



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS  
HEPATITIS VIRICAS A, B Y C

DURAN MORALES GHISLAINE ALFONSINA  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS  
HEPATITIS VIRICAS A, B Y C

DURAN MORALES GHISLAINE ALFONSINA  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS HEPATITIS  
VIRICAS A, B Y C

DURAN MORALES GHISLAINE ALFONSINA  
MÉDICA

ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO

MACHALA, 31 DE ENERO DE 2019

MACHALA  
31 de enero de 2019

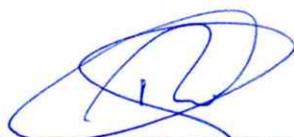
**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS HEPATITIS VIRICAS A, B Y C, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



---

ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO  
0923563266  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

REYES PEREZ LUIS FRANCISCO  
0961144748  
ESPECIALISTA 2



---

CHU LEE ANGEL JOSE  
1201780382  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 09:59

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS HEPATITIS VIRICAS, TRABAJO DE TITULACION.docx (D46944171)  
**Submitted:** 1/18/2019 4:16:00 AM  
**Submitted By:** gduran\_est@utmachala.edu.ec  
**Significance:** 1 %

### Sources included in the report:

HEPATITIS B.docx (D40602002)

<https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/hepatitis-y-hepatitis-b>

<https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-se-suma-a-estrategia-mundial-contras-las-hepatitis-v-ricas-88319>

### Instances where selected sources appear:

3

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, DURAN MORALES GHISLAINE ALFONSINA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado IMPACTO DE ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA LAS HEPATITIS VIRICAS A, B Y C, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 31 de enero de 2019



DURAN MORALES GHISLAINE ALFONSINA  
0704678754

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por Hepatitis Virales es una enfermedad de gran impacto a nivel mundial. Se calcula que aproximadamente 1,4 millones de personas mueren cada año a consecuencia de las diversas formas de hepatitis viral. La principal estrategia que se ha basado para la prevención de las mismas es la vacunación dirigida a estándares de cada país. En los últimos años ha mejorado la extensión de la vacunación reduciendo notablemente la prevalencia. **Objetivo:** Analizar el impacto que ha causado las variables estrategias que se han utilizado para la inmunización de las hepatitis víricas A, B y C; y además cuales están actualmente disponibles. **Métodos:** Revisión bibliográfica de artículos académicos actualizados de los últimos 5 años, obtenidos de PubMed, ScienceDirect y Google Académico. **Conclusiones:** la vacunación para las hepatitis víricas se ha ido actualizando a lo largo de los años, la hepatitis A es de mejor utilidad y se recomienda en países de intermedia endemicidad, la hepatitis B sigue estandarizada a la aplicación desde la etapa neonatal y la hepatitis C aún no se ha podido tener una vacuna preventiva por su diversidad genética viral. El Ecuador es un país en el que la incidencia de hepatitis ha disminuido notablemente por las estrategias de inmunización aplicadas desde la OMS.

**Palabras Clave:** Hepatitis Víricas, Inmunización, Estrategias, Vacunación, Prevención.

## ABSTRACT

**Introduction:** Viral infection Hepatitis is a disease of great impact worldwide is estimated that approximately 1.4 million people die each year as a result of various forms of viral hepatitis. The main strategy has been based for the prevention thereof vaccination is aimed at standards of each country. In recent years it has improved the extent of vaccination significantly reducing prevalence. **Objective:** To analyze the impact it caused variables strategies that have been used for immunization of viral hepatitis A, B and C; and also which they are currently available. **Methods:** A literature review of academic articles updated in the last 5 years, obtained from PubMed, ScienceDirect and Google Scholar. **Conclusions:** vaccination for viral hepatitis has been updated over the years, hepatitis A is best utility and recommended in countries of intermediate endemicity, hepatitis B continues standardized to application from the neonatal stage and hepatitis C even it has not been able to have a preventive vaccine for viral genetic diversity. Ecuador is a country where the incidence of hepatitis has decreased markedly by immunization strategies implemented since WHO.

**Keywords:** Viral Hepatitis, Immunization, Strategies, Vaccination, Prevention.

## ÍNDICE

RESUMEN..	3
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. DESARROLLO.....	8
2.1 HEPATITIS A.....	8
2.1.1 Generalidades.....	8
2.1.2 Clínica.....	9
2.1.3 Diagnóstico.....	10
2.1.4 Tratamiento.....	10
2.1.6 Vacuna.....	11
2.2 HEPATITIS B.....	16
2.2.1 Generalidades.....	16
2.2.2 Clínica.....	16
2.2.3 Diagnóstico.....	17
2.2.4 Tratamiento.....	18
2.2.5 Prevención.....	19
2.2.6 Vacuna.....	19
2.3 HEPATITIS C.....	23
2.3.1 Generalidades.....	23
2.3.2 Clínica.....	23
2.3.3 Diagnóstico.....	24
2.3.4 Tratamiento.....	24
2.3.5 Prevención.....	26
2.3.6 Vacuna.....	26
3. CONCLUSIONES.....	30
4. BIBLIOGRAFÍA.....	32

# 1. INTRODUCCIÓN

Según datos de la OMS se describe que alrededor de 1,4 millones de personas fallecen cada año a consecuencia de las diferentes formas de hepatitis viral. La hepatitis A está presente en aproximadamente el 90% de niños en países en desarrollo con deficiente saneamiento e higiene, los cuales han sufrido esta infección antes de tener los 10 años de edad. En algunos países aún no se dispone datos suficientes de prevalencia, sin embargo la OMS calcula que hay aproximadamente 500 millones de personas las cuales sufren la infección crónica ocasionada por el virus de la hepatitis b y c, que estarían produciendo 57% de los casos de cirrosis hepática y alrededor del 78% de cáncer de hígado primario.

En las américas, según datos de la OMS se estima que las hepatitis virales causan más de 125.000 muertes al año sobre todo por hepatitis B y C. Las personas con hepatitis C el 90% pueden curarse si son tratadas apropiadamente, y se puede prevenir la transmisión vertical de la hepatitis B con vacunación. En el Ecuador contamos con datos del 2016, donde se registraron 853 casos de hepatitis según el INEC (instituto ecuatoriano de estadísticas y censos); mientras que en el 2015 hubo 1010 casos, el 2014 se registraron 1464 casos y en el 2013 se reconocieron 1883 casos, por lo cual quedando de manera significativa el descenso de esta enfermedad por las diferentes formas de prevención.

Se denomina hepatitis viral aguda a la infección generalizada donde existe necrosis además de inflamación hepatocelular que producen alteración tanto morfológica, inmunológica y clínica de menos de 6 meses de evolución; sin embargo pueden durar más tiempo y convertirse en hepatitis crónica.

Principalmente es causada por cualquiera de estos 5 virus: virus de la hepatitis a, virus de hepatitis b, virus de hepatitis c, virus de hepatitis d y virus de hepatitis e; en cuanto a su estructura estos virus son ARN a excepción el de hepatitis b que es virus ADN; sin embargo todos ellos tiene como principal característica ir contra el hígado y causar el proceso descrito. Cada uno de estos virus tiene diferencia en su forma de transmisión y clínica, aunque aún así tienen características comunes entre ellos.

En 2016, el mes de mayo, la asamblea mundial de la salud acogió por primera vez una estrategia mundial del sector de salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021, que enfatiza la función crucial de la protección sanitaria universal y cuyas metas están incluidas con las de los objetivos de desarrollo sostenible. El objetivo final es erradicar las hepatitis víricas como

adversidad de salud pública, y las metas consisten en disminuir los casos incidentes en un 90% y la mortalidad en un 65% hasta el 2030. La estrategia también puntualiza medidas que van adoptar los países y la secretaría de la OMS para conseguir lograr las metas planeadas. En el marco de la agenda 2030 para el desarrollo sostenible, con el fin de lograr los objetivos mundiales en todos los países, la OMS trabaja con cuatro esferas: formulación de políticas basadas en pruebas científicas y datos para la acción; concientización, promoción de alianzas y movilización de recursos; prevención de la transmisión; ampliación de los servicios de detección, atención y tratamiento.(1)

Dado la prevalencia que aun continua de los diversos tipos de hepatitis, es necesario saber más sobre esta enfermedad, sobretodo su prevención a través de la inmunización. Por lo tanto el siguiente trabajo complexivo tiene como objetivo determinar el impacto de estrategias de inmunización por vacunas existentes de la hepatitis a, b y c; y las actualizaciones de las mismas, por medio de revisiones bibliográficas.

## 2. DESARROLLO

### 2.1 HEPATITIS A

*2.1.1 Generalidades.* El virus de la hepatitis a pertenece al género hepatovirus de la familia picornaviridae, constituido por la cadena de ARN.

La hepatitis a es una enfermedad infecciosa que está presente en todo el mundo, la incidencia es mayoritariamente en zonas geográficas de países en desarrollo con deficientes condiciones higiénico-sanitarias, donde la mayoría de los niños (90%) han tenido la infección antes de los 10 años. Mientras que en los países desarrollados con buen nivel higiénico-sanitario las tasas de infección son bajas. La enfermedad puede aparecer en grupos vulnerables como adolescentes y adultos consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen relación con hombres y personas que viajan a zonas geográficas de alta endemicidad.(2)

En un estudio publicado en la revista cumbres sobre la evaluación de la hepatitis a como enfermedad transmitida por alimentos en Ecuador durante el 2015 reveló con detalles estadísticos que la provincia cañar reportó la mayor prevalencia (170,63 casos por cada 100 000 habitantes). A nivel regional, la región amazónica presentó la mayor prevalencia promedio (54,32 casos por cada 100 000 habitantes). A nivel nacional, el 39% de los casos reportados corresponden a personas con edades entre 5 y 9 años y el 54% corresponde a personas de sexo masculino. La prevalencia nacional de la enfermedad fue de 32,82 casos por cada 100 000 habitantes. Cada caso de hepatitis a en Ecuador tiene un costo estimado de 104,11 USD. La prevalencia de la hepatitis a en Ecuador es 10 veces mayor que la reportada en otros países de la región.(3)

Esta causa sólo la forma aguda de la enfermedad, principalmente en los niños, mientras que el 70% de los adultos podrían presentar manifestaciones clínicas importantes, incluyendo hepatomegalia. Su inicio es insidioso y se caracteriza por síntomas inespecíficos entre ellos fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, dolor abdominal, conforme progresa la enfermedad, además de síntomas específicos como; coluria, acolia, y prurito generalizado e ictericia.

El periodo de incubación es de 15 a 50 días, con un promedio de 28 días, su duración es variable y va desde la enfermedad leve que dura de una a dos semanas, hasta una afección peligrosa e incapacitante que permanece varios meses; su duración está directamente relacionada con la edad en que ocurre la infección la tasa de letalidad en niños es de 0.1%, en personas de 15 a 39 años es de 0.4% y de 1.1% en mayores de 40 años de edad.(4)

La infección se obtiene a través de la ingestión de alimentos o agua contaminada o por contacto con heces de personas que se encuentran con la infección aguda, por lo tanto la mucosa intestinal es la principal puerta de entrada, para posterior infectarse los hepatocitos procedentes de una viremia primaria.

Los síntomas comienzan, después de 3-4 semanas que ha sido adquirida la infección. Por lo general siempre se queda en la forma aguda y es infrecuente la forma crónica o fulminante. (5)

**2.1.2 Clínica.** La hepatitis por VHA puede presentar diversas formas de manifestación, sin embargo la que mayor se presenta es la forma aguda, y también puede ser subclínica y no presentar síntoma.

Tiene cuatro fases clínicas:

1. Periodo de incubación: es desde la exposición al virus hasta el día que aparecen los primeros síntomas o ictericia, este periodo puede durar de 15 a 50 días.

Hay replicación activa del virus por lo cual es una fase de fuente de transmisión.

2. Fase de pródromo o fase pre icterica: tiene un periodo entre 5 y 7 días, y se identifica por la sintomatología inespecífica de dolor en epigastrio y astenia progresiva, muchas veces puede llevar a vómitos, anorexia, malestar general y mialgias.
3. fase icterica: hay significativa progresión de ictericia y se presenta en la mayoría con acolia y coluria, además de leve hepatomegalia y con menor frecuencia esplenomegalia; esta fase dura hasta 12 semanas o 18 semanas en adultos.
4. Fase convaleciente: al final la hepatitis aguda por VHA se resuelve en su mayoría sin dejar complicaciones, solo en un porcentaje menor de 0,1% de los casos adquieren falla hepática aguda, esto en pacientes con enfermedades hepáticas existentes o enfermedades concomitantes de déficit inmunológico.

**2.1.3 Diagnóstico.** La infección por virus de hepatitis a frecuentemente en las manifestaciones clínicas no puede distinguirse de las otras hepatitis ya que son muy similares, por lo tanto, su diagnóstico se basa en pruebas obtenidas en laboratorios de microbiología en la interpretación de marcadores virológicos específicos.

Los signos y síntomas clínicos, vienen acompañados de alteraciones bioquímicas como el aumento de las enzimas de citolisis y colestasis (ALT, AST, GGT, bilirrubina, fosfatasa

alcalina, coagulación). El diagnóstico de certeza consiste en la detección de la presencia de anticuerpos específicos de clase IgM o del genoma viral. Los anticuerpos anti-VHA de clase IgG persisten como marcador de inmunidad durante años. El aislamiento del virus en las heces tiene baja sensibilidad ya que la mayor eliminación del virus con ellas se produce durante el periodo de incubación (2 semanas antes del periodo sintomático). La detección directa del VHA por técnicas moleculares tiene una utilidad limitada en la práctica clínica, empleándose mayoritariamente en estudios epidemiológicos de brotes epidémicos para detectar el origen de las contaminaciones. También se ha utilizado la detección antigénica con estos fines. Los marcadores virológicos (serológicos y moleculares) del VHA son herramientas utilizadas en el manejo de la hepatitis a, son la base para el su diagnóstico y permiten a su vez la caracterización de la historia natural de la infección en sus distintas fases. En líneas generales las funciones del laboratorio de microbiología en el manejo de la hepatitis a se corresponden con la orientación del diagnóstico, con la constatación de la remisión de la infección cuando ésta se produce y también con la investigación epidemiológica e inmunitaria si es que se requiere.(6)

**2.1.4 Tratamiento.** El tratamiento es conservador y de soporte; no es adecuado internar al paciente o mantenerlo en aislamiento, tampoco se ha demostrado eficacia, ni medicación específica de ningún tratamiento para el periodo agudo de hepatitis a.

Por tal motivo el tratamiento se enfoca en los síntomas como las náuseas, vómito y deshidratación, además los pacientes que presentan colestasis pueden desarrollar prurito intenso que será tratado con antihistamínicos, también es importante identificar el pequeño porcentaje de pacientes que podrían desarrollar complicaciones como insuficiencia hepática fulminante; por lo general los pacientes con este riesgo son personas mayores de 40 años y los que tienen hepatopatía crónica.

**2.1.5 Prevención.** Las medidas principales para prevenir la adquisición de la hepatitis a, es el control adecuado de la higiene personal y ambiental, evitando la ruta de transmisión de contaminación fecal-oral, esto se logra con el lavado correcto de manos, lavado de alimentos y evitar el consumo de agua en lugares no accesibles a un buen estado higiénico, es decir un abastecimiento apropiado de agua potable y eliminación de aguas residuales. Además tenemos la vacunación como una eficaz medida de prevención.(7)

**2.1.6 Vacuna.** Las vacunas contra el virus de la hepatitis a se fabrican a partir de virus provenientes de cultivos in vitro. Hay algunas vacunas inactivadas las cuales son parecidas de acuerdo a la protección que brindan. Hasta el momento no hay ninguna vacuna utilizable para menores de 12 meses. En china se tiene una vacuna de administración oral con virus vivos.

La vacuna es utilizada en la sistemática vacunación de niños en 16 países: 4 en la región de Europa, 3 en la región del mediterráneo oriental, 3 en la región del pacífico occidental y 6 de la región de las américas. También la OMS recomienda la vacunación a consumidores de drogas, los viajeros a países endémicos de virus de la hepatitis, hombres que tienen relación con hombres y personas con enfermedad hepática crónica.

Se han identificado varias vacunas tanto inactivadas o vivas atenuadas, actualmente hay cuatro a nivel internacional, se administran por vía parenteral en 2 dosis con un intervalo cada uno de 6-18 meses.

Desde el año 1996 está certificada en varios países la producción de una vacuna combinada con el virus inactivado de la hepatitis a y una recombinante contra el virus de la hepatitis b, la cual se administra en 3 dosis con un intervalo de 0, 1 y 6 meses.

Cuando solo se ha proporcionado una sola dosis protege a corto plazo, sin embargo los fabricantes de las vacunas recomiendan dos dosis para una protección a largo plazo, ya que existen estudios que evaluaron la duración de protección cuando se administran dos o más dosis, el 99%-100% tenían posterior a 5-8 años de la vacunación niveles de anticuerpos demostrando la existencia de protección, incluso los modelos cinéticos de la baja de anticuerpos indicarían que es posible que la protección dure alrededor de 20 años o tal vez toda la vida.(8)

Un estudio en argentina para evaluar el impacto de intervención en el 2005 a través de una dosis de vacuna inactivada contra la hepatitis a en el programa de vacunación regular para todos los niños de 12 meses de edad; después de un brote que hubo en todo el país durante el período 2003-2004.

Se realizó un estudio longitudinal con información del sistema nacional de vigilancia epidemiológica del país desde 2000 a 2011; además se evaluaron la aparición de insuficiencia hepática fulminante y trasplante hepático; la incidencia de este estudio fue comparado entre los periodos previos y posteriores a la vacunación, dando como resultado que en 2006 se observó un descenso de las tasas de infección por virus de la hepatitis a; la tasa de incidencia media de 7.9 / 100.000 en el período posterior a la vacunación representa una reducción del 88.1% (  $p < 0.001$ ) en comparación con el período de vacunación previa; además la hepatitis a fue causa principal de hepatitis fulminante y trasplante hepático en la edad pediátrica pero posterior a la vacunación no hubo nuevos casos hasta el 2007 ;concluyendo dicho estudio que la vacunación a una dosis única como estrategia ha sido muy eficaz para controlar la infección en todos los grupos de edad hasta

ahora en argentina; además en términos de costo también fue un logro, estimándose un ahorro de \$ 40,000 para solo 1 trasplante de hepático.(9)

Otra pregunta que se planteó en este estudio argentino fue el tiempo que persiste la respuesta inmunológica de la vacuna en una dosis única; se evaluó un estudio de seroprevalencia realizado por Vizzotti en 1139 niños vacunados donde el 90% tuvieron anticuerpos protectores 4 años posteriores a una vacunación de monodosis; por lo tanto estos estudios determinan que se puede alcanzar una protección inmunológica a medio plazo posterior de una dosis única de vacunación contra el VHA.(9)

En Chile se planteó una opinión del comité consultivo de inmunizaciones de la sociedad chilena de infectología, en relación a los brotes de hepatitis A en Chile, basándose en antecedentes epidemiológicos, característica de la infección por VHA y las vacunas disponibles. Siendo Chile un país de transición de endemia alta a intermedia, teniendo con mayor prevalencia pacientes mayores de 15 años, y un brote causado por el genotipo 1a que se identificó en HSH (hombres que tienen sexo con hombres), además endemias a partir de los desastres naturales como terremotos e inundaciones dejan al descubierto la insalubridad, por tal motivo Chile plantea medidas a mediano y largo plazo que como principal objetivo tiene la vacunación universal de niños contra el VHA.(10)

En los años 2015 y 2016, se presentaron tasas altas en Chile a consecuencias del terremoto del 2010, por lo que se introdujo una estrategia de vacunación con una dosis única. Por lo tanto el comité consultivo de inmunizaciones de la sociedad chilena de infectología redacta que es posible controlar, reducir e incluso llegar a eliminar los casos de infección por hepatitis A, teniendo a su favor que el reservorio es solo humano, existe un solo genotipo de distribución, y sobre todo se dispone de vacunas seguras y eficaces, con estudios de costo-efectividad locales.(10)

Un estudio local de costo-beneficio elaborado en el año 2004, mostró que si se introduciría esta vacunación en un esquema de dos dosis (18 y 24 meses o 18 y 54 meses), se disminuiría más de 86% de los casos en los, y también el estado compensaría su inversión total en 20 años y se estarán ahorrando alrededor de 4.600 años de vida ajustados por calidad. Quezada y cols., en el 2008, aconsejaron que vacunando de forma rutinaria con dos dosis, a los 12 y 18 meses de edad, se disminuiría notablemente los casos de hepatitis A, siendo un menor costo la implementación de la vacuna, que la no vacunación.(10)

En un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico realizado para pacientes inmunodeprimidos con artritis reumatoide y la aplicación de vacuna contra la hepatitis A, al no haber datos suficientes de protección en pacientes con tratamiento inmunosupresor como TNF (factor de necrosis tumoral) y MTX (metotrexato), se evaluó la inmunogenicidad de esta vacuna, en

estos pacientes destinados a viajar. Además en viajeros también se emplea la gamma globulina que tiene una efectividad de 80 a 90 % y puede usarse como alternativa de la vacuna en la profilaxis, sin embargo esta tiene un periodo corto de protección de aproximadamente 4 a 8 semanas, por lo tanto ha sido reemplazada y al parecer ya no está a disposición en las clínicas de viaje; porque la vacuna efectúa un mayor rango de tiempo en protección.(11)

Hay estudios que han demostrado que el TNF interviene en las respuestas de anticuerpos moderadamente, mientras que con el uso de MTX tiene un resultado negativo más potente, esto ha sido estudiado con la vacunación contra la influenza y el neumococo.

El estudio consistió en la administración de la vacuna a pacientes con artritis reumatoide no inmune a los 0 y 6 meses. Los anticuerpos se evaluaron a los 0, 1, 6, 7, 12, y 24 meses, con una pruebas microbiológicas cuantitativas. Teniendo como resultado una población de estudio de 53 pacientes: 15 tratados con TNF, 21 tratados con TNF+MTX y 17 con MTX; uno y seis meses posterior de la primera dosis, el 10% y el 33% tenían seroprotección. Uno y seis meses posteriores de la segunda dosis, 83% y 72% consiguieron estar seroprotegidos. A los 24 meses, el 86% de los pacientes vacunados indicaron niveles protectores. Concluyendo dicho estudio que dos dosis de vacunación con un intervalo de tiempo de 6 meses efectuaron protección a la mayor parte de pacientes viajeros en tratamiento inmunosupresor; pero que una dosis única al parecer no es eficiente en este grupo de pacientes inmunodeprimidos en tratamiento, a diferencia de viajeros sano que solo reciben una dosis.(11)

Otro estudio realizado por la sociedad internacional de medicina del viaje, retrospectivo publicado en 2013 con bases de datos desde el año 2005 hasta el 2012 sobre la seroprotección posterior a la vacunación contra la hepatitis a en personas con inmunosupresión producida por fármacos; este estudio es basado en que un gran número de viajeros que usan tratamiento inmunosupresor entran en países endémicos de hepatitis a, por tal motivo en este estudio se registró la serología del VHA tomados posterior a la vacunación en estos pacientes. La tasas de seroprotección alcanzan su límite de 95% con una dosis completa de dos aplicaciones de la vacuna, aunque el logro depende del fármaco inmunomodulador utilizado, como se relató en el estudio anterior; con este estudio se concluyó que no es confiable administrar la vacuna a último minuto pues solo 60% de los pacientes revelaron anticuerpos protectores en la primera vacuna, y posterior a las 4 semanas la seroprotección bajo a 50%; por tal motivo es necesario que para alcanzar eficacia en estos pacientes deben visitar con tiempo adecuado una clínica de viaje para

recibir una vacunación completa y sobre todo si se trata de pacientes inmunodeprimidos que necesitan más de una dosis.(12)

Una revisión sistema de estudios publicados en Pubmed y Embase desde el 1 de enero de 1992 hasta el 7 de enero de 2017 y recomendaciones para el uso de la vacuna como profilaxis posterior a la exposición al virus de la hepatitis a en pacientes mayores de 40 años. Resulto la búsqueda en comparaciones directas de personas mayores de 40 años y menores, en donde se encontró que la menor inmunogenicidad es en adultos de mayor edad, y seroprotección mayor en los grupos más jóvenes, además se demostró que en adultos mayores deben utilizar profilaxis posterior a exposición la vacuna sola o junto con la gammaglobulina para mayor eficacia, y esta vacuna debe administrarse lo más pronto dentro de los 14 días después a la exposición.(13)

Hasta 2018, la profilaxis posterior a la exposición (PEP) en los estados unidos de brotes de hepatitis a, para pacientes mayores de 40 años constaba en administrar inmunoglobulina (IG) lo más pronto posible posterior a los primeros 14 días a la exposición, mientras los mayores de 40 recibían la vacuna contra el VHA. Sin embargo ahora se informa que es de difícil acceso y de mayor costo la administración de IG, además de la importancia de la protección a un plazo prolongado, por tal motivo se revisan datos para la aplicación de la vacuna en pacientes adultos mayores.(14)

El comité asesor de prácticas de inmunización (ACIP) realizó una revisión sistemática para el uso de la vacuna contra la hepatitis a en profilaxis posterior a la exposición y para profilaxis pre exposición para viajes internacionales, además de la actualización y recomendaciones en personas mayores de 40 años y la seguridad y efectividad en bebés. El 21 de febrero del 2018 se redactaron las recomendaciones actualizadas por el ACIP, donde incluyen: la vacuna contra el VHA se debe administrar a todos las personas  $\geq 12$  meses para profilaxis posterior a la exposición, además de esta vacuna se puede utilizar la IG en adultos con más de 40 años. También el ACIP sugirió que ya se puede administrar la vacuna en bebés de 6 a 11 meses solo que viajan fuera de los estados unidos a lugares de endemia donde se necesita protección contra el VHA, la dosis recomendada con el viaje para niños de 6 a 11 meses no debe contabilizarse como una vacunación de dos dosis; esta vacuna proporciona como se ha descrito en estudios anteriores ventajas sobre la IG, sobretodo en la mayor protección. Resulto que la prevención del VHA en niños de 6 a 11 meses que recibieron la vacuna antes de viajar demostró ser segura y eficaz, desde que se aplica en bebés de 2 meses, sin embargo tiene un contra que esta vacuna contra el VHA puede provocar una respuesta inmune subóptima por medio de la interferencia que haría

con el anticuerpo adquirido por la madre de forma pasiva, lo que sí estaría protegiendo pero disminuirá a largo plazo la inmunidad contra este virus.(15)

## 2.2 HEPATITIS B

*2.2.1 Generalidades.* El virus de la hepatitis b es ADN bicatenario parcialmente, tiene algunos marcadores serológico: HBEAG y anti-HBE, HBSAG y anti-HBS, y anti-HBC IgM e IgG, los cuales muchas veces identifican las etapas de la infección. Se transmite a través de sangre u otros fluidos corporales como el semen, también existe la transmisión vertical. La infección por el VHB es un gran problema de salud pública alrededor de todo el mundo; hasta el 30% de la población a nivel mundial tiene serología evidente de la infección ya sea pasada o actual.(16)

Aproximadamente 257 millones de personas tienen infección crónica a causa del virus de la hepatitis b. Según la OMS en el 2015 hubieron 88700 muertes por complicaciones de la infección crónica debido a VHB, las principales fueron carcinoma hepatocelular y cirrosis.

La prevalencia mayor se encuentra en las zonas del pacífico occidental y de áfrica, en donde el 6,2% y el 6,1% están infectados. En el mediterráneo oriental, Asia sudoriental y en Europa hay aproximadamente 3,3%, 2,0% y 1,6% respectivamente que tienen infección por VHB; mientras que en las américas la OMS estima un porcentaje de 0,7%.

Desde el año 1981 existe una vacuna efectiva y vacuna para la administración universal en bebés, gracias a ello ha causado una gran disminución en cuanto a la prevalencia. El virus de la hepatitis b no es citopático; ya que depende de la respuesta inmunológica del huésped y la replicación del virus para causar daño hepático. Por lo cual el 15% de mujeres y 40% de hombres que adquirieron de forma perinatal el virus podrían morir de carcinoma hepatocelular o cirrosis. El tratamiento antiviral es de gran avance y ayuda además de reducir la inflamación, revierte la cirrosis y disminuye el carcinoma hepatocelular.(16)

*2.2.2 Clínica.* La clínica de la infección por el virus de la hepatitis b es insidiosa y dependerá de la fase o estadio de la infección; después de que ocurre la infección el periodo de incubación es de 30 a 90 días, esta fase inicial de la hepatitis b es la infección aguda; después de esta fase se eliminará muchas veces el virus alrededor de 2 a 12 meses, teniendo sintomatología de malestar general y dolor abdominal; menos del 6% de las personas infectadas no eliminan el virus y por consiguiente va a la infección crónica; el 75% que se encuentran en esta fase no presentan sintomatología.

Cuando aparecen los síntomas de la hepatitis b son: fiebre, malestar general, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, cefaleas, prurito, mialgias y artralgias, en raras ocasiones puede asociarse a problemas reumáticos, como la poliarteritis nodosa; además

síntomas generales de las hepatitis víricas como ictericia, acolia, coluria debido al aumento de la bilirrubina en sangre, también aumento de las enzimas hepáticas.(17)

Fases de la enfermedad crónica por el VHB: fase inmunotolerante: los pacientes son potentemente contagios; fase inmunoreactiva: niveles fluctuantes de ADN del virus, aumenta la ALT produciendo necrosis inflamatoria hepática que podrían terminar en fibrosis hepática progresiva; fase de control inmunitario: los niveles séricos de ADN del virus son muy bajos y a veces indetectables , el paciente se convierte en estado de portador inactivo; fase de reactivación: en esta fase se reactiva el virus y hay un riesgo elevado de fibrosis hepática severa, existe elevación de ALT periódicamente y niveles fluctuantes de ADN viral.(17)

**2.2.3 Diagnóstico.** El diagnóstico del virus de hepatitis B, se basa en estudios bioquímicos, serológicos, virológicos e histológicos, los marcadores serológicos son principalmente 6 y se determinan a partir del estadio de la enfermedad si es aguda o crónica, o si es adquirida la inmunidad de forma natural o por la vacuna; estos son los siguientes:(16)

- HBsAg: antígeno de superficie del VHB, el cual se detecta de 30 a 60 días después de la exposición al virus.
- Anti-HBs: anticuerpos contra el HBsAg, proporciona inmunidad
- HBeAg: antígeno core de VHB, el cual se detecta sólo en sangre como forma interna de los viriones.
- Anti-HBe-IgM: anticuerpos IGM contra el antígeno core del VHB, aparece en la infección aguda y permanece aproximadamente 6 meses.
- HbeAg: antígeno e del VHB, demuestra un marcador de replicación viral
- Anti-HBe: anticuerpos frente al antígeno core de VHB, relacionado con la reducción de la replicación viral y de infectividad.(18)

Cuantificar el ADN del virus es para comprobar si la enfermedad activa y para evidenciar cómo está respondiendo el tratamiento. El método más utilizado es la reacción en cadena de la polimerasa, la cual tiene alta sensibilidad. Cuando un paciente está en tratamiento se le debe dar seguimiento a través de la detección de HBeAg y medir la carga viral. Para diagnosticar en transmisión vertical se aplica el marcador del HBsAg, y a niños con madres infectadas deben tener seguimiento trimestral hasta que se dé la seroconversión del HBeAg.(19)

**2.2.4 Tratamiento.** Todos los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica por VHB se debe verificar una correcta evaluación la cual permitirá definir el tratamiento a seguir, entre esto se necesita marcadores serológicos completos, cuantificación de la carga viral, y un cribado para hepatocarcinoma (biopsia hepática), el nivel de ALT, además de excluir otras

patologías que causen similar sintomatología como VIH, infección por virus de hepatitis c y d; sin embargo en personas mayores de 40 años también se debe incluir test de alfafetoproteína y esta vigilancia tiene que seguir durante la terapia antiviral.

Muchas de las importantes guías clínicas de tratamiento para VHB sugieren iniciar el tratamiento en personas que se determine una replicación activa además de una destacada fibrosis hepática e inflamación. También se debe aconsejar a los pacientes sobre cambios de estilo de vida para reducir el riesgo de mayor daño hepático, entre ellos la prohibición del consumo de alcohol.

Algunas revisiones determinan siete antivirales que se encuentran aprobados: 2 de interferón alfa (pegilado y convencional), y 5 análogos nucleótidos (adefovir, entecavir, lamivudina, tenofovir, telbivudina). Sin embargo existen en la actualidad existen nuevas terapias en estudio que se encargan de potenciar la respuesta inmunológica del huésped, lográndose un buen avance para la infección crónica del VHB, estos son los agonistas de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), terapia basada en células NK y bloqueo de señales inmunoinhibidoras.(20)

Según asociación americana para el estudio de las enfermedades hepáticas, en sus instrucciones para el manejo de la hepatitis crónica por VHB, en los estados unidos hay seis representantes terapéuticos aprobados en el tratamiento de adultos y cinco en el tratamiento a niños. Entre los agentes terapéuticos los efectos colaterales son más frecuentes con el IFN (interferón) que con los NA (análogos nucleótidos), en general ambos tienen buena aceptación y seguridad en personas con la infección crónica, cirrosis y receptores de trasplantes; sin embargo hay que tener cuidado con las personas coinfectadas con VIH ya que el tratamiento contra VHB tiene actividad contra el VIH; de igual manera la coinfección con el virus de la hepatitis d que es muy prevalente en estas personas, pues el único tratamiento a seguir es en interferón pegilado.(21)

**2.2.5 Prevención.** La principal prevención debe basarse en el modo de transmisión, por tal motivo el grupo de mayor riesgo son los contactos sexuales y domésticos de personas con la infección, personas infectadas por VIH, adictos de drogas intravenosas, homosexuales, donantes de sangre u órganos, por lo tanto, todas estas personas deberían realizarse tamizaje del HBsAg para la prevención. La forma más eficaz de prevención es la vacunación que desde hace más de dos decenios está disponible; el esquema tradicional consta de 3 dosis de vacuna; la cual comienza en la etapa neonatal, esta estrategia ha disminuido la prevalencia de hepatitis crónica en niños exclusivamente en donde se ha aplicado los programas de vacunación.(22)

2.2.6 *Vacuna*. Desde el año 1991 en los estados unidos acogió la estrategia de vacunación universal de hepatitis b en bebés, la cual evolucionó a lo largo de las posteriores 3 décadas, para eliminar la transmisión del virus. Las vacunas están disponibles en dos formas como antígeno único y combinadas con otras vacunas; las de antígeno único son dos: engerix-b y recombivax HB, las cuales se utilizan desde el nacimiento; las vacunas combinadas son la pediarix la cual tiene HBsAg recombinante, toxoide tetánico, difteria, pertusis acelular y poliovirus inactivado; la otra vacuna combinada es twinrix que se utiliza en personas de 18 años o mayores, y tiene HBsAg recombinante y virus de hepatitis a inactivado; además se encuentra la vacuna comvax que es una combinación con haemophilus B, sin embargo desde se discontinuó desde el 1 de enero del 2015.(23)

En Ecuador la vacuna de hepatitis B, se sigue utilizando una estrategia de vacunación estandarizada, la primera vacuna contra VHB se aplica al neonato dentro de las 24 horas de nacido; mientras que las siguientes vacunas se aplican respectivamente en 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses, denominada pentavalente por su combinación (DPT+HB+Hib). También se aplica la vacuna contra VHC a personas en riesgo personal de salud, estudiantes de la salud, trabajadores sexuales, privados de la libertad, en 3 dosis conservando los intervalos de 0, 1 mes, 6 meses.

El 21 de febrero del 2018 el comité asesor sobre prácticas de inmunización (ACIP) recomienda la quinta vacuna inactivada contra el virus de la hepatitis b (Heplisav-b / hepb-cpg) derivada de la levadura compuesta con un nuevo adyuvante, la cual está dispuesta en individuos de 18 años y mayores a ello, se administra en una dosis única de 0,5 ml intramuscular en la región deltoidea de la zona superior del brazo; el ACIP redactó un análisis sistemático de evidencia relacionada con la inmunidad y tolerabilidad de esta vacuna y su implementación. El análisis sistemático del comité asesor sobre prácticas de inmunización, incluye datos de 4 estudios aleatorizados controlados, los cuales estimaron la prevención del virus de la hepatitis b y 6 estudios controlados aleatorizados que evaluaron los efectos secundarios de la vacuna. El 90-100% de las personas que recibieron la vacuna Hepb-cpg tuvieron niveles de seroprotección de anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB, a diferencia de 70,5% - 90,2% en los que administraron la vacuna engerix-b. (24) El ACIP sugirió los grupos de riesgo o prioritarios que deben recibir la vacuna, entre ellos están: Riesgo por exposición sexual que comprende parejas sexuales de personas que tienen antígeno de superficie del virus positivos; personas con actividad sexual sin pareja estable; individuos que al momento se encuentren con infección de transmisión sexual; y hombres homosexuales. También deben recibir la vacuna personas que usan drogas intravenosas; además personas de contactos domésticos que son positivos para VHB,

empleados de asistencia sanitaria que tienen riesgo a exponerse al virus por medio de sangre o líquidos corporales; pacientes con enfermedad renal que se encuentren en prediálisis y diálisis, con diabetes mellitus, menores de 60 años, y en mayores de 60 años que tengan diabetes serán vacunados con supervisión de médico tratante. Además es de suma importancia la vacunación a individuos que realizan viajes internacionales en zonas de países con altos a intermedios niveles de endemicidad del VHB; personas con problemas hepáticos graves como cirrosis, hepatopatía alcohólica, esteatosis hepática, elevación de enzimas hepáticas; individuos coinfectados con VIH, VHC, privados de la libertad también se encuentran en riesgo y por ende deben recibir la vacuna. En mujeres embarazadas no hay estudios de esta vacuna hep-b-cpg, los datos disponibles son muy pocos para determinar riesgo de la vacuna en el embarazo, hasta que existan datos disponibles de esta nueva vacuna, las mujeres embarazadas deberán seguir recibiendo la vacunación de un fabricante diferente.(24)

Otro de las revisiones publicadas el 12 de enero del 2018 por el comité asesor sobre prácticas de inmunización para la actualización de prevención del virus de la hepatitis b en los estados unidos, redacta la administración de la vacuna y la inmunoglobulina en bebés nacidos de madres infectadas por el virus de la hepatitis b en las primeras 12 horas posteriores al parto, seguido de pruebas serológicas después de la vacunación; y la revacunación de una sola dosis en bebés que no responden a la vacuna inicial y son nacidos de madres con HBsAg positivos.(23)

En la profilaxis contra la infección como ya ha sido mencionado se utiliza globulinas inmunológicas (HBIg) que se preparan con plasma de donantes con aumentadas concentraciones de anti-HBs, en los estados unidos los dos productos que tienen licencia para ser utilizadas son Hepagam B y Nabi-Hb por lo general se la usa como complemento de la vacuna en bebés de madres positivas y también como profilaxis después a la exposición al virus, donde brinda protección temporal de 3 a 6 meses; los anticuerpos obtenidos por HBIg de forma pasiva se detectan de 4 a 6 meses posterior a la administración. En los bebés que requieren profilaxis la vacuna HEPB o la inmunoglobulina administrados solos son aproximadamente 71 y 75% efectivos para prevenir la transmisión vertical, pero su eficacia aumenta si se combinan ambas hasta un 94%(23)

Parte importante de la vacunación a pacientes inmunodeprimidos son las personas con diabetes mellitus, una revisión de estudios determinó la respuesta de la vacuna de la hepatitis b demostrando seroprotección del 93,9% en niños con dm a diferencia del 100% de seroprotección en niños sanos. De igual manera una comparación en adultos con

diabetes resulto de 88,2% con una diferencia de 93,6% en los adultos sin diabetes alcanzaron seroprotección(25).

Además de la diabetes que es muy prevalente, tenemos pacientes con enfermedades renales, que por ende también tienen sistema inmunológico deprimido y corren riesgo de infección por VHB, especialmente pacientes en hemodialisis e insuficiencia renal crónica; el 4 de noviembre del 2013 se publica un ensayo multicéntrico aleatorizado con control activo sobre la inmunogenicidad y seguridad de una vacuna contra la hepatitis b en investigación con un adyuvante agonista del receptor 9 similar a un peaje (hbsag-1018) en comparación con una vacuna autorizada en pacientes con enfermedad renal crónica, la cual actualmente es utilizar 4 dosis dobles de la vacuna autorizada. En este ensayo incluyeron 521 pacientes en un rango de edad de 18 a 75 años con enfermedad renal crónica, seguidos por 1 año, en donde las actuales 4 dosis dobles de la vacuna autorizada (HBsAg-eng) administrada en un intervalo de 0, 4, 8 y 24 semanas en total 8 inyecciones; se comparó con las 3 dosis únicas de una nueva vacuna (hbsag-1018) en investigación administrada a un intervalo de 0, 4 y 24 semanas.

Resultando en la semana 28 una tasa de seroprotección de 89.9% en la nueva vacuna a diferencia de 81.8% de la vacuna actualmente autorizada

A las 8 y 12 semanas después de la primera inyección, la seroprotección fue significativamente mayor en el grupo de la nueva vacuna (hbsag-1018), incluso hasta la semana 52 se mantuvo la respuesta inmune elevada; por lo tanto dicho estudio concluyó que con 3 dosis de hbsag-1018 en pacientes con enfermedad renal crónica hay mejor seroprotección además de ser más temprana y duradera que las 4 dosis de dobles de HBsAg-eng(26).

En Arabia Saudita se publicó en Ann Saudi Med en diciembre del 2018, un estudio de diseño transversal realizado entre 2015 y 2017 la cual consistió en evaluar la Persistencia del anticuerpo de superficie del VHB y la memoria inmune a la vacuna contra la hepatitis B entre 335 estudiantes de la facultad de medicina en Madinah, nacidos entre 1993 y 1995; los cuales como método de estudio recibieron la vacuna de refuerzo contra VHB, recibieron tres dosis de 10 µg de vacuna recombinante de refuerzo en un intervalo de 0, 1 y meses y después a 4 semanas posterior a cada refuerzo se obtuvieron muestras de plasma. De los 335 estudiantes, 164 tuvieron seroprotección anti-HBs ( $\geq 10$  mUI / mL) con la vacuna primaria por lo tanto no ingresaron a recibir el refuerzos; mientras que 171 tuvieron niveles de anti-HBs  $< 10$  mUI / ml, a pesar de tener puesta la vacuna original primaria, estos estudiantes fueron los que sí recibieron el refuerzo para su evaluación posterior

determinando que el 98.3% de ellos tuvieron niveles de anti-HBs de  $\geq 10$  mIU / mL, al haber recibido la serie de vacunas.(27)

Efectos adversos de las vacunas: entre los efectos adversos de la vacuna de la hepatitis b que han sido informados por ensayos son los más frecuentes las reacciones sistémicas leves y reacción en el sitio de la vacuna; 3%-29 dolor, 3% eritema, 1-6% fiebre y 3% cefalea. Se estima la incidencia de anafilaxia es de 1.1 por millón de dosis de vacuna; en el año 2011 el instituto de medicina apoyó una relación causal entre la vacuna y la anafilaxia en personas con sensibilidad a la levadura. Sin embargo entre varios ensayos no se demostró asociación y se rechazó evidencia a relaciones de la vacuna HEPB y varias enfermedades entre ellas neurológicas y autoinmunes como el síndrome de guillain-barré, síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiple, diabetes mellitus, además hubo evidencia inadecuada con artritis reumatoide, parálisis de bell, enfermedad tiroidea autoinmune, neuritis óptica, pérdida auditiva neurosensorial súbita en donde no se detectó ninguna asociación.(28)

## 2.3 HEPATITIS C

*2.3.1 Generalidades.* El virus de la hepatitis C es un virus ARN, perteneciente a la familia Flaviviridae, el cual tiene tropismo hepático, debido a que se fija a receptores que se encuentran en la periferia de los hepatocitos; este virus es de gran replicación, del terminándose aproximadamente 10<sup>12</sup> viriones que se producen cada día; además es propenso a formar mutaciones por sus potentes errores de transcripción del genoma; se encuentran seis genotipos variados enumerados del 1 al 6, que a su vez se identifican otros subtipos.(29)

Datos de OMS revelan que hay aproximadamente 71 millones de personas padeciendo una infección crónica por el VHC, de las cuales la mayoría posteriormente después de 30 a 40 años tendrán carcinoma hepatocelular o cirrosis, muriendo cada año alrededor de 39900 por estas complicaciones.

La forma de transmisión de este virus es hemática, es decir por contacto directo con la sangre de personas infectadas, por ende los factores de riesgo más importantes son consumidores de drogas intravenosas, compartir la misma jeringuilla, personal de salud debido a compartir materiales de inyección, reutilización no adecuada de equipo médico, transfusiones sanguíneas sin analizar; el VHC también se puede transmitir con menor frecuencia por vía sexual y vía vertical.(30)

Es importante saber que a nivel de las infecciones nosocomiales, la hepatitis C representa un 0,07% , en donde el riesgo mayor es en pacientes en centros de hemodiálisis, y en menor frecuencia transfusiones sanguíneas; a pesar que desde 1990 en España la sangre de donantes es sometida a métodos de laboratorio para la detección de anticuerpos del virus; y desde el 2002 en todos los centros médicos de transfusión sanguínea la TAN (tecnología de amplificación de nucleótidos), en donde si alguna sale reactiva será desechada.(31)

*2.3.2 Clínica.* Después de la exposición al virus, comienza el periodo de incubación que dura de 2 a 24 semanas, de los cuales el 10-20% de los pacientes debutaran con ictericia, mientras que el 25% manifestaran la fase prodrómica con sintomatología parecida a una influenza de leve a moderada intensidad.

Durante los primeros 6 meses en una infección aguda donde el virus puede eliminarse espontáneamente en un 10 al 40% de las personas infectadas; si no sucede esto comenzará una inflamación a largo plazo que empieza en el espacio porta, posterior acumulación de fibrosis y creación de puentes en estos espacios, lo que genera la formación de nódulos, característico de la cirrosis, en esta etapa considerándose ya una

infección crónica por el VHC. Por tal motivo comienza la progresión de la hipertensión portal: peritonitis bacteriana espontánea(PBE), ascitis, circulación colateral, varices esofágicas que producen las complicaciones como hemorragias, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal.(32)

*2.3.3 Diagnóstico.* El diagnóstico se basa a través de la prueba de ELISA (inmunoensayo enzimático); los anticuerpos específicos contra el virus de hepatitis C son determinantes de la infección pero no indican si la misma es aguda o crónica, o si esta resulta. Incluso estos anticuerpos en las primeras semanas posterior a la exposición inicial al virus pueden no ser detectables, o si el paciente está inmunodeprimido. Para la infección crónica se utilizan pruebas de detección como: inmunoanálisis enzimático o inmunoensayo de quimioluminiscencia y uno más específico es el ensayo de ARN del virus. La infección aguda tiene características diagnósticas como: Presencia de ALT (Alanina aminotransferasa); ictericia; ARN del virus detectable en el suero; unas semanas después marcará seroconversión anti-HCV.

La OMS ha precalificado recientemente un método de diagnóstico rápido, la cual tiene como objetivo el diagnóstico precoz y ayudar en el tratamiento en países de bajos recursos. Esta prueba es elaborada por Standard Diagnostics, Inc. (Corea del Sur); es muy similar a una prueba de embarazo porque no requiere de hospital o electricidad y es de venta libre; además tiene un tiempo de demora de 20 minutos. Este método diagnóstico no ha sido notificado para niños o lactantes.(33)

Es necesario también realizar el cribado de anticuerpos anti- VHC a pacientes con el VIH, ya que es muy prevalente la coinfección de ambos virus por el hecho de compartir similar forma de transmisión, y factores de riesgo. Se estima que un 20-25 % de personas con VIH padecen también de la infección por el VHC.(29)

*2.3.4 Tratamiento.* Para el tratamiento en la hepatitis aguda por hepatitis C por lo general no se diagnostica en esta etapa y por ende no se trata, sin embargo cuando se diagnostica se realiza la analítica de un perfil hepático, carga viral, coagulación, y polimorfismo genético, después de eso se repite cada 2 a 4 semanas las pruebas hasta que ALT esté en valores normales y el ARN viral este indetectable. Hay predictores de eliminación viral espontánea: mayores de 35 años, bilirrubina > 6 mg/dl, descenso de carga viral en la semana 4 de al menos 1 logaritmo; si tienen estos factores la persona infectada tendrá más probabilidad de recuperarse; y si tienen < de 3 factores se comenzará la terapia antiviral con ledipasvir/sofosbuvir durante 4 a 6 semanas muestran eficacia en personas con hepatitis aguda por el virus de hepatitis C con el genotipo 1.(34)

Desde el descubrimiento de la hepatitis C se han planteado varios tratamientos que han ido evolucionando a lo largo de tiempo, clásicamente incluían el alfa interferón inyectable, luego combinado con ribavarina oral. En la actualidad se han implementado antivirales orales que logran buena eficacia y tolerabilidad, además de acortar el tiempo de tratamiento; la mayoría de estas actualizaciones se basa en el 2015 a partir de la asociación americana del estudio de enfermedades hepáticas y de enfermedades infecciosas de guías de recomendaciones de hepatitis C, las cuales se mantienen de acuerdo al genotipo.(35) Actualmente también se encuentra en estudio alrededor de 25 fármacos en fase clínica, inhibidores de la NS5A, NS5B (inhibidores nucleósidos y no nucleósidos)(36). Entonces el tratamiento ha sido una evolución constante comenzado con la monoterapia con interferón alfa (IFN-PEG), luego la biterapia con ribavarina (RBV) obteniendo 50% de control en estos pacientes de acuerdo al genotipo G2, G3 y G4. En el 2011 los pacientes que genotipo G1, se introdujo en su tratamiento una terapia triple inhibidores de la proteasa viral NS3/4A, telaprevir y boceprevir. En el año 2013 la FDA calificó el sofosbuvir, con buena actividad pan-genotípica y una potente barrera de resistencia; su eficacia ha sido recomendada en todos los genotipos, incluso en pacientes con hepatocarcinoma. En el 2014 se publicó un estudio denominado "SHAPPIRE-I", basado en la combinación de una terapia con 4 drogas: un inhibidor de la NS5A (ABT-267 ó ombitasvir), un inhibidor de proteasa NS3/4A del VHC (ABT-450 ó paritaprevir), un inhibidor no nucleósido de la polimerasa (ABT- 333 ó dasabuvir) y un inhibidor de la proteasa de VIH (ABT-450/r ó ritonavir); por esta parte la terapia ha tenido una tasa de respuesta viral sostenida de 96%, en el genotipo G1; sin embargo no es un tratamiento tolerado en pacientes G3.(37) En pacientes tratados con PEG-IFN y RBV ha mostrado eficacia en una disminución de la presión portal en fibrosis progresiva; y aun el descenso es mayor si tenían una respuesta viral sostenida; por tal motivo se comprobó que con este tratamiento las personas con cirrosis compensada y respuesta viral sostenida no desarrollan varices esofágicas.(38)

En usuarios de drogas de vía parenteral según las recomendaciones del programa de investigación clínica de hepatitis viral en el 2015, en Australia necesitan ser monitorizados durante la toma del tratamiento, porque son personas con problemas sociales, psiquiátricos y sobretodo de consumo de drogas que hará que el tratamiento tenga menor adherencia, y exista coinfección e infección a otras personas consumidoras de drogas parenterales.(39)

**2.3.5 Prevención.** Sabiendo que aún no existe vacuna de la para la hepatitis C; la prevención se basa en la vigilancia epidemiológica; la prevención primaria, secundaria y terciaria.

La vigilancia epidemiológica se pone en manifiesto al identificar casos de infección aguda, evidenciar factores de riesgo, brotes de acuerdo al ámbito sanitario o a los mismos riesgos, evaluar la evolución de los casos y la tolerancia al tratamiento. La prevención primaria al no existir la vacuna, consiste en reducir el contagio principalmente a los grupos de riesgo, mediante la protección seguridad en el ámbito sanitario sobretodo en la eliminación de desechos corto punzantes y contaminados, desinfección segura de instrumental quirúrgico, análisis seguro de sangre de donantes, no compartir material en usuarios que consumen drogas principalmente endovenosas y las prácticas sexuales seguras. La prevención secundaria tiene como objetivo el diagnóstico precoz, para lograr un tratamiento efectivo antes de llegar a complicaciones. Prevención terciaria o de la morbimortalidad cuando el paciente se encuentra en infección crónica es posible enlentecer la evolución de la hepatopatía, para tener un mejor pronóstico, es importante el tratamiento antiviral adecuado para cada paciente según su genotipo o su complicación, inmunización contra todas las hepatitis, monitorizar las reinfecciones, prohibir el consumo de alcohol.(29)

**2.3.6 Vacuna.** Actualmente como se ha mencionado existen las vacunas para la hepatitis A y B, sin embargo hasta el día de hoy no hay la vacuna para la hepatitis C y aún están en investigación. La razón por la que aún no existe dicha vacuna es que el virus de múltiple variedad genética, tiene seis genotipos definidos, con diferentes subtipos cada uno y además se han identificado aproximadamente 50 subtipos; además de que cada genotipo tiene diversidad geográfica, de tal manera que si se efectuará la vacuna tendría que ser global y cubrir contra todas las variantes genéticas del virus.

Hay algunos estudios diseñados a la investigación de la vacuna para el VHC, uno de ellos se publicó en Science Translational Medicine con autores pertenecientes a la FDA (Agencia Estadounidense del medicamento); el cual se basa en una vacuna experimental en usuarios de drogas endovenosas; con esta vacuna no se espera que haya una inmunidad completa como lo hacen otras vacunas; más bien se espera que sea una vacuna de inmunidad esterilizante; es decir que la cantidad del virus en la sangre del paciente infectado se disminuiría notablemente aunque aún esté infectado. Este estudio indicó que si los usuarios de drogas inyectables comparten la misma jeringa estarían expuestos a un 90% de probabilidad de tener la infección pero si se usara esta vacuna la probabilidad de riesgo se reduciría de 1 a 25%. Entonces siendo un avance importante para la salud no implica que se erradicaría la hepatitis C por medio de la vacunación.

Una revisión de artículos científicos publicado en Elsevier España de los aspectos moleculares de la respuesta antiviral contra el virus de la hepatitis C para el desarrollo de vacunas; muestra varios estudios realizados de ensayos clínicos que se encuentran en fase

1 y fase 2. Dichos estudios han indicado que hay alternativas de vacunas terapéuticas buenas, pero una vacuna totalmente preventiva no se ha logrado tener; entre las vacunas de esta revisión nombran las vacunas de proteínas que son muy eficaces, a pesar que las personas infectadas no tengan buena respuesta a la terapia convencional, estas vacunas inducen la inmunidad de células T específicas mediante el antígeno a presentación directa con el receptor de células T vía moléculas HLA, tiene una debilidad que la población presenta variabilidad de HLA, por lo que sería conveniente utilizarla en un grupo determinado de pacientes. Otra de las vacunas estudiadas son la de vectores como el adenovirus las cuales proponen solucionar los problemas de las vacunas de proteínas, sin embargo aún se encuentran en estadios preclínicos. Las vacunas de ADN tienen una mejor tolerancia y menores efectos contralaterales que las vacunas de proteínas, sin embargo también tiene limitación en el desarrollo de técnicas de administración.(40)

En el año 2014 también se publica en Elsevier España Una revisión de los conocimientos actuales sobre las vacunas terapéuticas contra el virus de hepatitis C; esta revisión redacta similitudes de los anteriores artículos pues las vacunas que se encuentran en investigación no han avanzado hasta la fase III de ensayo por tal motivo no se consideran aun eficaces y son limitadas en cuanto a su seguridad, a pesar que se ha logrado avances clínicos importantes de vacunas contra VHC como vacunas de células T basadas en péptidos y proteínas, vacunas de ADN asociadas a la respuesta humoral, vacunas basadas en enfoques víricos que son entre las más mencionadas; sin embargo hasta el momento no se ha producido la vacuna, el artículo de revisión redacta que una vacuna para ser eficaz debe inducir CD4 fuertes y con reactividad amplia cruzada, células T CD8 y una respuesta de anticuerpos neutralizantes; pero por el momento estas no pueden producir una prevención primaria, sino prevenir que la enfermedad progrese infección crónica y complicaciones persistentes, el cual podría ser un objetivo realista de desarrollar dicha vacuna. (41) También se han realizado estudios en ratones de modelos humanizados para estudiar las vacunas contra el VHC y los anticuerpos terapéuticos, se consideran plataformas importantes para conocer y experimentar la variedad que puede ser utilizado el ratón humanizado genéticamente y prevenir la infección del VHC desarrollando las vacunas.(42) (43)

Desde el 2006 en Cuba se ha desarrollado una vacuna terapéutica para el virus de la hepatitis C, denominada CIGB-230(Terap C), que es una combinación de la proteína de la capsida del virus recombinante con un vector plasmídico de ADN, esta vacuna reveló ser segura , con buena tolerancia y promueve cambios positivos de respuesta inmune e histología hepática. Al inicio se la estudió en animales como ratones, conejos y macacos,

los cuales fueron inmunizados con esta vacuna y se demostró niveles de anticuerpos contra los antígenos detectables, y proporcionaron determinar la proteína recombinante y el ADN plasmídico de manera adecuada, además de una dosis equivalente que se utilizaría para las personas, sin embargo fue poco creíble ya que hay diferencias muy significativas entre la estructura de tejido muscular de ratones a humanos, lo que interviene en la respuesta inmunológica obtenida. A partir de esto se realizaron dos ensayos clínicos de la misma vacuna candidata, el primer estudio en fase I para determinar la eficacia y seguridad se aplicó en 15 pacientes infectados con el genotipo 1b; y el segundo ensayo en fase II se aplicó en 92 pacientes con el mismo genotipo pero que no habían administrado tratamiento, aquí se valoró la seguridad y eficacia de la vacuna CIGB-230 con una biterapia de interferón y ribavarina; los resultados de ambos ensayos fueron favorables, significativamente hubieron respuestas de anticuerpos neutralizantes contra los antígenos del VHC ampliando una perspectiva terapéutica y futuro anhelado.(41)

Es importante tener en cuenta que han existido obstáculos para el desarrollo de vacunas tanto biológicas como técnicas, esto se ha debido al uso restringido de animales como los chimpancés y la mayoría se han basado en roedores inmunocompetentes, las cuestiones éticas de poder experimentar con primates han sido de mucho retraso para la evaluación estratégica; en el 2018 se realizó un estudio limitado en chimpancés donde se demostró que los que se curaron de la enfermedad por el VHC permanecieron susceptibles a una nueva reinfección del mismo virus aislado, no se ha conocido mayores estudios con primates que muestran significancia. (42)

Para alcanzar una vacuna contra el VHC que se pueda administrar a la población global es necesario superar algunos desafíos, que necesitan grandes esfuerzos, estos desafíos incluyen: Variabilidad del virus, Desafíos inmunológicos, Falta de modelos preclínicos de animales pequeños, Cohortes para ensayos clínicos, reactivos estandarizados, repositorios de reactivos y métodos inmunológicos para evaluar la eficacia de la vacuna y Fondos de financiación.(43) todos los artículos sobre el desarrollo de vacuna contra el VHC, indican el progreso a lo largo del tiempo hacia una vacuna preventiva y los grandes desafíos que hasta ahora se deben progresar para llegar al objetivo.

### 3. CONCLUSIONES

Las hepatitis víricas exclusivamente A, B y C han sido estudiadas a lo largo de décadas para disminuir su incidencia; las estrategias de los programas de vacunación existentes que se han aplicado hasta el día de hoy lograron disminuir la incidencia pero no erradicar la infección aún, la OMS actualmente está trabajando en ello, e incorporó la primera Estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis víricas.

En la infección por el virus de hepatitis A, se aplica la prevención por medio de la vacuna que está recomendada a mayor magnitud en personas que viven en países de intermedia endemicidad y no se recomienda en países de alta endemia puesto que la mayoría de personas adquieren anticuerpos desde la infancia; el Comité Asesor De Prácticas De Inmunización aplica la recomendación de la vacuna a personas que viajen a países de alta endemia y también se la utilice para profilaxis posterior a infección incluso en bebés de 6 a 11 meses, estos solo si viajan fuera de los Estados Unidos; puesto que aún no está disponible en ningún medio la vacuna para menores de 1 año. En Argentina se obtuvo una estrategia innovadora de solo usar una dosis de vacuna generando un impacto a nivel costo-efectividad, ya que en otros países se siguen usando dos dosis. En el Ecuador la vacuna para hepatitis A no está dentro del programa de inmunización e incluso no es necesaria para entrar o salir del país.

El programa de inmunización contra la hepatitis B se ha tomado a nivel global siendo un elemento esencial en los recién nacidos, este plan estratégico para reducir la infección es útil en países con alta incidencia de hepatocarcinoma en relación con el VHB, demostrado por varios estudios que la vacunación es efectiva se ha aplica en la mayoría de países; en el Ecuador está vigente y se rige a recomendaciones de la OMS en donde se aplica la primera dosis en neonatos y posterior durante los 6 primeros meses 3 dosis más; mientras que en los adultos el esquema de vacuna consta de si tiene factores de riesgos asociados al VHB. Se ha manifestado con la revisión de los diferentes artículos de estudio, ser esta estrategia de inmunización un impacto a nivel costo-efectividad; pues la vacunación ha demostrado reducir la incidencia de hepatitis crónica que por ende no habrá complicaciones de la misma, ni se invertirá en tratamientos que tienen un alto costo.

La vacunación para la hepatitis C a pesar de los grandes avances que se han logrado aún no se ha podido elaborar puesto que el virus tiene su potencial heterogeneidad y múltiples genotipos y subtipos pues este es el principal obstáculo a quién se enfrentan los temas de

investigación siendo un desafío de la evasión viral inmunológica. Las revisiones de los diferentes artículos demuestran que las fases de estudio han sido extendidas debido a no conseguir resultados favorables, y hasta el momento se encuentran en fase I y fase II. Actualmente a nivel mundial no existe la vacuna para esta infección, sólo existe tratamiento y se ha terminado la elaboración una vacuna de inmunidad esterilizante; es decir que disminuye la cantidad del virus en la sangre del paciente ya infectado, esta demostró ser efectiva en los pacientes usuarios consumidores de drogas intravenosas; sin embargo esta sigue siendo parte del tratamiento, más no una vacuna de prevención primaria.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Mundial E, Sector DEL, Salud DELA, Las C. Estrategia mundial del sector de la salud contra las Hepatitis víricas 2016-2021. Organ Mund LA SALUD [Internet]. 2016; Available from: (<http://www.who.int>)
2. García-comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, Arce A, Barranco D. Estudio poblacional de seroprevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid, 2008-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;(xx):2008–9. doi.org/10.1016/j.eimc.2015.01.012
3. Técnica U, Vargas L, Esmeraldas T De, Parra P, Castro U, León I, et al. Evaluación de la Hepatitis A como enfermedad transmitida por alimentos en Ecuador durante el 2015 Evaluation of Hepatitis A as Foodborne Disease in Ecuador during 2015. 2017;3(1):25–32.
4. Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg DPAKM. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales. Dir Gen Epidemiol [Internet]. 2012; Available from: [www.dgepi.salud.gob.mx](http://www.dgepi.salud.gob.mx)
5. Cristina M, Navas N, Andrea P, Triana B. Infección por el virus de la hepatitis A : epidemiología y diversidad genética. 2015;28(2):157–69.DOI 10.17533/udea.iatreia.v28n2a06.
6. Fernández RA, Fernández RA, Moreno RC. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. Soc Española Enfermedades Infecc y Microbiol Clínicaciosas. 2014; ISBN: 978-84-617-1116-1
7. Prevención y control de las hepatitis virales : Marco para la acción mundial. Available from: (<http://www.who.int>)
8. Report S. Annual Epidemiological Report for 2015 Hepatitis A. *Eur Cent Dis Prev Control Hepat.* 2018;(June). <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-annual-epidemiological-report-2015>

9. Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M. Impact of the Single-dose Immunization Strategy Against. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):84–8. DOI: 10.1097/INF.0000000000000042
10. Villena R, Wilhelm J, Calvo X, Cerda J, Escobar C, Moreno G, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología en relación a los brotes de hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infectol*. 2017;34(4):371–3. [www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)
11. Vollenhoven R Van, Halle I, Nordin M, Herzog C, Kantele A. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;7373922:134–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.01.005>
12. Bijlgaardt W Van Den, Siers HM, Timmerman-kok C. Seroprotection After Hepatitis A Vaccination in Patients With Drug-Induced Immunosuppression Wouter. *Travel Med*. 2013;20:278–82. DOI: 10.1111/jtm.12050
13. Link-gelles R, Hofmeister MG, Nelson NP. Use of hepatitis A vaccine for post-exposure prophylaxis in individuals over 40 years of age : A systematic review of published studies and recommendations for vaccine use. *Vaccine*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.015>
14. Planas C, Godoy P, Manzanares-laya S, Mart A, Jan M, Dom A. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Taylor Fr Hum VACCINES Immunother*. 2017;13(2):423–7. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1264798>
15. Nelson NP, Link-gelles R, Hofmeister MG, Romero JR, Moore KL. Update : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. *US Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev*. 2018;67(43):1216–20.
16. Trépo C, Chan HLY, Lok A, Lyon HC De. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;2053–63. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
17. La hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016. Washington, D.C. : OPS; 2016. Bajos AWLP. Hepatitis B. 2015; ISBN: 978-92-75-31929-1
18. Isabel A, Montoya T. Hepatitis B. *Med Lab*. 2011;17:311–29. ISSN: 0123-2576.

19. Ma S. Hepatitis B : The Past , Present and the Future. MedPub Journals [Internet]. 2018;42:1–6. Available from: <http://www.archivesofmedicine.com/>
20. Simón Gallo E., Cesar Caraballo C., Mateo Orozco M., Octavio Germán Muñoz, MD2. Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B infection. 2017;(7):131–40. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.138>
21. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. PRACTICE GUIDELINE AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatol Off J Am Assoc Study Liver Dis.* 2015;261–83. DOI 10.1002/hep.28156
22. OMS. Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. 2015.
23. Report MW. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *centers Dis Control Prev MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(1).
24. Schillie S, Harris A, Link-gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. 2018;67(15):455–8. doi: 10.15585/mmwr.mm6715a5.
25. Sarah F. Schillie, Philip R. Spradling, Trudy V. Murphy. Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Persons With Diabetes. 2012;35. <https://doi.org/10.2337/dc12-0312>
26. Janssen RS, Mangoo-karim R, Pergola PE, Girndt M, Namini H, Rahman S, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant ( HBsAg-1018 ) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease. *Vaccine.* 2013;31(46):5306–13. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.067
27. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. *Ann Saudi Med.* 2018;413–9. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.413
28. Baxter R, Lewis N, Bohrer P, Harrington T, Aukes L, Klein NP. Sudden-Onset Sensorineural Hearing Loss after Immunization : A Case- Centered Analysis. 2016; DOI: 10.1177/0194599816639043
29. Trasobares1 DEG, Rodilla / Dr. Alejandro González Álvarez2 / Dra. Victoria Caballero Pérez3 / Dr. Francisco, Calvelo2, Esteban1 / Dña. Verónica

- Gimeno-Hernández Garza4 / Dra. Mayte Botella. EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISION, PATOGENICIDAD DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C. Rev atalaya medica [Internet]. 2015;1:13–20. Available from: <http://atalayamedica.comteruel.org/index.php/revista/article/view/105/111>
30. Guyader D. Hepatitis C crónica. EMC - Tratado Med Vol. 2016;20(16):1–10. DOI: 10.1016 / S1636-5410 (16) 79461-X.
  31. Muñoz-Ruipérez C, Vicente-Herrerob MT, Nieves-González C, JoséyHernández-Olmo E. HEPATITIS C . RIESGO DE CONTAGIO POSQUIRÚRGICO Y RESPONSABILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN EN ESPAÑA . 2017;19–33. ISSN: 1889-6111
  32. Cabezas J, Llerena S, Menéndez S, Martín CA, Crespo J. Hepatitis por el virus C. Rev la Educ Super [Internet]. 2016;12(9):484–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.04.002>
  33. Organización Mundial de Gastroenterología. Saeed T, Pakistán A, Japón MI, Rusia VI, Eua DL, Lemair A, et al. Diagnóstico , tratamiento y prevención de la Hepatitis C. 2017. 1-36 p.
  34. J Pineda. A Rivero. Guías AEEH / SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Asoc ESPAÑOLA PARA Estud DEL HIGADO. 2017; <https://www.seimc.org/>
  35. Enrique A, Bruce A, Ion D, Trujillo P. Nuevos progresos en el enfrentamiento a la hepatitis C. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018;383–93. Available from: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1899/3768>
  36. Abad S, Vega A, Rincón D, Hernández E, Mérida E, Macías N, et al. Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. Rev la Soc Española Nefrol. 2016;7(2):158–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.003>
  37. Jaspe RC, Ortega J. Presente y futuro de la terapia contra la hepatitis C . Invest Clin [Internet]. 2016;57(1):93–107. Available from: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332016000100010&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100010&lng=es).
  38. Conde I, Vinaixa C, Berenguer M. Cirrosis por hepatitis C . Estado actual. Med Clin (Barc) [Internet]. 2017;148(2):78–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.019>
  39. Olav B, Jordan D, Margaret JF, Matthew H, Achim H, Alain K, et al. Recomendaciones para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis C

- entre usuarios de drogas por via parenteral. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.11.011>
40. Llanes MS, Palacios NS, Piccione M, Ruiz MG, Layana C. Aspectos moleculares de la respuesta antiviral contra el virus de la hepatitis C importantes para el desarrollo de vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.012>
  41. Dorta-Guridi Zaily, Dueñas-Carrera Santiago, Arús-Soler Enrique R, Castellanos-Fernández Marlen I, Cinza-Estévez Zurina. Therapeutic vaccines against the hepatitis C virus in the age of direct-acting antivirals. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2015 Mar [citado 2019 Ene 22] ; 32( 1 ): 1121-1124. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1027-28522015000100002&lng=es..](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522015000100002&lng=es..)
  42. Jong YP De. Previews Hepatitis C Virus Neutralizing Antibodies : Is a Vaccine Still Possible ? *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018;24(5):620–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.017>
  43. Shoukry NH. Hepatitis C vaccines , Antibodies , and T Cells. *Front Immunol*. 2018;9(June):1480. doi: 10.3389/fimmu.2018.01480