Wiersma S (2013). Global Epidemiology of Hepatitis C virus infection new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57: 1333–1342.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, *et al.* (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 378(9791): 571–583.
- Pawlotsky JM, Taskiris L, Roudot-thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J y Dhumeaux D (1995). Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 171: 1607–1610.
- Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Giron-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, *et al.* (2005). HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 41(4): 779–789.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V y Lai CL (2003). Viral hepatitis C. *Lancet* 362(9401): 2095–2100.
- Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspe G, *et al.* (2005). Consensus proposals for unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 42(4): 962–973.
- Takada N, Takase S, Takada A y Date T (1993). Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J Hepatol* 17: 277–283.
- Theise ND (2007). Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 20: S3–14.
- Thomas DJ, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, Kidd J, Kidd K, *et al.* (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461: 798–801.

Verbeeck J, Peigue-lafeuille H, Ross RS, *et al.* (2008). HCV genotype 5: epidemiology and spread of an uncommon genotype. *J Clin Virol* 41: 170–171.

Wendt A, Adhoute X, Castellani P, Oules V, Benali S y Bourlière M (2014). Chronic hepatitis C: future treatment. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 6: 1-17.

Wong DA, Tong LK y Lim W (1998). High prevalence of hepatitis C virus genotype 6 among certain risk groups in Hong Kong. *Eur J Epidemiol* 14: 421–426.

Zein NN y Persing DH (1996). Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. *Mayo Clin Proc* 71: 458–462.

Zein NN (2000). Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical Microbiology Reviews* 13: 223–235.

Direcciones de Internet:

Asscat. (2014). Nuevos fármacos y nuevas estrategias para el tratamiento de la hepatitis C. Consultado el 10 de Julio de 2014, <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contra-hepatitis-c/>

Bosch C, Caffaro M, Galmés A, Giménez J, *et al.* (2012). Xarxa de Vigilància epidemiològica de les Illes Balears. Consultado el 10 de Julio de 2014, <http://www.caib.es/sacmicrofront/contenido.do?mkey=M0903171407264971769&lang=ES&cont=11681>

Hussain Z. (2013). Genomic heterogeneity of hepatitis viruses (A-E): Role in clinical implication and treatment. Consultado el 20 de Julio de 2014, <http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-e-role-in-clinical-implications-and-treatment#SEC16>

Razavi H, Estes C, Gower E, Hidman S, *et al.* (2012). World map of HCV prevalence (with genotypes). Consultado el 1 de Agosto de 2014, <http://www.centerforda.com/Maps/World%20P.jpg>

Razavi H, Estes C, Gower E, Hidman S, *et al.* (2012). Asia map of HCV prevalence (with genotypes). Consultado el 1 de Agosto de 2014, <http://www.centerforda.com/Maps/Asia%20P.jpg>

Razavi H, Estes C, Gower E, Hidman S, *et al.* (2012). Americas map of HCV prevalence (with genotypes). Consultado el 1 de Agosto de 2014, <http://www.centerforda.com/Maps/Americas%20P.jpg>

Razavi H, Estes C, Gower E, Hidman S, *et al.* (2012). Europe map of HCV prevalence (with genotypes). Consultado el 1 de Agosto de 2014, <http://www.centerforda.com/Maps/Europe%20P.jpg>

World Health Organization. (2014). Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection. Consultado el 20 de Julio de 2014, <http://www.ip-watch.org/weblog/wp-content/uploads/2014/04/WHO-Hepatitis-CGuidelines-.pdf>