

EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISION, PATOGENICIDAD DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Emilio Garza Trasobares¹ / Dr. Alejandro González Álvarez² / Dra. Victoria Caballero Pérez³ / Dr. Francisco Rodilla Calvelo² / Dña. Verónica Gimeno-Hernández Garza⁴ / Dra. Mayte Botella Esteban¹

¹ Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

⁴ Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

RESUMEN

La hepatitis C en España tiene una prevalencia estimada en torno al 1,5%, siendo difícil conocer la incidencia real porque con frecuencia pasa inadvertida y no se notifican todos los casos a los servicios de prevención. Es responsable del 50% de las muertes por cirrosis y del 70% de las muertes por hepatocarcinoma.

Se transmite principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o hemoderivados infectados. Otras formas de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, vía vertical en el parto, consumo de drogas vía endonasal y contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

La prevención primaria consiste en reducir el riesgo de exposición al virus C. Se debe realizar cribado del mismo a todos los grupos de población expuestos al potencial riesgo de infección, tanto desde la atención primaria como desde la especializada.

PALABRAS CLAVE

HCV, epidemiología, transmisión, patogénesis

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3%. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La recurrencia de la infección en el órgano trasplantado y un curso más agresivo y acelerado hacen que los resultados a medio plazo del trasplante hepático sean peores que los observados en cirrosis de otras etiologías.

El VHC se divide en 6 genotipos y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia, siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica, sí que influye en la respuesta al tratamiento antiviral.

HEPATITIS C VIRUS EPIDEMIOLOGY, TRANSMISSION AND PATHOGENESIS

ABSTRACT

Hepatitis C in Spain has an estimated prevalence around 1,5%, being difficult to determinate the actual incidence because is often goes undetected and all cases prevention services are not reported. It is responsible for 50% of deaths from cirrhosis and 70% of deaths from liver cancer.

It is spread mainly by parenteral via, by percutaneous or mucosal exposition blood or blood products infected. Other less common forms of transmission are sexual transmission, via vertical childbirth, drug use via endonasal and percutaneous contact unnoticed in the family area. Primary prevention is to reduce the risk of exposure to C virus. Screening should be performed for all population groups exposed to the potential risk of infection, both from primary care and specialized.

KEY WORDS

HCV, epidemiology, transmission, pathogenesis

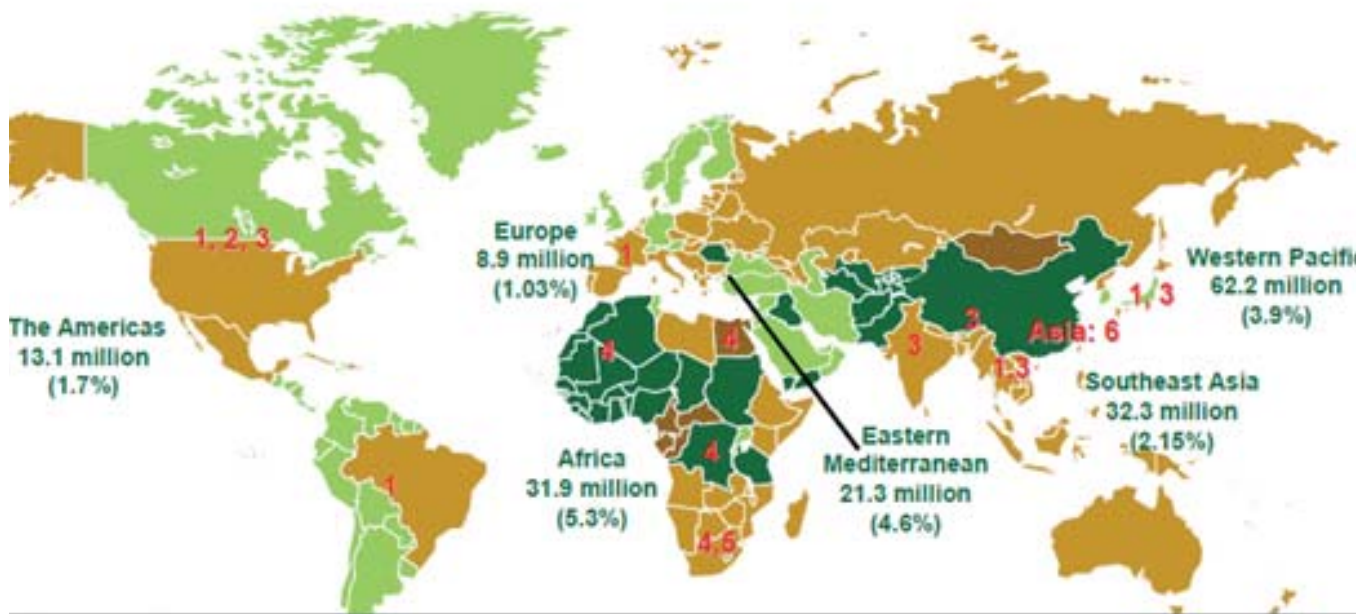


Fig. 1. Prevalencia y distribución de los genotipos del VHC a nivel mundial.

World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126.

ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*.

El segmento N-terminal de la poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virion. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral.

EPIDEMIOLOGIA

Estimación de la magnitud global del problema

La infección por el VHC constituye un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a más de 185 millones de personas según datos actualizados de la OMS, lo que supone aproximadamente el 3% de la población general¹. La distribución geográfica no es homogénea, siendo la prevalencia mayor en Asia central y del este, norte de África y Oriente Medio. Los países que

presentan una prevalencia más alta son Egipto: 15% de su población, estando más de la mitad de los nacidos antes de 1962 infectados, seguido de Pakistán: 4,8% y China: 3,2%².

Los diferentes genotipos del VHC no son exclusivos de regiones geográficas concretas, no obstante las prevalencias que presentan cada uno de ellos en las distintas zonas a nivel mundial si que muestran diferencias significativas (Fig. 1)

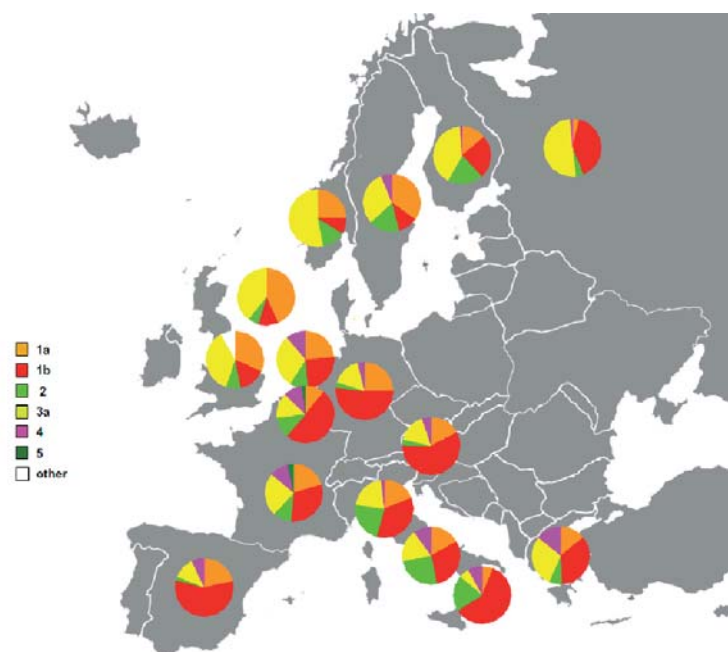


Fig. 2. Distribución de los distintos genotipos en Europa.

Esteban J, et al. Journal of Hepatology 2008;48:148-162.

La incidencia anual estimada a nivel mundial es de 3 a 4 millones de casos nuevos y la mortalidad anual por enfermedad hepática relacionada con la infección se estima entre 350.000 a 500.000 personas al año¹.

En el continente europeo hay una gran variación en la prevalencia de la infección entre los diferentes países, siendo esta mayor en los países del sur y del este de Europa, mientras que las áreas con una menor prevalencia se encuentran en países nórdicos como Suecia o Finlandia³. Asimismo hay una considerable variación en la distribución de los genotipos del VHC, siendo globalmente el genotipo 1 el predominante, pero por ejemplo en Reino Unido y Dinamarca existe un predominio del genotipo 3⁴.

Estimación en España

En España no existen programas de cribado poblacional por lo que es difícil conocer la prevalencia actual de la infección por VHC. Datos recientes muestran unas cifras de prevalencia de anticuerpos (Ac) antiVHC en población adulta del 1,7%, con una prevalencia de la viremia del 1,2 % lo que correspondería en valores absolutos a unas cifras de 688.000 adultos con Ac y de ellos 472.000 virémicos. Los genotipos más frecuentes son 1b: 43,8%; 1a: 25,5%; 3: 19,6%⁵⁻⁶.

En nuestro país la prevalencia por debajo de los 20 años es muy baja y existen dos picos según edades: el primero en pacientes nacidos entre los años 1956-1971, que podría estar relacionado con el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y un segundo pico en pacientes nacidos antes de 1946, en relación con el empleo de jeringuillas no desechables o transfusiones de sangre o hemoderivados antes de establecer el cribado sistemático del virus en sangre en 1990. El grupo poblacional de edad intermedia de 45-65 años habría estado menos expuesto a factores de riesgo, dada la menor utilización de DVP y la utilización de material sanitario de inyección desechable⁷.

Detección de marcadores en las donaciones de sangre: A partir de 2002 se aplica la tecnología de amplificación de nucleótidos para la detección del virus con lo que la transmisión del VHC por transfusiones de hemoderivados es

prácticamente inexistente, así durante el periodo desde 2007 a 2013 no se ha notificado ningún caso de transmisión del VHC ligado a transfusión.

Existen diferencias en la prevalencia de Ac entre las distintas regiones, siendo más elevada en las industrializadas como Madrid o Cataluña y menor en las de predominio de zonas rurales como La Rioja o Asturias.

VARIABLES como ingreso hospitalario, cirugía, transfusión, uso de DVP, tatuajes o procedimientos dentales han sido relacionados con la infección (8,9). Actualmente una proporción importante de los nuevos casos se debe a transmisión nosocomial⁷.

Estudios efectuados en población inmigrante en nuestro país muestran tasas elevadas de prevalencia entre los asiáticos: 15,3% y los subsaharianos: 8,6-17%; mientras que en los latinoamericanos es inferior a la de la población autóctona⁷.

Datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica indican una reducción progresiva de la prevalencia del VHC en España a lo largo de los últimos años debida a la disminución de los factores de riesgo como uso compartido de jeringuillas y control de las donaciones de hemoderivados. A pesar de ello es previsible que aumente el número de pacientes con enfermedad hepática avanzada debida al VHC ya que es probable que casos hasta ahora no diagnosticados lo sean a raíz de aparecer algunas de las complicaciones de la hepatopatía crónica⁷.

El genotipo más frecuente en España es el 1b, si bien la tendencia parece ser hacia una mayor dispersión de genotipos, sobre todo en el grupo con antecedentes de UDVP, en el que se encuentran dos subtipos predominantes, el 1a: 30,4% y el 3a: 26,7%¹⁰.

El estudio DisHcovery describe de forma detallada los diferentes perfiles de los pacientes en nuestro país. La mayoría de ellos están infectados por el genotipo 1b, tienen una fibrosis avanzada y han fracasado, en el momento de recogida de estos datos, a tratamiento previo siendo o bien respondedores nulos o recidivantes principalmente. La mayoría de pacientes no tratados, naves o con fracaso a tratamiento previo, estaban a la espera de las nuevas opciones terapéuticas con antivirales orales de acción directa¹¹. Esta si-

tuación habrá cambiado en la actualidad, cuando han sido comercializados nuevos fármacos antivirales y se han ampliado las indicaciones del tratamiento antiviral, recogidas en el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud¹².

Según el estudio señalado la infección por VHC representa la primera causa de cirrosis hepática, siendo responsable del 50% de los trasplantes hepáticos y del 70-80% de los casos de hepatocarcinoma. Las manifestaciones extrahepáticas se dieron en un 6,7% de casos, destacando entre ellas las alteraciones tiroideas, la crioglobulinemia mixta esencial y la positividad a autoanticuerpos¹¹.

En otro estudio se señala que la razón más frecuente para no iniciar tratamiento antiviral con triple terapia con un inhibidor de proteasa de primera generación, que en la actualidad han dejado de utilizarse por sus efectos secundarios, fue la no decisión del paciente por la falta de comprensión del tratamiento, o bien el miedo a los efectos adversos del mismo o por problemas familiares o laborales, si bien destacan que en un número considerable de casos el tratamiento se retrasó a la espera de que los nuevos fármacos antivirales estuviesen disponibles, asumiendo que tienen una mayor eficacia y una menor toxicidad. La probabilidad de iniciar tratamiento se asoció con un mayor nivel educativo, con la fibrosis avanzada y la disponibilidad de unidades más especializadas para controlar los tratamientos antivirales¹³.

Coinfección VHC-VIH

Las diferentes guías recomiendan realizar el cribado de Ac anti-VHC en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que hay 4-5 millones de personas en el mundo coinfectadas. Globalmente entre un 20-25% de las personas infectadas por el VIH presentan también infección por el VHC¹⁴. Depende sobre todo de los antecedentes de UDVP, variando las cifras según se estudien distintas zonas geográficas¹⁵. Ambos virus comparten vías de transmisión aunque su capacidad infectiva es diferente, siendo mayor la del VHC por vía parenteral mientras que por vía sexual lo es la del VIH.

Debido al aumento de la supervivencia en las personas infectadas por VIH tras el inicio del TARGA, la coinfección por VHC es causa frecuente de mortalidad de estos pacientes en los países desarrollados¹⁵. La hepatitis C presenta una evolución acelerada en los pacientes coinfectados, con una progresión más rápida a la cirrosis. Una vez instaurada esta, tiene una evolución más rápida y una menor supervivencia tras la aparición de descompensaciones.

De forma paralela a la disminución de UDVP se produce también un descenso en las cifras de coinfectados, con una incidencia de alrededor del 20% en los nuevos pacientes infectados por el VIH.

Coinfección VHC-VHB

Se detecta con una mayor frecuencia en zonas endémicas de infección por el virus de la hepatitis B (VHB), sobre todo determinadas zonas de Asia y Africa subsahariana. La evolución en la fibrosis es más rápida en estos pacientes y también es mayor la incidencia de hepatocarcinoma (16). Mientras que la carga del VHC aumenta tras la infección con el VIH, por el contrario hay una disminución en la replicación del VHC tras una hepatitis aguda por VHB.

5. Infección por VHC en Instituciones Penitenciarias

La evolución de la prevalencia tanto del VIH como del VHC ha sido descendente desde los años noventa hasta la actualidad. El 87,5% de los internos VIH positivos están coinfectados por el VHC y a su vez el 26,8% de los internos con VHC están coinfectados por el VIH.

TRANSMISION DE LA INFECCION

Mecanismos de transmisión

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados. Se ha vinculado la transmisión con:

- UDVP, por el uso compartido de agujas y jeringuillas.
- Transfusión de sangre o uso de hemoderivados, con anterioridad a proceder a la detección

sistemática del virus.

- Reutilización o esterilización inadecuada de material sanitario. La transmisión nosocomial supondría hasta el 25% de los casos y se debe al incumplimiento de las normas en procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos¹⁷.

- Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas de pacientes infectados.

- Tatuajes, piercings y otros procedimientos como acupuntura y mesoterapia.

- Otras formas de transmisión mucho menos frecuentes son: por vía sexual, por vía vertical en el parto, por consumo de drogas vía endonasal y por contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

Grupos de población expuestos al riesgo de infección

- Personas con antecedentes de UDVP, grupo en el que las reinfecciones no son infrecuentes.

- Receptores de hemoderivados infectados, antes de la detección sistemática del VHC.

- Pacientes sometidos a intervenciones o procedimientos invasivos, cuando ha habido incumplimiento de las normas de profilaxis de la infección.

- Niños nacidos de madres infectadas. El riesgo de transmisión se estima en 4-8%, aumentando al 17-25% en el caso de madres coinfectadas con el VIH. El riesgo de transmisión está en parte relacionado con el nivel de viremia de la madre. El tratamiento antiretroviral reduce significativamente el riesgo de transmisión también del VHC. El diagnóstico en el recién nacido requiere la determinación del RNA viral. La transmisión principalmente ocurre en el parto, pero también es posible intraútero. El tipo de alumbramiento, vaginal o por cesárea, no se correlaciona, al igual que la práctica de amniocentesis, con un mayor riesgo en la transmisión. Por el contrario un trabajo de parto prolongado se asocia con un incremento del riesgo. No hay evidencia de que la lactancia constituya un riesgo de infección; se deberá evitar no obstante si la madre tuviese grietas en los pezones, sangrado, al igual que si

tuviera una elevada carga viral. El recién nacido puede aclarar el virus espontáneamente, lo que ocurre con más frecuencia si posee un genotipo CC de la IL28B (18).

- Personas cuyas parejas sexuales están infectadas por el VHC, aunque la transmisión es infrecuente entre parejas heterosexuales. El riesgo de transmisión está en gran medida ligado a la existencia de coinfección con el VIH, y sobre todo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres¹. También es mayor si coinciden enfermedades de transmisión sexual y si son múltiples las parejas sexuales.

- Personas con infección por el VIH, puesto que ambos virus comparten vías de transmisión.

- Personas que comparten material al consumir drogas por vía endonasal.

- Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings u otros procedimientos que utilizan instrumental punzante como acupuntura o mesoterapia, sin control sanitario adecuado.

- Trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico.

¿Cuándo se debe realizar cribado del VHC?

- Antecedentes de UDVP y por vía endonasal.
- Transfusiones de hemoderivados antes de 1992.
- Personas VIH positivo y VHB positivo.
- Pareja sexual de VHC positivo.
- Hijos de madre VHC positiva.
- Convivientes con personas con VHC positivo.
- Personas con transaminasas elevadas.
- Tatuajes, piercings, acupuntura, mesoterapia realizados sin el adecuado control sanitario.
- Trabajadores sanitarios expuestos.
- Hemodiálisis.
- Relaciones sexuales de riesgo.
- Casos expuestos a un brote detectado de infección nosocomial.
- Internos en instituciones penitenciarias.

PATOGENICIDAD DEL VHC

Daño hepático inmuno-mediado

La respuesta inmune precoz producida por la infección consiste en la producción de interferón, que no suele ser suficiente para erradicar la infección. Semanas después de la exposición al VHC se detectan linfocitos T CD8+, VHC específicos, que son los predominantes en el infiltrado linfo-mononuclear y producen una mayor eliminación del virus. Linfocitos CD8+, y también CD4+, que son específicos para los diferentes antígenos del VHC estructurales y no estructurales.

No queda claro, no obstante, por qué motivo la respuesta inmune no elimina la infección en un porcentaje tan elevado de pacientes.

La fibrosis, en el contexto de esta infección crónica, se desarrolla merced a la producción por las células del infiltrado inflamatorio de citoquinas, capaces de activar las células estrelladas hepáticas, productoras de colágeno. Algunas proteínas virales pueden producir daño celular, estrés oxidativo, esteatosis y activar las células estrelladas directamente, sin intervención de la respuesta inflamatoria, no quedando aclarados tampoco los mecanismos por los que esto se produce¹⁸.

Alteración del metabolismo lipídico

La infección viral se asocia a esteatosis, necesitando de los lípidos para la replicación y ensamblaje viral. La esteatosis es más frecuente y severa en pacientes con el genotipo 3. Existe una alteración en la secreción de lipoproteínas, con niveles de apolipoproteína B y colesterol disminuidos que pueden normalizarse con el tratamiento antiviral eficaz, que tiende a disminuir también la esteatosis.

Manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito varias y pueden incrementar la morbilidad de esta infección crónica. La crioglobulinemia mixta es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la producción y depósito de complejos inmunes formados por inmunoglobulinas; tanto el anti-VHC como el RNA VHC se concentran en el crioprecipitado. Los comple-

jos tienden a depositarse en vasos de pequeño y mediano calibre, pueden afectar al riñón produciendo glomerulonefritis membranoproliferativa. Otra consecuencia, a un mayor plazo de tiempo, es el linfoma de células B no Hodgkin.

El metabolismo de la glucosa se ve alterado desde estadios precoces de la infección por VHC, la respuesta al tratamiento antiviral no se ve afectada por esto y, por otra parte, la erradicación viral disminuye el riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2¹⁸.

PREVENCIÓN

Objetivos de la vigilancia epidemiológica

- Identificar los casos de infección aguda, así como describir los factores de riesgo, para controlar la transmisión. Investigar los brotes tanto en el ámbito de la asistencia sanitaria como los relacionados con prácticas de riesgo.

- Monitorizar la evolución temporal de los casos de nuevo diagnóstico y sus características epidemiológicas. Disminuir la morbimortalidad causada por el VHC en la población.

Prevención primaria

Tiene la finalidad de reducir la incidencia de la infección. No existe vacuna para la profilaxis de la infección. La prevención primaria consistirá en reducir el riesgo de exposición al VHC, sobre todo en los grupos de mayor riesgo, mediante las siguientes intervenciones:

- Eliminación segura de los objetos afilados y desechos contaminados, material no reutilizable, en el ámbito sanitario.

- Limpieza segura (esterilización, desinfección) de equipos e instrumental médico-quirúrgico.

- Análisis de la sangre donada.

- Formación del personal sanitario.

- No compartir material en UDVP y por vía endonasal.

- Utilizar métodos barrera en las relaciones sexuales de riesgo.

Prevención Secundaria

Buscando activamente el diagnóstico precoz, tanto desde la atención primaria como desde la especializada, en las poblaciones de riesgo.

A pesar de que la incidencia de la infección por el VHC se está reduciendo, la carga de la enfermedad, por lo que se refiere a los casos de cirrosis y sus complicaciones, se incrementará en los próximos años, entre otras causas por un diagnóstico tardío de la infección¹⁹. Lograr diagnosticar la infección precozmente supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública.

Prevención de la morbimortalidad derivada de la infección crónica

Con la intención última de lograr la erradicación de la infección viral, idealmente y, en cualquier caso, enlentecer en lo posible la evolución de la hepatopatía, mejorando el pronóstico de la misma.

- Tratamiento antiviral.
- Inmunización contra las hepatitis A y B.
- Desaconsejar el consumo de alcohol.
- Vigilar las reinfecciones en UDVP (20).

La reinfección por el VHC es posible en las personas que tienen un alto riesgo de exposición

al virus. Pueden reinfectarse tanto aquellos que ya lograron eliminar una infección previa como los que están albergando actualmente una infección crónica. En este caso, cuando sucede por una cepa de distinto tipo o subtipo, pueden darse infecciones persistentes mixtas, debidas a dos cepas virales diferentes.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico precoz de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública. Los modelos con estrategias basadas en un incremento del número de diagnósticos de la infección y en el tratamiento con fármacos antivirales de acción directa predicen un escenario con reducción de la carga de enfermedad por VHC a partir de unos 15 años.

El principal problema que se plantea actualmente para los Sistemas de Salud de los distintos países es el elevado coste del tratamiento, lo que lleva a realizar planes de actuación para abordar esta infección, dada su importante prevalencia, que seguramente es superior a la estimada por infradiagnóstico y no notificación de la totalidad de los casos a los servicios de prevención. Por ello es importante conseguir un aumento en el cribado desde atención primaria, así como en el número de casos diagnosticados y tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/eu/>.
2. Muñoz-Gómez JA, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain. Further data are needed. *Rev Esp Enferm Dig* 2013, 105,5, 245-48.
3. Vietri J et al. The burden of hepatitis C in Europe from the patients perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol* 2013, 13-16.
4. Dore GJ et al. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Word) *J Viral Hepat* 2014, 21 (82) 1-4.
5. Gower E et al Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014 vol.61, 545-557.
6. Bruggmann P et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of Viral Hepatitis* 2014,21, suppl 1, 5-33.
7. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006, 127 (3) 113-7.
8. Sola R et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002, 119, 90-5.
9. Calleja Panero JL et al. Prevalence of viral hepatitis (Band C) serological markers in healthy working population. *Rev Esp Enferm Dig* 2013, 105, 249-54.
10. Touceda S et al. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C en el área de El Ferrol (La Coruña). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002 20(5) 200-4.
11. Buti M et al. Estudio DisHcovery: perfil clínico, manejo y seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica en hospitales españoles. XXXVIII Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid 20-22 de febrero 2013. Póster 86.
12. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 20 Febrero 2015.
13. Crespo J et al. Barriers to HCV treatment in the era of triple therapy: A prospective multicenter study in clinical practice. *Liver Int* 2014.
14. The Global burden of hepatitis working group. Global burden of disease for Hepatitis C, *J Clin Pharmacol* 2004, 44, 20-29.
15. Soriano V et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis vírica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011, 29(9) 691-701.
16. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. ANRS.AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
17. Martínez-Rebollar M et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011, 29(3) 210-215.
18. Negro F. Hepatitis C virus epidemiology, pathogenesis, diagnosis and natural history. Zeuzem S, Afdhal NH. www.inpractice.com 2015.
19. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid 2013.
20. Andrew Hill. Effects of sustained virological response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and reinfection: meta-analysis of 129 studies in 34.563 patients with hepatitis C infection. AASLD, Boston 10th Nov 2014 (abstract 44).