

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

CARACTERIZACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C. CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL ROOSEVELT,
GUATEMALA, FEBRERO 2017.

TESIS DE GRADO

NATALIA PINEDA GRAJEDA
CARNET 11833-10

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2017
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

CARACTERIZACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C. CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL ROOSEVELT,
GUATEMALA, FEBRERO 2017.

TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR
NATALIA PINEDA GRAJEDA

PREVIO A CONFERÍRSELE
EL TÍTULO DE MÉDICA Y CIRUJANA EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADA

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, ABRIL DE 2017
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN
LIC. JOHANNA DEL ROSARIO MELENDEZ MOLLINEDO

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN
MGTR. EDGAR ENRIQUE CHAVEZ BARILLAS
LIC. NANCY VIRGINIA SANDOVAL PAIZ
LIC. SAMUEL ALEJANDRO JOVEL BANEGAS



Universidad
Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Comité de Tesis

VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION

Guatemala, 27 de marzo de 2017

Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado: **Caracterización de factores asociados a la infección por el virus de la hepatitis C** de la estudiante **Natalia Pineda Grajeda** con **carne N° 1183310**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

Dra. Johanna del Rosario Meléndez Mollinedo
Ms. ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE ADULTOS
COLEGIADO 12,043

Dra. Johanna Meléndez
Asesor de Investigación
(Firma y Sello Profesional)



Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado de la estudiante NATALIA PINEDA GRAJEDA, Carnet 11833-10 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09306-2017 de fecha 19 de abril de 2017, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

CARACTERIZACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA, FEBRERO 2017.

Previo a conferírsele el título de MÉDICA Y CIRUJANA en el grado académico de LICENCIADA.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 25 días del mes de abril del año 2017.



LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar

Dedicatoria y Agradecimientos

Dedico este trabajo de investigación a mis padres, Oscar Pineda y Karla de Pineda, ya que con su apoyo y fe en mí fue que pude alcanzar todos mis sueños. A mis abuelos, Edwin, Ivonne, Oscar y Norma por su amor y ejemplo, ya que son ustedes los que me inspiran a seguir adelante y alcanzar todas mis metas. A mis hermanos, Andrés y Oscar por su ejemplo y fortaleza durante todo este proceso. Agradezco también al resto de mi familia por compartir este logro conmigo.

Agradezco a todos mis amigos y compañeros, pero en especial a Alejandra Borja, Jimena Mata, Nazaria Soler, Alejandra Salazar y Eduardo Siliezar por todo su apoyo, paciencia y amor durante todo este tiempo. Agradezco también a Dios por ser esa voz dentro de mí que me guía durante cada etapa de mi vida.

Por último, agradezco al Dr. Carlos Mejía, Dra. Johanna Meléndez, Ing. Miguel Aguilar, Lic. Jorge Matute y a la Lic. Sabrina Navas por su guía, dedicación, paciencia y empeño en este trabajo.

Muchísimas gracias.

RESUMEN

Antecedentes: Actualmente se estima que a nivel mundial cerca de 150 millones de personas están infectadas con virus de la hepatitis C (HCV) y se encuentran en riesgo de padecer cirrosis hepática y/o cáncer hepático. En Guatemala, los programas de prevención se han concentrado en el tamizaje y detección de la enfermedad en donantes de sangre, madres embarazadas, pacientes con alcoholismo crónico, usuarios de drogas, entre otros.

Objetivo: Caracterizar los factores asociados a la infección por el VHC.

Materiales y Métodos: Es un estudio ambispectivo, y analítico realizado en 138 pacientes con diagnóstico de infección por el HCV que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Hospital Roosevelt en el período 2007-2016.

Resultados: 138 pacientes fueron estudiados, 67 hombres y 71 mujeres, con edad promedio de 45 años. Los factores asociados a la infección por el VHC que presentaron mayor porcentaje fueron; el antecedente de múltiples parejas sexuales (OR:1.75), transfusión de algún hemoderivado (OR: 1.81) antecedente de alcoholismo (OR: 0.29) y relaciones sexuales extramaritales sin protección (OR:1.92).

Conclusiones: La hepatitis C en pacientes diagnosticados y en seguimiento en Hospital Roosevelt, corresponden a donantes de sangre referidos, pacientes co-infectados con VIH o de Clínicas privadas u otros centros. Es importante generar programas de detección activa pues con los tratamientos actuales se puede curar a más del 95% de los pacientes y evitar su progresión a cirrosis o cáncer de hígado.

Palabras clave: Virus de la Hepatitis C, factores asociados, Hospital Roosevelt, Guatemala.

Índice

1. Introducción	1
2. Árbol de Problemas	2
3. Planteamiento del Problema	3
4. Justificación	4
5. Marco Teórico	5
1. Generalidades epidemiológicas	5
2. Agente etiológico	5
1. Genoma	6
2. Ciclo de replicación.....	7
5.1.1. Diversidad genética	8
3. Prevalencia del Virus de la Hepatitis C	9
4. Historia Natural y Patogénesis	10
1. Persistencia viral	10
2. Progresión de la enfermedad	10
5. Manifestaciones clínicas.....	12
1. Infección aguda	12
2. Hepatitis C fulminante	12
3. Infección crónica	12
4. Carcinoma Hepatocelular	12
5. Manifestaciones extrahepáticas.....	13
6. Pruebas Diagnósticas.....	13
1. Ensayos serológicos	13
2. Pruebas de biología molecular	14
3. Algoritmo para el diagnóstico de VHC	15
7. Otras pruebas importantes de realizar en los pacientes infectados con el VHC.....	16
1. Transaminasas	16
2. Alfa-feto proteína	16
3. Biopsia hepática	16
4. Fibroscan	16
5. Ultrasonido hepático	16
8. Factores de riesgo para la infección por el Virus de la Hepatitis C en la población adulta.....	16
9. Importancia del tamizaje del Virus de la Hepatitis C en las diferentes poblaciones.....	17
10. Impacto económico de la detección y tratamiento del VHC	18
11. Tratamiento.....	18
1. Interferón- α pegilado	19
2. Terapia de combinación con Rivabirina e Interferón- α	19
3. Eficacia e Indicadores de Respuesta.....	20
4. Antivirales	21
12. Criterios para el inicio de tratamiento en pacientes infectados con el VHC.....	22
7. Objetivos	23
1. General	23
2. Específicos	23
8. Metodología	24
1. Diseño del estudio	24
2. Unidad de análisis	24
3. Población	24
4. Muestra	24
5. Definición y operacionalización de variables	25
9. Instrumentos	35
10. Plan de procesamiento y análisis de datos	35
11. Procedimiento	35
12. Alcances y límites de la investigación	36
1. Alcances	36
2. Límites	36
13. Aspectos éticos de la investigación	37
14. Resultados	38

15. Discusión y Análisis de Resultados	49
Características sociodemográficas	49
16. Conclusiones	55
17. Recomendaciones	56
18. Anexos	57
Anexo 1	57
Anexo 2	61
Anexo 3	65
Anexo 4	67
Anexo 5	70
19. Bibliografía	72

1. Introducción

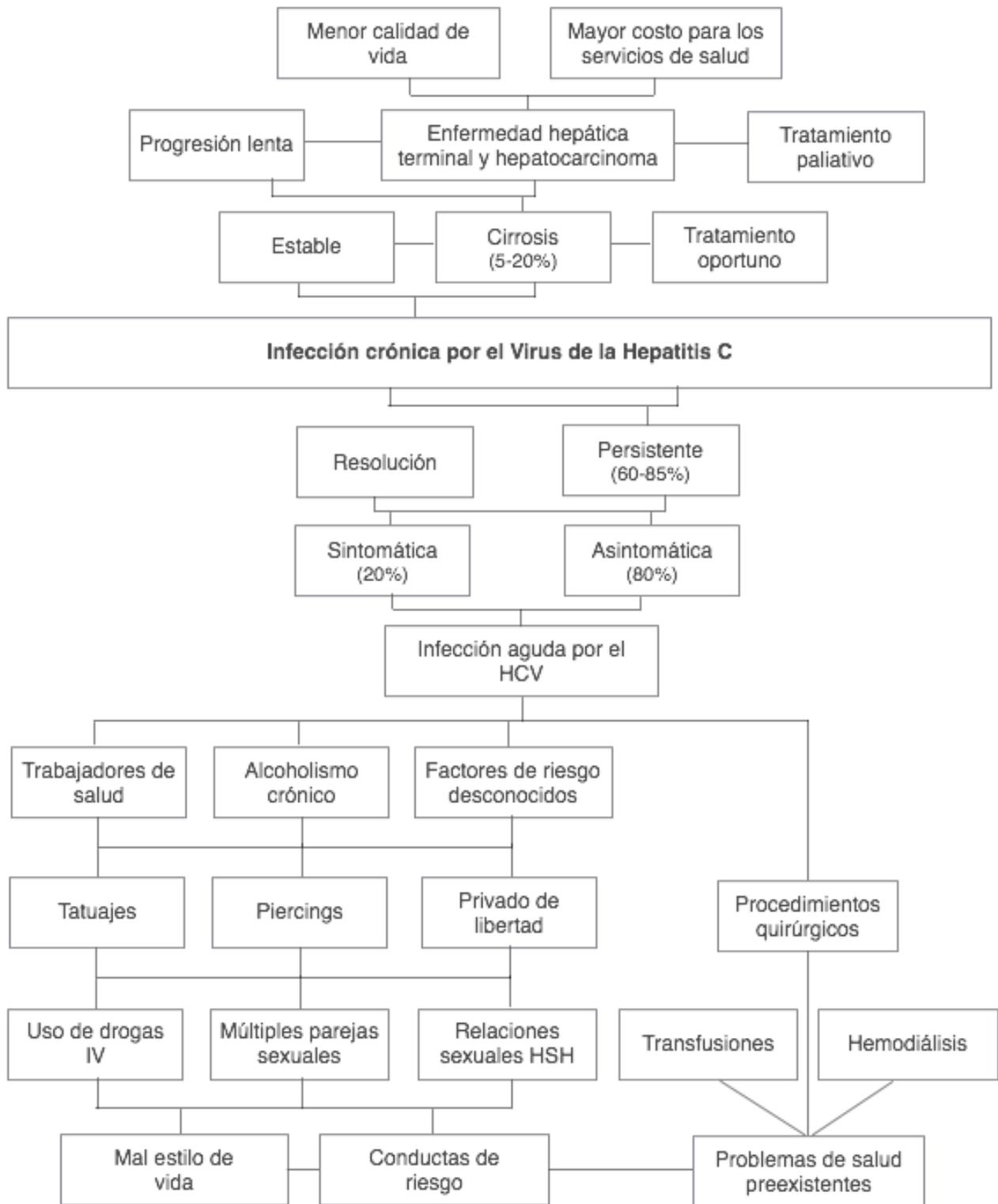
Las enfermedades infecciosas han representado una extraordinaria problemática a nivel mundial por su capacidad de afectar a una gran cantidad de personas en un período de tiempo relativamente corto. Sin embargo las enfermedades infecciosas crónicas representan una problemática aún mayor por su transmisibilidad y larga duración, características que representan un alto costo para los servicios de salud. (1, 2)

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad que tiene una probabilidad significativa de causar complicaciones crónicas en los pacientes infectados, como lo son la enfermedad hepática terminal y el hepatocarcinoma (HCC); representando a nivel mundial, una de las principales causas de hepatopatía crónica en la población general. Dicho aspecto la convierte en una enfermedad muy importante para la salud pública a nivel mundial. (1,2)

Los pacientes infectados con el VHC tiene una mayor probabilidad de desarrollar una cirrosis hepática, enfermedad hepática terminal y HCC, que el resto de la población general. A nivel mundial, se estima que el 57% de los casos de cirrosis hepática y el 78% de los casos primarios de cáncer hepático son producto de una infección crónica por los virus de la hepatitis B y C. A nivel de América Latina y el Caribe, la OMS estima que 7-9 millones de habitantes están infectados con el virus de la hepatitis C. En Guatemala se considera que alrededor de 145,000 personas están infectadas con el VHC y alrededor del 80% de las personas desconocen estarlo (3).

Este estudio se enfoca en la identificación de los principales factores asociados a la infección por el VHC que caracterizan a la población de pacientes que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt por diagnóstico de una infección por el VHC. Esto con el fin de caracterizar a dicha población y brindar información confiable para la mejora de las medidas de prevención de la infección por el VHC.

2. Árbol de Problemas



3. Planteamiento del Problema

El virus de la hepatitis C (VHC) representa un problema de salud a nivel mundial, ya que es una de las principales causas de hepatopatía crónica. Actualmente se estima que infecta de un 3-5% de la población general. Se considera que este número es mucho mayor ya que la fase aguda de dicha infección suele ser asintomática en la mayoría de los casos, complicando el diagnóstico. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 150 millones de personas alrededor del mundo están infectados de manera crónica por dicho virus, y que cerca de 350,000 personas mueren cada año de enfermedades hepáticas relacionadas al mismo.(1)

En ciertos países como Egipto se ha descrito una prevalencia del VHC en un 10-30% de la población general. Otros países como Japón e Italia reportan prevalencias similares. En Estados Unidos se ha descrito que cerca de 4.1 millones de habitantes (1.6% de la población general) ha sido infectados con dicho virus. Para el año 2000, la OMS estimó que cerca de 3-4 millones personas son infectadas cada año por el VHC. (1,2)

A nivel mundial, se estima que el 57% de los casos de cirrosis hepática y el 78% de los casos primarios de cáncer hepático son producto de una infección crónica por los virus de la hepatitis B y C. A nivel de América Latina y el Caribe, la OMS estima que 7-9 millones de habitantes están infectados con el virus de la hepatitis C. Del 50-85% de las personas con una infección aguda por dicho virus desarrollarán una infección crónica, y de estas hasta un 20% progresará a desarrollar cirrosis hepática y posteriormente hasta un 25% desarrollará un carcinoma hepático.(2,3)

El virus se describe principalmente en la población adulta con una mayor incidencia a partir de los 40 años, y es transmitido principalmente por la exposición percutánea a sangre. Sin embargo, los modos de transmisión varían de un lugar a otro; países desarrollados reportan que la mayoría de infecciones por VHC son producto del abuso de drogas intravenosas, mientras que en países sub-desarrollados se sospecha que la principal fuente de infección se debe a través de relaciones sexuales o transfusiones sanguíneas, e incluso a través de otros procedimientos médicos principalmente en instituciones que no cuentan con los recursos necesarios para mantener los estándares que requieren los protocolos internacionales sobre la prevención de enfermedades infecciosas. (2,4)

En Guatemala se desconocen las características principales y los factores de riesgo de las personas infectadas con el VHC. Han sido publicadas investigaciones dirigidas a poblaciones específicas, pero ninguna a sido a gran escala, de manera que permita identificar las características propias de la población guatemalteca infectada con el VHC. (5)

Una vez que la persona es diagnosticada con una infección por el VHC, es necesario determinar si la persona cumple con los criterios para el inicio de tratamiento de la misma, que tiene como objetivo la erradicación de la infección y prevención de complicaciones hepáticas crónicas. En Guatemala, se estima que el tratamiento del VHC tiene un costo de aproximadamente Q.12,000 a Q.14,000 quetzales al mes, y dependiendo de ciertos factores específicos, el tratamiento puede durar de 48 hasta 72 semanas, haciendo que el costo total del tratamiento sea de Q.156,000 – 234,000 aproximadamente. (5,6)

4. Justificación

Actualmente se estima que a nivel mundial cerca de 150 millones de personas están infectadas con VHC y se encuentran en riesgo de padecer cirrosis hepática y/o cáncer hepático y que de estas, aproximadamente 350,000 mueren cada año por las mismas.(1)

La infección aguda por el VHC suele ser asintomática, lo que complica grandemente su diagnóstico, ya que las personas son diagnosticadas al momento en que presentan consecuencias tardías de dicho virus, como lo son la cirrosis hepática, la enfermedad hepática terminal y el cáncer hepático. A la vez, las personas que sufren las complicaciones más avanzadas no tienen una buena respuesta al tratamiento e incluso pueden llegar a no ser candidatos para el mismo. (5,6)

En Guatemala, los programas de prevención se han concentrado en el tamizaje y detección de la enfermedad en donantes de sangre. Sin embargo no se conoce a ciencia cierta, cuáles son los factores de riesgo que caracterizan a la población guatemalteca como tal, de tal manera que el tamizaje y la detección de la enfermedad pueda extenderse a todas aquellas personas que tienen un mayor riesgo de contraer el VHC, permitiendo que ya no sólo se produzcan hallazgos diagnósticos incidentales.(5)

Otro aspecto que complica y destaca la importancia del diagnóstico temprano de la infección por el VHC, es que el éxito del tratamiento depende del genotipo del virus y de qué tan afectado se encuentre el parénquima hepático al momento del diagnóstico, ya que algunas de las complicaciones pueden llegar a ser tan graves, que el tratamiento no podrá revertirlas.(2)

Se estima que en el país 145 mil habitantes están infectados con el VHC y que del 70-80% de las personas desconocen que están infectadas (1,3). Ocasionando que solamente lleguen a diagnosticarse aquellos casos críticos a los que solamente puede ofrecérseles un cuidado paliativo que tiene un alto impacto tanto a nivel social como económico para las personas infectadas y para los servicios públicos de salud. En Estados Unidos, un estudio estimó que para el año 2006 los pacientes con infección crónica por el VHC representaban un costo anual de \$.20,961 y que dicho costo sólo iría en aumento debido al envejecimiento continuo de las cohorte que vive con la enfermedad.(5,6)

Es en base a la problemática descrita anteriormente que ésta investigación tiene como objetivo brindar información sobre los principales factores asociados al VHC que presentan los pacientes que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Así como también describir las características demográficas de los mismos y la identificación de pacientes que cumplen con los criterios para el inicio de tratamiento con el fin de poder conocer mejor las características epidemiológicas del VHC en estos pacientes y de evitar la progresión de la enfermedad en los mismos.

5. Marco Teórico

1. Generalidades epidemiológicas

La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 180 millones de personas alrededor del mundo están infectados de manera crónica con el virus de la hepatitis C (VHC). En Estados Unidos se estima una prevalencia del 1.6% en la población general. Canadá, Australia y Europa reportan prevalencias muy similares de un 1%, en contraste con Egipto, el cual reporta una incidencia del 11-14% en la población general. (7-10)

En Latinoamérica, para la década de los 90, se reportaban prevalencias que oscilaban desde el 0% hasta un 2.63% de la población general, dependiendo del país que se investigara. Estudios realizados en México reportan una prevalencia menor al 2% en la población general. En Venezuela, algunos estudios reportan una prevalencia entre el 1.0 y 1.5% de la población general. En Chile la prevalencia es similar, reportada en un 1.15% de la población general. En Argentina, el VHC tiene una prevalencia del 1.95% en la población general y en Brasil esta oscila entre el 1% y 2% de la población general. (4, 11-19)

Al igual que en otros países Latinoamericanos, Guatemala no cuenta con estudios que reporten la prevalencia del VHC en la población general. Sin embargo, existen múltiples estudios que reportan la prevalencia del mismo en poblaciones y áreas específicas. En un estudio realizado por Mejía y cols. En el Hospital Roosevelt, se encontró que de una muestra de 100 pacientes que dividieron en dos grupos: 50 pacientes con diagnóstico de alcoholismo crónico sin evidencia de cirrosis y 50 pacientes con diagnóstico de cirrosis, 6% de los pacientes alcohólicos y 12% de los pacientes cirróticos obtuvieron pruebas anti-VHC positivas; concluyendo que existe una relación significativa entre la Hepatitis C y el daño hepático crónico. (20)

Yllescas A. reporta una prevalencia del VHC del 0.67% en un estudio de 594 pacientes, de los cuales 300 pertenecían a la Unidad de Donadores de Sangre y 294 a las áreas de consulta externa y encamamiento de las unidades de Hematología y Gastroenterología del Hospital Roosevelt. Otro estudio realizado por López C. en una muestra de 500 donadores de sangre del Hospital Bella Aurora reporta una prevalencia similar del 0.6%. (16, 21)

2. Agente etiológico

Estudios de tipo clínico, epidemiológico y aquellos realizados en chimpancés evidenciaron que existían otros virus asociados a hepatitis que no eran los virus de la hepatitis A y B ya conocidos, por lo que se les denominaba virus de la hepatitis no A, no B (NANB). En los años ochentas, se identificó un antígeno viral asociado con la hepatitis NANB, por lo que se denominó virus de la hepatitis C (VHC). (65,67,68)

El VHC es un virus ARN de tira positiva de la familia Flaviviridae y género *Hepacivirus*. Este virus puede subclasificarse en 6 genotipos diferentes y más de 100 subtipos. La frecuencia de los distintos genotipos varía de un país a otro y su diferenciación es importante, ya que la diversidad genética del virus está relacionada con las diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral. (5,65)

El VHC tiene un alto índice de mutación, por lo que el virus experimenta una diversidad genómica dentro de los ya distintos genotipos. Estas variantes propias de cada individuo infectado se conocen como cuasiespecies. La diversidad existente entre los genotipos y las cuasiespecies le permite al virus interferir con una inmunidad humoral efectiva. Los anticuerpos neutralizantes del VHC tienden a tener una vida corta y la infección no induce una inmunidad contra la reinfección. (2,65,66)

1. Genoma

Está constituido por ARN de tira positiva de una sola hebra que mide aproximadamente 9.6kb y que contiene un marco de lectura abierto (ORF) que codifica a una poliproteína viral que da lugar, luego de su traducción, a 10 proteínas virales. (66)

El extremo 5' del genoma consiste en una región no traducida adyacente a los genes de 4 proteínas estructurales; core, dos glicoproteínas de envoltura denominadas E1 y E2, y una proteína de membrana denominada p7. Dicha región se mantiene altamente conservada dentro de los distintos genotipos virales, pero las proteínas de la envoltura están codificadas por una región hipervariable que varía de muestra a muestra y le puede permitir al virus evadir la respuesta inmune del huésped. (66)

El extremo 3' del genoma incluye una región no traducida y contiene los genes de 6 proteínas no estructurales denominadas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La cisteína proteasa NS2 escinde a NS3 de NS2 y la serina proteasa NS3-4A escinde al resto de proteínas de la poliproteína. (66)

1.1. Proteínas estructurales

La proteína core está asociada con funciones como la alteración en la regulación del ciclo celular y la transcripción de proto-oncogenes celulares, supresión e inducción de la apoptosis, interfiere con la respuesta inmune anti-VHC mediante la inhibición de las células NK, la inhibición de la proliferación de las células T e interactuando con receptores que pertenecen a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Esta proteína es inmunogénica, por lo que ambas; la proteína core y su anticuerpo pueden estar presentes en el suero de los pacientes infectados. (69-79)

Las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 se asocian entre sí como un complejo heterodimérico no covalente y suelen encontrarse en el compartimiento del retículo endoplásmico. Esto sugiere que las partículas del VHC se ensamblan y salen de la célula invadiendo a vesículas intracitoplasmáticas, para seguir posteriormente con la vía secretora para su liberación. (2)

Cerca del amino terminal de la proteína E2 se localiza una región hipervariable denominada HVR-1. Esta región es el segmento con la mayor variación genética de las proteínas de envoltura. Las personas infectadas suelen formar anticuerpos que reaccionan con los péptidos que representan la secuencia de la HVR-1 del virus con el que están infectados. La aparición de estos anticuerpos

es importante, ya que altera las cuasiespecies; seleccionando variantes con secuencias en la HVR-1 que son menos reactivas. Actualmente se sugiere que la región HVR-1 es un sitio de mutaciones que provoca el escape inmune durante las infecciones agudas y crónicas.(80-83)

1.2. Proteínas NS2 y p7

Estas dos proteínas tienen un papel muy importante en el ensamblaje de la partícula viral y en el egreso del virus de la célula, pero no juegan un papel importante para la replicación del ARN viral. (2)

La proteína p7 se genera a partir de la escisión cercana al carboxilo terminal de la proteína E2 y es capaz de formar un canal iónico asociado a voltaje, sugiriendo que puede ser una viroporina. La importancia de esta proteína radica en su papel para la producción de viriones infecciosos. (2)

La proteína NS2 es una proteína asociada a membrana con función de proteasa con dos sitios activos que median la escisión en la unión NS2/NS3. Las estructuras del dominio transmembrana y de proteasa de esta proteína son esenciales para la producción de viriones infectantes, ya que se cree que esta interactúa de manera indirecta con las proteínas p7 y NS3. (2)

1.3. Proteínas no estructurales involucradas en la replicación del ARN viral

Las proteínas que se encuentran dentro de la poliproteína desde la NS3 a NS5B son requeridas para la replicación viral. La función como proteasa de la proteína NS3 es dependiente de zinc y es responsable de la escisión de varias proteínas a partir de la poliproteína original. Se ha demostrado que esta proteína es capaz de interferir con las señales mediadas por interferón, proveyéndole al virus un mecanismo que puede ser capaz de evadir la respuesta inmune innata. (2)

La proteína NS4A actúa como un cofactor de la proteasa NS3. La proteína NS4B es hidrofóbica y está asociada a membrana y se cree que está involucrada en la mediación de modificaciones de la membrana del retículo endoplásmico. (2)

Aunque la función de la proteína NS5A no se conoce totalmente, se cree que es capaz de estimular la secreción de IL-8, la cual antagoniza la expresión de los genes estimulados por interferón. La proteína NS5B es una proteína asociada a membrana y se cree es el núcleo del complejo de la replicasa. Ha sido objetivo para el desarrollo de drogas antivirales actualmente en desarrollo. (2)

2. Ciclo de replicación

En base a ciertos estudios se piensa que el ciclo de replicación inicia con el ingreso del virus a la célula por medio de la interacción con receptores de superficie como CD81, receptor de LDL, DC-SIGN, L-SIGN, SR-B1 y claudina-1. (2)

Luego de su unión, penetración y captación hacia el interior de un endosoma celular, cambios locales en el pH pueden alterar la conformación de las proteínas de la envoltura, resultando en la fusión con la membrana endosomal. El ARN viral es liberado hacia el citoplasma, donde interactúa con el ARNm dirigiendo la traducción de la poliproteína viral. En el proceso de traducción la poliproteína sufre una serie de escisiones proteolíticas que permite se formen las demás proteínas necesarias para la replicación y supervivencia del virus. (2)

La proteína core permanece dentro del citoplasma, mientras que las proteínas E1 y E2 son secretadas hacia el lumen del retículo endoplásmico, donde permanecen adheridas a la membrana mientras están siendo glicosiladas. Un complejo de replicasa, constituido por NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B dirige la síntesis de la copia negativa del genoma. Esta copia sirve como una plantilla para la síntesis de múltiples copias del genoma ARN de carga positiva. El ARN genómico es empaquetado dentro de nuevas partículas virales, las cuales llegan al retículo endoplásmico y son liberadas por la vía secretora vesicular. (2)

Aunque el hígado parece ser el principal lugar de replicación del VHC, no existe información que apoye esta suposición. Tanto los antígenos específicos del virus, como el ARN viral han sido identificados en los hepatocitos. Sin embargo, información reciente sugiere que el virus también es capaz de replicarse dentro de células mononucleares periféricas de origen linfocítico e incluso de la médula ósea. (2)

Se cree que la vida media del virus es de aproximadamente 2.5 horas y que se producen alrededor de 1.0×10^{12} viriones diarios en personas con infección crónica. Este índice se compara o excede aquel que se calcula para el virus del VIH. (2)

5.1.1.Diversidad genética

5.1.1.1.Cuasiespecies

El alto índice de replicación viral, la falta de corrección por la NS5B ARN polimerasa y la tolerancia de muchas regiones genómicas para distintas combinaciones de nucleótidos resulta en una rápida acumulación de mutaciones virales. En un mismo individuo es posible recuperar múltiples variantes del virus del plasma y el hígado en un determinado momento. Es por esto que en un determinado individuo el virus existe como una cuasiespecie, con secuencias genéticas íntimamente relacionadas pero distintas. (2)

Durante el proceso de replicación viral las mutaciones se llevan a cabo al azar a lo largo del genoma, mientras que la fijación de una sustitución dentro de una población de cuasiespecies depende de la manera en que la sustitución influye el bienestar viral; capacidad de replicación viral, formación de estructuras ARN/proteína funcionales y la interacción huésped-virus. (2)

La respuesta inmunológica del huésped influye en el proceso de selección, ya que el ARN viral que sufre mutaciones espontáneas en la región HVR-1 puede favorecer la supervivencia viral reduciendo la unión de anticuerpos neutralizantes preexistentes a la envoltura viral. También existe evidencia que

sugiere que la respuesta inmune celular es capaz de dirigir la selección de variantes específicas dentro de la población de cuasiespecies. (2)

La variación dentro de las cuasiespecies puede describirse en términos del número de diferencias de nucleótidos entre las variantes de una misma muestra de sangre (diversidad genética) o en términos del número de las distintas variantes (complejidad genética). (2)

Se piensa que la complejidad genética está relacionada con la extensión de la enfermedad y la duración de la infección. Esto es consistente con la hipótesis que plantea que la respuesta inmunológica afecta tanto a la extensión de la progresión de la enfermedad y a la generación de secuencias de diversidad. (2)

5.1.1.2.Genotipos del VHC

Además de la heterogeneidad que existe dentro de las secuencias del VHC de un mismo individuo infectado (variación de las cuasiespecies), también se reconoce cierta heterogeneidad y divergencia dentro de las secuencias recuperadas de distintos individuos (genotipo). La evaluación filogenética de las secuencias del VHC de muestras recuperadas de distintas regiones geográficas ha identificado seis genotipos principales. (2)

Dentro de los distintos genotipos, las investigaciones no han podido identificar una diferencia en la transmisibilidad, nivel de replicación o índice de progresión de la enfermedad hepática. Sin embargo, se conoce que no todos los genotipos responden de la misma manera al tratamiento con interferón, por lo que la identificación del mismo representa una importancia no sólo epidemiológica, sino también clínica. (2)

Cada genotipo de manera individual puede subdividirse en subtipos. En Estados Unidos del 60-70% de las muestras se clasifican en genotipos 1a o 1b. África y el Medio Oriente, en cambio, tienen una mayor prevalencia del genotipo 4. Los genotipos 5 y 6 han sido reportados en Sudáfrica y el Sureste de Asia. (2)

3. Prevalencia del Virus de la Hepatitis C

En la población latinoamericana en general la prevalencia de la infección por el VHC está entre el 0-1.4%. La prevalencia de dicha infección varía de acuerdo a cada población en específico, por ejemplo; en un estudio publicado por de la Hoz, F. se encontró que la prevalencia de dicha infección en donadores de sangre fue mayor en México que en cualquier otro país latinoamericano, con una prevalencia del 51,4%, seguido de Brasil con una prevalencia del 2,2% y Cuba con una prevalencia del 1,4%. (4)

Este mismo estudio reporta una prevalencia de infección promedio del 36% en las personas con antecedente de haberse sometido a hemodiálisis. Países como Argentina, México y Chile reportaban prevalencias por debajo de dicho valor en esta población, mientras que países como Brasil, Colombia, Uruguay y Cuba reportaban prevalencias por encima del 36% en dicha población. (4)

La prevalencia de la infección por el VHC reportada por el estudio de de la Hoz, F. en pacientes con afecciones hepáticas varía del 2-35%, con un promedio del 25% en la población latinoamericana. (4)

En general, el estudio por de la Hoz, F. reporta que la prevalencia mediana de la infección por el VHC es de un 21% para las personas sometidas a procedimientos de diálisis, 48% en personas hemofílicas multitransfundidas, 2% en los trabajadores de salud y de un 1-4% en los trabajadores sexuales.(4)

4. Historia Natural y Patogénesis

1. Persistencia viral

El VHC puede detectarse en plasma dentro de los primeros días luego de la exposición; de 1-4 semanas antes que las enzimas hepáticas comiencen a elevarse. (84) La viremia llega a un pico alrededor de la 8va - 12va semana luego de la infección; posteriormente ésta disminuye y persiste. (85)

En algunos casos el ARN viral se torna indetectable durante los primeros meses luego de la infección y permanece indetectable de manera indefinida, indicando que ha habido una eliminación del virus. En otros casos la viremia se detecta de manera inconsistente en un momento temprano y un patrón estable de recuperación o de persistencia viral no es evidente por más de 6 meses. (86-91) Algunos casos en los que se presenta una viremia intermitente puede estar reflejando una reinfección, cosa que generalmente se observa en los individuos que utilizan drogas intravenosas de manera activa. (88)

En algunos casos puede presentarse un rebote de la viremia y esta suele representar un escape de una respuesta inmunitaria exitosa en fases iniciales. (87,88,92,93) El VHC suele persistir en las personas de origen Afroamericano que en aquellos de raza blanca o coinfectados por VIH. Las personas tienen más probabilidad de eliminar la infección si desarrollan síntomas clínicos, ya que esto se relaciona a una respuesta inmune vigorosa. (88)

2. Progresión de la enfermedad

La principal consecuencia patológica de una infección persistente por el VHC es el desarrollo de fibrosis hepática. Dicha fibrosis puede progresar a una cirrosis hepática que amenace la vida del paciente y aumente su riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. (94-96)

Las complicaciones a largo plazo suelen desarrollarse hasta 20 años después del inicio de la infección. Luego de la exposición al VHC del 60-85% de las personas desarrollará una infección persistente a los 6 meses de la infección aguda. De estos pacientes, aproximadamente el 5-20% desarrollará una cirrosis hepática en un plazo de aproximadamente 20 años; el resto de los pacientes permanecen infectados de una manera estable. Aproximadamente el 25% de los pacientes que hayan desarrollado una cirrosis hepática presentaran una enfermedad hepática terminal o carcinoma hepatocelular. (97,98)

La ingesta de alcohol es un factor ambiental determinante para el desarrollo de la cirrosis hepática, ya que aunque se conoce que tanto el VHC como el alcohol por sí mismo son capaces de causar una cirrosis, cuando existe una exposición combinada, estos tienen un efecto sinérgico ya que ambos son capaces de producir una esteatosis microvesicular. . (99-101)

La progresión de la enfermedad también ha sido asociada a coinfecciones con el virus de la hepatitis B (HBV), VIH, esquistosomiasis e inmunosupresión asociada a agammaglobulinemia. La progresión también se ve aumentada en pacientes de edad avanzada y en aquellos que han sido infectados a través de transfusiones sanguíneas. (99,102,103)

2.1. Fibrosis hepática

La fibrosis hepática es el resultado del depósito y eliminación de colágeno y otras proteínas de la matriz del espacio subendotelial entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal. La fibrosis hepática causada por una hepatitis viral inicia en la zona periportal y se va extendiendo gradualmente en forma de septos que pueden expandirse y formar puentes entre los tractos portales. Conforme la matriz se va expandiendo y cambia su composición, la fisiología y la arquitectura hepática normal pueden verse alteradas. (104,105)

En la actualidad se desconoce porque solo algunos cuantos pacientes inmunocompetentes que padecen de una infección crónica por el VHC desarrollan cirrosis. Durante una infección aguda, el virus se replica a un alto nivel durante varias semanas con muy poca o nula evidencia de daño a nivel hepático. En algunos estudios la cirrosis se ha relacionado con una infección por el genotipo 1b, existencia de cuasiespecies complejas y niveles más altos de viremia. Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser confirmados del todo. (106-108)

6.4.2.2 Carcinoma hepatocelular

El riesgo de padecer carcinoma hepatocelular está aumentado en personas infectadas por el VHC, en especial aquellas que han desarrollado una cirrosis hepática. Recientemente se ha reportado un aumento en la incidencia del carcinoma hepatocelular en los países occidentales que ha sido precedido por un aumento en la prevalencia de infección por el VHC. (109,110)

Un estudio en Japón reportó un aumento de 3 veces la incidencia del carcinoma hepatocelular asociados con el VHC en comparación con aquellos asociados al HBV. Estudios recientes realizados en los Estados Unidos indican que aproximadamente un cuarto de las personas infectadas con carcinoma hepatocelular están infectados con el VHC. (111,112)

Al igual que la cirrosis hepática, existen ciertos cofactores que han sido asociados al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Las personas coinfectadas con el HBV parecen presentar un mayor riesgo para el desarrollo de dicho carcinoma. Infección con el genotipo viral 1b, consumo de alcohol y tabaco,

género masculino y edad avanzada también han sido asociados al carcinoma hepatocelular. (113,114)

5. Manifestaciones clínicas

1. Infección aguda

La infección aguda por el VHC ocurre luego de un período de incubación que varía de 15-160 días. Los síntomas prodrómicos son variables y sistémicos. Los síntomas constitucionales como malestar general, náusea, hepatalgia, orina oscura pueden preceder a la ictericia por 1-2 semanas. El ARN viral puede ser detectado en sangre a días de la exposición. A esto le sigue la elevación sérica de ALAT y ASAT y en algunos casos de la bilirrubina. (87,88,115)

2. Hepatitis C fulminante

La infección por el VHC ha sido asociada con el 40-60% de las hepatitis fulminantes no A y no B en Japón, pero es una causa muy infrecuente de hepatitis fulminante en los países occidentales. (116-118)

3. Infección crónica

Del 60-85% de las personas infectadas con el VHC desarrollan una infección persistente que se acompaña de viremia a largo plazo. El VHC es la principal causa de origen infeccioso de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos. Una vez se establece la infección crónica por el VHC la infección persiste durante décadas. Los niveles séricos de ALT fluctúan independientemente de los síntomas, mientras que el ARN viral permanece relativamente constante. (92,94,119) Del 10-20% de los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis sufrirán una descompensación clínica en los próximos 5 años que se evidencia por la presencia de varices esofágicas, ascitis, coagulopatía, encefalopatía o carcinoma hepatocelular. (120-122)

La infección crónica por el VHC está asociada a desórdenes metabólicos como resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática. La prevalencia de la esteatosis hepática está aumentada en los pacientes infectados con el genotipo viral 3.(123)

La histología hepática sigue siendo el principal indicador del estadio de la enfermedad. Esta puede ser especialmente útil cuando se desconoce la duración de la infección. También es importante en pacientes que cumplen con contraindicaciones relativas para el inicio de tratamiento o quienes sufren reacciones adversas severas ante el mismo. (2)

4. Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular primario es comúnmente una complicación tardía de la hepatitis C crónica que se presenta en pacientes con cirrosis. Los hallazgos clínicos incluyen un empeoramiento súbito de síntomas previos y signos de cirrosis (fatiga,

ascitis e ictericia), que se asocian a dolor en el cuadrante superior derecho. Los niveles de alfa-fetoproteína sérica suelen estar elevados. La ultrasonografía y la tomografía suelen revelar masas intrahepáticas; sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza por medio de una biopsia hepática. (2,124)

5. Manifestaciones extrahepáticas

La infección por el VHC está fuertemente asociada a la crioglobulinemia esencial mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa y a la porfiria cutánea tarda. Hasta la mitad de los pacientes infectados con el VHC presentan crioglobulinas circulantes y solo un pequeño porcentaje desarrolla el síndrome vascular de la crioglobulinemia esencial. La glomerulonefritis membranoproliferativa puede ocurrir en asociación a la crioglobulinemia. Existe cierta evidencia que el tratamiento de la infección por el VHC estabiliza la progresión de la enfermedad renal. (125-127)

En menor grado, la infección por el VHC ha sido asociada al síndrome de Sjögren, liquen plano y fibrosis pulmonar idiopática. En el caso de las mujeres se ha asociado a la presencia de anticuerpos tiroideos, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo. (128)

6. Pruebas Diagnósticas

Para el diagnóstico y manejo de la infección por el VHC se utilizan dos tipos de ensayos. Los ensayos serológicos son aquellos que detectan anticuerpos específicos contra el VHC (anti-VHC) y los ensayos moleculares son aquellos que detectan componentes propios del virus, como el ácido nucleico viral. (36)

1. Ensayos serológicos

1.1. Elisa

La prueba de ELISA consiste en la detección de los anti-VHC. Esta prueba no tienen ningún valor al momento de valorar la severidad de la enfermedad ni el pronóstico de la misma. (36)

Las pruebas ELISA de primera generación detectan anticuerpos contra el antígeno no estructural NS4, sin embargo la seroconversión contra dicho antígeno se presenta en un 80-95% de los casos con hepatitis aguda por el VHC y una prueba positiva puede aparecer desde 3 meses hasta 1 año luego de la infección aguda y cuenta con una sensibilidad del 70-80% (36,37,38)

Las pruebas ELISA de segunda generación reaccionan en respuesta a la presencia de anticuerpos dirigidos contra la proteína c22-3, que forma parte del core recombinante del virus, el compuesto c33c proveniente de una región de NS3 y el compuesto c100-3 proveniente de una región de NS4. Esta prueba podía brindar resultados positivos desde las primeras 4 semanas de la infección por el VHC y ha demostrado una sensibilidad del 92-95% (36,37,38)

Las pruebas ELISA de tercera generación reaccionan contra los mismos anticuerpos que las pruebas de segunda generación, pero además incluyen anticuerpos contra el antígeno de la región NS5. Esta prueba redujo el tiempo de seroconversión por 2-3 semanas y ha demostrado una sensibilidad del 97% (38)

Las pruebas de ELISA pueden dar como resultado falsos negativos en las personas con inmunosupresión severa como los son los pacientes infectados con el VIH, receptores de trasplante de órganos, hipo o agammaglobulinemia o pacientes sometidos a hemodiálisis. (39,40,41)

1.2. Electroquimioluminiscencia

Esta prueba es una alternativa a las pruebas de ELISA mencionadas anteriormente. También se basa en la detección de Anti-VHC por medio de la emisión de descargas eléctricas. Estas pruebas tienen un 98% de especificidad y una sensibilidad similar a las pruebas de ELISA. (42)

1.3. OraQuick

La prueba rápida de OraQuick es una prueba de inmunoensayo que detecta anticuerpos contra proteínas del core recombinante del VHC y de las proteínas no estructurales NS3 y NS4 con péptidos sintéticos del VHC. (43)

En un estudio realizado por Young J.C. et.al. en el cual se evaluó la sensibilidad y especificidad de dicha prueba con fluidos orales y suero de 137 pacientes diagnosticados con Hepatitis C y 300 donadores de sangre saludables además de la evaluación de 200 sueros almacenados de pacientes infectados con el HVC y 200 sueros de sujetos sanos. Este estudio reportó una sensibilidad y especificidad clínicas del 97.8% y del 100% respectivamente en las muestras de fluidos orales. La sensibilidad clínica de las muestras serológicas fue del 100%, evidenciando resultados comparables con otras pruebas de laboratorio aprobadas para el diagnóstico de la hepatitis C. (43)

En otro estudio publicado por O'Connell R.J. et.al. en el cual se evaluó el desempeño de 5 pruebas rápidas aprobadas para el diagnóstico del VHC, se reportó una sensibilidad del 98-99% al analizar los sueros de pacientes positivos para el VHC y una especificidad similar. Al utilizar paneles de seroconversión, solamente la prueba de OraQuick demostró una detección equivalente o más temprana comparada con el Gold estándar para el diagnóstico del VHC. (44)

2. Pruebas de biología molecular

2.1. Carga Viral

Las pruebas de biología molecular permiten detectar la presencia del virus como tal en el suero o plasma de la persona infectada y son herramientas muy importantes para la evaluación y manejo de las personas infectadas con el VHC. (45)

Estas pruebas pueden ser de tipo cualitativo cuando permiten la detección del virus o de tipo cuantitativo cuando permiten una cuantificación viral. Anteriormente las pruebas cualitativas eran más sensibles que las cuantitativas, sin embargo, actualmente las pruebas como la PCR en tiempo real, son sensibilidades de 10-50UI/ml, han llevado a que las pruebas cualitativas ya no sean necesarias. (46,47)

2.2. Genotipo viral

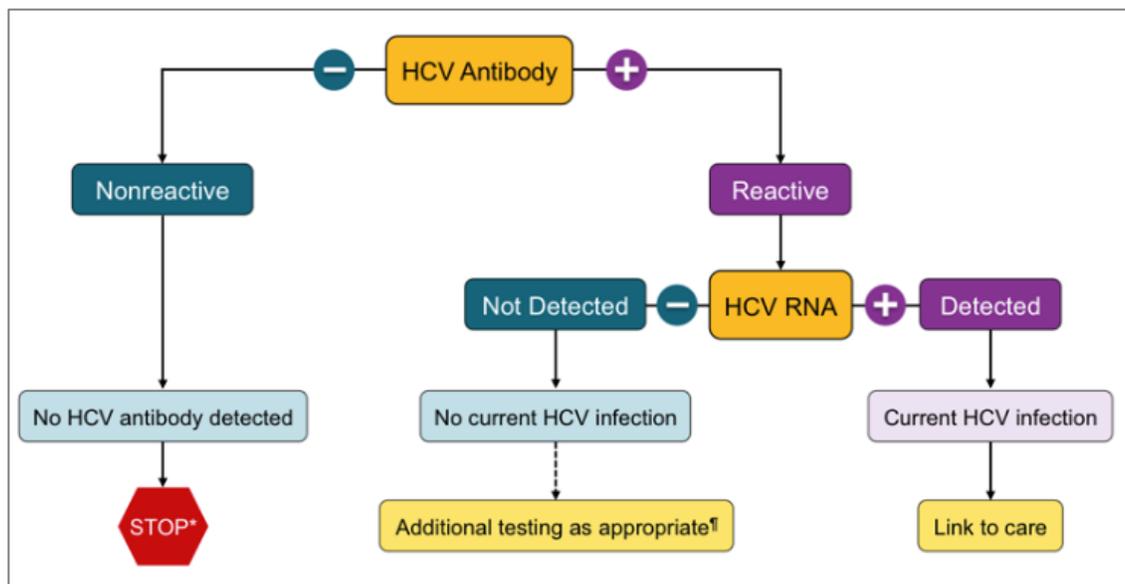
Las pruebas de biología molecular permiten, además de detectar y cuantificar el virus, la caracterización de su genoma. (48) La determinación del genotipo se utiliza para determinar cuál es el tipo del VHC que está infectando a una persona en específico, y poder así determinar el tipo de tratamiento antirretroviral con el que se tratará a cada sujeto en específico y la duración del mismo. (49,50)

Se han descrito 6 genotipos distintos del VHC (genotipos 1-6) basados en la divergencia de la secuencia genética de los mismos. (51) En Latinoamérica el Genotipo 1 es el de mayor prevalencia, tal como lo han reportado estudios en México con una prevalencia del (73%), en Brasil con un (93.8%), a excepción de la zona sur del Brasil, en la cual el genotipo 3 es el más prevalente con un valor del 44%. (19,52-55)

3. Algoritmo para el diagnóstico de VHC

Imagen No.1

Secuencia recomendada de pruebas para la identificación de infección actual por el VHC.



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for VHC infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:362-5.

7. Otras pruebas importantes de realizar en los pacientes infectados con el VHC

1. Transaminasas

La elevación de la alanina amino transferasa (ALAT) es útil cuando se sospecha de un episodio de hepatitis aguda, con una elevación por encima de 10 veces el límite superior normal. (6)

2. Alfa-feto proteína

La alfa-feto proteína es una glicoproteína producida por el saco vitelino y el hígado fetal.(56) Cobra importancia en el paciente con enfermedad hepática crónica, ya que es un marcador tumoral del carcinoma hepatocelular. (57,58)

3. Biopsia hepática

La biopsia hepática es importante para la valorización de la severidad de la enfermedad hepática y se recomienda su realización previo al inicio de tratamiento. La identificación de sujetos con fibrosis es importante, ya que la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los mismo está relacionado con el nivel de fibrosis hepática que presenten.(6)

4. Fibroscan

Esta es una prueba no invasiva que valora la rigidez hepática por medio de ultrasonidos. Se utiliza para evaluar el grado de fibrosis hepática en los sujetos con enfermedades hepáticas terminales, monitoreo de la progresión o regresión de la enfermedad hepática y como una guía para el pronóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad. (59)

5. Ultrasonido hepático

El ultrasonido hepático es un método no invasivo, con una sensibilidad y especificidad alta que permite hacer una evaluación inicial del estado del parénquima hepático en los sujetos con enfermedades hepáticas. Es de bajo costo y accesible, por lo que se utiliza ampliamente para la evaluación de la fibrosis hepática. (60)

8. Factores de riesgo para la infección por el Virus de la Hepatitis C en la población adulta

En los países desarrollados se han estudiado ampliamente los factores de riesgo para la infección por el VHC, siendo el uso de drogas intravenosas la más importante. Sin embargo, en Latinoamérica el uso de drogas intravenosas es mucho menor que lo que se reporta en Estados Unidos y Europa, por lo que los principales de riesgo pueden variar de un país a otro. (4)

De acuerdo a un estudio publicado por de la Hoz, F. los factores de riesgo con más peso presentes en la población latinoamericana están relacionados con la exposición parenteral, drogadicción intravenosa y transfusiones sanguíneas. Este mismo estudio reporta que en países como Argentina, la drogadicción intravenosa, los procedimientos quirúrgicos y los tatuajes son importantes factores de riesgo. En países como México, en cambio, las transfusiones y la promiscuidad son factores de riesgo importante para la transmisión del VHC. (4)

En general, varios estudios reportan que a nivel latinoamericano los grupos con mayor riesgo para la infección por el VHC son las personas que han recibido transfusiones previas al año 1992, personas que utilicen drogas por vía intravenosa, pacientes que hayan requerido hemodiálisis, los trabajadores sexuales, personas que se tienen tatuajes o piercings, los privados de libertad y los trabajadores de salud. (8,4,20,23)

9. Importancia del tamizaje del Virus de la Hepatitis C en las diferentes poblaciones

Hasta los años 90, las principales vías de infección para el VHC en los países desarrollados eran las transfusiones de componentes sanguíneos, procedimientos parenterales inseguros y el uso de drogas intravenosas. Tomando en cuenta todos estos factores, se estimaba que estos eran responsables del 70% de la transmisiones de la infección por el VHC. Sin embargo, desde la implementación del tamizaje de los productos sanguíneos, la transmisión del infección por el VHC se ha virtualmente eliminado en estos países. (24) Sin embargo, en los países en vías de desarrollo la exposición de los trabajadores de salud, la donación de órganos y la donación de hemocomponentes no tamizados para el VHC son responsables del 40% de las infecciones por el VHC. (25,26)

El consumo de alcohol es un factor importante que afecta el desarrollo de la enfermedad hepática producida por el VHC. Varios estudios reportan una mayor severidad de la enfermedad hepática y una mayor rapidez en el desarrollo de la cirrosis hepática en los pacientes infectados por el VHC que además cuentan con el antecedente del consumo de alcohol. (27,28)

En un estudio publicado por Pessione F. et. al. en el cual se estudiaron a 233 pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHC se encontraron resultados que sugieren que en las personas portadoras del VHC, el consumo de alcohol, aún a bajas dosis, aumenta la viremia y la fibrosis hepática.(29) En otro estudio publicado por Mendenhall, C.L. et. al. en el cual se estudiaron pacientes con hepatopatía alcohólica en comparación con pacientes alcohólicos sin enfermedad hepática y pacientes sin historia de alcoholismo ni evidencia de enfermedad hepática, se reportó una prevalencia del 27.1% del VHC en el primer grupo, en comparación con una prevalencia de 4.8% y 3.0% en los grupos 2 y tres respectivamente.(30)

Las personas que han sido sometidas a procedimientos de hemodiálisis son otras de las distintas poblaciones en riesgo para padecer el VHC. Un estudio realizado en México reportó una prevalencia del 6.7% para el VHC en dicha población. Otro estudio realizado en Brasil reportó una prevalencia promedio del 52% en personas sometidas a procedimientos hemodialíticos de 12 unidades de diálisis alrededor del país.(31,32) A nivel latinoamericano, es en países como Perú y Argentina en donde se encuentran las prevalencias más elevadas, con un 59.3% y un 74.2% respectivamente. (33,34)

En un estudio realizado por Fissell R.B. et. al., en el cual se estudió la prevalencia y la seroconversión en pacientes sometidos a procedimientos hemodialíticos provenientes de 7 países y 3 continentes, se reporta una prevalencia promedio del 13.5% que varía de país a país desde un 2.6% hasta una prevalencia del 22.9%. En este estudio se reportó que existe una asociación entre la prevalencia de la infección por VHC y la cantidad de tiempo en la cual el paciente es sometido a los procedimientos

hemodialíticos, sexo masculino, raza afroamericana, diabetes, infección con el HBV, trasplante renal previo y abuso de alcohol o de sustancias. La seroconversión está relacionada con una mayor cantidad de tiempo de exposición a procedimientos hemodialíticos, VIH/SIDA, infección con HBV y celulitis recurrente o gangrena. (35)

10. Impacto económico de la detección y tratamiento del VHC

La detección de la infección con el VHC se basa en el uso de pruebas rápidas como el ELISA o la Electroquimioluminiscencia. A estas pruebas iniciales debe agregárseles el costo de las pruebas de biología molecular que se realizan como una manera de confirmar el diagnóstico. (5)

Si el sujeto tuviese resultados positivos, para ambas pruebas, indicando que está infectado con VHC en base al examen físico el médico puede determinar si es necesario realizar más pruebas de laboratorio, como lo son las enzimas hepáticas, tiempos de coagulación, ultrasonido hepático, marcadores tumorales, etc. (5)

Si el sujeto cumple con los criterios para inicio de tratamiento, se suma ahora el costo del mismo que en Guatemala se acerca a los Q.12,000 - 14,000 al mes. Dependiendo de la respuesta que tenga el paciente al tratamiento y del genotipo viral, este puede durar de 48-72 semanas, haciendo que el costo total del tratamiento sea entre los Q. 156,000 – 234,000 respectivamente. (5)

Actualmente existen varios estudios que han tratado de determinar los costos médicos directos de los pacientes diagnosticados con hepatitis C crónica. En un artículo publicado por Ashtari S. et al, se reporta que los pacientes con Genotipo 1 son más difíciles de tratar, requiriendo varios cursos de tratamiento, lo que aumenta el costo que estos sujetos tienen para los servicios de salud. Este estudio estima que el costo de los pacientes adultos diagnosticados con hepatitis C crónica para la república de Irán, basado en una prevalencia del 0.16% de la población general, es de aproximadamente 55 billones de PPP\$ para los que requieren tratamiento con Interferón pegilado más Rivavirina; tomando en cuenta el costo de las visitas médicas, hospitalizaciones, pruebas confirmatorias, pruebas de laboratorio y tratamiento. (61)

En otro estudio publicado por Davis KL, et al. se reportó que el costo que representa cada paciente diagnosticado con hepatitis C crónica para los Estados Unidos es de aproximadamente \$.20,961 para el año 2006. Este estudio predice en base a sus hallazgos que la carga económica de la infección por VHC irá en aumento debido al envejecimiento continuo de la cohorte que vive con la enfermedad. (62) Además, este estudio reporta que el costo que representa el VHC es mayor que el costo de otras condiciones comunes como lo son la enfermedad cardiovascular (\$.18,953) (60) y la diabetes (\$.9,677) (64).

11. Tratamiento

De acuerdo con la Asociación Americana del Estudio de Enfermedades Hepáticas (American Association of the Study of Liver Diseases), el tratamiento de la Hepatitis C tiene dos objetivos (5):

- Prevención de las complicaciones crónicas de la Hepatitis C: cirrosis, hepatocarcinoma, muerte y necesidad de trasplante hepático a través de la supresión viral duradera.
- Remisión de la enfermedad hepática.

Para el control clínico y de laboratorio del paciente infectado con el VHC se utiliza el control y supresión de la carga viral a niveles indetectables (puntos primarios de control). La disminución o normalización de los niveles de ALT y la mejoría de los hallazgos histológicos funcionan como puntos secundarios del control de paciente. (5)

Previamente el tratamiento del VHC consistía en una combinación de interferon- α pegilado y rivabirina. (2) Actualmente es posible utilizar antivirales, tanto en pacientes tratados previamente con interferon- α pegilado y rivabirina, como los que nunca han tenido tratamiento.

1. Interferón- α pegilado

Los interferones tipo 1 incluyen un grupo heterogéneo de citoquinas que son expresadas en respuesta a las infecciones virales. El mecanismo exacto por medio del cual el interferón es capaz de ejercer su efecto antiviral no es del todo conocido, sin embargo se cree que dicha molécula es capaz de interrumpir la transcripción viral o de acelerar la degradación del ARN viral. (2,129-130)

Los niveles séricos de interferón- α tienen un pico luego de aproximadamente 6 horas de su administración subcutánea y son virtualmente indetectables a las 16 horas post administración. Su eliminación se da principalmente por catabolismo renal y tiene una vida media de aproximadamente 2 horas. Aproximadamente una reducción de un 90% en el nivel de viremia puede ser evidente dentro de las primeras 48 horas de iniciado el medicamento. Sin embargo, se han reportado rebotes en la viremia cuando existe una diferencia de 48 horas entre una dosis y la otra, por lo que se han formulado formulaciones de efecto prolongado, como el interferón- α pegilado. (2, 129)

El interferón- α pegilado está formado por la conjugación de una molécula inerte de glicol polietileno con el interferón- α lo cual reduce su excreción renal y por lo tanto aumenta su vida media. Existen dos formulaciones de interferon- α recombinado: peginterferón- α -2b y peginterferon- α -2a. Debido a sus vidas medias prolongadas pueden ser administrados por vía subcutánea 1 vez a la semana. (131)

2. Terapia de combinación con Rivabirina e Interferón- α

La rivabirina es un análogo de guanosina con una biodisponibilidad oral alta aunque no tiene una actividad antiviral particularmente alta. Se han propuesto 4 mecanismo de acción que explican su eficacia en el tratamiento de la infección por el VHC (132-135):

- La ribavirina es un potente inhibidor de la iosina monofosfato deshidrogenasa celular por lo que puede afectar los almacenes intracelulares de nucleósidos.

- Se ha sugerido que es capaz de inhibir de manera débil la ARN polimerasa dependiente de NS5B.
- Promueve la mutagenicidad del ARN viral.
- Posiblemente modula el equilibrio de las respuestas Th1/Th2 en el hospedero.

Cuando se utiliza de manera única la rivabirina parece reducir los niveles de las enzimas hepáticas en 21-34% de los pacientes. El uso de rivabirina en combinación con interferón- α y peginterferón- α aumenta de manera significativa la respuesta virológica sostenida reduciendo las recaídas. (136-138)

3. Eficacia e Indicadores de Respuesta

El uso combinado de peginterferón- α y ribavirina representa la atención estándar para el tratamiento de la hepatitis C. La dosis de peginterferón- α -2a es de 180 μ g por semana en combinadación con rivabirina a dosis de 1000mg para aquellos que pesen 75kg o menos y 1200mg para aquellos que pesen más de 75kg. (139)

La dosis de peginterferón- α -2b es de 1.5 μ g/kg por semana en combinación con rivabirina a dosis de 800mg para aquellos que pesen menos de 65kg o 1000mg para aquellos que pesen entre 65-85kg y 1200mg para aquellos que pesen más de 85kg y 1400mg para aquellos que pesen más de 105kg. (139)

Tabla No.1 Definiciones de la respuesta al tratamiento (5)

Respuesta virológica sostenida	Carga viral menor de 50 UI/ml 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento.
Respuesta virológica temprana	Carga viral menor de 50 UI/ml a la semana 4 y sostenida hasta el final del tratamiento.
Respuesta virológica	Carga viral menor de 50 UI/ml a la semana 12, pero todavía detectable a la semana 4.
Recaída virológica tardía	Carga viral menor de 50 UI/ml a la semana 24 y disminución de 2log de carga viral a la semana 12.
Respuesta parcial	Disminución de carga viral >2 log a la semana 12, pero todavía detectable a la semana 24.
Recidiva	Re-aparecimiento de viremia durante el tratamiento luego de haber sido no detectable.

En la Clínica de Enfermedades Infecciosas, de acuerdo con las guías internacionales, el peginterferón- α -2a y peginterferón- α -2b se administra durante 24 semanas si los genotipos virales son 2 o 3. La duración del tratamiento puede extenderse de 48 hasta 72 semanas de acuerdo a la respuesta de cada paciente. (5)

4. Antivirales

Actualmente existen varios antivirales que han sido aprobados para el tratamiento del VHC, tanto de manera individual como en combinación, como se puede observar en la siguiente imagen. La elección del antiviral se sugiere en base al genotipo viral. El uso de dichos medicamentos reduce significativamente el tiempo de tratamiento y los efectos secundarios en comparación con el uso de interfeerón + rivabirina.

Imagen No.2

Sumario de los regímenes de tratamiento en base a genotipo sin cirrosis.

	Daclatasvir/ sofosbuvir	Ledipasvir/ sofosbuvir	Sofosbuvir/ ribavirin		
Genotype 1	12 weeks	12 weeks ^a			
Genotype 2			12 weeks		
Genotype 3	12 weeks		24 weeks		
Genotype 4	12 weeks	12 weeks			
Genotype 5		12 weeks			
Genotype 6		12 weeks			
Persons with cirrhosis					
	Daclatasvir/ sofosbuvir	Daclatasvir/ sofosbuvir/ ribavirin	Ledipasvir/ sofosbuvir	Ledipasvir/ sofosbuvir / ribavirin	Sofosbuvir/ ribavirin
Genotype 1	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 2					16 weeks
Genotype 3		24 weeks			
Genotype 4	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 5			24 weeks	12 weeks ^b	
Genotype 6			24 weeks	12 weeks ^b	
<small>^a Treatment durations are adapted from the 2015 guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and European Association for the Study of the Liver (EASL).</small>					
<small>^b Treatment may be shortened to 8 weeks in treatment-naïve persons without cirrhosis if their baseline HCV RNA level is below 6 million (6.8 log) IU/mL. The duration of treatment should be shortened with caution.</small>					
<small>^c If platelet count <75 x 10⁹/L, then 24 weeks' treatment with ribavirin should be given.</small>					

Fuente: American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. VHC Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016.

12. Criterios para el inicio de tratamiento en pacientes infectados con el VHC

- Todos los sujetos con enfermedad hepática crónica compensada que no tengan contraindicaciones para el tratamiento (5)
- Todos los sujetos con fibrosis avanzada (Metavir F3-F4) (5)
- A consideración en todos los sujetos con fibrosis moderada (Metavir F2) (5)
- Considerar para inicio nivel de viremia (carga viral) (5)
 - VHC ARN > de $4-8 \times 10^5$ UI/ml (>400,000-800,000 UI/ml)
 - VHC ARN > de 8×10^5 UI/ml (800,000 UI/ml)
- Criterio histológico (5):
 - Evidencia de fibrosis e inflamación en la biopsia hepática
 - Test de fibrosis hepática no invasivos positivos
- Rápida progresión de la hepatitis crónica o descompensación de cirrosis en estadios tempranos (5)
- Sujetos con manifestaciones clínicas extrahepáticas significativas (5):
 - Crioglobulinemia sintomática
 - Nefropatía por complejos inmunes de VHC

7. Objetivos

1. General

Describir los factores asociados a la infección por el virus de la hepatitis C.

2. Específicos

1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes infectados.
2. Identificar a los pacientes que cumplen criterios para el inicio de tratamiento por infección con el Virus de la Hepatitis C según la Guía de diagnóstico y tratamiento de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.
3. Determinar los lugares de referencia de los pacientes infectados.

8. Metodología

1. Diseño del estudio

Ambispectivo y analítico.

2. Unidad de análisis

Paciente con diagnóstico de infección por el Virus de la Hepatitis C atendido en la Clínica en Enfermedades Infecciosas.

3. Población

Todos los pacientes con diagnóstico de infección por el Virus de Hepatitis C que fueron atendidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

4. Muestra

138 pacientes de edad igual o mayor a 12 años con diagnóstico establecido únicamente de hepatitis C que fueron atendidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas desde enero del 2007 a diciembre del 2016.

5. Definición y operacionalización de variables

Tabla No.2 Definición y operacionalización de variables				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Características sociodemográficas				
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Número de años desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa razón	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino
Lugar de residencia actual	Departamento y Municipio de residencia en el momento del diagnóstico	Domicilio registrado en el expediente clínico por referencia del paciente	Cualitativa, nominal	Departamento y Municipio que aparece registrado en el listado de la Secretaria de Planificación y Programación de la Presidencia. (Anexo 4)
Orientación sexual	Patrón de atracción sexual	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Heterosexual • Homosexual • Bisexual
Estado civil	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles	Situación legal y/o sentimental del individuo.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Soltero (a) • Casado (a) • Unido (a) • Divorciado (a) • Viudo (a)

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Profesión u ocupación	Empleo, oficio o actividad que se realiza habitualmente a cambio de un salario	<p>Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médico graduado, estudiante de medicina, enfermera profesional. • Auxiliar de enfermería, técnico de laboratorio • Personal administrativo, de intendencia o seguridad cuyo labor se lleva a cabo en un Hospital, centro o puesto de salud. • Cualquier profesión, técnico u ocupación que no esté relacionada con la salud • Ama de casa • Trabajador comercial del sexo. • Desempleados, otros 	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Profesional de la salud • Técnico de la Salud • Ocupación relacionada con la salud • Profesional, técnico u ocupación no relacionada con la salud • Ama de casa • Trabajador comercial del sexo • Otros

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Escolaridad	Nivel o grado académico obtenido.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Analfabeto • Primaria incompleta • Primaria completa • Secundaria • Diversificado • Universidad
Características de referencia				
Referencia	Servicios o unidades de donde provienen los pacientes con infección por el VHC	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta Externa • Banco de Sangre • Emergencia de adultos • Consulta prenatal • Emergencia de la Maternidad • Clínica de Enfermedades Infecciosas • Cirugía • Gastroenterología • Hospitales o clínicas privadas • Otros

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Factores asociados				
Antecedente de alcoholismo previo al diagnóstico	Historia de tener un consumo regular y excesivo de cualquier tipo de bebida alcohólica.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente
Uso de preservativo	Historia de no haber utilizado preservativo en cualquier acto sexual extramarital.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí utilizó preservativo • No utilizó preservativo
Antecedente de drogas intravenosa	Historia de haber utilizado sustancias que se inyectan a través de una aguja directamente a las venas y que estimulan el sistema nervioso central.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedentes • No tiene antecedentes
Antecedente de transfusiones	Historia de haber recibido sangre o cualquiera de sus componentes por vía intravenosa.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedentes • No tiene antecedentes • No sabe
Antecedente de tener múltiples parejas sexuales	Historia de haber tenido relaciones sexuales con más de una pareja.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedentes • No tiene antecedentes

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Antecedente de haber padecido o padecer de enfermedades de transmisión sexual	Historia de haber padecido o padecer actualmente algún tipo de enfermedad cuya transmisión se da por medio de relaciones sexuales	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico o por constancia escrita de su diagnóstico.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedentes • No tiene antecedentes
Pareja positiva para VHC	Antecedente de haber tenido o tener actualmente relaciones sexuales con una pareja con Anti-VHC positivo	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tuvo o tiene actualmente relaciones sexuales con una pareja VHC positiva • No tuvo ni tiene relaciones sexuales con una pareja VHC positiva • No sabe
Antecedente de admisión hospitalaria previa.	Historia de haber sido ingresado a un centro hospitalaria 6 meses previos al diagnóstico	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente
Antecedente de haber tenido o tener un tatuaje	Historia de tener o haberse realizado una grabación de un dibujo mediante materias colorantes indelebles o pequeños cortes en la piel.	Información proporcionada por el paciente	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente
Antecedente de hemodiálisis	Historia de haber sido sometido a uno o varios procedimientos hemodialíticos.	Información proporcionada por el paciente y registrada en el expediente clínico.	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Antecedente de tener o haber tenido piercings	Historia de tener o haber tenido una o más perforaciones.	Información proporcionada por el paciente	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente
Antecedente de haber tenido accidentes con materiales punzocortantes	Historia de haber tenido cualquier tipo de accidente con material punzocortante contaminado con sangre	Información proporcionada por el paciente	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí tiene antecedente • No tiene antecedente
Características serológicas				
Positividad para anti-VHC	Presencia de anti-VHC en prueba serológica	<p>Evidencia escrita en el expediente clínico, de positividad de anticuerpos contra el VHC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-VHC positivo confirmado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas • Anti-VHC negativo confirmado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas 	Cualitativa, nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Características virológicas				
Carga viral para VHC positiva al momento del diagnóstico	Cantidad de ARN viral detectada en sangre del paciente	<p>Cuantificación del número de copias del virus, registrado en el expediente clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indetectable • Menor de 15 UI/l • De 15 – 400,000 U/l • > 400,000 U/l 	Cuantitativa, ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • No hay enfermedad • No hay indicación para inicio de tratamiento • Criterio para inicio de tratamiento
Criterios para el inicio de tratamiento				
ASAT (GOT)	Enzima que se eleva en casos de hepatopatía.	De acuerdo a los resultados de laboratorio más recientes documentados en su expediente.	<p>Cualitativa, nominal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores dentro de el rango habitual aceptable • Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal. • Superior al doble del límite superior normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevación moderada • Elevación significativa

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
ALAT (GOT)	Enzima que se eleva en casos de hepatopatía.	De acuerdo a los resultados de laboratorio más recientes documentados en su expediente.	Cualitativa, nominal <ul style="list-style-type: none"> • Valores dentro de el rango habitual aceptable • Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal. • Superior al doble del límite superior normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevación moderada • Elevación significativa
Alfa-feto proteína	Proteína asociada a la presencia de hepatocarcinoma en adultos.	De acuerdo a los resultados de laboratorio más recientes documentados en su expediente.	Cualitativa, nominal <ul style="list-style-type: none"> • Valor dentro de el rango habitual aceptable • Valor superior al rango habitual aceptable 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevada
Bilirrubina	Producto del metabolismo de la hemoglobina, cuya elevación puede estar presente en caso de hepatopatía.	De acuerdo a los resultados de laboratorio más recientes documentados en su expediente.	Cualitativa, nominal <ul style="list-style-type: none"> • Valor dentro de el rango habitual aceptable • Valor superior al rango habitual aceptable 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevada

Tabla No.2 Continuación definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Indicador o unidad de medida
Fibrosis hepática	Grado de fibrosis hepática documentado por ultrasonido hepático o fibroscan por escala Metavir.	<p>De acuerdo a la información registrada en sus evoluciones clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCC • Metavir F4 o cirrosis hepática • Metavir F3: Fibrosis portal y periportal con muchos septos • Metavir F2: Sin fibrosis-fibrosis perisinusoidal sin septos • Metavir F0-F1 • Se desconoce 	Cualitativa, ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Sin criterio para inicio de tratamiento • Criterio para inicio de tratamiento • Valorar inicio de tratamiento • Valorar inicio de tratamiento • Sin criterio para inicio de tratamiento • Sin criterio para inicio de tratamiento

<p>Nivel de viremia más reciente</p>	<p>Cantidad de ARN viral detectada en sangre del paciente</p>	<p>Cuantificación del número de copias del virus, registrado en el expediente clínico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indetectable • Menor de 15 UI/l • De 15 – 400,000 U/l • > 400,000 U/l 	<p>Cuantitativa, ordinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No hay enfermedad • No hay indicación para inicio de tratamiento • Criterio para inicio de tratamiento
--------------------------------------	---	--	------------------------------	--

9. Instrumentos

Para la recolección de la información se utilizaron los expedientes clínicos de cada uno de los sujetos de estudio. Cada uno de los expedientes clínicos tenía documentada la información general de los pacientes, notas de evolución clínica, hoja de trabajo social, resultados de laboratorio, entre otros; los cuales fueron de utilidad al momento de registrar la información relacionada con los objetivos de ésta investigación.

La información de los expedientes clínicos se registró en un instrumento de recolección de datos (Anexo 1) que se dividió en 5 incisos; datos sociodemográficos, factores asociados, características serológicas del VHC, características virológicas del VHC y cumplimiento de criterios para el tratamiento.

La información registrada en el instrumento de recolección de datos se codificó posteriormente en base a una guía de códigos de respuesta (Anexo 2) en una plantilla en Excel para su posterior análisis estadístico.

10. Plan de procesamiento y análisis de datos

1. Se elaboró una plantilla en Excel que integró la información de cada uno de los sujetos de estudio en cuanto a las características demográficas, factores asociados y cumplimiento de criterios de tratamiento.
2. Posteriormente se procedió a analizar las frecuencias y porcentajes de cada una de las variables y se realizó un análisis descriptivo de las mismas. Se utilizó el programa Epidat para la generación de intervalos de confianza donde sean necesarios, y se utilizaron las pruebas estadísticas de Xi cuadrado y Odds Ratio (OR) para determinar relaciones entre las características demográficas y los factores asociados.
3. Se realizaron tablas y gráficas en base a los resultados obtenidos con el fin de sintetizar la información para su posterior análisis.

11. Procedimiento

Primera Etapa: Obtención del aval institucional

Se obtuvo la aprobación del comité de tesis de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar, aprobación por parte de la Clínica de Enfermedades Infecciosas y aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt.

Segunda etapa: Preparación y estandarización del instrumento de recolección de datos

El instrumento de recolección de información (Anexo 1) fue elaborado y modificado para optimizar el registro de la misma. A manera de mejorar el proceso de recolección de información y asegurar la estandarización del instrumento se realizó una guía de aplicación del instrumento (Anexo 3) y una guía de códigos de respuesta (Anexo 2).

Tercera etapa: Identificación de los participantes

Contando con las autorizaciones respectivas se procedió a identificar los expedientes clínicos de todos los pacientes infectados con el VHC.

Cuarta etapa: Pasos para la Recolección de datos

Una vez identificados los expedientes clínicos a utilizar se recopiló la información necesaria para cumplir con los objetivos de la investigación. Esto incluyó los datos demográficos de cada uno de los pacientes, orientación sexual, referencia, uso de preservativo, antecedente de drogas intravenosas, antecedente de transfusiones, antecedente de tener múltiples parejas sexuales, antecedente de haber padecido o padecer enfermedades de transmisión sexual, tener una pareja previa o actual positiva para VHC, antecedente de admisión hospitalaria previa, tener o haber tenido tatuajes, antecedente de haber sido sometido a hemodiálisis, tener o haber tenido piercings, antecedente de haber tenido accidentes con materiales punzocortantes contaminados con sangre, positividad para anti-VHC y cara viral positiva para VHC, valores de laboratorio de ASAT, ALAT, alfa-feto proteína y bilirrubina, fibrosis hepática y nivel de viremia más reciente.

Quinta etapa: Procesamiento de datos y Análisis de resultados

Cada una de las variables mencionadas en el paso anterior fue registrada en una plantilla en Excel. Luego de tabulada la información se procedió a realizar el análisis pertinente en base a los objetivos de la investigación.

Sexta etapa: Informe Final

En base a los resultados obtenidos y al análisis de las variables del estudio se procedió a realizar el informe final que describe las características sociodemográficas de los sujetos de estudio, los principales factores asociados a la infección por el VHC, cantidad y características de los sujetos que cumplen con los criterios de inicio de tratamiento y los principales lugares de referencia.

12. Alcances y límites de la investigación

1. Alcances

Esta investigación analizó los datos demográficos y factores asociados a la infección por el VHC que caracterizaron a los pacientes diagnosticados con el VHC que acudieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Esto con el fin de poder conocer mejor a dicha población y determinar cuáles son los factores asociados más frecuentes en los mismos. Esta información le permitirá a la Clínica mejorar los programas de prevención contra la infección por el VHC en base a datos objetivos. Además, permitirá identificar a todos los pacientes que cumplan criterios para el inicio de tratamiento.

2. Límites

Esta investigación se vio limitada por aquellos expedientes clínicos que no contaban con toda la información necesaria.

13. Aspectos éticos de la investigación

La información que se recolectó a partir de los expedientes clínicos de cada uno de los sujetos de estudio fue exclusiva para la interpretación y análisis de la misma. No se publicó el nombre de ninguno de los sujetos de estudio u otros resultados a otras instituciones que no sean el Comité de Tesis de la Universidad Rafael Landívar, Comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt y la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.

14. Resultados

Se estudiaron un total de 138 expedientes clínicos conformados por 67 pacientes masculinos y 77 pacientes femeninas atendidos(as) en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt entre el período de enero 2007 a diciembre 2016. Los resultados están agrupados en cuatro categorías (características demográficas, factores asociados a la infección por el VHC, cumplimiento de criterios de inicio de tratamiento y características de referencia) que se presentan a continuación.

a) Características sociodemográficas

Tabla No.3 Características sociodemográficas n=138		
Característica	No. de pacientes	%
Sexo		
Hombres	67	49%
Mujeres	71	51%
Edad al momento del diagnóstico*		
< 18 años	5	4%
18-35 años	24	17%
36-64 años	93	67%
> ó = 65 años	13	9%
ND	3	2%
Residencia		
Región Metropolitana	107	78%
Región Norte	3	2%
Región Nororiental	4	3%
Región Suroriental	1	1%
Región Central	9	7%
Región Suroccidental	4	3%
Región Noroccidental	2	1%
Petén	3	2%
ND	5	3%
Orientación sexual		
Heterosexual	112	81%
Homosexual	0	0%
Bisexual	1	1%
Otros	0	0%
ND	25	18%

n=138 ND=No hay datos Razón de masculinidad: 0.94 + Media: 45.10, desviación estándar ±14.55.

Tabla No.3 Continuación características sociodemográficas

n=138

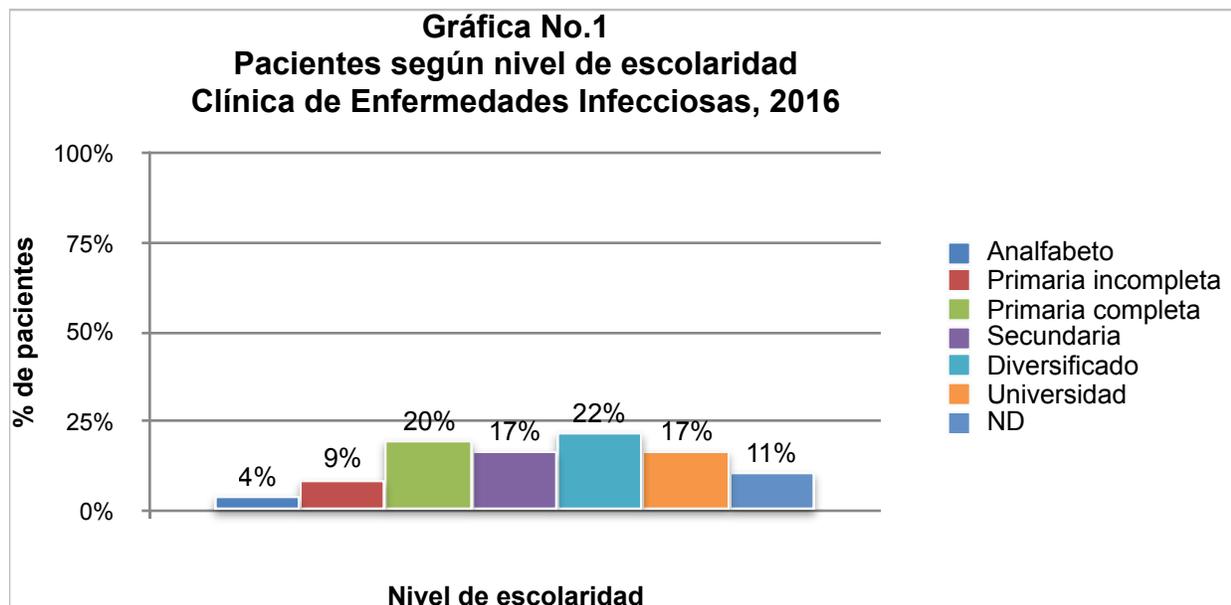
Característica	No. de pacientes	%
Estado civil		
Soltero	49	36%
Casado	39	28%
Unido	27	20%
Viudo	3	2%
Divorciado	10	7%
Otros	0	0%
ND	10	7%
Profesión u ocupación		
Profesional de la salud	0	0%
Técnico de la salud	5	4%
Ocupación relacionada con la salud	0	0%
Profesional, técnico u ocupación no relacionada con la salud	49	36%
Ama de casa	39	28%
Trabajador comercial del sexo	0	0%
Desempleados	31	22%
ND	14	10%
Escolaridad (Ver gráfica No.1)		
n=138		
ND=No hay datos		
Razón de masculinidad: 0.94		
* Media: 45.10, desviación estándar ±14.55.		

De acuerdo a la Tabla No. 3, de los 138 pacientes diagnosticados con VHC, un 51% son mujeres y un 49% son hombres. La mayoría de los tienen entre 36-64 años de edad (67%), con una media de 45.10 años de edad.

Un 78% de los pacientes residen en la región metropolitana en el país y solamente un 22% pertenecen al resto de regiones del país.

El 81% de los pacientes refirieron tener orientación sexual de tipo heterosexual. Ninguno refirió ser homosexual. El 48% de los pacientes tienen una pareja estable. Un 50% están desempleados o son amas de casa, 36% ejercen profesiones u ocupaciones no relacionadas con la salud y ningún paciente refirió ser trabajador comercial del sexo.

El 13% de los pacientes tienen un nivel de escolaridad de analfabeto y primaria incompleta y 76% tienen un nivel de escolaridad de primaria o superior (Gráfica No.1).



b) Características de Referencia

Tabla No.4 Servicios y unidades del Hospital Roosevelt de donde proviene la referencia de pacientes para diagnóstico y seguimiento de Hepatitis C

Referencia	No. de pacientes	%
Consulta externa HR	24	17%
Banco de sangre HR	15	11%
Emergencia de adultos HR	9	6%
Cirugía HR	3	2%
Gastroenterología HR	9	6%
Otros servicios HR	19	14%
Otros hospitales o clínicas particulares	49	35%
ND	11	8%

n=138 ND=No hay datos
HR=Hospital Roosevelt

El 56% de los pacientes fueron referidos de distintas áreas del Hospital Roosevelt y únicamente el 35% fue referido de otros hospitales, dentro de los que destacan el Hospital San Juan de Dios y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social o clínicas particulares.

c) Factores asociados a la infección por el Virus de la Hepatitis C

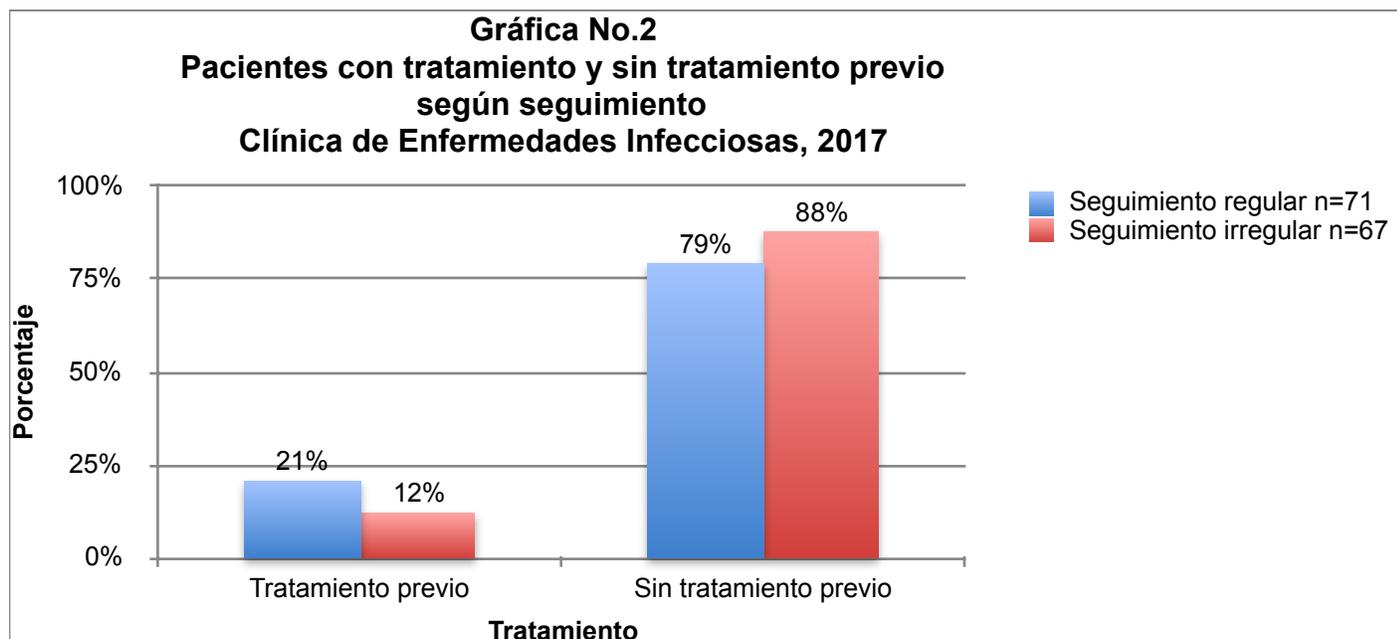
Tabla No.5 Pacientes con factores asociados al VHC				
n=138				
Factor asociado	No. de pacientes	%	Intervalo de confianza 95%	OR
Múltiples parejas sexuales	51	37%	28.92% a 45.58%	1.75
Transfusión de algún hemoderivado	41	30%	22.34% a 38.07%	1.81
Alcoholismo	37	27%	19.36% a 35.01%	0.29
Relaciones sexuales sin protección	35	25%	18.34% a 33.47%	1.92
Uso de drogas intravenosas	20	15%	9.08% a 21.49%	0.75
Tatuajes	19	14%	8.50% a 20.66%	1.01
Enfermedades de transmisión sexual	16	12%	6.77% a 18.15%	0.98
Piercings	10	7%	3.53% a 12.92%	0.22
Admisión hospitalaria hasta 6 meses previo al diagnóstico	7	5%	2.06% a 10.72%	0.57
Accidente con material punzocortante contaminado con sangre	7	5%	2.06% a 10.72%	0.86
Pareja positiva para el VHC	3	2%	0.45% a 6.22%	0.5
Hemodiálisis	3	2%	0.45% a 6.22%	0

Los principales factores asociados con mayor porcentaje fueron el tener múltiples parejas sexuales (37%, OR: 1.75), transfusión de algún hemoderivado (30%, OR: 1.81), alcoholismo (27%, OR: 0.29) y tener relaciones sexuales sin protección (25%, OR: 1.92).

Cada una de las características sociodemográficas fue relacionada con cada uno de los factores asociados con el fin de determinar si existían o no asociaciones estadísticamente significativas. A continuación se describen las asociaciones que obtuvieron una valor de $p < 0.10$. Se identificó que existe una relación entre el género masculino y el antecedente de alcoholismo ($p=0.00001$, OR: 9.38) y el uso de drogas intravenosas ($p=0.01$, OR: 3.79).

Por último, es importante mencionar que un 40% (IC 95% 28.49% a 53%) de los pacientes cumplen con tres características que están asociadas a un peor pronóstico; edad \geq 40 años, sexo masculino y alcoholismo.

d) Criterios de inicio de tratamiento



De acuerdo al tipo de seguimiento que hayan tenido los pacientes durante sus consultas se les clasifica en dos grupos; seguimiento regular (51%) y seguimiento irregular (49%). Los pacientes con seguimiento regular son aquellos que han asistido a la mayoría de las consultas de seguimiento. Los pacientes con seguimiento irregular, en cambio, son aquellos que han dejado de asistir a las mismas. A su vez, en ambos grupos se identificó a los pacientes que tuvieron tratamiento previo y los que nunca han recibido tratamiento. Un 79% y 88% de los pacientes con seguimiento regular e irregular respectivamente, nunca han recibido tratamiento (Gráfica No.2).

En general, 18% de los pacientes habían tenido tratamiento previo. El 65% fueron tratados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y el 35% restante en otros hospitales nacionales o por médicos particulares. El 39% (IC 95% 19.71% a 61.46%) de los pacientes tuvo una respuesta virológica sostenida (RVS: carga viral indetectable 24 semanas post-tratamiento), 22% (IC 95% 7.46% a 43.70%) sufrieron una recaída, otro 22% (IC 95%

7.46% a 43.70%) no respondió al tratamiento y en el 17% no pudo determinarse el tipo de respuesta.

De los pacientes que tuvieron una RVS 7 (78%) fueron tratados con una combinación de IFN pegilado alfa 2^a más Rivabirina. Los dos pacientes restantes fueron tratados con triple terapia; uno con telaprevir y el otro con sofosbuvir. El 67% (6 pacientes) de los pacientes que tuvieron una RVS fueron tratados durante 48 semanas. Los dos pacientes tratados con triple terapia tuvieron una duración de tratamiento de 12 semanas y únicamente un paciente fue tratado por 24 semanas.

Del 22% de pacientes que tuvieron una recaída, el 60% tuvo tratamiento con una combinación de IFN alfa pegilado 2^a más Rivabirina. El resto, conformado por dos pacientes, fueron tratados con una combinación de IFN alfa pegilado 2^a y 2^b ó únicamente con IFN alfa pegilado 2^a. El 60% tuvo una duración de tratamiento de 48 semanas. El único paciente tratado con IFN alfa exclusivamente tuvo una duración de tratamiento de 24 semanas con un médico particular. Un paciente fue tratado por 48 semanas inicialmente, más 24 semanas posteriores luego de habersele documentado una recaída en otro hospital del país.

Los criterios para inicio de tratamiento que se tomaron en cuenta en este estudio son la carga viral, para lo cual se tomó la más reciente documentada en el expediente clínico de cada uno de los pacientes; y la presencia de fibrosis hepática valorada por fibroscan, ultrasonido hepático o tomografía computarizada. También se documentaron los valores de aspartato aminotransferasa (ASAT), alanino aminotransferasa (ALAT), bilirrubina total y alfa-feto proteína.

Como se puede observar en la Tabla No.6, un 24% de los pacientes tienen CV >400,000 UI. En un 45% de los pacientes se desconoce el nivel de fibrosis hepática. Un 21% tiene diagnóstico establecido de cirrosis y 2% de hepatocarcinoma.

En cuanto a las pruebas de función hepática; ASAT y ALAT un 25% y 21%, respectivamente tenían valores superiores al doble del límite superior normal. Únicamente un 30% de los pacientes presentó valores de bilirrubina total elevados y un 32% presentó alfa-feto proteína elevada. (Tabla No.6)

Tabla No.6 Criterios de inicio de tratamiento y pruebas de función hepática

Criterio	Pacientes con seguimiento regular n=71		Pacientes con seguimiento irregular n=67		Total n=138	
	f	%	f	%	f	%
Carga viral						
Indetectable	17	24%	15	22%	32	23%
< de 15 UI	1	1%	0	0%	1	1%
15 – 400,000 UI	25	35%	21	31%	46	33%
> 400,000 UI	22	31%	11	16%	33	24%
ND	6	9%	20	30%	26	19%
Nivel de fibrosis hepática						
Metavir F0-F1	24	33%	18	27%	42	30%
Metavir F2	0	0%	0	0%	0	0%
Metavir F3	2	3%	0	0%	2	1%
Metavir F4	20	28%	9	13%	29	21%
Se desconoce	22	32%	40	60%	62	45%
HCC	3	4%	0	0%	3	2%
ASAT						
Normal	22	32%	13	19%	35	25%
Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal	25	35%	19	28%	44	32%
Superior al doble del límite superior normal	16	22%	18	27%	34	25%
ND	8	11%	17	25%	25	18%
n=138 ND=No hay datos						

Tabla No.6 Continuación criterios de inicio de tratamiento y pruebas de función hepática

Criterio	Pacientes con seguimiento regular n=71		Pacientes con seguimiento irregular n=71		Total n=138	
	f	%	f	%	f	%
ALAT						
Normal	23	32%	14	21%	37	26%
Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal	26	38%	19	28%	45	33%
Superior al doble del límite superior normal	14	19%	15	22%	29	21%
ND	8	11%	19	28%	27	20%
Bilirrubina total						
Normal	41	58%	28	42%	69	50%
Elevada	21	29%	20	30%	41	30%
ND	9	13%	19	28%	28	20%
Alfa-feto proteína						
Normal	20	28%	5	7%	25	18%
Elevada	26	36%	18	27%	44	32%
ND	25	36%	44	66%	69	50%
n=138 ND=No hay datos						

En general, un total de 50 pacientes (36%, IC 95% 28.22% a 44.84%) cumplen con criterios para inicio de tratamiento en base a una carga viral superior a 400,000UI ó a una carga viral menor, pero con diagnóstico de cirrosis establecido (Tabla No.7). El 39% y 33% de los hombres y mujeres, y el 44% de las personas con edad igual o mayor a los 40 años al momento del diagnóstico cumplieron con criterios para el inicio de tratamiento. En base al seguimiento de los pacientes, el 52% y 21% con seguimiento regular e irregular respectivamente, cumplen con criterios para inicio de tratamiento.

Del 36% de pacientes que cumplen criterios, el 18% tiene ALAT y ASAT superiores al doble del límite superior normal y un 40% tiene alfa-feto proteína elevada.

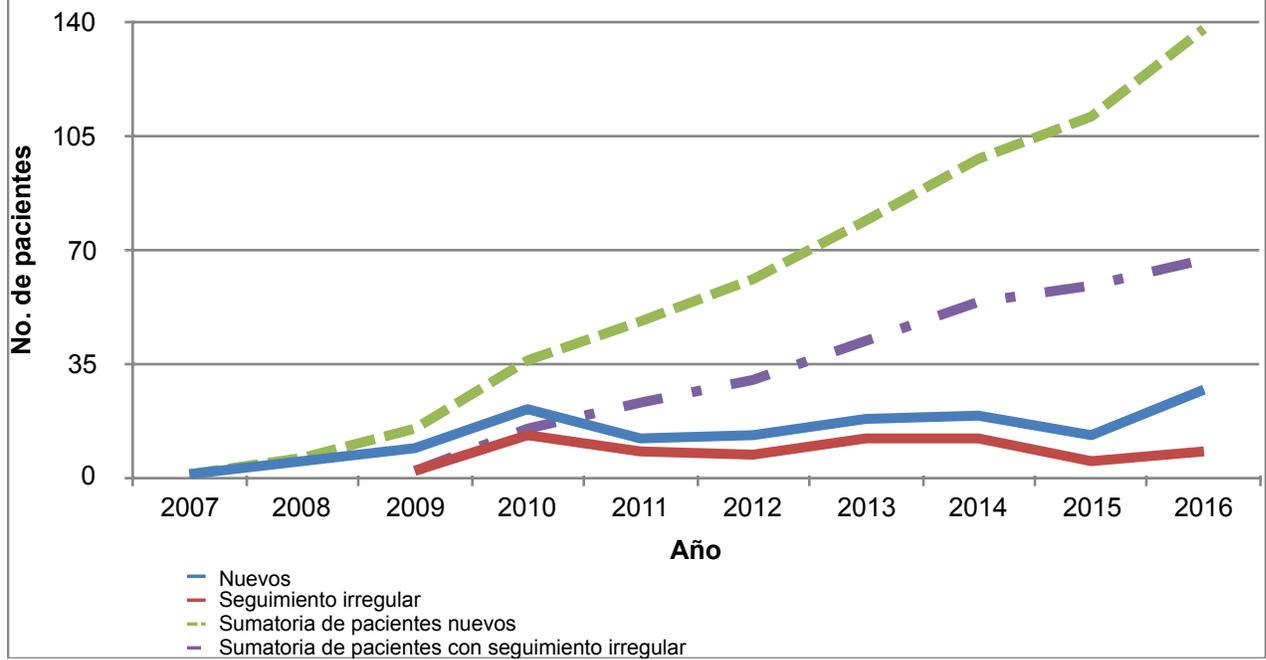
De los pacientes con antecedente de alcoholismo previo al diagnóstico, el 46% cumplió criterios para el inicio de tratamiento.

Tabla No.7 Características de pacientes con cumplimiento de criterios de inicio de tratamiento

	No de pacientes	%	Intervalo de confianza 95%
Pacientes con carga viral > 400,000 UI ⁺	33	24%	17.07% a 31.92%
Pacientes con carga viral <400,000 UI con cirrosis establecida ⁺	17	12%	7.34% a 18.99%
Sexo			
Hombres (n=67)	26	39%	27.14% a 51.50%
Mujeres (n=71)	24	33%	23.00% a 46.01%
Edad al momento del diagnóstico			
≥ 40 años (n=93)	41	44%	33.80% a 54.76%
≤ 40 años (n=42)	8	19%	8.06% a 34.12%
Seguimiento			
Regular (n=67)	35	52%	39.68% a 64.60%
Irregular (n=71)	15	21%	12.33% a 32.44%
Tratamiento previo (n=25)	7	28%	12.07% a 49.38%
Pruebas de laboratorio⁺⁺			
ALAT/ASAT > doble del límite superior normal	9	18%	8.58% a 31.44%
Alfa-feto proteína elevada	20	40%	26.41% a 54.82%
Bilirrubina total elevada	21	42%	28.19% a 56.79%
Antecedente de alcoholismo⁺⁺⁺	17	46%	29.49% a 63.08%
⁺ : n=138 (Total de pacientes estudiados) ⁺⁺ : n=50 (Total de pacientes que cumplen criterios de tratamiento) ⁺⁺⁺ : n=37 (Total de pacientes con antecedente de alcoholismo)			

Por último se determinó la cantidad de pacientes nuevos que ingresaban cada año a la Clínica y la cantidad de pacientes que tenían un seguimiento irregular desde enero 2007 hasta diciembre 2016 (Gráfica No.2). Como se puede observar, durante los años 2007-2009 el número de pacientes nuevos fue bajo en comparación con los años siguientes, en los cuales se tuvo un pico en los años 2010 y 2016 respectivamente. Se calculó una tasa de abandono del 53% para el año 2016 (seguimiento irregular).

Gráfica No.3
Pacientes nuevos y con seguimiento irregular desde enero 2007-
diciembre 2016
Clínica de enfermedades infecciosas, 2017



15. Discusión y Análisis de Resultados

Características sociodemográficas

La Clínica de Enfermedades Infecciosas cuenta con un total de 138 pacientes diagnosticados con infección por el VHC; 67 hombres y 71 mujeres. En esta muestra no se encontró una diferencia marcada entre género masculino y femenino (Razón de masculinidad de 0.94). Es importante mencionar que el 67% de los pacientes tenían al momento del diagnóstico un rango de edad entre los 36-64 años de edad, con un promedio de edad de 45.10 ± 14.55 , similar a la descrita por K. David en México con una media de 50.3 ± 12.0 años (140).

La importancia de la edad en los pacientes infectados recae en que múltiples estudios han reportado una asociación entre el género masculino, presencia de alcoholismo y edad > 40 años de edad con una enfermedad hepática más severa (141,149). En este estudio un 40% de los pacientes (IC 95% 28.49% a 53%) poseen estas tres características; un porcentaje significativo que señala a un grupo de pacientes con características relacionadas a un peor pronóstico.

A pesar de que la Clínica es un centro de referencia para todos los hospitales nacionales, hospitales privados y clínicas particulares de toda Guatemala, el porcentaje de pacientes área rural es del 19%.

En cuanto a la orientación sexual, aunque se describe que la población con orientación sexual homosexual tienen un mayor riesgo de contraer la infección (140), en estos pacientes no se documentó un solo paciente con dicha orientación.

El 48% de los pacientes refirió tener una pareja estable (casado y unido). Aunque no se encontró algún estudio que describiera el estado civil de su muestra, es factible pensar que personas que tengan un número mayor de parejas sexuales se encuentran con mayor riesgo de contraer la infección por VHC, entre otras, y por lo tanto funcionar como fuente de transmisión para terceras personas.

La mayoría de pacientes tienen una profesión u ocupación no relacionada con la salud y ninguno de los pacientes refirió ser trabajador profesional del sexo, por lo que es posible pensar que el personal de salud, aunque está expuesto al contacto de sangre infectada, no es un método importante de transmisión en estos pacientes. Aunque no se cuenta con

dato exacto del número de habitantes que laboran como sexo servidoras, llama la atención que en esta muestra de pacientes no se identificó a ninguna. Este hallazgo no debe ser tomado a la ligera ya que este grupo tiene un mayor riesgo de infección.

Es interesante observar que únicamente un 13% de los pacientes no sabían leer o escribir, o no completaron sus estudios de primaria, ya que Guatemala es un país que se caracteriza por altos índices de analfabetismo y de abandono escolar. Esto puede deberse a que la mayoría de los pacientes residen en la ciudad capital donde la tasa de analfabetismo es menor que aquellas que se obtienen del interior (150). Esta característica puede ser de beneficio para la Clínica ya que facilita la interacción entre los médicos, educadores y pacientes para que esta sea más eficiente, y les permite un mayor uso de medios para educar a los mismos en cuanto a su enfermedad.

Características de referencia

Como se mencionó anteriormente, la Clínica de Enfermedades Infecciosas es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades infecciosas a nivel nacional. Aunque la gran mayoría de pacientes que llegan a la Clínica están siendo referidos, el 56% lo son desde servicio del mismo Hospital Roosevelt. Únicamente el 35% de los pacientes fue referido de otros hospitales nacionales o clínicas particulares. Esto podría explicar el porque la mayoría de pacientes referidos residen en el área metropolitana del país.

Un aspecto importante que se observó en este estudio es que no se documentó ninguna referencia por parte de los servicios de maternidad. Parte del protocolo que maneja el Hospital Roosevelt es tamizar a todas las pacientes para esta y otras infecciones en el área de Prenatal, sin embargo esto no se realiza en el área de emergencia, por lo que esta podría ser un área en la que se podría captar nuevos casos y así prevenir futuras infecciones verticales ya que un 49% de las pacientes femeninas que formaron parte de esta muestra eran mujeres en edad fértil al momento del diagnóstico.

Factores asociados a la infección por el VHC

Los factores asociados más importantes en estos pacientes fueron el antecedente de múltiples parejas sexuales (37%), transfusión de algún hemoderivado (30%), alcoholismo (27%) y relaciones sexuales extramaritales sin protección (25%).

Las dos conductas sexuales de riesgo mencionadas anteriormente resaltan la necesidad de reforzar la educación sexual en cada uno de los pacientes infectados, ya que únicamente un 12% (IC 95% 6.77% a 18.14%) de los pacientes refirió haber utilizado preservativo en cualquier acto sexual extramarital. La continuación de dichas conductas en los pacientes los pone en riesgo re-infección y pone en riesgo a las presentes o futuras parejas sexuales de los mismos.

En cuanto a la transmisión del VHC relacionada a servicios de salud un 30% (IC 95% 22.23% a 38.07%) de la población refirió haber tenido al menos una transfusión de hemoderivados en su vida, lo que lo convierte en el factor de riesgo asociado a servicios de salud con mayor prevalencia en esta muestra. Es importante comprender que muchos de los pacientes que fueron transfundidos, lo fueron en una época en donde no se había estipulado el tamizaje de VHC en las personas donantes de sangre. Actualmente toda persona que desee donar sangre es tamizada para dicho y otros virus como el VIH. Es factible considerar que aquellas personas que fueron transfundidas previo a la implementación del tamizaje para el VHC en donadores de sangre se encuentren en riesgo de padecer esta infección. En esta muestra específicamente, se determinó la existencia de una relación entre el género femenino y las transfusiones de hemoderivados.

En un estudio realizado en España por Martínez-Bauer E. y colaboradores se describió que la transmisión nosocomial del VHC no relacionada a transfusiones de hemoderivados era uno de los factores asociados más prevalentes en la población (67%). Aspecto que no se documentó en esta muestra, ya que solamente el 5% de la población refirió haber tenido al menos una admisión hospitalaria hasta 6 meses previo al diagnóstico (146).

Es este estudio se identificó una relación entre el alcoholismo y el uso de drogas intravenosas con ciertas características sociodemográficas como el ser mayor de 40 años de edad al momento del diagnóstico, género masculino, el estar desempleado y el residir en el área metropolitana. Aunque el uso de drogas intravenosas no es uno de los factores

asociados con mayor porcentaje (15%) sí tiene relaciones significativas en esta muestra y es mayor al reportado en otros estudios como el de Soza A. y colaboradores (5%) en Chile en el año 2006. A nivel mundial se reporta una prevalencia del VHC en un 50% al 95% en personas que admiten utilizar o haber utilizado drogas intravenosas (141-145).

El 5% (IC 95% 2.06% a 10.17%) de los pacientes refirió haber tenido por lo menos un accidente con material punzocortante contaminado con sangre. De estos, 3 laboran como técnicos de la salud, 2 refirieron tener ocupaciones no relacionadas con la salud, 1 refirió ser ama de casa y 1 no contaba con la información.

De los pacientes estudiados, el 40% está representado por pacientes del género masculino, con edad mayor a los 40 años al momento del diagnóstico y con antecedente de alcoholismo previo al diagnóstico. Múltiples estudios han documentado que estas tres características están asociadas a un peor pronóstico, por lo que es necesario resaltar a estos pacientes del resto ya que su evolución a una enfermedad hepática terminal puede ser más rápida que la observada en el resto de pacientes (141,149).

Criterios de inicio de tratamiento

De todos los pacientes que formaron parte de este estudio, únicamente el 17% tuvo tratamiento previo. La mayoría (65%) de estos fueron tratados en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, resaltando la importancia que tiene esta el diagnóstico y tratamiento de dicha infección en el país. De los pacientes tratados, en su mayoría el tratamiento brindado fue una combinación de IFN alfa pegilado 2^a más Rivabirina durante 48 semanas. La tasa de RVS fue del 40% con este tratamiento. Es importante destacar que únicamente 2 pacientes contaban con genotipo viral al momento de iniciarse dicho tratamiento.

De acuerdo con la literatura los genotipos más comunes en América son el 1a y 1b. Es conocido que los genotipos 1 y 4 son más resistentes que los genotipos 2 y 3 a la terapia combinada con IFN pegilado y rivabirina, ya que estos sólo responden adecuadamente al tratamiento en un 40%-50%; porcentaje que se corrobora con el observado en este estudio, el cual fue del 40%. Esta situación remarca la importancia de conocer el genotipo previo al tratamiento para poder determinar el tipo del mismo, dosis y duración. (2,5,151,152)

Actualmente existen medicamentos antivirales que tiene una RVS de hasta el 95% en pacientes infectados con genotipos 1a y 1b. La importancia de lograr una RVS en los pacientes recae en que aquellos que lo logran tienen una disminución de la inflamación hepática que se ve reflejada en una mejora de las pruebas hepáticas (ALAT, ASAT) y una reducción en la progresión a fibrosis hepática. La RVS se ha asociado a una reducción de más del 70% del riesgo de padecer cáncer hepático. También se ha observado una disminución en los síntomas y en la mortalidad por manifestaciones extrahepáticas severas. De manera general, los pacientes que obtienen una RVS presentan una mejora significativa en su calidad de vida. (147, 153-155)

De los 138 pacientes, el 36% cumplen con criterios para inicio de tratamiento en base a una carga viral superior a las 400,000UI ó a una carga viral por debajo de este valor, pero con diagnóstico de cirrosis hepática documentado.

En base al sexo, el porcentaje de pacientes que cumplen criterios es muy similar con un 39% en los pacientes de género masculino y 33% en el género femenino. Sin embargo, al tomar en cuenta la edad al momento del diagnóstico, el 44% de los pacientes con 40 años de edad o más cumplen criterios para el inicio de tratamiento; resaltando nuevamente la importancia de la edad como factor pronóstico en los pacientes infectados por el VHC.

En cuanto al seguimiento, el 52% de los pacientes con seguimiento regular cumplen criterios para el inicio de tratamiento, en comparación con el 21% de pacientes con seguimiento irregular. Esto se debe a que los pacientes infectados deben de tener un seguimiento con el fin de evaluar la evolución de la enfermedad y en especial la carga viral a lo largo del tiempo; aspecto que no puede cumplirse en los pacientes con seguimiento irregular ya que abandonaron el mismo. Es posible que si estos pacientes se re-evaluaran hoy en día, el porcentaje que cumple criterios para el inicio del tratamiento sea mayor que el observado en este estudio.

En cuanto a los pacientes con seguimiento irregular se determinó que la tasa de abandono es del 53% para el año 2016. Es una tasa elevada que refleja que aproximadamente la mitad de los pacientes abandonan el seguimiento. Estos pacientes representan un reto ya que al perderse el contacto impide la detección temprana de cualquier complicación y a su el poder determinar y tratar a tiempo a aquellos pacientes que lo ameriten.

De los pacientes que tuvieron un tratamiento previo, únicamente el 28% (7 pacientes) cumplieron criterios nuevamente. Esto refleja que aquellos que sí tuvieron tratamiento respondieron adecuadamente al mismo. Es posible que estos pacientes puedan beneficiarse con los nuevos tratamientos antivirales aprobados para la infección por el VHC que actualmente están siendo introducidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

De los pacientes que cumplen criterios para el inicio de tratamiento, un 18% tienen transaminasas elevadas por encima del doble del límite superior normal. Aunque estas pruebas de laboratorio no son diagnósticas, son útiles ya que está documentado que los pacientes con transaminasas elevadas responden mejor al tratamiento (5). La alfa-feto proteína es de utilidad cuando se tiene sospecha de un proceso neoplásico. Debido a que el VHC se asocia al hepatocarcinoma, es importante el seguimiento de todos los pacientes que presentaron valores elevados para la detección temprana de una neoplasia de este tipo. En esta muestra 3 pacientes (2%, IC 95% 0.45% a 6.22%) tenían diagnóstico de HCC; de acuerdo a las guías recientes para el diagnóstico y tratamiento del VHC publicadas por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA), es necesario evaluar el estadio y la esperanza de vida de estos pacientes para determinar si podrían ser candidatos para el inicio de tratamiento (147).

16. Conclusiones

1. Se identificaron un total de 138 pacientes para el análisis entre enero 2007 a diciembre 2016, 67 pacientes masculinos y 77 pacientes femeninas con una edad promedio de 45 años, en su mayoría residentes de la ciudad capital, heterosexuales, solteros(as), con una profesión u ocupación no relacionada a la salud y con un nivel de escolaridad de diversificado.
2. Los factores asociados a la infección por el VHC que presentaron mayor frecuencia en los sujetos de estudio, a diferencia del patrón epidemiológico que se observa en otros, son el antecedente de múltiples parejas sexuales, transfusión de algún hemoderivado, antecedente de alcoholismo y relaciones sexuales extramaritales sin protección.
3. Se observó en este estudio una asociación muy fuerte entre el antecedente de alcoholismo y una asociación moderada entre el uso de drogas intravenosas y el género masculino.
4. Se determinó que únicamente el 17% de los pacientes habían tenido tratamiento previo, en su mayoría con IFN alfa pegilado 2^a más Rivabirina durante 48 semanas, alcanzando una tasa de RVS del 40%.
5. Un 36% de los pacientes cumplieron con criterios para inicio de tratamiento en base a la carga viral y presencia de cirrosis hepática. De estos un 46% tenía diagnóstico de cirrosis establecido y el 18% presentó valores para ASAT y ALAT que superan el doble del límite superior normal.
6. El 56% de los pacientes son referidos de distintos servicios del Hospital Roosevelt. Únicamente el 35% de los pacientes fue referido de otros hospitales nacionales o clínicas particulares.

17. Recomendaciones

1. Fomentar estilos de vida y conductas sexuales saludables en los pacientes que acuden a la Clínica de Enfermedades Infecciosas, con el fin de prevenir la re-infección y/o infección a terceras personas.
2. Promover la referencia por parte de los servicios de salud del país, con el fin de mejorar la captación, diagnóstico y tratamiento de la infección por de la VHC.
3. Tamizar para el VHC a aquellas personas que presenten el antecedente de tener múltiples parejas sexuales, tener relaciones sexuales sin protección, transfusiones de algún hemoderivado y antecedente de alcoholismo, tanto el área urbana como rural.
4. Gestionar las medidas necesarias para la adquisición de los medicamentos con el fin de iniciar el tratamiento a todos aquellos pacientes que cumplan criterios para el mismo.

18. Anexos

Anexo 1

Instrumento de recolección de datos

Nombre del paciente: _____
Fecha: _____ No. de expediente clínico: _____

Instrucciones

Este instrumento está dividido en 6 secciones identificadas de la A-E y debe responder cada una de ellas en base a la información registrada en el expediente clínico del paciente, por lo que debe marcar con una "X" la casilla que aplica. En las preguntas con respuesta abierta por favor escribir con letra clara y de molde. Este instrumento debe de ser llenado con lapicero negro y no debe tener tachones.

A. Características sociodemográficas

1. Edad al momento del diagnóstico (años): _____ Edad actual: _____

2. Sexo: Masculino Femenino

3. Lugar de residencia actual: Departamento: _____

Municipio: _____

4. Orientación sexual: Heterosexual Homosexual Bisexual

5. Estado civil: Soltero Casado Unido Divorciado Viudo

6. Profesión/Ocupación: Profesional de la salud

Técnico de la salud

Ocupación relacionada con la salud

Profesional, técnico u ocupación no relacionada con la salud

Ama de casa

Trabajador comercial del sexo

Otros (especifique): _____

13. Antecedente de relaciones sexuales con múltiples parejas: Sí tiene antecedentes []
No tiene antecedentes []

14. Antecedente de enfermedades de transmisión sexual:

No tiene antecedentes [] VIH [] Sífilis []
Gonorrea [] Herpes [] Clamidia []
Papilomavirus [] Otros (especifique): _____

15. Pareja positiva para VHC: Sí tiene [] No tiene [] No sabe []

16. Antecedente de admisión hospitalaria en los 6 meses previos al diagnóstico:
Sí [] No []

17. Antecedente de tener o haber tenido un tatuaje:
Sí [] No []

18. Antecedente de hemodiálisis:
Sí [] No []

19. Antecedente de tener o haber tenido piercings:
Sí [] No []

20. Antecedente de haber tenido accidentes con materiales punzocortantes
contaminados con sangre:
Sí [] No []

D. Características serológicas del virus de la hepatitis C

21. Hepatitis C positivo: Presencia de Anti-VHC positivo + ARN-VHC positivo []
Ausencia de Anti-VHC positivo + ARN-VHC positivo []

E. Características virológicas del virus de la hepatitis C

22. Hepatitis C positivo: Indetectable [] Menor de 15 UI [] De 15-2,000 UI []
2,001 – 100 millones UI [] > 100 millones de UI []

F. Criterios para el cumplimiento de tratamiento

23. Valor de ASAT:

Valor dentro del límite normal []

Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal []

Superior al doble del límite superior normal []

24. Valor de ALAT:

Valor dentro del límite normal []

Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal []

Superior al doble del límite superior normal []

25. Valor de alfa-feto proteína:

Normal []

Elevado []

26. Valor de Bilirrubina:

Normal []

Elevado []

27. Fibrosis hepática:

Metavir F0-F1 []

Metavir F4 (Cirrosis) []

Metavir F2 []

HCC []

Metavir F3 []

28. Nivel de viremia más reciente:

Indetectable []

2,001 – 100 millones UI []

Menor de 15 UI []

> 100 millones de UI []

De 15-2,000 UI []

Fecha de finalización: _____

Observaciones:

Anexo 2

Guía de Códigos de Respuesta

Este documento tiene como objetivo brindar la codificación de cada una de las posibles respuestas a las preguntas que conformar el Instrumento de Recolección de Datos con el fin de optimizar el trabajo para su posterior digitación en Excel para su posterior análisis estadístico.

A. Características sociodemográficas

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
1	Edad actual y al momento del diagnóstico	No hay codificación, se digitará la respuesta como tal.	
2	Sexo	Masculino Femenino	0 1
3	Lugar de residencia actual	Ver anexo 4	
4	Orientación sexual	Heterosexual Homosexual Bisexual	0 1 2
5	Estado civil	Soltero Casado Unido Divorciado Viudo	0 1 2 3 4
6	Profesión/Ocupación	Profesional de la salud Técnico de la salud Ocupación relacionada con la salud Profesional, técnico u ocupación no relacionada con la salud Ama de casa Trabajador comercial del sexo Otros	0 1 2 3 4 5 6
7	Escolaridad	Analfabeto Primaria completa Primaria incompleta Secundaria Diversificado Universidad	0 1 2 3 4 5

B. Características de referencia

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
8	Servicios y unidades del Hospital Roosevelt de donde proviene la referencia de pacientes para diagnóstico y seguimiento de hepatitis C hacia la clínica de Enfermedades Infecciosas	Consulta Externa	0
		Banco de Sangre	1
		Emergencia de adultos	2
		Prenatal	3
		Emergencia de la Maternidad	4
		Clínica de Enfermedades Infecciosas	5
		Cirugía	6
		Gastroenterología	7
		Otros servicios	8
		Otros hospitales o clínicas particulares	9

C. Factores asociados

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
9	Antecedente de alcoholismo previo al diagnóstico	Sí	0
		No	1
10	Historia de no haber utilizado preservativo en cualquier acto sexual extramarital:	Sí utilizó	0
		No utilizó	1
11	Antecedente de haber utilizado drogas por vía IV	Sí tiene	0
		No tiene	1
12	Antecedente de transfusiones	Sí recibió transfusiones	0
		No recibió transfusiones	1
		No sabe	2
13	Antecedente de relaciones sexuales con múltiples parejas	Sí tiene antecedentes	0
		No tiene antecedentes	1
14	Antecedente de enfermedades de transmisión sexual	No tiene antecedentes	0
		VIH	1
		Sífilis	2
		Gonorrea	3
		Herpes	4
		Clamidia	5
		Papilomavirus	6
Otros	7		
15	Pareja positiva para VHC	Sí tiene	0
		No tiene	1
		No sabe	2

16	Antecedente de admisión hospitalaria previa en los últimos 6 meses	Si tiene No tiene	0 1
17	Antecedente de tener o haber tenido un tatuaje	Si tiene No tiene	0 1
18	Antecedente de hemodiálisis	Si tiene No tiene	0 1
19	Antecedente de tener o haber tenido piercings	Si tiene No tiene	0 1
20	Antecedente de haber tenido accidentes con materiales punzocortantes contaminados con sangre	Si tiene No tiene	0 1

D. Características serológicas del virus de la hepatitis C

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
21	Hepatitis C positivo	Presencia de Anti-VHC positivo	0
		Ausencia de Anti-VHC positivo	1

E. Características virológicas del virus de la hepatitis C

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
22	Hepatitis C positivo	Indetectable	0
		Menor de 15 UI	1
		De 15-400,000 UI	2
		> 400,000 UI	3

F. Criterios para el cumplimiento de tratamiento

No. de pregunta	Pregunta	Respuesta	Código
23	ASAT	Valor dentro del límite normal	0
		Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal	1
		Superior al doble del límite superior normal	2
24	ALAT	Valor dentro del límite normal	0
		Superior al valor normal, pero menor al doble del límite superior normal	1
		Superior al doble del límite superior normal	2
25	Alfa-feto proteína	Normal	0
		Elevado	1
26	Bilirrubina	Normal	0
		Elevado	1
27	Fibrosis hepática	Metavir F0-F1	0
		Metavir F2	1
		Metavir F3	2
		Metavir F4	3
		Se desconoce	4
28	Nivel de viremia más reciente	HCC	5
		Indetectable	0
		Menor de 15 UI	1
		De 15-400,000 UI	2
		> 400,000 UI	3

Anexo 3

Guía de Aplicación del Instrumento de Recolección de Datos

El presente documento tiene como objetivo orientar al investigador sobre cómo llenar correctamente cada uno de los apartados y preguntas que se enumeran en el Instrumento de Recolección de Datos con el fin de optimizar el proceso y minimizar los errores.

El Instrumento de recolección cuenta con los siguientes apartados: A) Características sociodemográficas, B) Características de referencia, C) Factores asociados, D) Características serológicas del VHC, E) Características virológicas del VHC y F) Cumplimiento de Criterios para el Inicio de Tratamiento. Cada uno de estos apartados a su vez se divide en una serie de preguntas que el investigador debe contestar en base a la información que está documentada en los expedientes clínicos de cada uno de los sujetos de estudio.

1. Solicitud de los expedientes clínicos

Se deberá solicitar por escrito cada uno de los expedientes clínicos un día antes (24 horas) de su revisión. Dicha solicitud debe ir dirigida a la Licencia encargada del manejo del área de Archivo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas y debe llevar la fecha en la cual se requiere revisar los expedientes, el horario de inicio de revisión y la infección a la cual pertenecen. Es importante conocer que la solicitud debe incluir como máximo 10 expedientes clínicos.

Previo a recibir cada uno de los expedientes clínicos solicitados, la Licenciada encargada del área de Archivo proporcionará una hoja que debe ser firmada por el investigador al momento de entrega y devolución de los mismos.

2. Cómo buscar información dentro del expediente clínico

Cada expediente clínico está conformado por cuatro secciones. El investigador debe familiarizarse con cada una de ellas para poder responder adecuadamente cada una de las preguntas del Instrumento de Recolección de datos.

- 1. Datos generales:** Incluye información como nombre y edad.
- 2. Notas de evolución:** Se describe toda la historia clínica y evolución del paciente desde que inicia contacto con la Clínica de Enfermedades Infecciosas.
- 3. Hoja de trabajo social:** Se describen las características sociodemográficas y factores asociados que caracterizan a cada paciente.

- 4. Resultados de laboratorio:** Incluye datos serológicos, de imagen, entre otros. Estos resultados están ordenados de manera ascendente; es decir y el resultado más reciente de primero y así sucesivamente.

3. Qué hacer en casos concretos

- **No hay información:** Cuando no se encuentre en el expediente clínico la respuesta a cualquier de las preguntas del Instrumento de Recolección de datos, esta se dejará en blanco y en el área de observaciones al final del mismo se hará referencia sobre la información omitida.
- **Letra ilegible:** Cuando esto suceda se debe en primera instancia a la Licenciada encargada de Archivo para que esta puede comunicarse con el médico encargado de dicha evolución para resolver el problema.

4. Criterios de llenado del instrumento

- Las repuestas que pertenecen a alguna de las casillas deben ser marcadas con una "X".
- Las repuestas abiertas deben ser registradas en letra de molde, clara y con lapicero negro.
- De preferencia, el cuestionario debe ser iniciado y terminado el mismo día en que se solicitó. Sin embargo, ante cualquier eventualidad, el investigador puede iniciar el registro de la información en una fecha específica y terminarlo en otra, sin embargo se aconseja que esta eventualidad trate de evitarse.

Anexo 4

Códigos por Departamento y Municipio de Guatemala

Códigos de los Municipios de Guatemala		
01 - GUATEMALA		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
01	01	GUATEMALA
01	02	SANTA CATARINA PINULA
01	03	SAN JOSE PINULA
01	04	SAN JOSE DEL GOLFO
01	05	PALENCIA
01	06	CHINAUTLA
01	07	SAN PEDRO AYAMPUC
01	08	MIXCO
01	09	SAN PEDRO SACATEPEQUEZ
01	10	SAN JUAN SACATEPEQUEZ
01	11	SAN RAYMUNDO
01	12	CHUARRANCHO
01	13	FRAJANES
01	14	AMATITLAN
01	15	VILLA NUEVA
01	16	VILLA CANALES
01	17	SAN MIGUEL PETAPA
02 - EL PROGRESO		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
02	01	GUASTATOYA
02	02	MORAZAN
02	03	SAN AGUSTIN ACASAGUASTLAN
02	04	SAN CRISTOBAL ACASAGUASTLAN
02	05	EL JICARO
02	06	SANSARE
02	07	SANARATE
02	08	SAN ANTONIO LA PAZ
03 - SACATEPEQUEZ		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
03	01	ANTIGUA
03	02	JOCOTENANGO
03	03	PASTORES
03	04	SUMPANGO
03	05	SANTO DOMINGO XENACQJ
03	06	SANTIAGO SACATEPEQUEZ
03	07	SAN BARTOLOME MILPAS ALTAS
03	08	SAN LUCAS SACATEPEQUEZ
03	09	SANTA LUCIA MILPAS ALTAS
03	10	MAGDALENA MILPAS ALTAS
03	11	SANTA MARIA DE JESUS
03	12	CIUDAD VIEJA
03	13	SAN MIGUEL DUENAS
03	14	ALOTENANGO
03	15	SAN ANTONIO AGUAS CALIENTES
03	16	SANTA CATARINA BARAHONA
04 - CHIMALTENANGO		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
04	01	CHIMALTENANGO
04	02	SAN JOSE POAQUIL
04	03	SAN MARTIN JILOTEPEQUE
04	04	SAN JUAN COMALAPA
04	05	SANTA APOLONIA
04	06	TECPAN GUATEMALA
04	07	PATZUN
04	08	SAN MIGUEL POCHUTA
04	09	PATZICIA
04	10	SANTA CRUZ BALANYA
04	11	ACATENANGO
04	12	SAN PEDRO YEPOCAPA
04	13	SAN ANDRES ITZAPA
04	14	PARRAMOS
04	15	ZARAGOZA
04	16	EL TEJAR
05 - ESCUINTLA		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
05	01	ESCUINTLA
05	02	SANTA LUCIA COTZUMALGUAPA
05	03	LA DEMOCRACIA
05	04	SIQUINALA
05	05	MASAGUA
05	06	TIQUISATE
05	07	LA GOMERA
05	08	GUANAGAZAPA
05	09	SAN JOSE
05	10	IZTAPA
05	11	PALIN
05	12	SAN VICENTE PACAYA
05	13	NUEVA CONCEPCION
06 - SANTA ROSA		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
06	01	CUILAPA
06	02	BARBERENA
06	03	SANTA ROSA DE LIMA
06	04	CASILLAS
06	05	SAN RAFAEL LAS FLORES
06	06	ORATORIO
06	07	SAN JUAN TECUACO
06	08	CHIQUMULILLA
06	09	TAXISCO
06	10	SANTA MARIA IXHUATAN
06	11	GUAZACAPAN
06	12	SANTA CRUZ NARANJO
06	13	PUEBLO NUEVO VIÑAS
06	14	NUEVA SANTA ROSA
07 - SOLOLA		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
07	01	SOLOLA
07	02	SAN JOSE CHACAYA
07	03	SANTA MARIA VISITACION
07	04	SANTA LUCIA UTATLAN
07	05	NAHUALA
07	06	SANTA CATARINA IXTAHUACAN
07	07	SANTA CLARA LA LAGUNA
07	08	CONCEPCION
07	09	SAN ANDRES SEMETABAJ
07	10	PANAJACHEL
07	11	SANTA CATARINA PALOPO
07	12	SAN ANTONIO PALOPO
07	13	SAN LUCAS TOLIMAN
07	14	SANTA CRUZ LA LAGUNA
07	15	SAN PABLO LA LAGUNA
07	16	SAN MARCOS LA LAGUNA
07	17	SAN JUAN LA LAGUNA
07	18	SAN PEDRO LA LAGUNA
07	19	SANTIAGO ATITLAN
08 - TOTONICAPAN		
Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
08	01	TOTONICAPAN
08	02	SAN CRISTOBAL TOTONICAPAN
08	03	SAN FRANCISCO EL ALTO
08	04	SAN ANDRES XECUL
08	05	MOMOSTENANGO
08	06	SANTA MARIA CHIQUMULA
08	07	SANTA LUCIA LA REFORMA
08	08	SAN BARTOLO AGUAS CALIENTES

Códigos de los Municipios de Guatemala

09 - QUETZALTENANGO

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
09	01	QUETZALTENANGO
09	02	SALCAJA
09	03	OLINTEPEQUE
09	04	SAN CARLOS SIJA
09	05	SIBILIA
09	06	CABRICAN
09	07	CAJOLA
09	08	SAN MIGUEL SIGUILA
09	09	SAN JUAN OSTUNCALCO
09	10	SAN MATEO
09	11	CONCEPCION CHIQUIRICHAPA
09	12	SAN MARTIN SACATEPEQUEZ
09	13	ALMOLONGA
09	14	CANTEL
09	15	HUITAN
09	16	ZUNIL
09	17	COLOMBA COSTA CUCA
09	18	SAN FRANCISCO LA UNION
09	19	EL PALMAR
09	20	COATEPEQUE
09	21	GENOVA COSTA CUCA
09	22	FLORES COSTA CUCA
09	23	LA ESPERANZA
09	24	PALESTINA DE LOS ALTOS

10 - SUCHITEPEQUEZ

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
10	01	MAZATENANGO
10	02	CUYOTENANGO
10	03	SAN FRANCISCO ZAPOTITLAN
10	04	SAN BERNARDINO
10	05	SAN JOSE EL IDOLO
10	06	SANTO DOMINGO SUCHITEPEQUEZ
10	07	SAN LORENZO
10	08	SAMAYAC
10	09	SAN PABLO JOCOPILAS
10	10	SAN ANTONIO SUCHITEPEQUEZ
10	11	SAN MIGUEL PANAM
10	12	SAN GABRIEL
10	13	CHICACAO
10	14	PATULUL
10	15	SANTA BARBARA
10	16	SAN JUAN BAUTISTA
10	17	SANTO TOMAS LA UNION
10	18	ZUNILITO
10	19	PUEBLO NUEVO
10	20	RIO BRAVO

11 - RETALHULEU

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
11	01	RETALHULEU
11	02	SAN SEBASTIAN
11	03	SANTA CRUZ MULUA
11	04	SAN MARTIN ZAPOTITLAN
11	05	SAN FELIPE
11	06	SAN ANDRES VILLA SECA
11	07	CHAMPERICO
11	08	NUEVO SAN CARLOS
11	09	EL ASINTAL

12 - SAN MARCOS

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
12	01	SAN MARCOS
12	02	SAN PEDRO SACATEPEQUEZ
12	03	SAN ANTONIO SACATEPEQUEZ
12	04	COMITANCILLO
12	05	SAN MIGUEL IXTAHUACAN
12	06	CONCEPCION TUTUAPA
12	07	TACANA
12	08	SIBINAL
12	09	TAJUMULCO
12	10	TEJUTLA
12	11	SAN RAFAEL PIE DE LA CUESTA
12	12	NUEVO PROGRESO
12	13	EL TUMBADOR
12	14	SAN JOSE EL RODEO
12	15	MALACATAN
12	16	CATARINA
12	17	AYUTLA (TECUN UMAN)
12	18	OCOS
12	19	SAN PABLO
12	20	EL QUETZAL
12	21	LA REFORMA
12	22	PAJAPITA
12	23	IXCHIGUAN
12	24	SAN JOSE OJETENAN
12	25	SAN CRISTOBAL CUCHO
12	26	SIPACAPA
12	27	ESQUIPULAS PALO GORDO
12	28	RIO BLANCO
12	29	SAN LORENZO

13 - HUEHUETENANGO

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
13	01	HUEHUETENANGO
13	02	CHIANTLA
13	03	MALACATANCITO
13	04	CUILCO
13	05	NENTON
13	06	SAN PEDRO NECTA
13	07	JACALTENANGO
13	08	SAN PEDRO SOLOMA
13	09	SAN ILDEFONSO IXTAHUACAN
13	10	SANTA BARBARA
13	11	LA LIBERTAD
13	12	LA DEMOCRACIA
13	13	SAN MIGUEL ACATAN
13	14	SAN RAFAEL LA INDEPENDENCIA
13	15	TODOS SANTOS CUCHUMATAN
13	16	SAN JUAN ATITAN
13	17	SANTA EULALIA
13	18	SAN MATEO IXTATAN
13	19	COLOTENANGO
13	20	SAN SEBASTIAN HUEHUETENANGO
13	21	TECTITAN
13	22	CONCEPCION HUISTA
13	23	SAN JUAN IXCOY
13	24	SAN ANTONIO HUISTA
13	25	SAN SEBASTIAN COATAN
13	26	SANTA CRUZ BARILLAS
13	27	AGUACATAN
13	28	SAN RAFAEL PETZAL
13	29	SAN GASPAR IXCHIL
13	30	SANTIAGO CHIMALTENANGO
13	31	SANTA ANA HUISTA
13	32	UNION CANTINIL

Códigos de los Municipios de Guatemala

14 - QUICHE

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
14	01	SANTA CRUZ DEL QUICHE
14	02	CHICHE
14	03	CHINIQUE
14	04	ZACUALPA
14	05	CHAJUL
14	06	STO TOMAS CHICHICASTENANGO
14	07	PATZITE
14	08	SAN ANTONIO ILOTENANGO
14	09	SAN PEDRO JOCOPILAS
14	10	CUNEN
14	11	SAN JUAN COTZAL
14	12	JOYABAJ
14	13	NEBAJ
14	14	SAN ANDRES SAJCABAJA
14	15	SAN MIGUEL USPANTAN
14	16	SACAPULAS
14	17	SAN BARTOLOME JOCOTENANGO
14	18	CANILLA
14	19	CHICAMAN
14	20	JXCAN
14	21	PACHALUN
14	22	PLAYA GRANDE

15 - BAJA VERAPAZ

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
15	01	SALAMA
15	02	SAN MIGUEL CHICAJ
15	03	RABINAL
15	04	CUBULCO
15	05	GRANADOS
15	06	SANTA CRUZ EL CHOL
15	07	SAN JERONIMO
15	08	PURULHA

16 - ALTA VERAPAZ

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
16	01	COBAN
16	02	SANTA CRUZ VERAPAZ
16	03	SAN CRISTOBAL VERAPAZ
16	04	TACTIC
16	05	TAMAHU
16	06	SAN MIGUEL TUCURU
16	07	PANZOS
16	08	SENAHU
16	09	SAN PEDRO CARCHA
16	10	SAN JUAN CHAMELCO
16	11	LANQUIN
16	12	SANTA MARIA CAHABON
16	13	CHISEC
16	14	CHAHAL
16	15	FRAY BARTOLOME DE LAS CASAS
16	16	LA TINTA
16	17	RAXRUHA

17 - PETEN

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
17	01	FLORES
17	02	SAN JOSE
17	03	SAN BENITO
17	04	SAN ANDRES
17	05	LA LIBERTAD
17	06	SAN FRANCISCO
17	07	SANTA ANA
17	08	DOLORES
17	09	SAN LUIS
17	10	SAYAXCHE
17	11	MELCHOR DE MENCOS
17	12	POPTUN

18 - IZABAL

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
18	01	PUERTO BARRIOS
18	02	LIVINGSTON
18	03	EL ESTOR
18	04	MORALES
18	05	LOS AMATES

19 - ZACAPA

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
19	01	ZACAPA
19	02	ESTANZUELA
19	03	RIO HONDO
19	04	GUALAN
19	05	TECULUTAN
19	06	USUMATLAN
19	07	CABANAS
19	08	SAN DIEGO
19	09	LA UNION
19	10	HUITE

20 - CHIQUIMULA

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
20	01	CHIQUIMULA
20	02	SAN JOSE LA ARADA
20	03	SAN JUAN LA ERMITA
20	04	JOCOTAN
20	05	CAMOTAN
20	06	OLOPA
20	07	ESQUIPULAS
20	08	CONCEPCION LAS MINAS
20	09	QUEZALTEPEQUE
20	10	SAN JACINTO
20	11	IPALA

21 - JALAPA

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
21	01	JALAPA
21	02	SAN PEDRO PINULA
21	03	SAN LUIS JILOTEPEQUE
21	04	SAN MANUEL CHAPARRON
21	05	SAN CARLOS ALZATATE
21	06	MONJAS
21	07	MATAQUESCUINTLA

22 - JUTIAPA

Departamento	Municipio	Nombre del Municipio
22	01	JUTIAPA
22	02	EL PROGRESO
22	03	SANTA CATARINA MITA
22	04	AGUA BLANCA
22	05	ASUNCION MITA
22	06	YUPILTEPEQUE
22	07	ATESCATEMPA
22	08	JEREZ
22	09	EL ADELANTO
22	10	ZAPOTITLAN
22	11	COMAPA
22	12	JALPATAGUA
22	13	CONGUACO
22	14	MOYUTA
22	15	PASACO
22	16	SAN JOSE ACATEMPA
22	17	QUESADA

Anexo 5

Tabla No.8 Datos perdidos de los factores asociados				
Factor asociado	Pacientes con seguimiento regular n=71		Pacientes con seguimiento irregular n=67	
	F	%	F	%
Antecedente de alcoholismo previo al diagnóstico				
Sí hay datos	55	77%	34	51%
No hay datos	16	23%	33	49%
Uso de preservativo en cualquier acto sexual extramarital				
Sí hay datos	38	54%	13	19%
No hay datos	33	45%	54	81%
Antecedente de uso de drogas intravenosas				
Sí hay datos	46	65%	29	43%
No hay datos	25	35%	38	57%
Antecedente de transfusión de algún hemoderivado				
Sí hay datos	57	80%	34	51%
No hay datos	14	20%	33	49%
Antecedente de relaciones sexuales con múltiples parejas				
Sí hay datos	45	63%	26	39%
No hay datos	26	37%	41	61%
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual				
Sí hay datos	41	58%	17	25%
No hay datos	30	42%	50	75%
Pareja positiva para VHC				
Sí hay datos	33	46%	5	7%
No hay datos	38	54%	62	93%
Admisión hospitalaria previa en los últimos 6 meses previo al diagnóstico				
Sí hay datos	41	58%	12	18%
No hay datos	30	42%	55	82%

ND= No hay datos

Tabla No.4 Datos perdidos de acuerdo al tipo de paciente infectado con el VHC

	Pacientes con seguimiento regular n=71		Pacientes con seguimiento irregular n=67	
Antecedente de tener o haber tenido algún tatuaje				
Sí hay datos	41	58%	15	22%
No hay datos	30	42%	52	78%
Antecedente de hemodiálisis				
Sí hay datos	32	45%	7	10%
No hay datos	39	55%	60	90%
Antecedente de tener o haber tenido piercings				
Sí hay datos	32	45%	7	10%
No hay datos	39	55%	60	90%
Antecedente de haber tenido accidentes con materiales punzocortantes contaminados con sangre				
Sí hay datos	32	45%	8	12%
No hay datos	39	55%	59	88%

ND= No hay datos

19. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C [monografía en Internet] [acceso 03 de marzo del 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: El Sevier; 2010. p 2157-2185.
3. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis en las Américas. [monografía en Internet] [acceso 03 de marzo del 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/par/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=429&Itemid=253
4. De la Hoz, F. Epidemiología de la hepatitis C en América Latina y Colombia. Biomédica (México) 2000; 20(01): 66-72.
5. Mejía C, coordinador. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de las Hepatitis Virales 2012-2013. 1^{ra} ed. Guatemala: Hospital Roosevelt, Clínica de Enfermedades Infecciosas; 2012.
6. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014; 60(2): 392-420.
7. WHO: Programs and Projects: Initiative for Vaccine Research (IVR). [Monografía en internet] Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html. [Acceso: 13 de septiembre, 2009].
8. SEEF L. Natural History of Chronic Hepatitis C. Hepatology 2002; 36: S35-S46.
9. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med. 2006; 144: 705-714
10. Strickland GT. Liver Disease in Egypt: Hepatitis C Superseded Schistosomiasis as a Result of Iatrogenic and Biological Factors. Hepatology 2006; 93: 915-922.
11. Uribe M, Mendez N. Hepatitis C in México. Rev Gastroenterol Mex. 2002; 67(2): S7- 8.
12. Ramos M. Natural history of chronic hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex. 2002;67(2) :S17-20.
13. Aguilar MS, Cosson C, Loureiro CL, Devesa M, Martínez J, Villegas L. et al. Prevalence of infection with hepatitis C virus in Venezuela, as assessed with an immuno-assay based on synthetic peptides. Ann Trop Med Parasitol. 2001; 95(2): 187-95.
14. Arteaga-Vizcaíno M, Blitz-Dorfman L, Echeverría JM, León P, Weir-Medina J, Diez-Ewald M. et al. Hepatitis C in hemophiliac patients in Maracaibo,

- Venezuela. Invest Clin. 1993; 34(3): 113-8.
15. Camejo MI, Mata G, Díaz M. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and syphilis in female sex workers in Venezuela. Rev Saude Pública. 2003; 37(3): 339-44.
 16. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. Ann Hepatol 2005; 4: 127-30.
 17. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follet EA, Seed C, Keller AJ. et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. J Clin Microbiol 1994; 32: 884-92.
 18. Pérez R, Santarelli MT. Analysis of a national survey for diseases transmitted by blood transfusions. Medicina (Buenos Aires) 1993; 53: 491-6.
 19. Ferreira CT, Silveira TR. Viral Hepatitis: epidemiological and preventive aspects. Rev Bras de Epidemiol 2004; 7(4): 473-87.
 20. Delgado M, Mejía C. Seroprevalencia de hepatitis B y C en pacientes con diagnóstico clínico y/o histológico de cirrosis y alcohólicos crónicos en el Hospital Roosevelt. [Tesis doctoral] Facultad de Medicina. Universidad Francisco Marroquín. 199;13-93p
 21. Yllescas AB. Prevalencia de Hepatitis C en pacientes con transfusiones sanguíneas en la unidad de hematología y gastroenterología del Hospital Roosevelt. [Tesis doctoral] Facultad de Medicina. Universidad Francisco Marroquín. Disponible en: <http://www.tesis.ufm.edu.gt/pdf/3927.pdf> [Acceso: 31 de marzo, 2014]
 22. López CH. Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis C en donadores de sangre que asisten al Banco de sangre privado del Hospital Bella Aurora. [Tesis doctoral] Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad San Carlos de Guatemala. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2152.pdf [Acceso: 31 de marzo, 2014]
 23. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007;13: 2436-2441.
 24. Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. Hepatology 2007; 46:623A.
 25. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. Clin Infect Dis 2012; 55(1): S10-5.
 26. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. Int J STD AIDS 2004; 15: 7-16.
 27. Nalpas B, Thiers V, Pol S, Driss F, Thepot V, Berthelot P, Brechot C. Hepatitis C

- viremia and antiVHC antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992; 14: 381-384.
28. Zarski JP, Thelu MA, Moulin C, Rachail M, Seigneurin JM. Interest of the detection of hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1993; 17: 10-14.
 29. Pessione F, Francoise D, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of Alcohol Consumption on Serum Hepatitis C Virus RNA and Histological Lesions in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27(6): 1717-1722.
 30. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, Ghosn SJ, French SW, Gartside PS, et al. Antibodies to Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis: Their Prevalence and Clinical Relevance. *Hepatology* 1991; 4(4): 581-589.
 31. Méndez N, Motola-Kuba D, Chávez NC, Bahena J, Correa-Roter R, Uribe M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary care hospital in Mexico City, Mexico. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 4321-4322.
 32. Goncalvez, M, Castro M, Oliveira J, Holanda H, Chagas M, Coelho J. Prevalence and associated factors to hepatitis C in hemodialysis patients in Brasil. *Rev Saude Publica*, 2004; 38: 187-193.
 33. Sánchez JL, Sjogren MH, Callahn JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, Constantine NT, Hyams KC, Hinostroza S, Figueroa R, Cuthie JC. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 242-248.
 34. Fernández J, Giulioni P, del Pino N, Cavalli N, Alberro C, Rendo P, et al. Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes de hemodiálisis: hallazgos epidemiológicos, clínicos e histológicos. *Nefrología* 1996; 16(4): 353-358.
 35. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-2342.
 36. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-74.
 37. Rodríguez CA. Actualización sobre Hepatitis Viral: Etiología, patogenia, diagnóstico microbiológico y prevención. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000; 16(6): 574-85.
 38. Gretch DR. Diagnostic Tests for Hepatitis C. *Hepatology* 2007; 26(3): 43S-47S.
 39. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin*

Microbiol 2000; 38: 575-577.

40. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 290-300.
41. Chamot E, Hirschel B, Wintsch J, Robert CF, Gabriel V, Deglon JJ, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *Aids* 1990;4: 1275-1277.
42. Parise E. Diagnóstico serológico de las hepatitis virales crónicas. *Roche Rev.* 2009;8: 2-6.
43. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, Hwang YS, Kim MH. Performance Evaluation of the OraQuick Hepatitis C Virus Rapid Antibody Test. *Ann Lab Med.* 2013; 33(3): 184-189.
44. O'Connell RJ, Gates RG, Bautista CT, Imbach M, Eggleston JC, Beardsley SG, et al. Laboratory evaluation of rapid test kits to detect hepatitis C antibody for use in predonation screening in emergency settings. *Transfusion.* 2013; 53(3): 505-517.
45. Gretch D, de la Rosa D, Corey L, Carithers R. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies. *Viral Hepatitis Rev* 1996;2: 85-96.
46. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122: 1554-1568.
47. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Jama* 2007;297: 724-732.
48. Gretch DR. Diagnostic test for hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 263: 43S-47S.
49. Purcell R. The hepatitis C virus: overview. *Hepatology* 1997; 26(1): 11-14.
50. Picazo J, Fuertes A. Diagnóstico serológico de la hepatitis C. Protocolo de diagnóstico serológico clínico. Num 5. Innogenetics Diagnostica y Terapéutica, S.A.
51. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42: 962-973.
52. Botelho SM, Ferreira RC, Reis NR, Kozłowski AG, Carneiro MA, Teles SA, et al. Epidemiological aspects of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2008; 103(5): 472-476.
53. Rivas AM, Cordero P, Trujillo K, Ramos J, Chen C, Garza ML et al. Genotyping of hepatitis C virus (VHC) in infected patients from Northeast Mexico. *Annals of Hepatology* 2008; 7(2): 144-147.

54. Cristina J. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus in the Latin American region. *J Clin Virol* 2005, 34:S1-S7.
55. Moratorio G, Martínez M, Gutiérrez MF, González K, Colina R, López-Tort F, et al. Evolution of naturally occurring 5'non-coding región variants of Hepatitis C virus in human populations of the South American region. *Virology Journal* 2007, 4:79.
56. Halbrecht I, Klibanski C. Identification of a new normal embryonic haemoglobin. *Nature*. 1956;178: 794–795.
57. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med*. 1993;328: 1802–1806.
58. Gebo KA1, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002; 36(1): S84–S92.
59. Moreira VF, Garrido E. Elastografía hepática (Fibroscan) en hepatología. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2013; 105(4): 235.
60. Vásquez J, Bezaury P. Importancia del ultrasonido para la evaluación de pacientes con hepatopatía por virus C. *Anales de Radiología México* 2005;3: 199-208.
61. Ashtari S, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, Karkhane M, Kimiia Z, Pourhoseingholi A, et al. Direct Medical Care Costs Associated With Patients Diagnosed With Chronic VHC. *Hepat Mon*. 2013; 13(5): e8415.
62. Davis KL, Mitra D, Medjedovic J, Beam C, Rustgi V. Direct Economic Burden of Chronic Hepatitis C Virus in a United States Managed Care Population. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(2): e17-24.
63. Nichols GA, Bell TJ, Pedula KL, et al. Medical care costs among patients with established cardiovascular disease. *Am J Manag Care*. 2010;16: 86–93.
64. Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, et al. The economic burden of diabetes. *Health Aff*. 2010; 29: 297–303.
65. Brooks GF, Morse SA, Carroll KC, Mietzner TA, Butel JS. En: Jawetz, Melnick y Adelberg *Microbiología Médica*. 25va edición. México: McGraw Hill; 2011. p471-489.
66. Dienstag JL. En: Harrison's Principles of Internal Medicine Vol. II. 18th Edition. USA: McGraw Hill; 2012. p2537-2557.
67. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292:767-770.

68. Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al. Long-incubation posttransfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet*. 1974;2:241-246.
69. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 2003;278:591-607.
70. Chang SC, Yen J-H, Kang H-Y, et al. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205:1284-1290.
71. Santolini E, Migliaccio G, La Monica N. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. *J Virol*. 1994;68:3631-3641.
72. Suzuki R, Matsuura Y, Suzuki T, et al. Nuclear localization of the truncated hepatitis C virus core protein with its hydrophobic C terminus deleted. *J Gen Virol*. 1995;76:53-61.
73. Ray RB, Meyer K, Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology*. 1996;226:176-182.
74. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, et al. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol*. 1996;70:4438-4443.
75. Chen CM, You LR, Hwang LH, et al. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin- β receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin- β receptor. *J Virol*. 1997;71:9417-9426.
76. Matsumoto M, Hsieh TY, Zhu NL, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoxin- β receptor. *J Virol*. 1997;71:1301-1309.
77. Ray RB, Steele R, Meyer K, et al. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 1997;272:10983-10986.
78. Zhu NL, Khoshnan A, Schneider R, et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol*. 1998;72:3691-3697.
79. Shrivastava A, Manna SK, Ray R, et al. Ectopic expression of hepatitis C virus core protein differentially regulates nuclear transcription factors. *J Virol*. 1998;72:9722-9728.
80. Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:15394-15399.

81. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol.* 1993;67:3923-3930.
82. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (VHC) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic VHC infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:3468-3472.
83. Von Hahn T, Yoon JC, Alter H, et al. Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo. *Gastroenterology.* 2007;132:667-678.
84. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1991;325:98-104.
85. Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA.* 2002;287:2406-2413.
86. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, et al. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:10583-10587.
87. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:951-958.
88. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 1999;29:908-914.
89. Thimme R, Oldach D, Chang KM, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med.* 2001;194:1395-1406.
90. Prince AM, Brotman B, Inchauspe G, et al. Patterns and prevalence of hepatitis C virus infection in posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis.* 1993;167:1296-1301.
91. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2008;15:120-128.
92. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med.* 1992;327:1899-1905.
93. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology.* 1995;21:639-644.
94. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332:1463-1466.

95. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12:671-675.
96. Hopf U, Moller B, Kuther D, et al. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (VHC). *J Hepatol*. 1990;10:69-76.
97. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*. 1991;14:969-974.
98. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992;16:273-281.
99. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-456.
100. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:914-919.
101. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology*. 1997;26:39S-42S.
102. Alberti A, Noventa F, Benvegna L, et al. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2002;137:961-964.
103. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-832.
104. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*. 1995;15:70-81.
105. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003;38(Suppl 1):S38-S53.
106. Honda M, Kaneko S, Sakai A, et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology*. 1994;20:1144-1151.
107. Nouisbaum J-B, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med*. 1995;122:161-168.
108. Gretch D, Corey L, Wilson J, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis*. 1994;169:1219-1225.
109. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745-750.

110. Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat.* 1999;6:411-413.
111. Zein NN, Poterucha JJ, Gross JB Jr, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2560-2562.
112. Yu MC, Yuan JM, Ross RK, et al. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles county, California. *Hepatology.* 1997;25:226-228.
113. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1195-1203.
114. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 1997;25:754-758.
115. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med.* 1991;325:1325-1329.
116. Yanagi M, Kaneko S, Unoura M, et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991;324:1895-1896.
117. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1996;335:631-634.
118. Wright TL, Hsu H, Donegan E, et al. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1991;115:111-112.
119. Conry-Cantilena C, Vanraden MT, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1996;334:1691-1696.
120. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: a follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112:463-472.
121. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325:675-680.
122. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993;328:1797-1801.
123. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology.* 2002;36:729-736.

124. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236.
125. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in Type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-1495.
126. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992;117:573-577.
127. Alric L, Plaisier E, Theault S, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:617-623
128. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*. 1993;18:253-257.
129. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998;282:103-107.
130. Foy E, Li K, Wang C, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003;300:1145-1148.
131. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000;343:1666-1672.
132. Crotty S, Cameron CE, Andino R. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:6895-6900.
133. Lanford RE, Guerra B, Lee H, et al. Antiviral effect and virus-host interactions in response to alpha interferon, gamma interferon, poly(i)-poly(c), tumor necrosis factor alpha, and ribavirin in hepatitis C virus subgenomic replicons. *J Virol*. 2003;77:1092-1104.
134. Patterson JL, Fernandez-Larson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis*. 1990;12:1139-1146.
135. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004;126:703-714.
136. Davis GL, Esteban-Muir R, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339: 1493-1499.
137. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1485- 1492.
138. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48

- weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998;352:1426-1432.
139. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49:1335-1374.
 140. Kershenobich D, Dehesa M, Aguilar L, Aguilar R, et al. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *salud pública de méxico / vol. 53, suplemento 1 de 2011*.
 141. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (VHC) Infection and VHC-Related Chronic Disease. *MMWR* 1998;47(No. RR-19).
 142. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users in Baltimore. *Medicine*. 1995;74:212-220.
 143. Bolumar F, Hernandez-Aguado I, Ferrer L, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C in a population of intravenous drug users in Valencia, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol*.1996;25:204-209.
 144. Van Ameijden EJ, van den Hoek JA, Mientjes GH, et al. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and VHC infection among drug users in Amsterdam. *Eur J Epidemiol*. 1993;9:255-262.
 145. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al. Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Int J Epidemiol*. 1993;22:135-139.
 146. Martinez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008;48:20-27.
 147. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. VHC Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016.
 148. U.A. VHC Epidemiology in the United States. [monografía en línea]. Estados Unidos: Hepatitis C online; 2017. [accesado 08 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/screening-diagnosis/epidemiology-us/core-concept/all>
 149. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–32.
 150. Instituto Nacional de Estadística de Guatemala. Caracterización República de Guatemala. [monografía en línea]. Guatemala, 2011. [accesado 08 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2014/02/26/L5pNHMXzxy5FFWmk9NHCrK9x7E5Qgvvy.pdf>

151. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, et al. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996;125:634-9. 149. Lau JYN, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med* 1996;124:868-76.
152. Lau JYN, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med* 1996;124:868-76.
153. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1): 329-337.
154. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-2593.
155. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-684.