

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HEPATITIS C REALIDAD EPIDEMIOLÓGICA EN
LA PROVINCIA DE CÓRDOBA

Trabajo de Tesis para optar al
Título de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

PROFESORA SILVIA ESTELA MENGARELLI

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2011

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Profesor Dr. Bernardo Gandini

Integrantes:

Profesor Dr. Pablo Sonzini Astudillo

Profesora Dra. Ruth Fernández

**Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en
Medicina y Cirugía**
**“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE
SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”**

DEDICATORIA

Hoy llega a su fin una de las tantas metas propuestas en el camino de mi vida. Una etapa que se termina, sin duda, se logra con testimonios de gratitud y reconocimiento a lo realizado.

Para mis hijos: Pablo, Matías, Gastón, Patricia y especialmente a mi hija Silvina quienes me impulsaron, desde lo más profundo de sus corazones, a lograr este propósito; en definitiva es para “Ellos” que son la razón de mi vida.

A mi esposo Daniel, por su tolerancia, comprensión y supo soportar mis ausencias.

A mi nietita Catalina que me brindó, a “SU ABU” como me nombra, múltiples sonrisas y me dio una brisa fresca en los vaivenes anímicos que presenté durante este proceso.

A mis padres quienes, a pesar de no estar en esta tierra, fueron los artífices de poseer el sentido del amor al trabajo y me educaron a saber que todo lo que se inicia se debe terminar.

A mis hermanos ausentes, este proyecto concluido, les hubiera colmado de orgullo y a los que aún me acompañan, Gilda y Daniel, les dejo un gracias por cuidarme y respetarme.

A mi director de esta tesis doctoral, Profesor Dr. Bernardo Gandini, quien con sus palabras me demostró distinción y señorío.

AGRADECIMIENTOS

Si bien este trabajo ha requerido dedicación y esfuerzo absoluto, no hubiese sido posible sin la colaboración desinteresada de personas que confiaron en mí.

En primer lugar quiero darle gracias a Dios por llevarme de la mano y permitirme ocupar este espacio, en este tiempo.

A mi director de tesis, Profesor Dr. Bernardo Gandini quien fue mi guía, en forma incansable, siendo soporte en mi proyecto y con ayuda incondicional desde lo intelectual a lo personal, en especial cuando las circunstancias me fueron adversas.

A todos los equipos técnicos, llamados por mí, como las patrullas que salieron a las calles, venciendo el calor intenso o bien como grupo de trabajo en los hospitales bases, para realizar la extracción de sangre a los individuos que consintieron participar en este estudio y me permito nombrarlos: Sres. Médicos/as: Guillermo Correa, María Teresa Juri, Rosana Bonadero, Karina Raiden, Marcela Ledesma, Alina Zerega (Hospital San Roque); Joaquín Kohn, Nora Agüero y Verónica Petri (Hospital de Niños); Clemar Ame, Adriana Alonso y Nancy Pérez (Hospital Córdoba); Carlos Mendoza (Río Cuarto) y Julieta Carnevale (Villa María).

Agradecimiento a los profesionales de los laboratorios donde se procesaron las muestras de sangre, que con las técnicas empleadas se obtuvieron los resultados de dichas determinaciones, ellos son: Bioquímico Adrián Farías, Dra. Analía Cudolá (Viroológico del Laboratorio Central de Córdoba) y Bioquímico Fabián Fay de la ciudad de Rosario.

A la Dra. María Frías Céspedes, Directora de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, quien a través de su gestión, me abrió las puertas para lograr esta investigación.

No puedo terminar sin realizar un profundo reconocimiento a la Profesora Lelia Franco, quien realizó la revisión del texto, con sugerencias claras y precisas y quien a su vez compartió desde mi infancia experiencias agradables de vida.

ÍNDICE

Capítulo1: INTRODUCCIÓN.....	pág. 12
1.1 Introducción	
1.2 Objetivos	
Capítulo 2: MATERIALES Y MÉTODOS.....	pág. 45
2.1 Materiales	
2.2 Métodos	
Capítulo 3: RESULTADOS.....	pág. 51
Capítulo 4: DISCUSIÓN.....	pág.105
4.1 Discusión	
4.2 Conclusiones	
4.3 Perspectivas futuras y recomendaciones	
Capítulo 5: BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 135
ANEXOS.....	pág.164
1 Abreviaturas	
2 Informe de evaluación de protocolo de Comité de Ética	
3 Certificación de autorización de los laboratorios	
4 Folletería de difusión	
5 Consentimiento informado del adulto y el niño	
6 Ficha epidemiológica del adulto y el niño	
7 Esquema	
8 Tablas	

RESUMEN

El virus de la hepatitis C (**VHC**) es el principal agente responsable de la enfermedad crónica del hígado a nivel mundial. Existen múltiples factores de riesgo, documentados en la literatura, responsables de la infección a los que se suele asociar a los distintos genotipos; sin embargo no existe demostración epidemiológica fehaciente hasta la fecha, existiendo controversia en los datos. El objetivo de la presente investigación es determinar al **VHC** y la realidad epidemiológica en la Provincia de Córdoba, de Argentina.

Se evaluaron 3944 individuos, de ambos sexos entre 1 a 89 años, de Córdoba Capital, Villa María, Río Cuarto y Cruz del Eje.

A los factores de riesgo, se los agrupó teniendo en cuenta cuatro criterios: a) intervenciones médicas o quirúrgicas; b) domésticos y/o cosmetológicos; c) ambientales-familiares-tóxicos-sexuales y d) enfermedades asociadas o concomitantes.

Los incluidos se sometieron a un análisis de Anti VHC por técnica de ELISA y los que resultaron reactivos se les determinó: un 2ª prueba de Anti VHC (con otra marca comercial), transaminasas (AST / ALT), RT PCR del ARN (cualitativa) y tipificación del genotipo.

La prevalencia en población general de los individuos reactivos fue **7,1%** (1ª determinación) y **6,1%** (2ª determinación). El 0.5% de la población se negó a la 2ª extracción. En ellos se observó una \bar{X} 55,7 años \pm 15,7DS y con tendencia en el sexo masculino.

Los individuos reactivos con factores de riesgo relacionados a hemoderivados, tratamiento odontológico, cesáreas, el compartir cepillos dentales, tatuajes, aros/ piercings, alcohol según frecuencia de ingesta o tipo de bebida y enfermedades concomitantes asociadas, no mostraron significación estadística.

Encontrándose diferencia significativa en aquellos individuos con antecedentes de: transfusiones, cirugías, inyectables, vacunas, partos o abortos provocados, máquinas de afeitar, peine, pedicuría, acupuntura, contactos con familiares que padecieron hepatitis, contacto familiar de primer grado infectado con hepatitis, drogas inyectables, alcohol según tipo de bebida o cantidad consumida, sexo con

trabajadoras sexuales y según parejas sexuales por año.

La determinación de RT PCR en 306 reactivos, fue positiva 67.0%(205), negativa 15,7% (48) y no detectable 11,1% (34).

Los genotipos hallados fueron: tipo2 en 49,7% (152), 1 en 13,1% (40) y 3 en 2,3% (7), este último ausente en Villa María y Cruz del Eje; el tipo 2 tuvo mayor prevalencia en mujeres mayores de 45 años, mientras que el 1 en hombres menores de 40 años. El tipo 2 no coincidió con ningún factor de riesgo determinante, el 1 fue más prevalente en transfusiones, odontológicos e inyectables; tipo 3 predominó en inyectables, vacunas, acupuntura y drogas ilegales intravenosas. No se encontró el Genotipo 4.

Tanto en Córdoba Capital y Río Cuarto como en Villa María y Cruz del Eje se mostraron patrones similares en los reactivos, en factores de riesgo y en la distribución de genotipos.

En la Provincia de Córdoba, región central de Argentina, prevalece el genotipo 2 del VHC, hecho que difiere con Buenos Aires y Santa Fe en las cuales prevalece el tipo 1.

La variabilidad de los fenómenos observados sobre **VHC** en Córdoba demuestra que tendría relevancia en el momento de la evaluación de los individuos portadores del **VHC**, la distribución de genotipos y los factores de riesgo considerados, realidad que podría reproducirse en otras regiones de la República Argentina.

Palabra clave: VHC, virus de la Hepatitis C.

SUMMARY

The hepatitis C virus (**HCV**) is the main agent responsible for chronic liver disease worldwide. There are multiple risk factors, documented in the literature, responsible for the infection which is often associated with different genotypes, but there is no reliable epidemiological demonstration to date, controversy exists in the data. The objective of this research is to determine the **HCV** and the epidemiological reality in the province of Córdoba, Argentina.

We evaluated 3944 individuals of both sexes between 1 and 89, of Córdoba Capital, Villa María, Río Cuarto and Cruz del Eje.

For the risk factors were grouped taking into account four criteria: a) medical or surgical interventions, b) domestic and / or cosmetic; c) Environmental - Family - toxic - sexual and d) associated or concomitant diseases.

Those included were subjected to analysis of Anti HCV ELISA and the resulting reagents were determined: a 2nd test Anti-HCV (another trademark), transaminases (AST / ALT), RT PCR of RNA (qualitative) and identification of the genotype.

The prevalence in the general population of individuals reactivities was **7.1%** (1st assay) and **6.1%** (2nd determination). 0.5% of the population refused to 2nd extraction. They observed a \bar{X} 55.7 years \pm 15.7SD and a tendency for males.

Individuals reactive risk factors related to blood products, dental treatment, cesarean section, sharing toothbrushes, tattoos, earrings / piercings, alcohol intake by frequency or type of drink and associated comorbidities, showed no statistical significance.

Significant difference was found in those individuals with a history of transfusions, surgery, injections, immunizations, childbirth or abortions, razor, comb, pedicures, acupuncture, contacts with relatives who have had hepatitis, first-degree contact infected with hepatitis, injectable drugs, alcohol by beverage type or amount consumed, sex with sex workers and as partners per year.

The determination of RT PCR reagents in 306, was positive 67.0% (205), negative 15.7% (48) and 11.1% (34) undetectable.

The genotypes found were type 2 in 49.7% (152), 1 in 13.1% (40) and 3 at 2.3% (7), the latter absent in Villa María and Cruz del Eje, the type 2 was more prevalent in women over 45 years, while 1 in men younger than 40 years. Type 2 did not match any decisive risk factor, 1 was more prevalent in transfusions, and dental injectable type 3 predominated, injectables, vaccines, acupuncture and illegal intravenous drugs. Genotype was not found 4.

Córdoba Capital and Río Cuarto as Villa María and Cruz del Eje showed similar patterns in the reagents, risk factors and the distribution of genotypes.

In the province of Córdoba, central Argentina, the predominant **HCV** genotype 2, a fact which differs from Buenos Aires and Santa Fe in which type 1 is prevalent.

The variability of the phenomena observed in **HCV** Córdoba shows that would be relevant at the time of the evaluation of individuals with **HCV**, the genotype distribution and risk factors considered, a reality that could be replicated in other regions of Argentina.

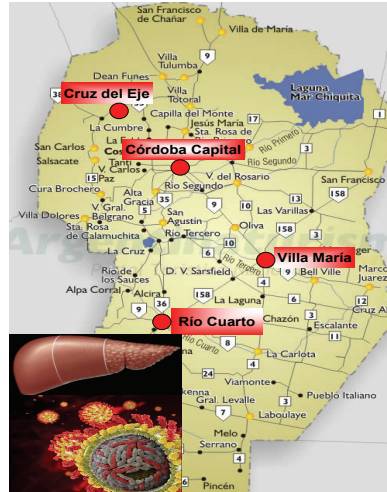
Keyword: **HCV**, Hepatitis C

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

HEPATITIS C

REALIDAD EPIDEMIOLÓGICA EN LA PROVINCIA DE CÓRDOBA



***“La mente que se abre a una nueva idea
jamás volverá a su tamaño original”***

Albert Einstein

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1 Hepatitis virales

La hepatitis es un síndrome caracterizado por inflamación, necrosis y destrucción del hepatocito, con anormalidades clínicas características según el agente etiológico. Puede causar, a veces, daño permanente pudiendo pasar a estado de cronicidad y consecuente evolución a la Cirrosis, con complicaciones severas y probablemente llegar al desarrollo de Hepatocarcinoma. El cuadro de presentación en sus síntomas y signos es variado, siendo algunos de ellos: fiebre, astenia, artralgias, mialgias, ictericia, hipocolia/acolia, coluria. En la analítica química la elevación de transaminasas séricas es lo más frecuente; esta elevación puede ser en forma cíclica o no alterarse por períodos prolongados.

El daño histológico está representado por necrosis celular en diferentes sectores, localizados en la unidad funcional del hígado, “*tríada portal*”, y puede extenderse a toda la glándula hepática. En estadio de cirrosis, independientemente de la causa que la origine, se manifiesta de forma estereotipada, la cual es el resultado de una progresión crónica con disminución del parénquima hepático con formación de fibrosis, nódulos y cambios hiperdinámicos en la circulación de la

glándula. Esto genera disminución de la capacidad sintética, excretora y puede llevar a la hipertensión portal con las consecuencias de esta complicación, como el sangrado variceal. La evolución de la enfermedad lleva al compromiso sistémico, con daño pulmonar, renal, cardíaco y neurológico.

La enfermedad puede expresarse clínicamente, desde el inicio, como formas asintomáticas hasta grados variables de insuficiencia hepática.

Los agentes etiológicos son múltiples y entre ellos pueden determinarse: agentes infecciosos como virus, bacterias u hongos, trastornos autoinmunes, metabólicos y agentes tóxicos como drogas, alcohol o insecticidas/herbicidas **(1,2)**.

Existen virus no hepatotropos que pueden causar un síndrome de hepatitis aguda como manifestación clínica inicial; son de la familia “herpes” como el Epstein Barr (EBV) y Citomegalovirus (CMV), el de la rubéola, sarampión, Coxsackie, la fiebre amarilla y Ébola, capaces de presentar formas de hepatitis primaria o secundaria; EBV es la causa más común de hepatitis aguda dentro de esta categoría.

En el ser humano los virus A, B, D o Delta, C, E, están inequívocamente relacionados como agentes capaces de poder provocar inflamación y necrosis hepática. En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de estos virus sea directamente citopático. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis vírica son determinadas por la respuesta inmune del huésped.

Virus A, E, B y D son capaces de provocar una infección aguda y con baja prevalencia de desarrollar insuficiencia hepática aguda fulminante, mientras que a su vez el B, D y C pueden evolucionar a una enfermedad crónica hepática, con una mayor consecuencia de daño hepático como es la progresión a fibrosis / cirrosis con sus complicaciones y consecuente claudicación de las funciones del hígado. Estos virus son la causa más frecuente, en el mundo, de desarrollo de cáncer hepático o Hepatocarcinoma **(3,4)**. Otros virus como F, G y TTV, identificados en individuos con antecedentes transfusionales, no tienen una

fuerte definición patogénica para atribuirles capacidad de provocar, por sí mismos, inflamación aguda o crónica del hígado.

1.1.2. Perspectiva histórica

Datos de la existencia de las Hepatitis virales han sido descritas en la antigüedad por informes encontrados en el TALMUD de Babilonia (V siglo a.C.) **(5)**.

Hipócrates, padre de la medicina, en el año 400 a.C., describe una ictericia epidémica que arrasó la ciudad de Thasos y la refiere como “*la quinta clase de ictericia*” **(6)**.

En el siglo VIII, Pope Zacarías informa a St. Boniface, Arzobispo de Mains, de ictericia de naturaleza contagiosa y lo lleva a aislar a los pacientes afectados **(7)**.

No hay mención de esta enfermedad infecciosa hasta 1791 cuando Herlitz, en Göttingen, reporta una epidemia de ictericia en civiles e introduce el término de “*ictericia epidémica*”.

Bamberger, en 1858, reconoce que la hepatitis es una enfermedad epidémica y es causada por la inflamación y obstrucción del conducto biliar común y más tarde provoca una forma parenquimatosa de ictericia **(8)**.

Virchow, una década más tarde, llega a la misma conclusión porque en la autopsia de un paciente que había muerto de hepatitis, encuentra en el conducto biliar principal mucus y la denomina “*ictericia catarral*” **(9)**.

A partir de 1918 se comienza a hablar de que un virus es el agente capaz de provocar hepatitis **(10)**.

Antes de 1880 se confundía a las epidemias de ictericia, fundamentalmente asociándolas siempre con leptospirosis y en 1923. Blumer realiza un reporte logrando establecer, en una epidemia de 63 individuos en los Estados Unidos, el diagnóstico diferencial entre otros agentes virales y Enfermedad de Weil o leptospirosis **(11)**.

Hepatitis, asociada a transmisión parenteral, se la reconoce hace más de 100 años; sin embargo, la primera descripción de hepatitis postransfusional fue hecha por Beeson en 1943 **(12)**.

En la segunda guerra mundial se registraron 200.000 casos de ictericia entre las tropas norteamericanas y más de 5 millones de casos en las poblaciones militares y civiles alemanas, lo cual permitió determinar dos tipos de hepatitis: una infecciosa y otra causada por suero homólogo **(13)**.

Recién en 1965, Blumberg y col describen un marcador serológico, “*antígeno australiano*”, una línea de inmunoprecipitinas sobre una placa en gel de Ouchterlony, entre el suero de un paciente con Hemofilia y el de un aborigen australiano, demostrándose que éste es el virus de la Hepatitis B (VHB) **(13)**.

El patógeno responsable del virus A (VHA) se identifica en 1973 por científicos de National Institutes of Health, quienes detectaron el virus en voluntarios infectados **(14, 15,16)**.

Las primeras descripciones comparan al agente VHA con un parvovirus y las observaciones posteriores demuestran que el VHA tiene propiedades físico-químicas de ser un entero virus **(14, 17)**.

Posterior a la identificación de los virus de la hepatitis A y B en la década de 1970, fue quedando claro que no todos los casos de hepatitis postransfusional se debían a éstos. En 1975, se presenta la mayor cantidad de casos posteriores a transfusiones de sangre, los cuales no eran causados ni por VHA, ni por VHB y se le llamó “hepatitis no-A no-B” a aquel misterioso cuadro y al agente etiológico virus de la hepatitis no –A no-B **(18)**.

Varios investigadores inocularon chimpancés con sueros de pacientes seronegativos para hepatitis A y B, para ver si podían comprobar que la hepatitis no-A no-B era causada por un agente infeccioso. Posteriormente al cabo de 1 a 3 meses de dicha inoculación, los primates presentaron clínica de hepatitis postransfusional, con cuadro similar al de los individuos a quienes se les habían extraído las muestras de suero. Este hecho confirmó la existencia de otro agente no-A no-B **(19)**.

Bradley y col, a principio de la década de 1980, descubren que el agente de la hepatitis no-A no-B es un virus y que éste tiene envoltura lipídica, pues se inactivaba con cloroformo **(19)**.

Rizetto y col describen al virus de la hepatitis D o Delta (VHD), como un virus defectuoso incompleto que requiere del virus B para el ensamblaje de los viriones y su penetración en el hepatocito **(20)**.

La primera referencia del **VHC**, como agente etiológico postransfusional, de las hepatitis no A-no B, la realiza Prince y col., en 1974, quienes observan elevados casos de hepatitis agudas en banco de sangre, en Nueva York **(21)**.

Finalmente en 1989, el avance más importante lo logra Choo y col. (Grupo CHIRON), identificando al **VIRUS C (VHC)** **(18, 22, 23)**.

Al año siguiente, el genoma del virus E (VHE), con igual vía de transmisión entérica que el VHA, fue clonado y secuenciado por completo **(24)**.

Al realizar la descripción del **VHC** los investigadores lo hacen a partir del plasma de un chimpancé infectado con concentrado de factor VIII, con la aplicación de técnicas de clonación molecular **(18, 22, 23)**.

El genoma del **VHC** es un RNA. Posteriormente el grupo CHIRON hace pública la secuencia de ácidos nucleicos y opta por cambiar el nombre de virus no-A no-B al de virus de la hepatitis C **(18, 22, 23,24)**.

Este descubrimiento es calificado por toda la comunidad científica mundial como un triunfo de la biología molecular aplicada a la medicina, siendo este virus el primero en identificarse como un ente biológico demostrado mediante técnicas de ingeniería genética.

Algunos autores, a partir de modelos matemáticos, hacen alusión a que el primer ancestro de **VHC** se remonta a más de 2000 años y esta historia epidemiológica del virus C estaría basada en la alta tasa de cambios de la secuencia nucleotídica que tiene el virus y que evolucionó en cepas relacionadas llamadas subtipos, los cuales nacieron hace 500 a 600 años, aproximadamente. Refieren estos mismos autores que las diferencias entre 1a y 1b hace 300 años y el más joven es el 1b **(25, 26, 27)**.

La amplia heterogeneidad del **VHC** comparada con el poco tiempo que tiene como especie en el planeta, explicaría su elevada tasa de mutación, que va de 1.5 a 2×10^{-3} sustituciones de nucleótidos por sitio en el genoma, al año; es decir, unas 15 mutaciones puntuales al año por cada genoma viral **(28)**.

1.1.3 VIRUS C (VHC): característica morfológica

VHC es solo huésped natural del ser humano.

Es el principal agente etiológico, a nivel mundial, de las “*Hepatitis Crónicas*”.

VHC puede ser encontrado en múltiples sitios del organismo: hígado, células mononucleares en sangre periférica, células dendríticas, epitelio y aun en sistema nervioso central. Se replica en el hepatocito, sin embargo no es directamente hepatotóxico.

La replicación viral ocurre a través de un RNA dependiente del proceso de RNA polimerasa, preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos pero el virus, al ser liberado, también es capaz de infectar a otras células como las células dendríticas y con capacidad replicativa en células linfocíticas.

Los linfocitos reconocen células infectadas e inician una respuesta inmune en control del virus. Clearance viral está asociado con un fuerte desarrollo y persistencia como respuesta virus específico mediado por linfocitos T citotóxicos y T helper (29).

El daño del parénquima hepático es mediado por citocinas inflamatorias, estos mediadores activan las células estelares del hígado y esto provoca distintos grados de fibrosis hepática. (Fig. 1)

VHC posee una envoltura lipoproteica con ARN de cadena simple, de polaridad positiva, de estructura icosaédrica, constituido por 9.400 nucleótidos. (Fig. 2)

Por microscopía electrónica se observaron partículas del **VHC** en suero y extractos de hígado, que al tratamiento con detergentes o con fraccionamiento con sacarosa se inactiva con solventes lipídicos, calentamiento a 100° C por 60 min. o a 60° C por 10 horas, formalina, cloroformo, β propiolactona y exposición a luz ultravioleta (13, 30, 31, 32, 33).

VHC es clasificado, según su organización genómica dentro de la familia *flaviviridae*. Los miembros de esta familia son virus pequeños con cápside proteica y cubierta de lípidos que contienen un genoma constituido por una cadena sencilla de RNA con sentido positivo.

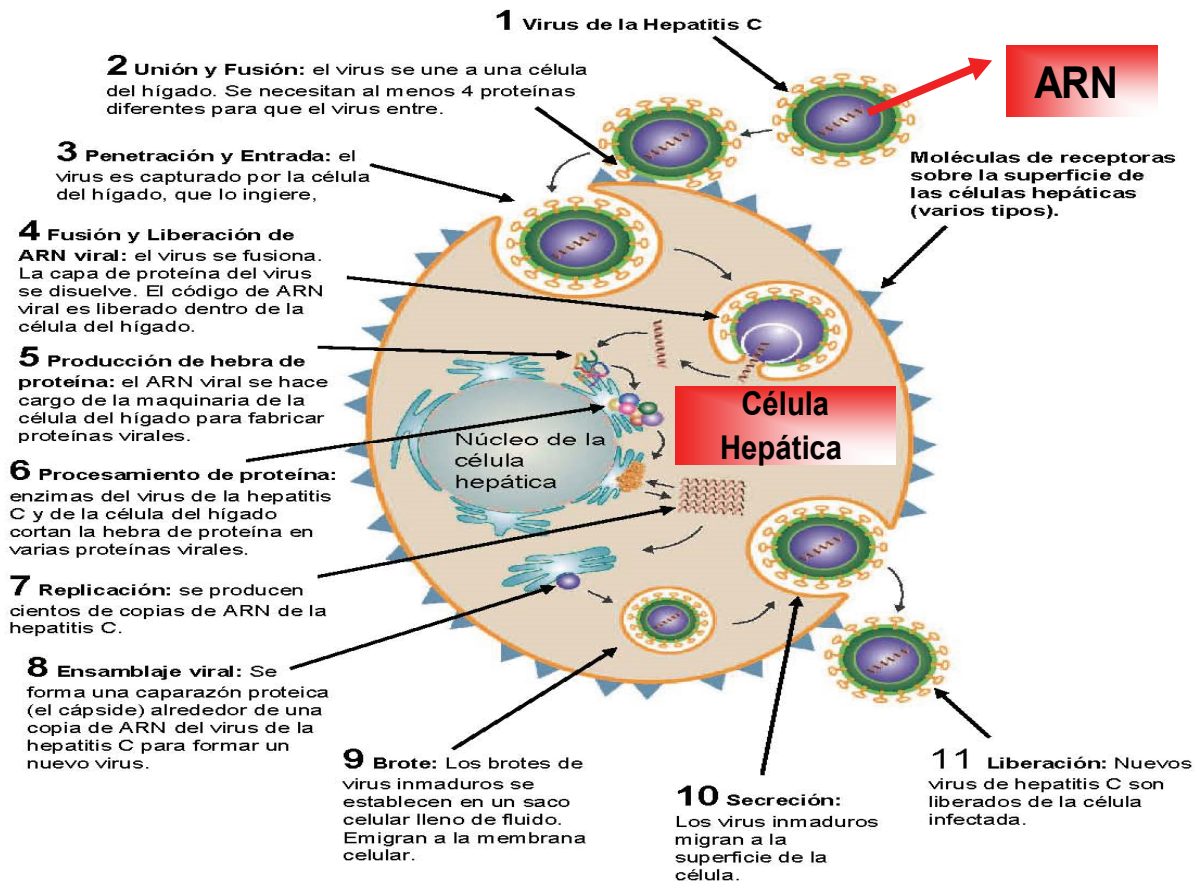


Fig. 1: Ciclo de vida del virus de Hepatitis C: Fuente *aidsinfonet.org*. (Hoja número 670 E; actualizada 31 de agosto de 2010)

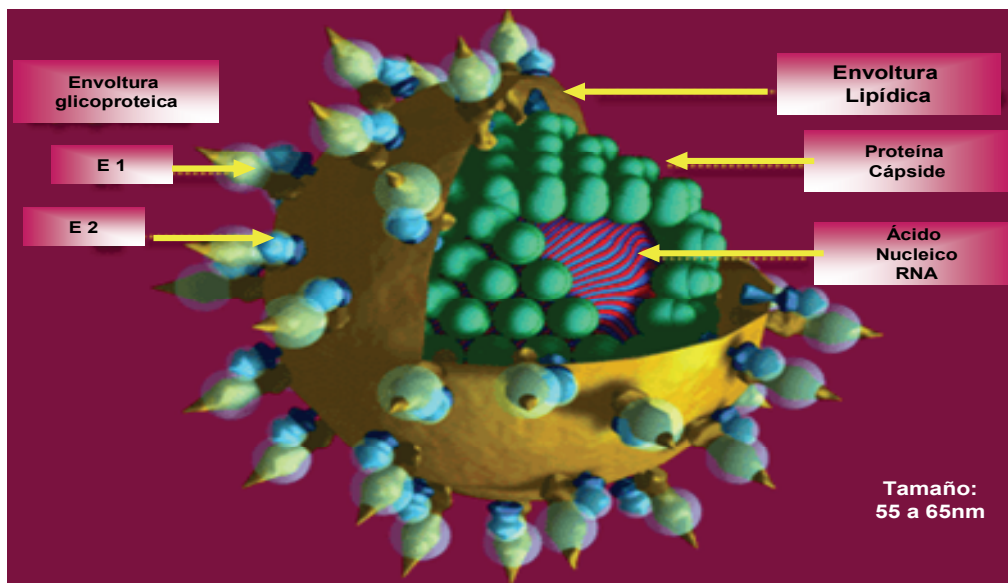


Fig. 2: Modelo del **VHC**. Imagen obtenida de Louis E. Henderson (Frederick Cancer Research Center)

A la familia *flaviviridae* le pertenecen tres géneros, *flavivirus*, *pestivirus* y *hepacivirus*.

Debido a la baja homología en las secuencias de los genomas **VHC** con las de los flavivirus y pestivirus, se lo ubica en un nuevo género, *hepacivirus*, del que actualmente es el único miembro (34, 35, 36, 37, 38).

Los virus más relacionados filogenéticamente al **VHC**, son el virus de la hepatitis G (VHG), el virus de la fiebre amarilla y el virus del dengue (38). (Fig. 3)

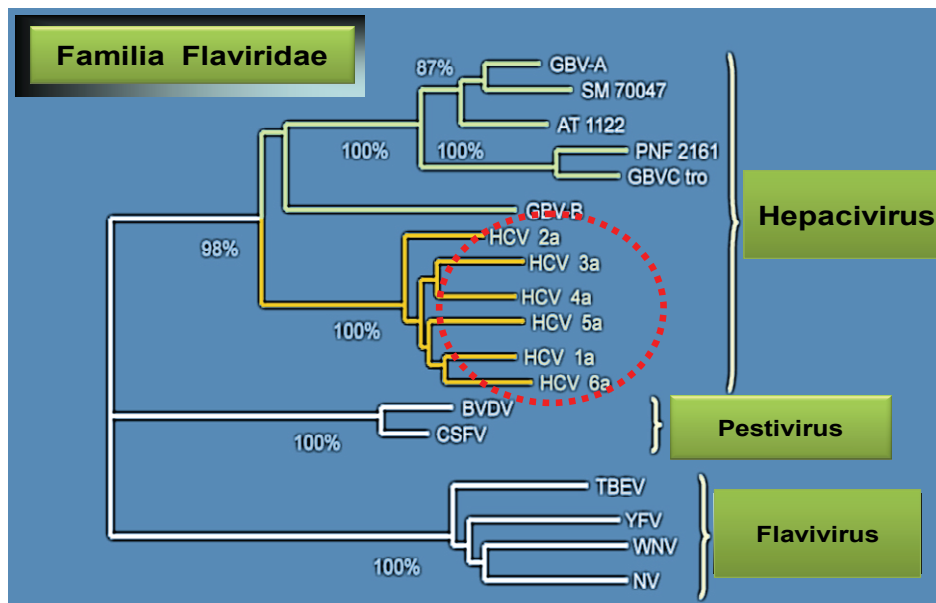


Fig. 3: Género viral al que pertenece **VHC**. Rosenberg S; Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus; J Mol Biol; 313 (3):451-64; 2001

VHC tiene el siguiente ciclo replicativo al entrar al hepatocito del **VHC** (39):

(Fig. 4)

- | | |
|--|---|
| <p>a</p> <p>Unión del virus al hepatocito
(Endocitosis)</p> | <p>b</p> <p>Liberación en el citoplasma</p> |
| <p>c</p> <p>Procesamiento de poliproteínas</p> | <p>d</p> <p>Replicación del ARN</p> |
| <p>e</p> <p>Empaquetamiento y ensamblaje</p> | <p>f</p> <p>Maduración del virión y liberación</p> |

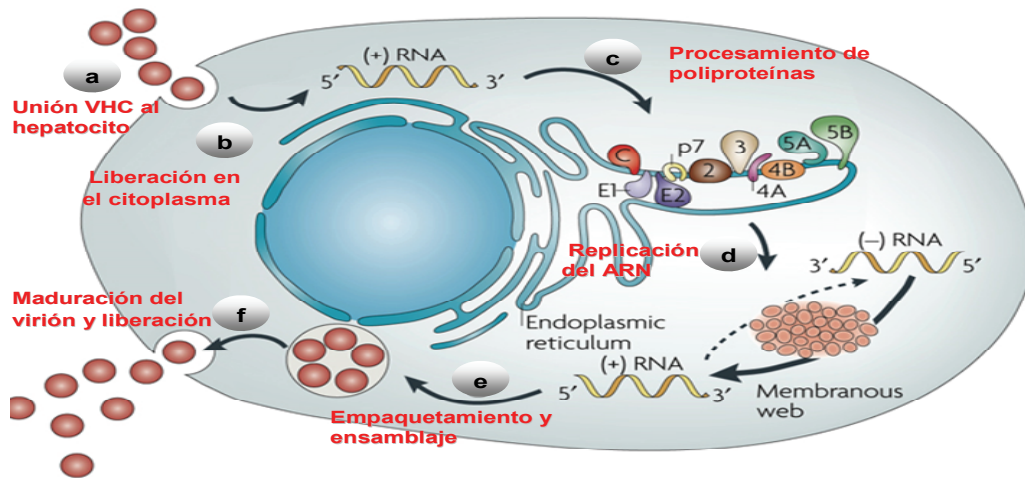


Fig. 4: Replicación del virus de Hepatitis C. Moradpour D, Penin F and Rice C; *Nat Rev Microbiol*; 5(6): 453-63; 2007

1.1.4 Organización genómica de VHC

Es un virus RNA monocatenario, 55-65 nm de diámetro cuyo genoma está constituido por una única hebra de RNA de polaridad positiva de 9600 nucleótidos, es decir, que tiene capacidad de ser traducido como un RNA mensajero.

Una gran región de lectura abierta (ORF=Open reading frame) abarca casi la totalidad del genoma y codifica una única poliproteína precursora de 3.010 aminoácidos, siendo ésta la parte estructural (**40, 41**).

Dos partes que flanquean a ORF, son 5' y 3'. Las proteínas estructurales se codifican en el extremo 5'.

Esta región 5' NC, no codificante, es la que presenta más similitud entre los diferentes aislados víricos (**42**).

Hay una zona codificante, en el extremo amino-terminal, que contiene los genes de la estructura y produce la nucleocápside o core (C) y dos regiones: E1, E2, que codifican las proteínas de la membrana de envoltura. Estas regiones de la envoltura se caracterizan por su capacidad de sufrir mutaciones y son las que intervienen en el mecanismo de la persistencia de la infección, lo que facilita la respuesta inmune del huésped por el escape del virus. En el extremo 3' se localizan los genes no estructurales, NS1 a NS5, los cuales codifican proteínas víricas que se expresan sólo en el hepatocito.

Tienen distintas propiedades, pero aun en algunas no se tiene certeza acerca de cual es su función, así es que se puede decir que:

NS1: regularía la respuesta inmune

NS2 y NS3: codificaría una proteasa vírica que se considera de importancia para el control de la replicación del VHC, conocimiento que están utilizando los investigadores para encontrar las estrategias terapéuticas futuras (43).

NS4: se la subdivide en NS4A y NS4B, se desconoce su función.

NS5: también se subdivide en NS5A y NS5B. Se cree que NS5A actuaría como mediador de la resistencia del VHC a la terapéutica con IFN alfa. NS5B tiene un papel esencial en el control de la replicación vírica, conocimiento válido para el desarrollo de nuevas drogas Anti VHC (39, 44, 45). (Fig. 5)

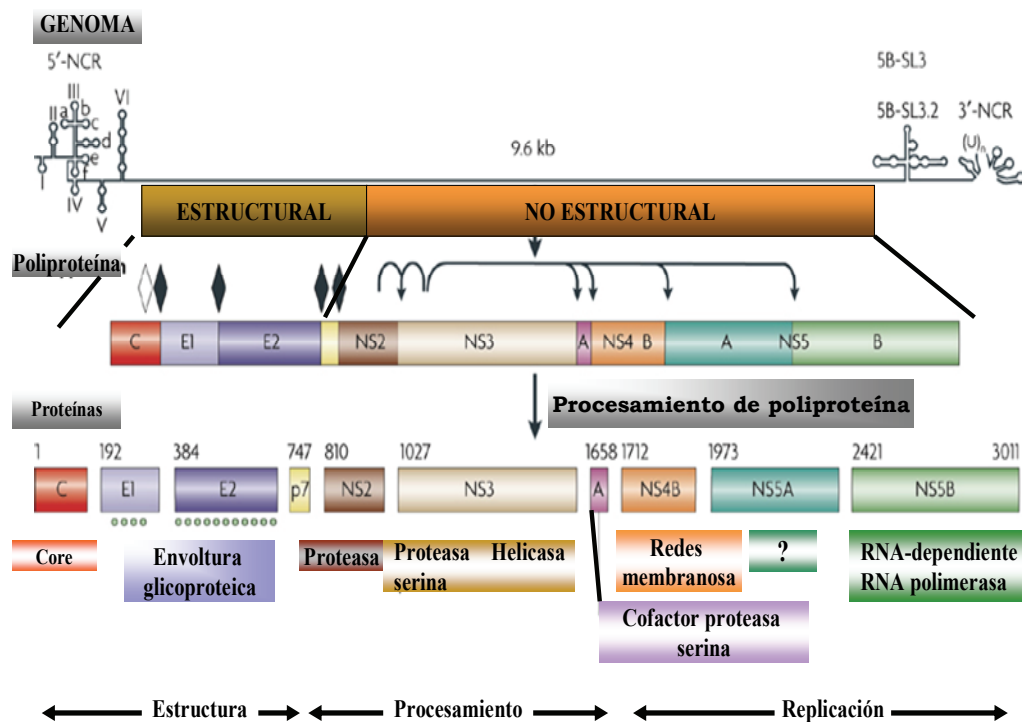


Fig. 5: Organización genómica del VHC. Moradpour D, Penin F and Rice C; Nat Rev Microbiol; 5(6): 453-63; 2007

El modelo molecular de la genética enzimática se la denomina HC-J4 RNA polimerasa. (Fig. 6)

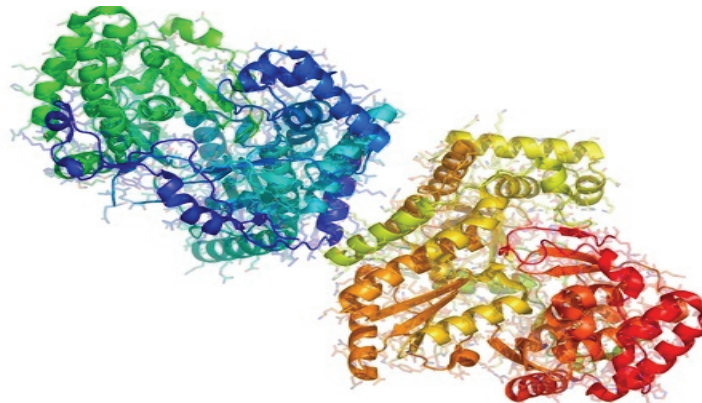


Fig. 6: Modelo molecular de la enzima genética del **VHC**. (Fuente: Science Photo Library; 2010)

Existe una comunicación sobre la disponibilidad de un sistema eficiente para el cultivo celular que, junto a modelos animales más versátiles para estudios de proliferación viral, permitirán mejorar el conocimiento de la virología molecular del **VHC** (40, 46, 47).

1.1.5 Variabilidad genética y clasificación de **VHC**

VHC es un genoma constituido por ARN, con un elevado porcentaje de mutaciones. Los conocimientos sobre los mecanismos de replicación de este virus son todavía limitados.

Las relaciones filogenéticas establecidas a partir del análisis de secuencias genómicas completas o parciales distribuidas alrededor del mundo, permitieron la identificación de seis grupos mayores llamados clados numerados del 1 al 6, algunos de los cuales, a su vez, incluyen más de un tipo (genotipo) y dentro de éstos un largo número de subgrupos (subtipos) identificados como 1a, 1b, 1c, ..., 2a, 2b, 2c, etc.

Pero estudios recientes sobre cinética de replicación demuestran que la capacidad de recambio de la población vírica es extraordinariamente rápida en la infección por **VHC**, con una vida media en suero de aproximadamente 2,7 horas: (10^{10} - 10^{12} viriones por día) – $Vida_{T1/2}$, lo que se podría interpretar como una probable producción diaria de viriones de hasta $3,7$ por 10^{11} (48).

La tasa estimada de muerte de las células infectadas muestra una gran variación entre pacientes 1,7 a 70 días (49).

Esta capacidad de recambio del **VHC** hace la elevada tasa de persistencia de la infección después de la exposición al virus.

Tiene una gran variabilidad genética por lo que es un virus muy heterogéneo.

Cuando la variabilidad es intragenoma, da lugar a las cuasiespecies víricas y si es intergenómica da lugar a los genotipos y subtipos (27, 50). (Fig. 7)

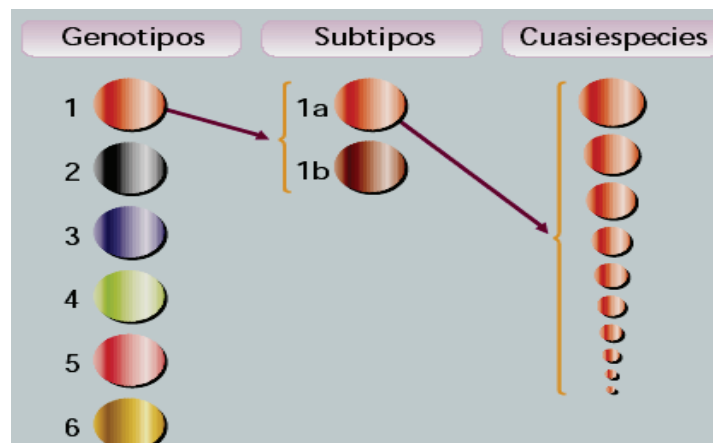


Fig. 7: Genotipos, subtipos y cuasiespecies. Simmonds P et al; *Hepatology*; 42(4):962-973; 2005.

Cuasiespecies del **VHC** preferentemente se producen en un corto segmento hipervariable de la envoltura región E2 / NS1, lo que le permite al **VHC** adaptarse bajo presión inmune o farmacológica (51).

GENOTIPO y subtipos del VHC

Las relaciones filogenéticas establecidas a partir de secuencias genómicas completas o parciales del **VHC**, distribuidas alrededor del mundo, permitieron identificar seis grupos a los que se denominó clados o genotipos, numerados del 1 al 6 y en número arábigo; hasta el momento, se han descrito 6 genotipos mayores y hasta 11 genotipos distintos (40).

Los clados difieren entre sí, entre 31 y 34% en sus secuencias nucleotídicas (40).

Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de **subtipo**; se designan con una letra (a, b, c), que seguirá al número que nombra al genotipo; hasta la fecha se han descrito más de 100

subtipos distintos. Los subtipos guardan una diferencia entre el 20 a 23%, de acuerdo a la región considerada (40). (Fig. 8)

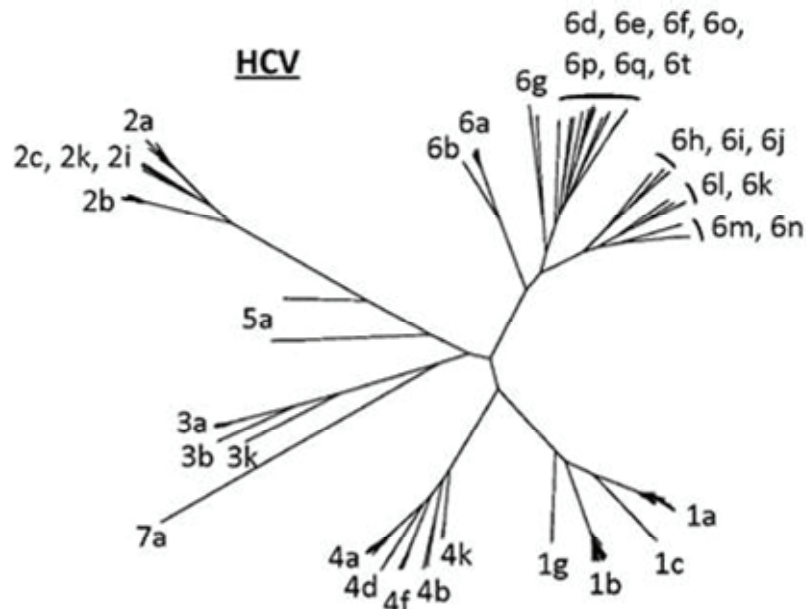


Fig. 8: Homología entre los clados o genotipos y subtipos de **VHC**. González JE, Fay F; *Virus HCV*; *Acta Gastroenterol Latinoam*; 36(Supl N° 1): S18-S20; 2006

Determinar el genotipo podría ser útil para control de individuos que migran o en aquellos productos que tienen hemoderivados, pero esto es muy dificultoso. Por ello el estudio filogenético, más profundo a partir de diferentes regiones (HVR1-E2), permitiría conocer la transmisión nosocomial, sexual, materno filial o en regiones con alta prevalencia de **VHC** (52, 53).

Cada genotipo tiene mayor o menor grado de patogenicidad, vías de transmisión todavía no determinadas para cada variable de genotipo y diferentes porcentajes de respuesta al tratamiento.

Hay una prevalencia mundial de genotipos **VHC** muy compleja y no existen suficientes estudios poblacionales aleatorizados para establecer datos estadísticos rigurosos (1, 54). (Fig. 9)

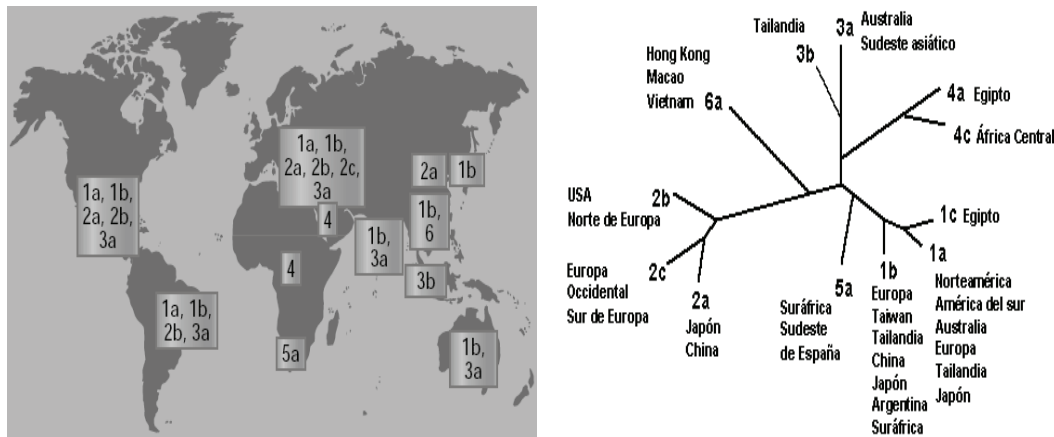


Fig. 9: Distribución mundial de genotipos y subtipos. Mc Omish F et al; *J Clin Microbiol*; 32:884–892; 1994

1.1.6 Epidemiología de VHC

VHC es mundialmente endémico; su distribución geográfica es variable.

La morbilidad / mortalidad asociada con la infección por **VHC** deriva principalmente de la forma crónica de la enfermedad.

La mayoría de las publicaciones en la epidemiología global del **VHC** se basan en estudios de seroprevalencia o suelen realizarse en poblaciones seleccionadas, como donantes de sangre o pacientes con enfermedad hepática crónica, que no son representativos de la región que habitan.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la prevalencia global de infección de **VHC** del 3 %, resultando cerca de 170 millones de personas infectadas (55).

Hay cerca de 4 millones de portadores solo en Europa (43, 56).

Datos de prevalencia reportados por este organismo, OMS, permiten afirmar que en los países desarrollados, en población general, es inferior al 3% y aún más baja en los donantes de sangre (<1%) (4).

Definiendo la prevalencia de **VHC** se determina como: Alta=>10%, Intermedia=2,5 a 10%, Baja=1 a 2,5%. (Fig. 10)

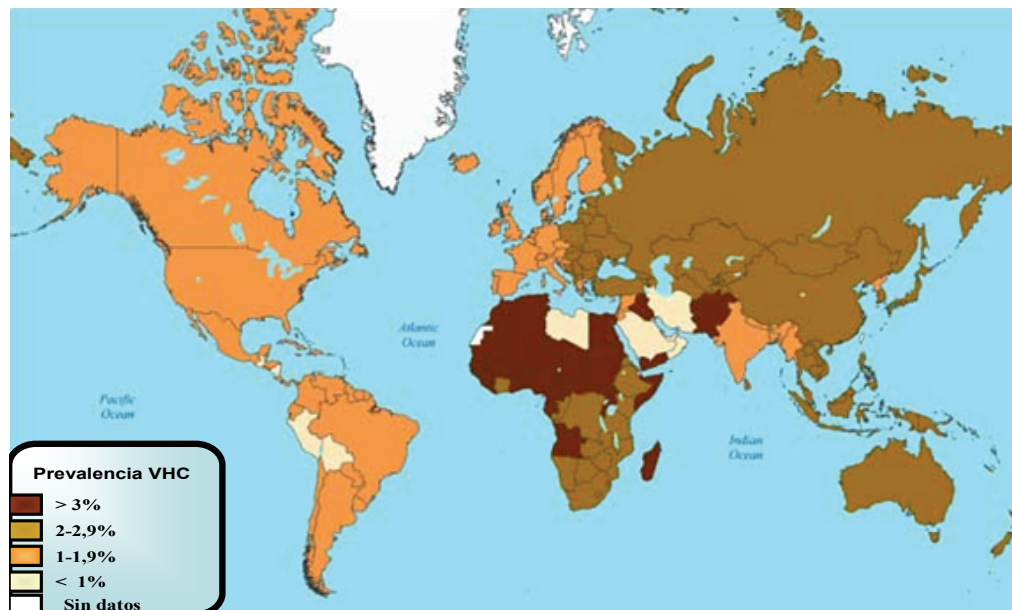


Fig. 10: Fuente datos OMS: Perz JF, Farrington LA, Pecoraro C et al. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection. 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Boston, MA, USA; 2004.

Los países con mayor prevalencia se localizan en África y Asia y con menor tasa incluyen naciones desarrolladas como en América del Norte, norte y oeste de Europa y Australia. Dicha seroprevalencia es del 0,6% en Alemania, 0,8% en Canadá, 1,1% en Francia y Australia, 1,8% en los EE.UU. y 1,5% a 2,3% en Japón. Los países en vías de desarrollo presentan datos menos disponibles para validar el impacto de la enfermedad que puede producir en la sociedad (36). (Fig. 11)



Fig. 11: Distribución mundial de personas infectadas con VHC. Shepard CW, Finelli L y Alter MJ; Lancet Infectious Diseases; 5(9):558-567; 2005.

El rango global es basado en datos de donantes de sangre y la investigación de anticuerpos **VHC** en bancos de sangre no es representativa de la verdadera tasa de infección en la comunidad por tratarse de una población seleccionada, en su mayoría adultos jóvenes y sanos, pero suele tomarse como referencia por existir escasos estudios de población general.

La más baja prevalencia es en el Reino Unido y Escandinavia (0,01 al 0,1%); en prevalencia intermedia le siguen EE.UU., Europa Occidental, Australia y Sudáfrica (0,2 al 0,5%) y con rangos más altos en Brasil, Europa Oriental, el Mediterráneo e India (1 al 5%). Egipto tiene rangos mayores (17% al 26%) **(57)**.

Estos datos son subestimados tal como lo demuestran dos trabajos: uno en donantes voluntarios de sangre con una prevalencia del 0,6% en los Estados Unidos en contraste de prevalencia del **VHC** de 1,8% en población general, estimado por "The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)". NHANES III, entre 1988 a 1994, determinó que 3,9 millones (1,8%) de la población de los Estados Unidos, se habían infectado con **VHC**, al 74% se le detectó en sangre el virus por RT PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) e indicó que 2,7 millones de americanos estaban crónicamente infectados **(29, 53, 58)**.

Hepatitis C se ha convertido, en ese país, en la causa más común de infección crónica **(29, 59)**.

Aunque la incidencia anual de hepatitis C aguda ha decrecido de 180.000 casos desde 1980 a un estimado de 28.000 casos en 1995, la secuela de la infección crónica del **VHC** provoca 8.000 a 10.000 muertes por año **(29, 60)**.

La medición directa de la incidencia de la infección es poco práctica, por lo tanto los investigadores han recurrido a modelos matemáticos para inferir tendencias acerca de la incidencia.

Los cálculos para los EE.UU. revelan un período de baja incidencia (0.44 casos por 100 000 habitantes) antes de 1965, un período de incidencia en aumento entre 1965 y 1980 y otro de elevada incidencia en los años ochenta (100 a 200 casos nuevos por 100.000 h.). En Francia se observa una tendencia similar de aumento en la década de los ochenta. En Australia se advierte un incremento

constante de los nuevos casos de infección entre 1961 y 2001. En contraste, la incidencia de infección en los EE.UU. e Italia cae durante la década de los noventa.

No obstante, todos los modelos publicados predicen que la incidencia de las secuelas relacionadas por el virus aumentará en las próximas décadas **(61)**.

Individuos infectados en el pasado y por más de veinte años, van a incrementar el diagnóstico de **VHC**, lo que llegaría a la cima en el 2015 **(53)**.

La prevalencia de la infección varía según la población en estudio, siendo más baja en donantes de sangre 0,6 % y del 80% en usuarios de drogas endovenosas.

La evidencia, al revisar la literatura de incidencia y prevalencia, soporta varias rutas de transmisión en la infección por virus C, lo que aún no ha sido demostrado fehacientemente ya que existen pocos trabajos poblacionales aleatorios en el mundo y por la variabilidad en la selección de grupos de riesgo **(58)**.

En **Argentina** se estima que la tasa de infección en donantes de sangre varía de **0,5 a 1%**, siendo clasificada como área de baja endemicidad.

La pesquisa del **VHC**, en la República Argentina, se hace sistemáticamente en la sangre a transfundir, desde el año 1995. Es altamente recomendada la detección en grupos de riesgo. Incluye a drogadictos endovenosos actuales o pasados, receptores de factores de coagulación antes de 1987, receptores de sangre u órganos antes de 1992, hemodializados actuales o pasados, infectados por HIV, parejas de portadores de VHC, recién nacidos de madre VHC reactivas, pacientes con aumento inexplicado de enzimas hepáticas, personas con accidente laboral o pinchazo con aguja en especial en agentes de salud e individuos con múltiples cirugías **(4, 62, 63)**.

1.1.7 Factores de riesgo de VHC

Las formas agudas de hepatitis C son poco comunes o tal vez no diagnosticadas en su primera etapa. La enfermedad es de evolución lenta, por años, en forma asintomática, cuya etapa aguda pasa desapercibida, sin alteraciones de las enzimas hepáticas de necrosis (aminotransferasas), con histología normal o con

cambios leves de la estructura hepatocitaria y es detectada recién en la etapa de cronicidad.

Existen factores predictivos de evolución más severa y en menor tiempo, como la edad en individuos mayores de 40 años en el momento de la infección y la asociación con consumo excesivo de alcohol, asociados a otros virus, como VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) o VHB.

Esto ha sido demostrado en individuos politransfundidos, drogadictos endovenosos actuales o pasados, receptores de factores de coagulación antes de 1987, hemodializados actuales o pasados, parejas de portadores del **VHC** y aquellos agentes de salud que han tenido accidentes laborales **(4, 64)**.

La infección por **VHC** ocurre en personas de todas las edades, con elevada incidencia entre los 29 a 39 años, con predominio en el sexo masculino.

Entre los adolescentes y niños de población general, la prevalencia de anticuerpos Anti VHC parece ser baja.

Las diferencias étnicas encontradas en los grupos infectados por **VHC** están relacionadas con la mayor o menor exposición a sangre y hemoderivados.

Se han detectado grupos con alta prevalencia de Anti VHC en aquellos que combinan factores como: uso de drogas ilegales, inyectables, promiscuidad sexual, contacto con instrumentos contaminados con sangre como agujas para tatuajes, colocación de aros/piercings e instrumentos para aspiración de cocaína **(65)**.

Otra forma de transmisión del **VHC** es con los trasplantes de órganos y la transmisión nosocomial, la cual ha sido documentada en unidades de hematología y en centros de diálisis **(45,64)**.

No existen datos definitivos en cuanto a la transmisión vertical de madres a hijos. Pero en madres coinfectadas HIV/VHC, la tasa se aproxima al 30% en niños infectados y esto parece indicar que la infección por HIV es un factor de riesgo en la transmisión del **VHC (4,66)**.

Sin embargo hay aún un porcentaje aproximado del 40 al 50% de causa desconocida o indeterminada.

1.1.8 Clínica y formas de evolución de VHC

La infección por virus C es una de las causas principales de cirrosis y Hepatocarcinoma (HCC). En la etapa final relacionada a la enfermedad del hígado es indicación frecuente de trasplante de hígado.

■ **Infección Aguda VHC:** tiene un período de incubación promedio, desde el momento de la infestación, entre 6 a 10 semanas **(67)**.

El 80%, aproximadamente, de los individuos que desarrollan Hepatitis C aguda no presentan síntomas objetivables. El inicio de enfermedad es por lo general insidioso, con anorexia, disconfort abdominal, náuseas y/o vómitos, fiebre y astenia. El 25% de los casos, progresa con presencia de ictericia **(18, 67, 68, 69)**.

Probablemente, menos del 70 al 90 % de personas infectadas falla en eliminar el virus durante la fase aguda de la enfermedad, pasando a etapa de cronicidad y se transforman en portadores crónicos **(70, 71)**.

Los casos de severidad inaparente son de 75%, aproximadamente. **VHC** no causa fracaso fulminante hepático, pero cuando se asocia a otra enfermedad hepática crónica, como VHB o VHA, puede precipitar el fracaso hepático agudo.

■ **Infección Crónica VHC:** es común la fluctuación o elevación persistente de enzimas hepáticas, en especial las aminotransferasas.

La evolución crónica es altamente variable aunque han sido identificados algunos cofactores asociados a progresión clínica acelerada como el consumo de alcohol, edad de la adquisición de la infección, raza, las coinfecciones víricas como la infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el tiempo de infección y diversos factores genéticos **(72)**.

De los individuos con enfermedad hepática crónica, del 2 al 20 % puede desarrollar cirrosis en forma lenta y hasta después de 30 años de infección aguda. Sin embargo existen formas de evolución más rápida, menos de 20 años desde la infección, en aquellos individuos que tienen otros factores o comorbilidades asociadas, como VHB, alcoholismo crónico, HIV. Aproximadamente, el 5 % de personas infectadas puede morir por las consecuencias o complicaciones de infección a largo plazo, por desarrollo de

cirrosis o por implante de un tumor primario de hígado (1 al 5%) (57).

El desarrollo de HCC es raro en pacientes con hepatitis crónica a virus C que no hayan desarrollado previamente Cirrosis (15, 70, 73). (Fig. 12, 13 y 14)

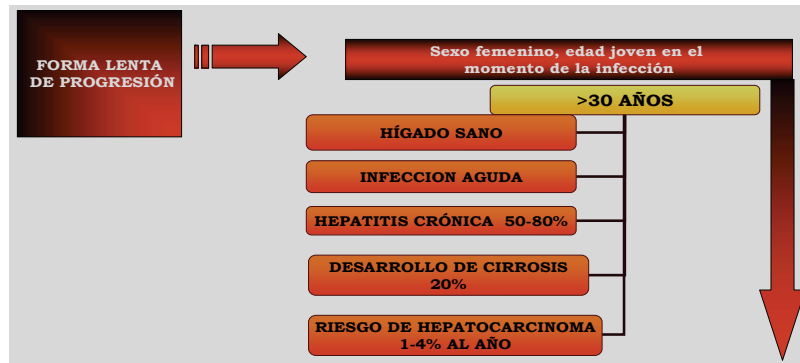


Fig. 12: Historia natural VHC, forma lenta de progresión

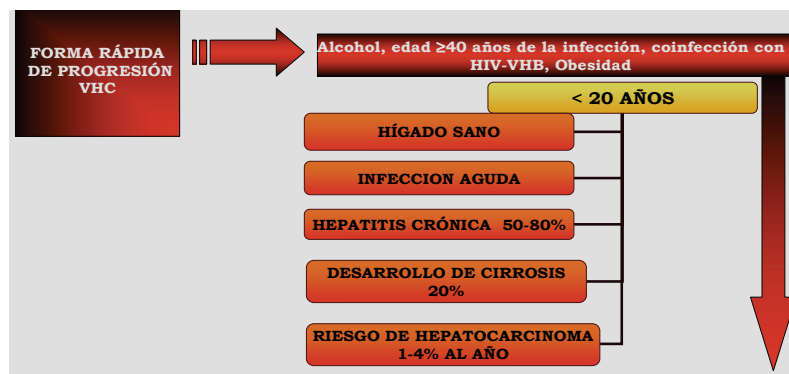


Fig. 13: Historia natural VHC, forma rápida de progresión

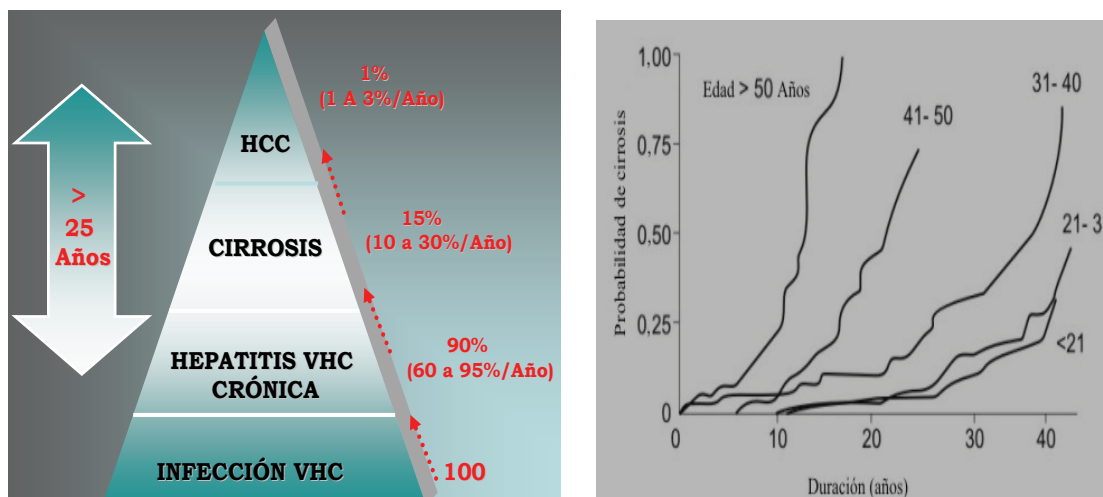


Fig. 14: Historia natural de la infección del VHC. Poynard T et al; J Hepatol; 34:764-767; 2001.

Se ha demostrado disminución de calidad de vida en el portador asintomático de VHC (15, 70).

Histopatológicamente, a través de la biopsia hepática, ya sea en grado de fibrosis o estadio de necroinflamación, no se correlacionan, en muchos casos, con elevación de AST/ALT en suero o en la valoración del estatus serológico del virus C. Puede estar asociada a enfermedades autoinmunes como: Crioglobulinemia, Síndrome de Sjögren y Sialoadenitis, Fibrosis Pulmonar Idiopática, Porfiria Cutánea Tarda (15, 74, 75, 76, 77).

1.1.9 Método de estudio de la infección de VHC

Existen herramientas de laboratorio, que se utilizan como algoritmo de estudio en estas poblaciones vulnerables, que incluyen:

- **Aminotransferasas (AST/ALT):** las transaminasas (o aminotransferasas) son enzimas transferasas que catalizan la reacción de transferencia del grupo amino (-NH₂) de un aminoácido a un α -cetoglutarato (un α -cetoácido). Su elevación habitualmente indica muerte (necrosis o apoptosis) de los hepatocitos por inflamación hepática, sin embargo hay otros mecanismos que pueden producir el mismo efecto, como la isquemia hepática. Las transaminasas más conocidas son:

- **AST:** también llamada GOT o Glutamato oxalacetato.
- **ALT:** a su vez llamada GPT O Glutamato piruvato.

Las transaminasas están por todo el organismo. AST está en corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos mientras que ALT se encuentra en baja concentración en músculo esquelético y riñones y presenta concentraciones mucho más elevadas en el hígado; por lo tanto, la elevación de la ALT es más específica de daño hepático (1).

Dentro del hepatocito, AST está presente dentro de la célula, enlazadas a las mitocondrias, mientras ALT se encuentra sobre todo libre en el citoplasma.

Las concentraciones de transaminasas en el suero (la parte no celular de la sangre) son normalmente bajas. Sin embargo, si el hígado está dañado, la membrana celular de los hepatocitos se hace más permeable y estas enzimas se filtran a la corriente sanguínea. Los niveles elevados de estas enzimas son indicadores de daño hepático; Hepatitis crónica por virus C se caracteriza por

presentar un aumento fluctuante de estas aminotransferasas alrededor de los valores de referencia. La determinación únicamente del nivel de ALT, da la información limitada sobre la severidad de la enfermedad de hígado subyacente. En la mayor parte de estudios, existe una asociación débil entre el grado de elevación ALT y severidad de las conclusiones histopatológica en relación a la biopsia de hígado (78, 79). Las determinaciones sucesivas de niveles de ALT, con el tiempo, pueden proporcionar un mejor medio de evaluar enfermedad del hígado, pero la exactitud de este acercamiento no ha sido bien documentada. Los pacientes que al principio tienen un nivel de ALT normal deben tener controles sucesivos por varios meses para confirmar la persistencia de niveles de ALT normales (80).

- **Anti VHC por técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA - EIA):** Anti VHC por ELISA, es una prueba reproductiva y económica. FDA (Food and Drug Administration, EE.UU.) la ha aprobado para el empleo en el diagnóstico de infección VHC. Su determinación es conveniente para evaluar a poblaciones de riesgo y se recomienda como la prueba inicial para pacientes con clínica de enfermedad hepática. Sensibilidad y Especificidad del 99% en individuos inmunocompetentes. Esta prueba indica una enfermedad pasada o presente. Una prueba de ELISA negativa es suficiente para excluir un diagnóstico de infección crónica VHC en pacientes inmunes competentes. Existen falsos negativos, a su vez, en pacientes inmunosuprimidos, coinfectados con HIV, trasplantados de órgano sólidos y hemodializados (4, 7, 54). A la inversa, ELISA con falsos positivos puede ocurrir en pacientes con desórdenes autoinmunes. En estos pacientes, una determinación de RT PCR VHC (cualitativo) es necesaria para el diagnóstico de infección crónica. El ensayo immunoblot recombinante o técnica RIBA para VHC es todavía útil como una prueba suplementaria para personas protegidas en ajustes no clínicos y en personas con ELISA positivas que son negativos para RT PCR (81, 82,83). **(Ver Anexo 8: Tabla 1).**

A su vez la evolución del test Anti VHC en su determinación antigénica, por técnica de enzimoimmunoensayo (*ELISA*), lo convierte en una prueba con mayor sensibilidad y especificidad. **(Ver Anexo 8: Tabla 2)**

- **RT PCR VHC (cualitativo):** reacción de transcriptasa reversa de la cadena de la polimerasa (PCR) utilizado para detectar al virus C con métodos comerciales reproducibles y sensibles **(84, 85)**.

Este estudio consiste en determinar la existencia de ARN del **VHC** en suero o plasma (viremia) mediante una reacción de retrotranscripción, seguida de una amplificación génica (RT-Nested PCR). Es importante destacar que el ensayo arroja resultados positivos o no detectables.

Pueden resultar algunos falsos positivos por el sobrante en la muestra, falsos negativos por mala conservación de dicha muestra o existencia de inhibidores, pero es el gold standard para la detección de la infección activa por **VHC**.

Independientemente del tipo de método, el estudio debe informar el límite inferior de detección del ensayo contra un estándar de ARN VHC. Un buen umbral de detección está en 100UI/ml. La técnica adolece de una gran variabilidad y dependencia del operador. Actualmente la mayoría de los métodos comerciales están estandarizados, son reproducibles, con mayor sensibilidad y con un umbral entre 25 y 50 UI/ml **(4, 86, 87)**.

Aplicación

- ◆ Confirmación de replicación viral en pacientes con anticuerpos Anti VHC reactivo.
- ◆ Definición de infección por VHC en Hepatitis agudas durante período de ventana.
- ◆ Definición de infección por VHC en pacientes inmunosuprimidos Anti VHC negativos.
- ◆ Investigación de transmisión vertical de VHC en hijos de madres seropositivas.
- ◆ Descarte de sangre y hemoderivados por infección por VHC.
- ◆ Pesquisa tras un pinchazo de aguja.

◆ **Respuesta al tratamiento (4, 87, 88)**

Para el rastreo en bancos de sangre existen métodos especialmente diseñados (Ampli-Screen – Roche, Procleix – Gene Probe) capaces de detectar VHC RNA a partir de pools de plasma (de hasta 24 muestras) con serología Anti VHC negativa, con el objeto de detectar unidades infecciosas en período de ventana (22).

• **Genotipificación de VHC:** consiste en la definición del tipo del VHC predominante en el paciente infectado utilizando la clasificación de Simmonds.

Sólo se aplica a pacientes que serán sometidos a terapia antiviral, dada su utilidad como factor predictivo de respuesta al tratamiento y para definir el tiempo de duración del mismo. Los genotipos 1 y 4 presentan mayor resistencia al tratamiento que los genotipos 2 y 3. La mayoría de los pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 presentan una respuesta viral sostenida con 24 semanas de tratamiento, mientras que en aquellos con genotipo 1 y 4 la terapia debe extenderse por 48 semanas. Una vez caracterizado el genotipo, no es necesario volver a realizar esta determinación, ya que no varía en el curso de la enfermedad.

Las diferencias entre los seis genotipos del VHC indican una heterogeneidad genética de alrededor del 30 %, reconociéndose en la práctica clínica los genotipos 1, 2, 3 y 4, según la clasificación de SIMMONDS (27, 37, 38, 50).

Los métodos de genotipificación son por: a) secuenciación, RFLP (polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción) o b) LIPA (Linear Immuno Probe Assay) basados en el análisis de la región 5'NC. Todos ellos involucran una amplificación previa por PCR, por lo que adolecen de efectividad para detectar poblaciones minoritarias, pudiendo determinarse solo en pacientes con ARN-VHC circulante detectable por RT-PCR. Por otra parte, solo se detectan infecciones mixtas (más de un genotipo presente) cuando las subpoblaciones correspondientes a cada genotipo superan el 20% de la viremia total.

Su determinación permite decidir el tratamiento y predice la respuesta y tiempo del mismo (4, 84).

En el Consenso de 2009 expertos de Japón, euHCVdb de Francia, y Los Álamos de Estados Unidos, se reunieron para volver a examinar la situación de la nomenclatura genotipo del **VHC** e intentar resolver los conflictos de nombres de subtipos dentro de las variantes descritas del virus y tratando de revisar criterios para la asignación de nuevos genotipos, que se descubrieren en el futuro.

Ellos sostienen que la estandarización internacional de la nomenclatura de las variantes del **VHC** es necesaria, ya que cada vez hay más descubrimientos sobre la magnitud de la enfermedad hepática relacionada a este virus, con importantes diferencias biológicas y antigénicas que existen entre estas variantes. Refieren que debe existir coherencia y uniformidad en la numeración necesaria para los estudios funcionales y clínicos del **VHC (37, 38, 89, 90)**.

El documento también contiene propuestas de consenso para la clasificación de nuevas variantes en los genotipos y subtipos, que reconoce e incorpora nuevos conocimientos de la diversidad genética del **VHC** y la epidemiología. Se propuso que las variantes de virus C, pueden clasificarse en seis genotipos (en representación de los 6 grupos genéticos definidos por el análisis filogenético). La asignación del subtipo debe ser confirmada o provisoria, en función de la disponibilidad de datos de la secuencia total o parcial de nucleótidos. A la fecha, tres ejemplos de subtipos de este virus permanecen sin asignar.

En conclusión, estas propuestas constituyen el marco mediante el cual debe existir una base de datos del **VHC** y esto facilitaría, a futuro, lo que internacionalmente se coordinará para la asignación de nuevos genotipos y subtipos **(38, 50, 89)**.

- **PCR RNA VHC (cuantitativo) o carga viral:** su determinación sólo es válida para aquellos pacientes que van a ser sometidos a terapéutica y es predictora de respuesta. Existen dos métodos: Cobas Amplicor y PCR en tiempo real (RT PCR) **(48, 61, 84)**.

RT PCR consiste en cuantificar la cantidad de virus circulante en sangre del paciente infectado. Se utiliza como factor predictivo de respuesta al tratamiento y

como herramienta de evaluación de la cinética de replicación viral intra-tratamiento. Sólo debe ser solicitada en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento antiviral. El control de la viremia a la duodécima semana de iniciado el tratamiento en pacientes, permite decidir la continuación o no del mismo. La negativización o reducción de la carga viral en más de dos logaritmos tiene valor predictivo de respuesta sostenida. Los métodos de carga viral son métodos comerciales que expresan sus resultados en UI/ml validados internacionalmente contra el estándar de la Organización Mundial de la Salud. Se realizan sobre suero o plasma.

En la Argentina se encuentran habilitados por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), los siguientes métodos:

Método	Rango de medición
Quantiplex HCV-RNA v 3.0 (Chiron Diagnostics)	615-7.700.000 UI/ml
Monitor HCV Amplicor.2.0 (Roche Diagnostics) (Manual Cobas)	600 – 800.000 UI/ml
NASBA HCV cuantitativo (Organon Teknika)	280 – 28.000.000 UI/ml

En el informe debe especificarse el método utilizado, como así también el rango activo de medición con límite inferior y superior de detección.

Si bien todos los ensayos expresan los resultados en la misma unidad, la comparación entre métodos presenta discrepancias, por lo que se sugiere utilizar siempre el mismo método para el monitoreo intratratamiento. En aquellos casos en que los valores de viremia superen el límite mayor de detección del método, y sean informados como carga viral por encima del umbral superior, será posible estimar el valor específico de la viremia si se repitiere la determinación de carga viral con diluciones de la muestra hasta alcanzar un valor cuantificable.

- **RIBA (Recombinant Immuno Blotting Assay) – LIA (Linear Immuno Blotting Assay):** son pruebas de laboratorio consideradas suplementarias. A continuación se describe el fundamento de la técnica y sus respectivas interpretaciones.

RIBA: es un ensayo suplementario al de ELISA que permite discriminar antígenos virales específicos, blancos de la respuesta inmunológica detectada en el ELISA. Para ello, los antígenos virales son fijados a un soporte (nitrocelulosa-nylon) sobre el cual se capturan los anticuerpos del paciente. Dichos antígenos son de origen recombinante (5-1-1 y C100-3, RIBA II 5-1-1, C100-3, C33-CY, C22-3) **(86, 91, 92)**.

Utiliza antígenos recombinantes 5-1-1 y C100-3, RIBA II 5-1-1, C100-3, C33-CY, C22-3. El desarrollo de color sugiere la presencia de anticuerpos específicos contra las distintas regiones codificadas por el genoma del **VHC**. El método RIBA III posee mayor sensibilidad. Se consideran positivos los sueros que reconocen al menos dos de estos antígenos vírales. Es una prueba confirmatoria para diagnóstico de infección por el virus de **VHC** y sirve para evaluar la especificidad de un resultado positivo por ELISA.

LIA: es un inmunoensayo. Los antígenos que representan las diferentes regiones del genoma, NS4, NS5 core, obtenidos en forma sintética, se encuentran fijados en tiras de nylon. El conjugado es un anti IgG acoplado con fosfatasa alcalina. El revelado se realiza con bromo-cloro-indolfosfato. El desarrollo de color sugiere la presencia de anticuerpos específicos contra las distintas regiones del virus de **VHC**, según el bandeo obtenido. El valor clínico resultante de esta prueba es que no es verdaderamente confirmatoria porque estos ensayos contienen los mismos antígenos recombinantes y sintéticos que están presentes en la técnica de ELISA **(83, 86, 92)**.

Se presenta en el **Anexo 8: Tabla 3**, a modo de síntesis, un resumen que intenta facilitar la interpretación de cada método de laboratorio que se debe emplear para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los individuos infectados por **VHC**.

- **Biopsia hepática:** completa el arsenal de estudio de un paciente con **VHC**, la cual determina el estadio y probablemente el pronóstico de la enfermedad (**36, 84**). Proporciona una fuente única de información sobre la fibrosis y el fenómeno necroinflamatorio del tejido hepático. Las enzimas del hígado han mostrado poco valor en la predicción de la fibrosis. Además, solo la biopsia proporciona información sobre otros cambios en el hígado, como depósito de hierro, esteatosis y daño por alcoholismo crónico. Sin embargo las etiologías de enfermedades asociadas al virus C, no son siempre interpretadas en las biopsias de estos pacientes. Pero permite dar información para tener la opción de iniciar o aplazar la terapéutica contra el virus C.

La estadificación actual para interpretar la biopsia hepática, se realiza utilizando la puntuación o sistema METAVIR.

METAVIR: fue diseñado especialmente para pacientes con hepatitis C. La valoración consiste en utilizar una clasificación y un sistema de estadificación. El *grado* da la actividad o inflamación y la *estadificación* representa la cantidad de fibrosis o cicatrices (**48**). La siguiente figura muestra Metavir y la interpretación que se debe dar a la biopsia hepática. (**Fig. 15**)

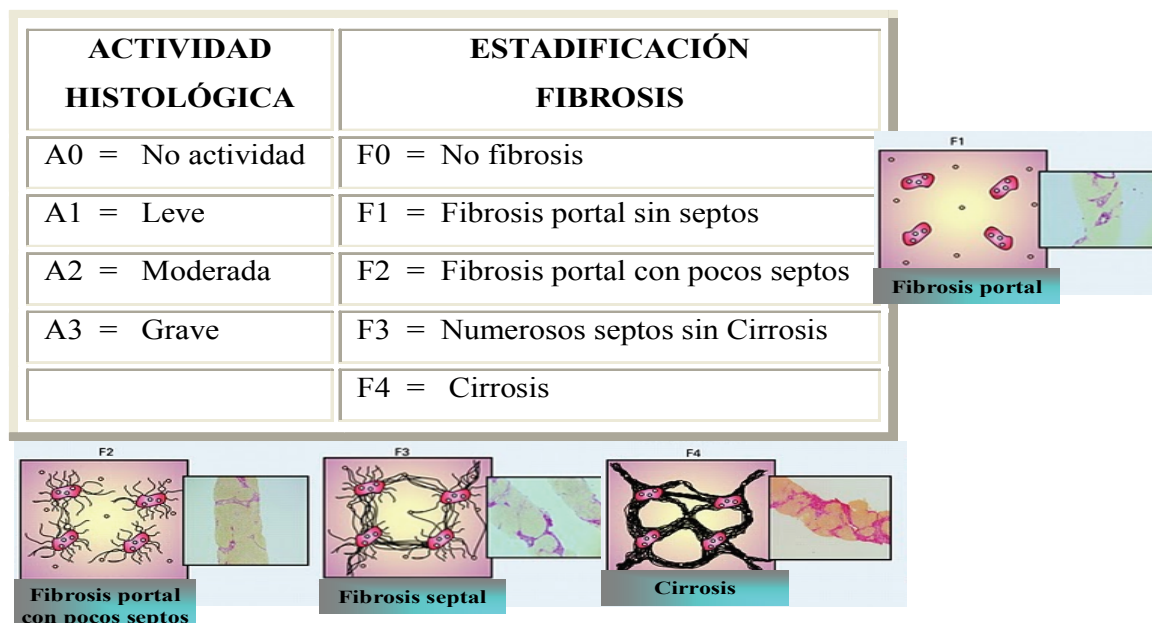


Fig. 15: Clasificación METAVIR en **VHC**. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Management of Hepatitis C; Hepatology; 36 (suppl 1):3-20; 2002

1.1.10 Realidad epidemiológica de VHC en Argentina

Los conocimientos científicos relacionados a los mecanismo de detección, tratamiento y seguimiento en pacientes portadores del virus C, vienen adquiriendo una mayor relevancia. Para ello es menester conocer y apreciar dónde se encuentran los grupos de individuos infectados para efectuar acciones pertinentes

La investigación de Anti VHC en bancos de sangre no es representativa, por tratarse de una población seleccionada, sin embargo se la toma como referencia y este hecho de la misma manera lo hacen en casi todas las regiones del mundo **(93)**.

En Argentina, se estima que la tasa de infección en donantes de sangre es cercana al **2%**. La prevalencia de Anti VHC entre los años 2000 y 2003, en más de un millón y medio de donantes controlados, fue de 0,77% (rango de 0,13 a 1,8%).

En el año 2006, se comunicó una prevalencia promedio de **VHC** del 0,79% (rango de 0,18 a 3,11) para los bancos de sangre en los hospitales bases provinciales seleccionados como Unidades Centinelas en Argentina **(4, 94)**.

A pesar de que Argentina tiene baja endemnicidad para infección **VHC**, parecen existir diferencias regionales sustanciales tanto en la circulación del virus como en la distribución de los diferentes genotipos y subtipos del virus C y esto respondería a situaciones epidemiológicas de riesgo variable.

En la provincia de Buenos Aires, en el año 1999 se llevó a cabo un estudio poblacional en O'Brien, pueblo rural de 2300 habitantes. Se estudió el 83% de la población hallándose una prevalencia de individuos Anti VHC reactivos de 5.6%. Dicha prevalencia fue superior en mayores de 40 años (12,6%), llegando a 23,4% en el grupo entre 60 a 70 años **(60)**.

En Wheelwright, Santa Fe, ciudad de 5800 habitantes, se estudió el 31% de la población, hallándose una prevalencia global de infección por **VHC** de 4,9%, la prevalencia esta infección por **VHC** fue superior en individuos mayores de 60 años (17%) **(95)**.

En la ciudad de Rufino, Santa Fe, de 18.400 habitantes, se estudiaron 452 individuos. La prevalencia encontrada fue de 2,2% **(96)**.

Córdoba está situada en la región centro de Argentina, con 165.321 km² de extensión, es la quinta provincia más extensa del país, ocupa el 5,9% de su superficie total.

Es una provincia con gran diversidad de características que le son propias, en su historia, su clima, la diversidad de sus paisajes, su gente. Pero cabe hacer una reflexión, los inmigrantes también fueron artífices en la construcción de su historia, en especial españoles e italianos. Ellos llegaron a estas tierras a partir de las extensiones sucesivas que tuvo el ferrocarril que en 1870, por ejemplo, llegó a Córdoba desde Rosario, pasando por Villa María convirtiéndose en un elemento esencial para la pampa húmeda. En 1890 se habilita la Estación Ferroviaria de Cruz del Eje y se inicia la construcción de los Talleres Ferroviarios, de fundamental incidencia en la transformación de Cruz del Eje, de una simple villa a un importantísimo nudo ferroviario del país. La llegada de los extranjeros y su asentamiento en distintas localidades es, según lo observado por quien suscribe el presente trabajo, uno de los factores que, tal vez, haya incidido en el ingreso del **VHC** a las regiones de Villa María y Cruz del Eje **(97)**.

Según el último censo nacional, la población de Córdoba es de 3.304.825 habitantes, con 1.607.428 género masculino y 1.697.397 del femenino. (Fuente INDEC: Censo Argentina 2010)

Córdoba es la segunda provincia con más habitantes del país. Sin embargo, no se puede definir que ésta es una región con alta prevalencia de **VHC**. Sólo se cuenta con datos de bancos de sangre de la Provincia de Córdoba (Sector público), cuyos reportes anuales se efectúan al Sistema Nacional de Vigilancia. Se tomó un período de corte, entre los años 2002 y 2005, y en estas notificaciones en donantes voluntarios con Anti VHC reactivos se determinó:

- Período de setiembre 2002 a setiembre 2003, en 17.274 donantes, se encontró una prevalencia de 1.1%.

- Período de julio de 2004 a junio de 2005, en 17.332 voluntarios, se describió una prevalencia de 1.2% **(94)**.

No existen estudios de población general para la infección del virus C en la Provincia de Córdoba, por lo que no se puede determinar cuál es la circulación real de **VHC** y mucho menos se puede establecer si existen factores epidemiológicos asociados con esta infección viral.

En el año 1999, la autora de esta investigación y col realizan un estudio retrospectivo, no aleatorio, multicéntrico entre el Instituto del Alcoholismo y Drogadicción (IPAD), Hospital Córdoba y Hospital San Roque de la Provincia de Córdoba, evaluando la asociación de **VHC** en población de alcoholistas, a partir del mismo, se encontró una prevalencia de casi el 20% de **VHC** asociado al alcoholismo crónico **(98)**.

La investigadora del Instituto de Virología de la Universidad Nacional de Córdoba, Dra. Ré y col, en el año 2003, estudiaron a 96 individuos con Anti VHC reactivo, la presencia del RT PCR de **VHC** y la genotipificación, incluyendo pacientes hemofílicos, hemodializados, drogadictos intravenosos, donantes de sangre y que ya portaban enfermedad hepática crónica, todos provenientes de Córdoba, Argentina **(99)**.

Los hallazgos de **VHC** constituyen un problema de Salud Pública, con enormes costos potenciales relacionados con la evolución de la enfermedad, terapéutica y las severas complicaciones que genera esta infección. Bajo este abanico de certezas e incertidumbres no hay fehacientemente, hasta la fecha, factores de riesgo categóricos demostrados para la infección **VHC**. Considerando estas variables y siendo, este virus, la principal causa de indicación de trasplante hepático a nivel mundial, se plantea investigar a **“Hepatitis C y la realidad epidemiológica en la Provincia de Córdoba”**.

1.2 OBJETIVOS

General

Determinar la realidad epidemiológica de Hepatitis C en individuos de población general en distintas áreas geográficas de la Provincia de Córdoba, en las cuales existen datos de tasas con mayor prevalencia de Anti VHC reactivo en donantes voluntarios de bancos de sangre.

Específicos

- Establecer la prevalencia de Anti VHC en las muestras de sangre de individuos de población general, en las zonas seleccionadas de la Provincia de Córdoba.
- Especificar si existen diferencias en la prevalencia de Anti VHC, según factores de riesgo, entre los diferentes grupos seleccionados.
- Determinar la presencia de RT PCR del virus **VHC** en individuos Anti VHC reactivos de las zonas elegidas.
- Comparar los factores de riesgo entre los individuos infectados con **VHC** y la relación con la distribución de los genotipos del **VHC** en cada región de la Provincia de Córdoba.
- Relacionar el genotipo predominante en las regiones valoradas de la provincia y cotejarlo con el predominante en otras regiones de la República Argentina

Capítulo 2

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 MATERIALES

Se estudiaron 3944 individuos, de ambos sexos, de 1 a 89 años de edad, entre noviembre de 2004 a mayo de 2005, de distintas regiones de la Provincia de Córdoba.

El criterio de selección de las áreas geográficas fue a partir de datos obtenidos de las notificaciones por parte de Banco de Sangre del ámbito público de la Provincia de Córdoba que se ofrece al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Estas regiones elegidas poseen una mayor prevalencia de Anti VHC en donantes voluntarios de sangre.

Se enrolaron a los individuos para el diseño del estudio, bajo dos modalidades:

a) Autoconvocatoria en las ciudades de

- Córdoba Capital (Cba.Cap.), con asiento en tres instituciones: Hospital San Roque, Hospital Córdoba y Hospital de Niños de la Santísima Trinidad
- Villa María en Hospital Pasteur
- Río Cuarto en Hospital San Antonio de Padua.

b) En forma aleatoria en la ciudad de Cruz del Eje, con selección de los habitantes ubicados en viviendas por manzanas, en los cuatros puntos cardinales de dicha localidad.

La sensibilización y concientización de la población para estimular la participación en la convocatoria, se realizó a través de la difusión radial, medios gráficos y distribución de folletería, en las regiones participantes, explicitando los factores de riesgo que pueden existir para la adquisición de la infección por virus C. (**Ver Anexo 4: Folletería y difusión**)

2.2 MÉTODOS

Es un estudio observacional de corte transversal y analítico.

2.2.1 Consentimiento informado

Se les solicitó, a los individuos previamente seleccionados, el **Consentimiento Informado** y en caso de menores fue a través de los Padres o tutores. Este documento escrito se ofreció, en forma individual, a todos los participantes para

respetar los principios de la ética en investigación, fundamentalmente el de autonomía; este instrumento explica la metodología procedimental y el valor de la investigación. Cada consentimiento contiene datos personales de cada individuo, con constancia, al pie del mismo, firma, aclaración de la misma y número de documento. **(Ver Anexo 5: Consentimiento informado del Adulto y Niño)**

2.2.2 Procedimiento y valoración de las muestras analizadas

El instrumento para recolección y valoración de datos consiste en:

■ **Cuestionario a través de una ficha epidemiológica:** autoadministrada, precodificada y con instrucciones para su completamiento. Esta entrevista fue dirigida por un encuestador, previamente capacitado. en la cual se le preguntó a cada individuo sobre año (edad), sexo y factores de riesgo como: transfusiones, inyectables/hemoderivados, cirugías, tatuajes, aros/pearcings, pedicuría, uso de elementos cosméticos (peine, cepillo de dientes, máquina de afeitar), tratamientos odontológicos frecuentes, hábitos sexuales, consumo de alcohol o drogas ilegales, contacto o convivientes con enfermos que hubiesen padecido o padezcan hepatitis virales o SIDA, enfermedades concomitantes que padezcan o hayan padecido los individuos encuestados como: hepatitis crónica, insuficiencia renal o en diálisis, diabetes, insuficiencia cardíaca, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o trasplantes de órganos. A las mujeres se las interrogó sobre antecedentes ginecológicos como: partos, cesáreas, abortos espontáneos y abortos provocados. **(Ver Anexo 6: Ficha epidemiológica del Adulto y Niño)**

■ **Extracción de sangre venosa**

○ Las muestras de sangre se extrajeron de la vena del pliegue del codo; se realizó con un tubo con aceleración de partículas o Vacutainer (instrumento que consiste en un tubo de vidrio al vacío con tapón de plástico blando, que permite que lo atravesase una aguja mediante una leve presión, sin anticoagulante, transparencia cristal, con el interior recubierto de silicona y activador de coágulo,

con un volumen aproximado de aspiración de 4,0 ml, con tapa de seguridad). Se decidió este sistema para la extracción de sangre intravenosa ya que es al vacío y la ventaja es que el profesional que toma el material no entra en contacto con la aguja, evitando así el riesgo de contagio. Luego se centrifugaron dichas muestras por 5 minutos a 3000 rpm para obtener el suero respectivo, se ordenaron los tubos con las muestras en gradillas, los cuales fueron divididos en alícuotas y almacenado a - 20° C hasta procesamiento final.

Se extrajo una segunda muestra en un período de tiempo que osciló entre uno a tres meses después de la primera muestra, a todos aquellos individuos que hubieran tenido resultados reactivos o dudosos para Anti VHC; esta 2ª extracción tuvo por finalidad confirmar el diagnóstico inicial.

■ **Se realizaron las siguientes determinaciones en cada individuo enrolado**, según protocolo de seguimiento. **(Ver Anexo 7:Esquema 1)**

✚ **Determinación de Aminotransferasas (AST/ALT):** a cada individuo con ELISA 3 reactivo o de valor límite /dudoso o indeterminado se le valoró el nivel de aminotransferasas. El nivel de corte para cada enzima utilizado fue de: AST=Hombres:<37UI/ml, Mujeres:<31UI/ml. ALT= Hombres: < 41UI/ml, Mujeres: < 31UI/ml. * *

✚ **Determinación de Anti VHC, test enzimoimmuno ensayo (ELISA 3):** se extrajo, a cada sujeto, 4,0 ml de sangre, para determinar anticuerpos Anti VHC mediante marca comercial Abbott.*

Las muestras que resultaron reactivas o en valor límite / indeterminado fueron motivo para una nueva extracción y se repitió un nuevo Anti VHC ELISA 3, pero con otra marca comercial, en este caso se utilizó Roche Diagnostics * *, ya que tiene distinta configuración.

✚ **RT-PCR RNA del virus C, (Reacción de la cadena de la polimerasa, tiempo real):** la determinación se efectuó por el método *Amplicor de Roche* con un límite de sensibilidad de 50 copias/ml, a todos los individuos con Anti VHC (ELISA 3) que resultaran reactivos.* *

✚ **Genotipificación:** se utilizó la clasificación de Simmonds (1-2-3-4), mediante el método RFLP (Longitud de los fragmentos de restricción), del fragmento 5'NC, en los individuos con ARN del VHC circulante, con límite mayor a 50 copias /ml. * *

* 1ª. Determinación Anti VHC (ELISA 3) fueron procesadas en el laboratorio Viroológico_ Laboratorio Central, dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.

* * Los individuos reactivos para la 2ª prueba de Anti VHC (ELISA 3), otra marca comercial; RNA del virus C por PCR (cualitativo) y la Genotipificación del virus C se determinaron en el laboratorio "CIBIC" (Centro de Diagnóstico Médico Alta Complejidad. Ciudad de Rosario).

Una vez que se realizó la selección de los individuos de las poblaciones elegidas, respetando el llenado de fichas, extracción de sangre para el análisis de las determinaciones de transaminasas, Anti VHC, RT PCR del virus C y el genotipo, se separaron los resultados, para la evaluación, con tres criterios para el análisis epidemiológico:

5 Análisis de factores de riesgo en las series de: población general, por autoconvocatoria y aleatoria y la relación de estos grupos con los resultados de laboratorio.

5 Análisis comparativo de factores de riesgo entre las regiones seleccionadas y su relación con los resultados de laboratorio.

5 Análisis descriptivo de genotipos prevalentes en cada una de las variables consideradas.

2.2.3 APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA

■ Esta investigación epidemiológica, en la Provincia de Córdoba, fue presentada y aprobada por el ***“Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud del Adulto y el Niño (CIEIS). Polo Sanitario. Córdoba,***

Argentina". (Ver Anexo 2: Informe de evaluación de Comité de Ética)

2.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo del análisis de las muestras estudiadas se realizó con la utilización del programa o software SPSS, versión 17.0.

Se fijó nivel de significación de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Al finalizar la recolección de datos con la estrategia fijada y al tener los informes de las determinaciones con las técnicas especificadas, se procedió al análisis estadístico de los resultados. Dada las dos metodologías de la convocatoria de la población seleccionada, autoconvocatoria y aleatoria, se aplicó el coeficiente de variación de Pearson, a los efectos de determinar la similitud de los grupos y posteriormente se aplicó un análisis uni o multivariado.

Capítulo 3

RESULTADOS

3 RESULTADOS

Los datos de las series evaluadas en esta investigación se expresan divididos de la siguiente forma:

- a) Población total
- b) Población por autoconvocatoria, constituida por las ciudades de Córdoba Capital (Cba. Cap.), Villa María y Río Cuarto.
- c) Población aleatoria o al azar de la ciudad de Cruz del Eje

Se reclutaron 3944 individuos, observándose que Cba. Cap. representa el **34,3%** (1352), Villa María **5,7%** (223), Río Cuarto **9,2%** (361) y Cruz del Eje **50,9%** (2008).

Por autoconvocatoria fueron 1936, distribuidos en Cba. Cap. **69,8%** (1352), Villa María **11,5%** (223), Río Cuarto **18,6%** (361) y en el grupo aleatorio 2008 individuos. (Fig.16: a, b)

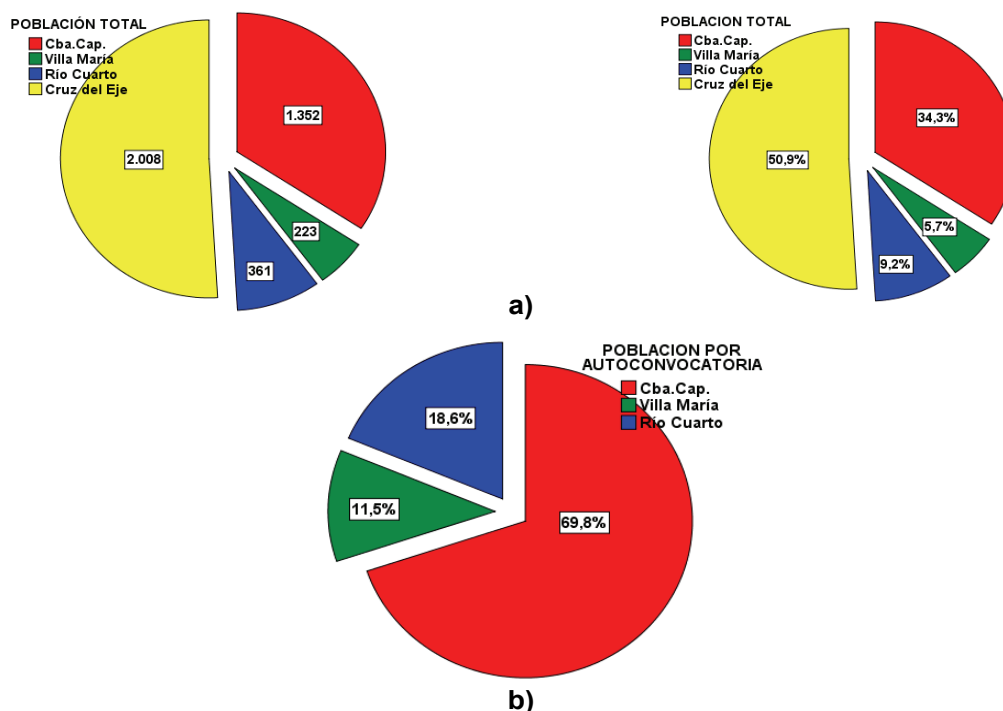
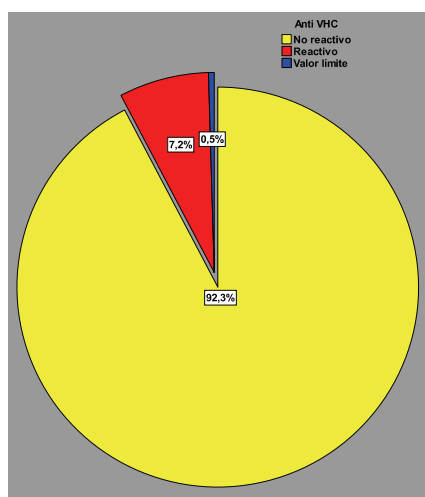


Fig.16: Población seleccionada para determinar VHC: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria

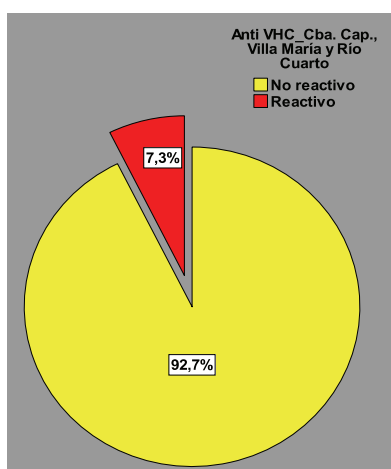
Se realizó serología Anti VHC, lográndose tres tipos de resultados: no reactivos, reactivos y valor límite o indeterminado. ■

■ **Valor límite en Anti VHC:** es valor dudoso o indeterminado; el informe indica la relación de positividad o negatividad y los valores de corte (*cut-off*) del mismo; estos pueden variar en función de cada marca comercial, lo que exige repetir la determinación.

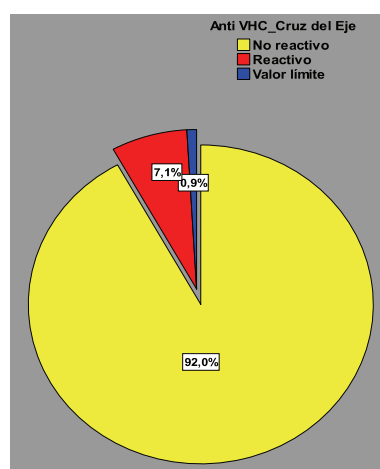
En población total la determinación de Anti VHC (ELISA 1ª determinación) es: no reactivos 92,3% (3641), reactivos 7,2% (285) y valor límite 0,5% (18); en la serie por autoconvocatoria: no reactivos 92,7% (1795), reactivos 7,3% (142) y no se encuentra valor límite o indeterminado, mientras que en Cruz del Eje se observa: no reactivos 92,0% (1847), reactivos 7,1% (143) y valor límite 0,9% (18). (**Fig. 17: a, b, c**)



a) Población total



b) Población por autoconvocatoria



c) Población aleatoria

Fig.17: Población según resultado de Anti VHC (ELISA 1ª determinación): **a)** Población total, **b)** Población autoconvocatoria, **c)** Población aleatoria

A partir de aquí, a los individuos con valor límite o indeterminado se los excluye para el análisis de las variables.

■ Los resultados derivados permiten efectuar las comparaciones en las distintas series, según datos recolectados en las fichas epidemiológicas (**Ver Anexo 6: Ficha epidemiológica del Adulto y Niño**), así como la de los informes de laboratorio.

Se los divide, a estos datos, utilizando tres criterios para el análisis de las distintas variables consideradas, los que a continuación se detallan:

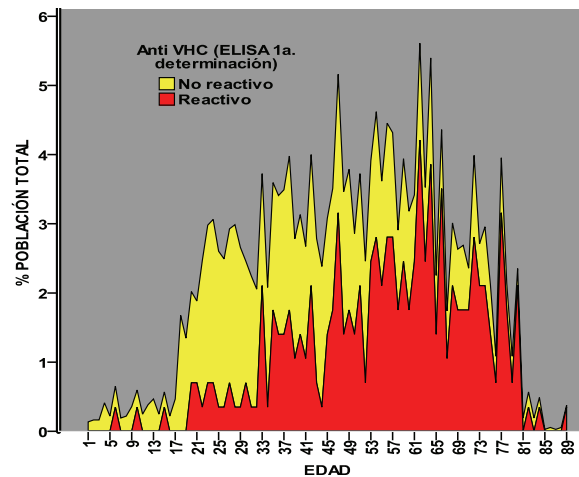
1. Análisis de factores de riesgo en las series de: población general, por autoconvocatoria y aleatoria y la relación de estos grupos con los resultados de laboratorio.
2. Análisis comparativo de factores de riesgo entre las regiones seleccionadas y su relación con los resultados de laboratorio.
3. Análisis descriptivo de genotipos prevalentes en cada una de las variables consideradas.

Análisis de factores de riesgo en las series de: población general, por autoconvocatoria y aleatoria y la relación de estos grupos con los resultados de laboratorio.

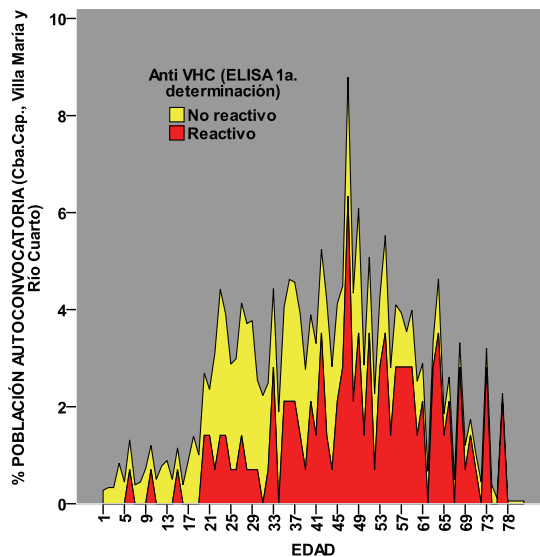
3.1.1 Edad: dada la metodología utilizada en la que se admitieron diferentes criterios de selección, por autoconvocatoria y aleatoria, se impone determinar el coeficiente de variación de Pearson (Cv) en todas las poblaciones. Este Cv es aceptable, considerándose ambas poblaciones similares. Esto permite las comparaciones que a continuación se puntualizan: en la población general se encuentra una \bar{X} de 43,3 años \pm 17,9 DE y mediana de 42,5 años; en el grupo por autoconvocatoria una \bar{X} de 38,2 años \pm 16,1 DE y mediana de 38,0; en el grupo aleatorio \bar{X} 48,2 años \pm 18,0 DE y mediana de 48,0. (**Fig. 18: a, b, c**) (**Ver Anexo 8: Tabla 4**)

Según resultado de Anti VHC (1^a determinación) se halla que en población general los no reactivos \bar{X} 42,2 años \pm 17,5 DE y mediana 41,0; en reactivos \bar{X}

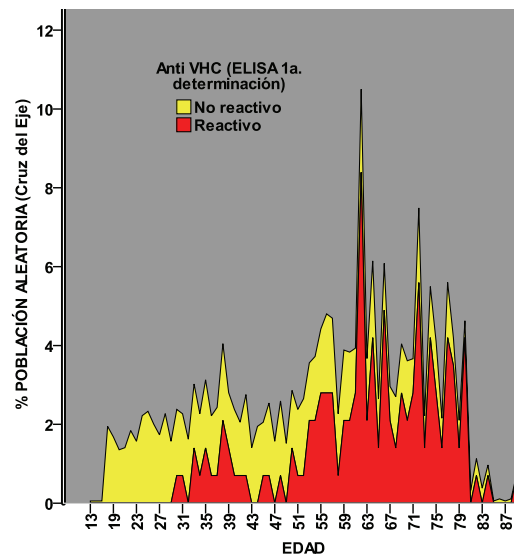
55,7 años \pm 15,7 DE y mediana 41,0. En el grupo por autoconvocatoria se encuentra, en los no reactivos, \bar{X} 37,4 años \pm 15,8 DE y mediana 37,0; en los reactivos \bar{X} de 48,5 años \pm 14,9 DE y mediana 49,0. El hallazgo en la serie aleatoria es: no reactivos \bar{X} 46,9 años \pm 17,8 DE y mediana 46,0; en reactivos \bar{X} 62,8 años \pm 13,0 DE y mediana 64,0. Se realiza el porcentaje de Anti VHC por edad, según series seleccionadas. (Fig. 18: a, b, c)



a) Población general



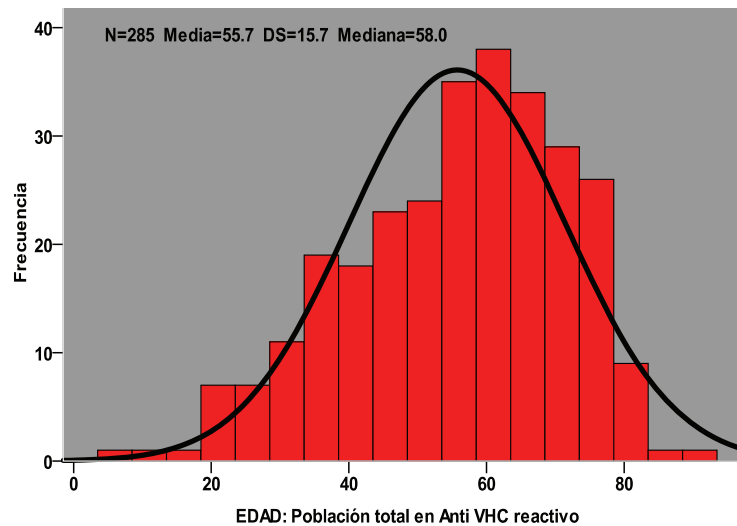
b) Población por autoconvocatoria



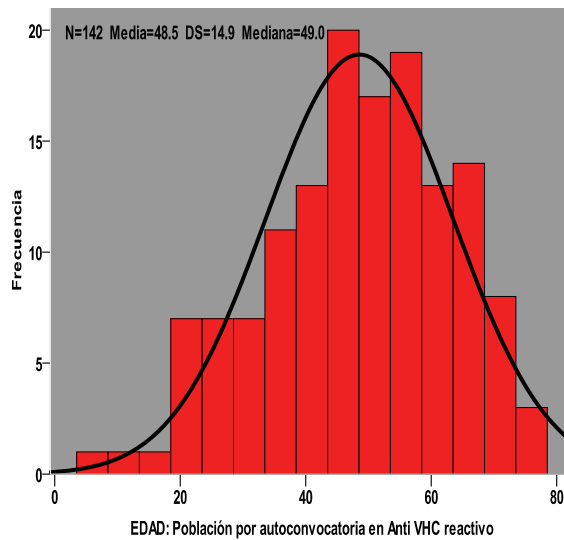
c) Población aleatoria

Fig.18: Resultado de Anti VHC según edad en individuos según: a) Población general, b) Población por autoconvocatoria, c) Población aleatoria

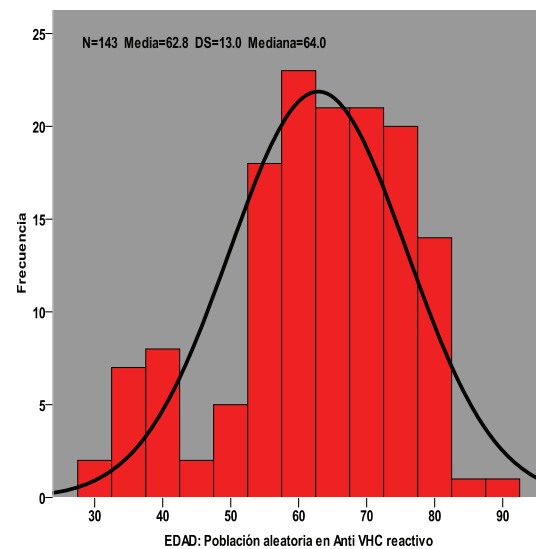
El análisis de los individuos reactivos en población total evaluada y según edad, se observa significación estadística, $p = 0,002$. (Fig. 19: a, b, c)



a) Población general: Cba. Cap., Villa María, Río Cuarto y Cruz del Eje



b) Población por autoconvocatoria:
Cba. Cap., Villa María y Río Cuarto



c) Población aleatoria: Cruz del Eje

Fig. 19: Individuos Anti VHC reactivo según edad en: **a)** Población total, **b)** Población por autoconvocatoria, **c)** Población aleatoria

■ **Sexo:** en esta variable se comprueba que la frecuencia de sexo, femenino y masculino, según las series seleccionadas son similares. El **64%** (2540) son mujeres y **36%** (1404) hombres. Se encuentran más mujeres enroladas, antecedente que se mantiene en todas las regiones. **(Fig.20: a, b) (Ver Anexo 8: Tabla 5)**

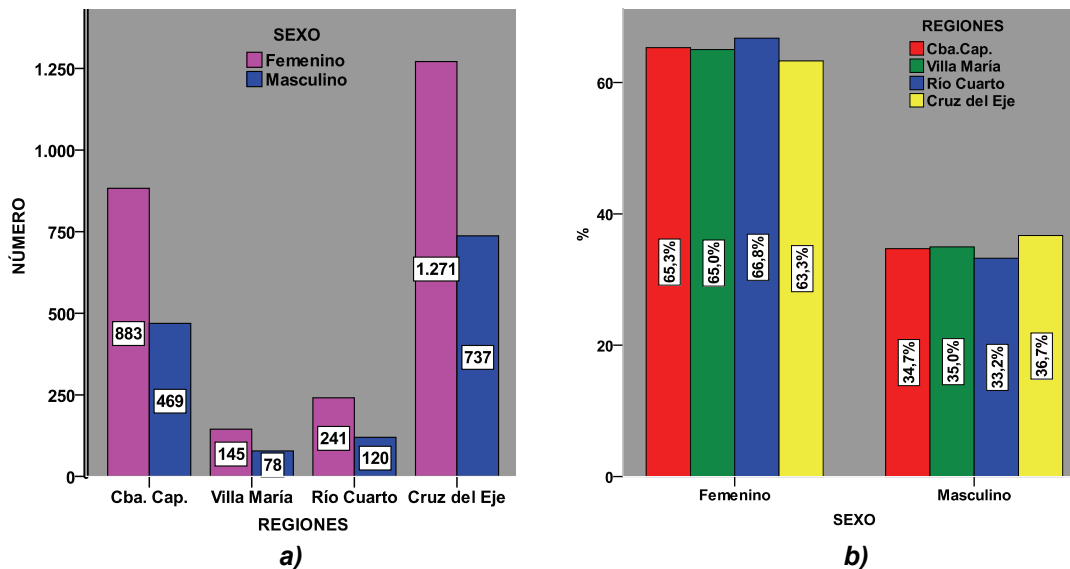


Fig. 20: Distribución de individuos, según sexo, en las poblaciones seleccionadas: **a)** Número total de individuos por sexo y regiones, **b)** Frecuencia de sexo en las zonas elegidas

Se observa mayor correlación en individuos reactivos del sexo masculino, pero en el análisis estadístico no hay significación, $p=0,07$. **(Fig. 21)**

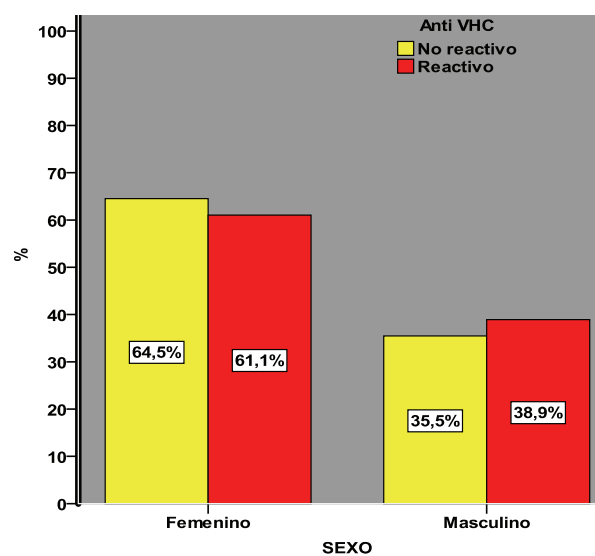


Fig. 21: Resultado de Anti VHC en población total evaluada, según sexo

A partir de aquí se analizan los factores de riesgo, agrupándolos en cuatro tópicos, de acuerdo a las intervenciones o mecanismos por el cual el **VHC** pudo haber seguido una ruta de infección en los individuos de la presente investigación:

3.1.3 Intervención médica o quirúrgica

3.1.4 Factores domésticos y/o cosmetológicos

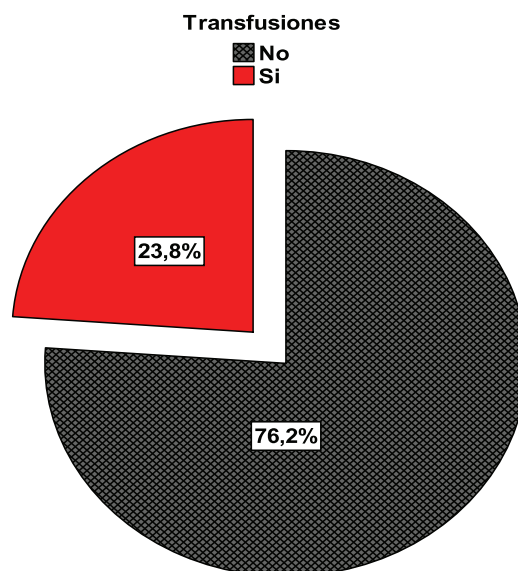
3.1.5 Factores ambientales como: contactos familiares, tóxicos, relaciones sexuales

3.1.6 Enfermedades asociadas o concomitantes

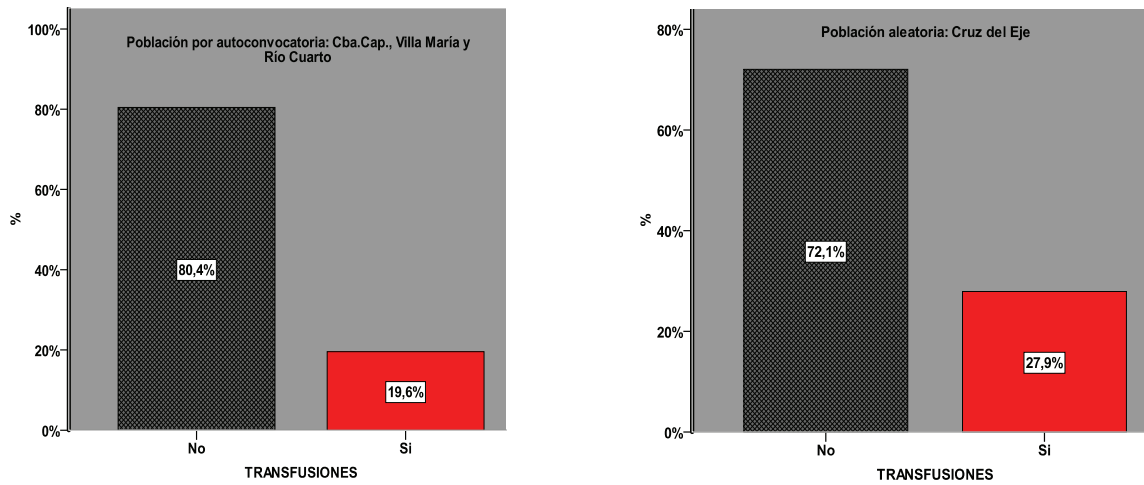
3.1.3 Intervención médica o quirúrgica

♦ **Transfusiones de sangre:** el **23,8%** (940) de individuos recibieron transfusiones. Al separar según series, los transfundidos son: por autoconvocatoria **19,6%** (379) y aleatoria **27,9%** (561). (**Fig. 22: a, b, c**)

Los sujetos reactivos, con antecedente de transfusiones, representan el **43,9%**. El análisis estadístico en reactivos muestra significación, **p=0,0001**. (**Fig. 23: a, b, c**)



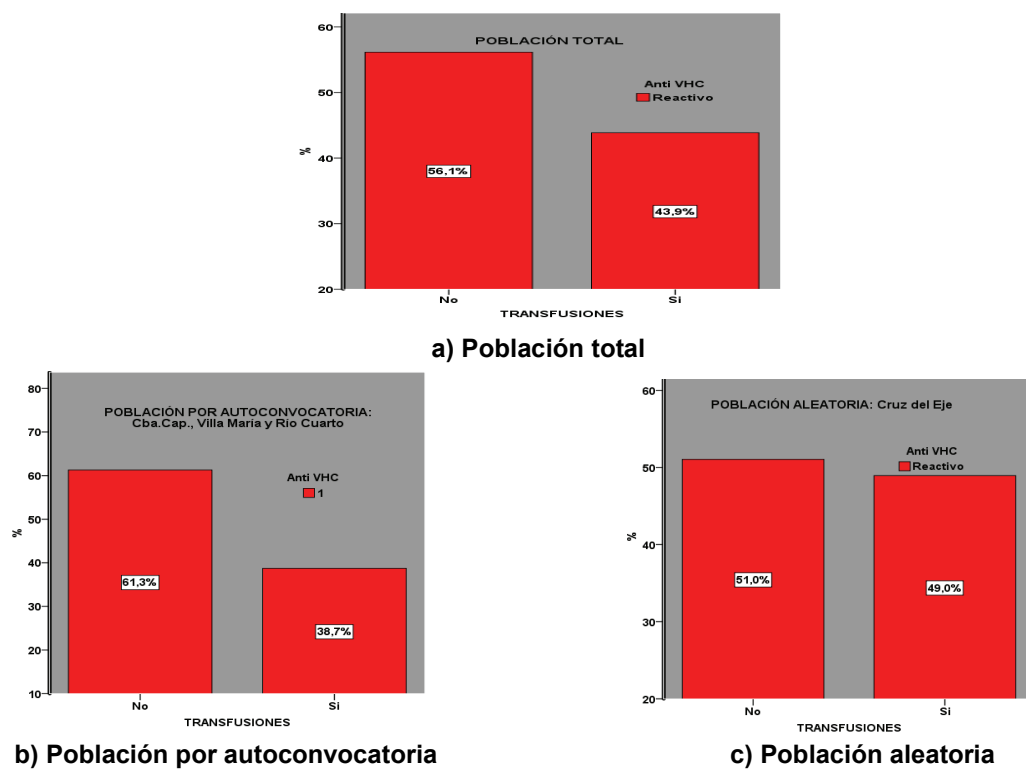
a) Población total



b) Población por autoconvocatoria

c) Población aleatoria

Fig. 22: Antecedente de individuos con transfusiones recibidas en: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria y c) Población aleatoria



a) Población total

b) Población por autoconvocatoria

c) Población aleatoria

Fig. 23: Individuos con Anti VHC reactivo y antecedentes de transfusiones en: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria y c) Población aleatoria

- **Año de la transfusión:** en población total se observa una \bar{X} 1982 \pm 13,1 DE; en individuos reactivos \bar{X} 1976 \pm 12,6 DS. En el grupo de reactivos por autoconvocatoria presentan una \bar{X} en 1978 \pm 10,0 DS y en el grupo aleatorio una \bar{X} en 1973 \pm 14,0 DS. (Fig. 24)

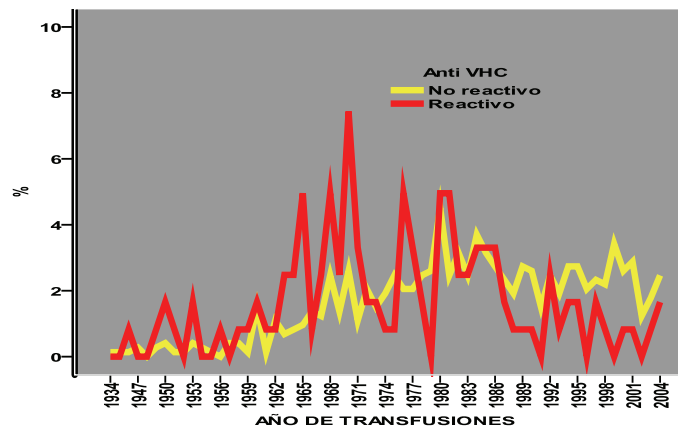


Fig. 24: Relación de resultado de Anti VHC y año de realizadas las transfusiones en individuos de población total seleccionada

- ♦ **Hemoderivados (gammaglobulina, albúmina, factores de coagulación):** 5,9% (232) de individuos recibieron hemoderivados. Reactivos representan el 4,2% (12). Los que más recibieron hemoderivados (GG; ALBUM, FACTORES) son los no reactivos. En el análisis estadístico no hay diferencia significativa, $p=0,33$. (Fig. 25)

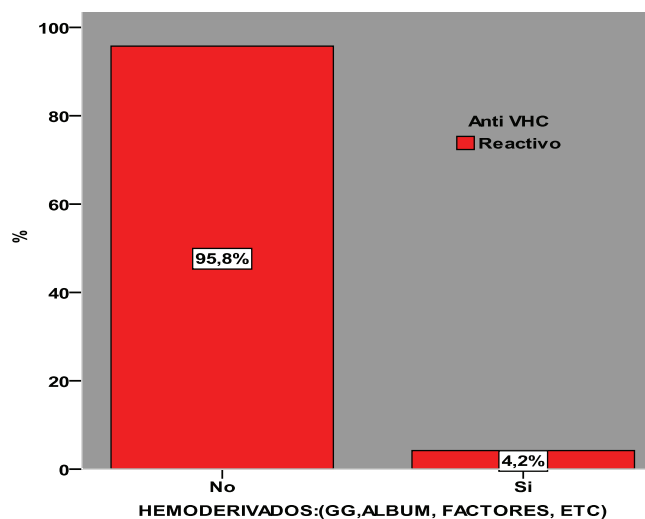


Fig. 25: Población total con antecedente de hemoderivados y Anti VHC reactivo

- **Año aplicación de hemoderivados (GG, albúm., factores, etc.):** individuos reactivos que recibieron hemoderivados tuvieron una \bar{X} 1991 \pm 11,4 DE. (Fig. 26)

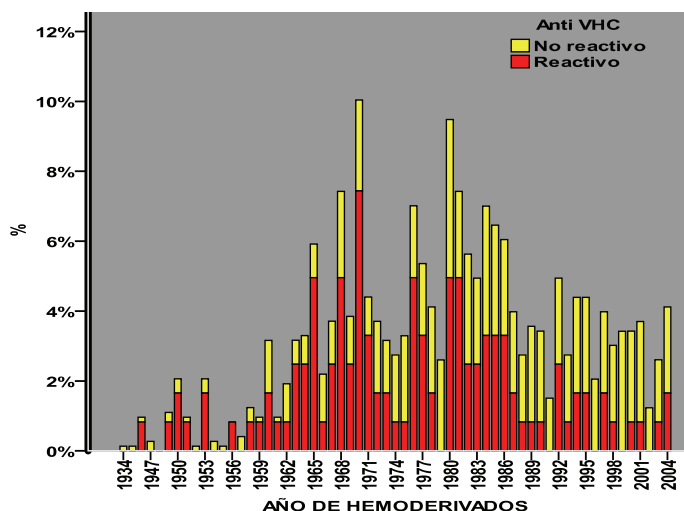


Fig. 26: Año en los cuales los individuos evaluados recibieron Hemoderivados y relación según resultado de Anti VHC

- ♦ **Intervenciones quirúrgicas:** el 64,9% (2562) individuos recibieron esta práctica y son reactivos el 74,4%. El análisis estadístico de los reactivos y antecedente de cirugía, muestra significación, $p=0,001$. (Fig. 27)

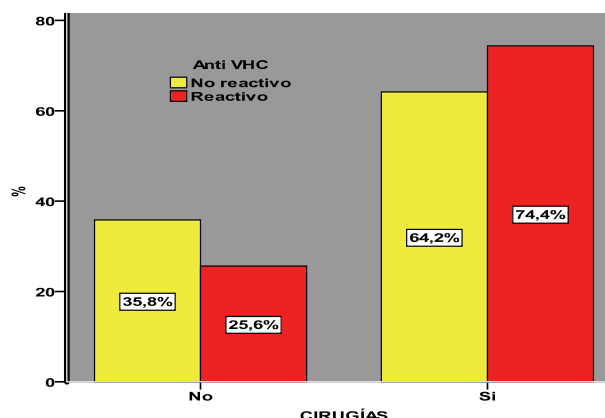


Fig. 27: Población total evaluada con antecedente de cirugía y según resultado de Anti VHC

- **Tipo de Cirugía:** en todas las series el tipo de procedimiento quirúrgico más frecuente en los reactivos es apendicectomía. (Fig. 28:a, b, c)

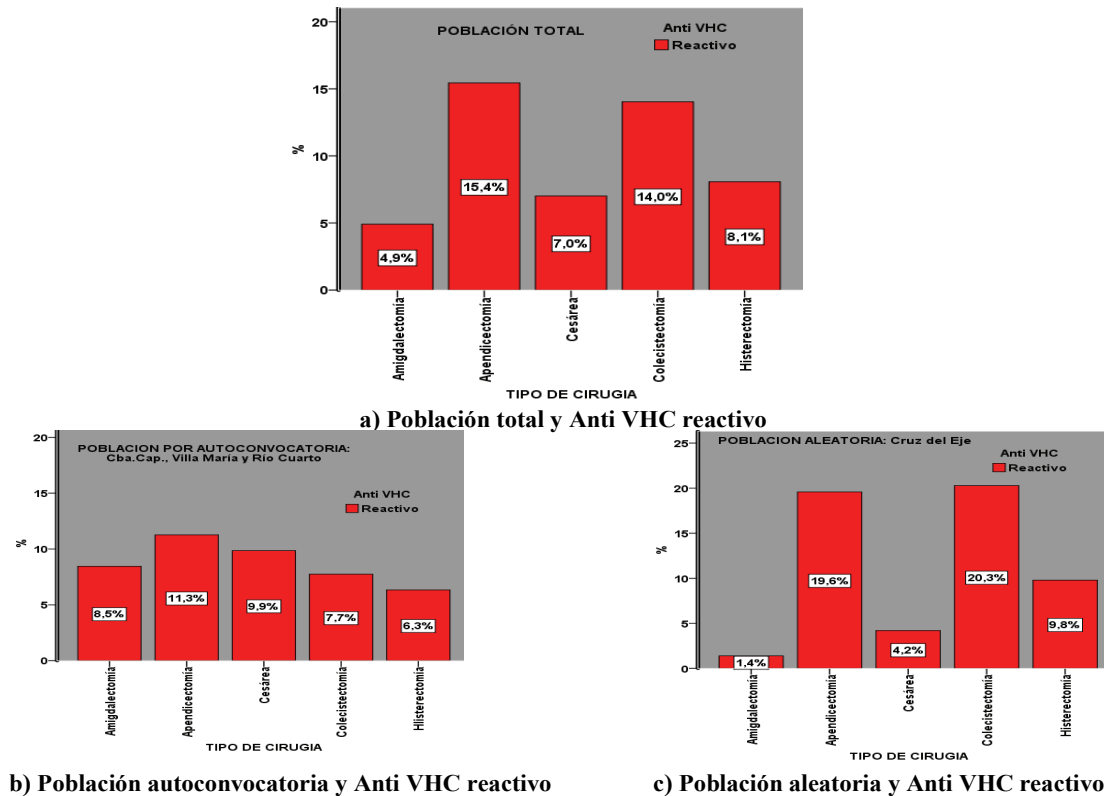


Fig. 28: Tipo de Cirugía que predomina en individuos Anti VHC reactivos, según: **a)** Población total, **b)** Población por autoconvocatoria, **c)** Población aleatoria

- **Año que se realizó la cirugía:** en la población general tiene una \bar{X} en 1986 $\pm 13,9$ DE, en la serie por autoconvocatoria \bar{X} 1988 $\pm 16,1$ DE y en el grupo aleatorio \bar{X} 1984 $\pm 14,5$ DE. Al señalar los años de las cirugías en los reactivos se encuentra que: en población total \bar{X} en 1980 $\pm 15,5$ DE, grupo por autoconvocatoria \bar{X} 1981 $\pm 14,5$ DE y en la serie aleatoria \bar{X} 1979 $\pm 16,4$ DE. (**Fig. 29: a, b, c**)

♦ **Procedimientos endoscópicos:** al 0,8% (33) de sujetos se les realizó procedimientos endoscópicos. El número de pacientes no reactivos es muy pequeño y los reactivos tuvieron más estudios endoscópicos. A pesar de esto no se permite un análisis estadístico confiable por ser un número no representativo. (**Fig. 30: a, b**)

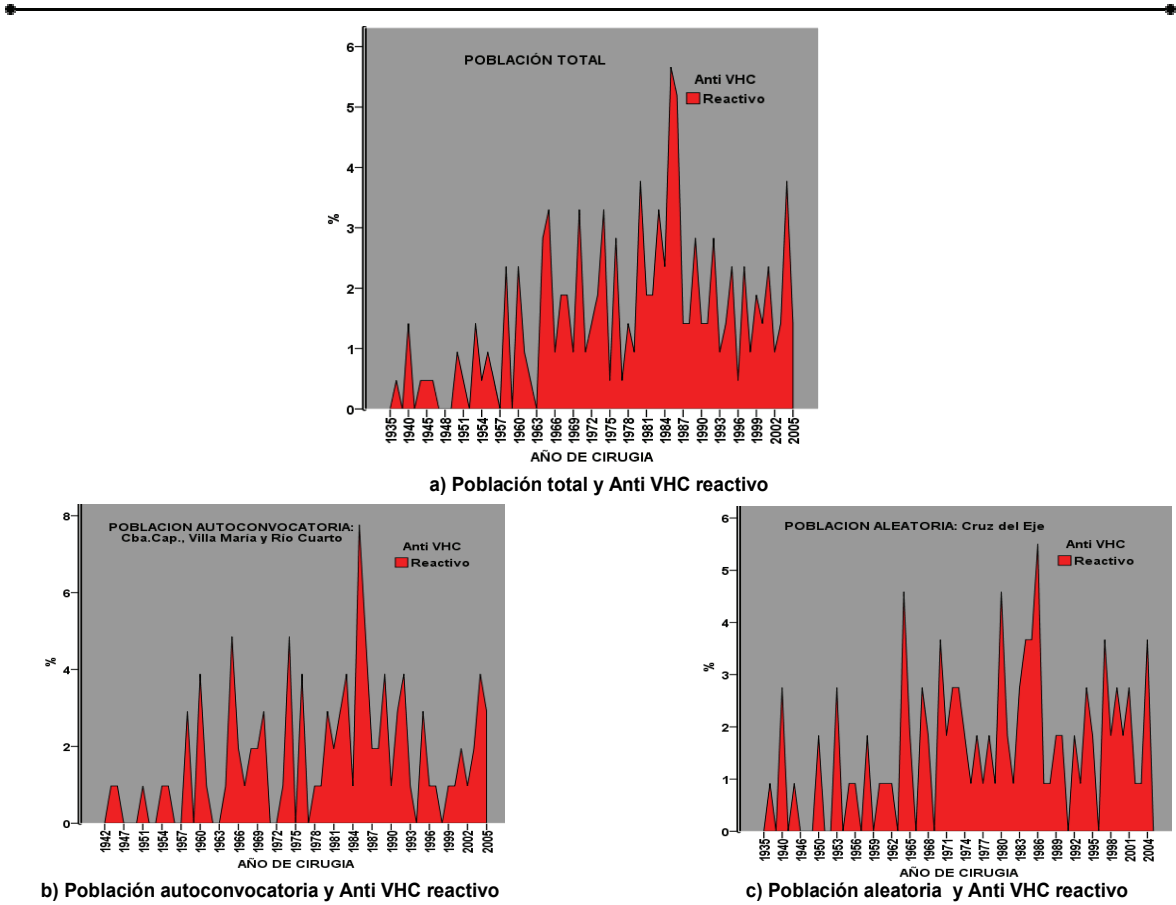


Fig. 29: Año de realización de cirugía en individuos reactivos en: **a)** Población total, **b)** Población por autoconvocatoria, **c)** Población aleatoria

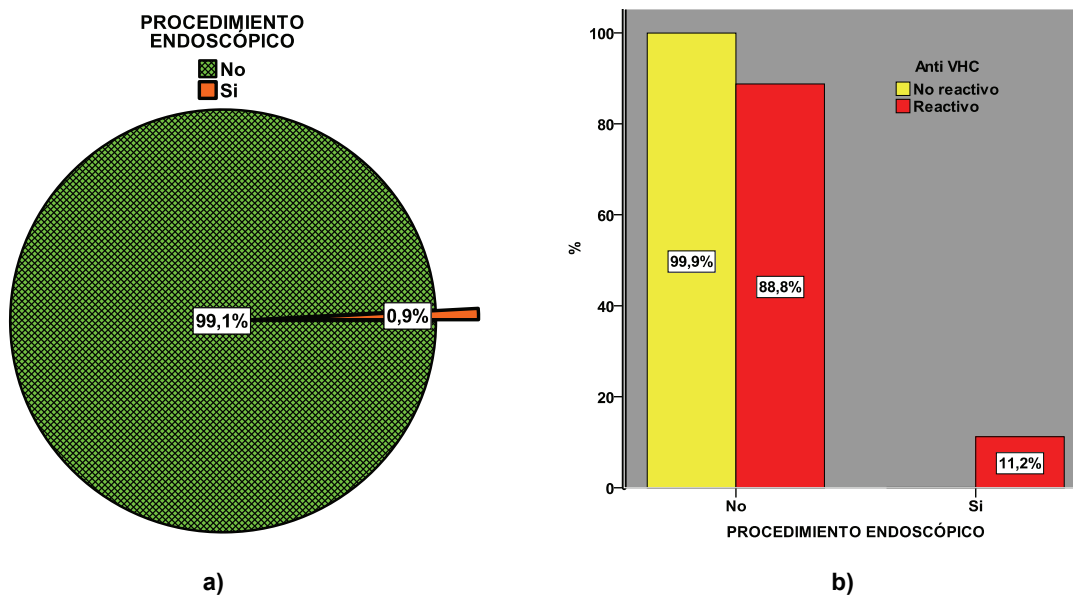


Fig. 30: Procedimientos endoscópicos en: **a)** Población total **b)** Población total y resultado de Anti VHC

- **Año de procedimiento endoscópico:** la curva en los años que se realizó este procedimiento se señala en la próxima figura. (Fig. 31)

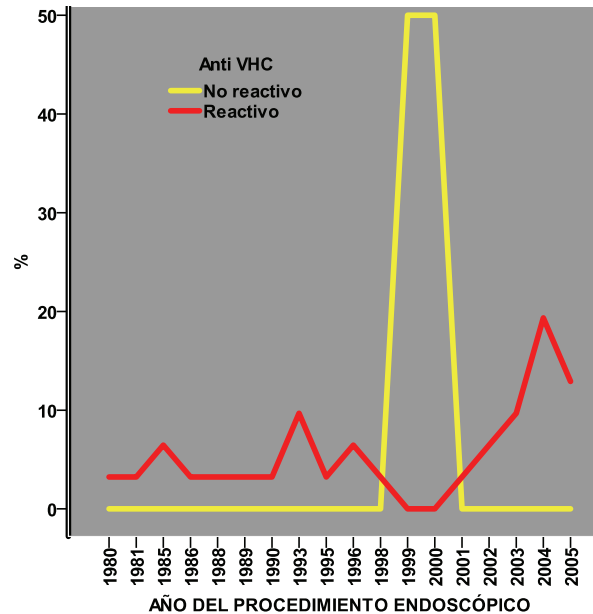


Fig. 31: Año realizado el procedimiento endoscópico e informe de Anti VHC

◆ **Tratamientos odontológicos:** el **85,3%** (3364) sujetos recibieron tratamiento odontológico. Son reactivos en población total el **86,7%**, por autoconvocatoria el **83,1%** y en la serie al azar el **90,2%**. No tiene significación estadística la práctica odontológica en individuos reactivos, $p=0.43$. (Fig.32: a, b, c)

- **Año de procedimiento odontológico:** se pierden datos en los registros de los evaluados ya que no sabían precisar fechas exactas. De los enrolados, sólo se pudo registrar el **2,2%** (88).

◆ **Inyectables:** el **82%** (3239) de personas han recibido inyectables. En los individuos reactivos de población total el **89,8%** tienen este antecedente, en la serie por autoconvocatoria el **90,8%** y en el grupo aleatorio el **88,8%**. Este antecedente, en los individuos reactivos, tiene significación estadística, $p=0,0001$. (Fig. 33: a, b, c)

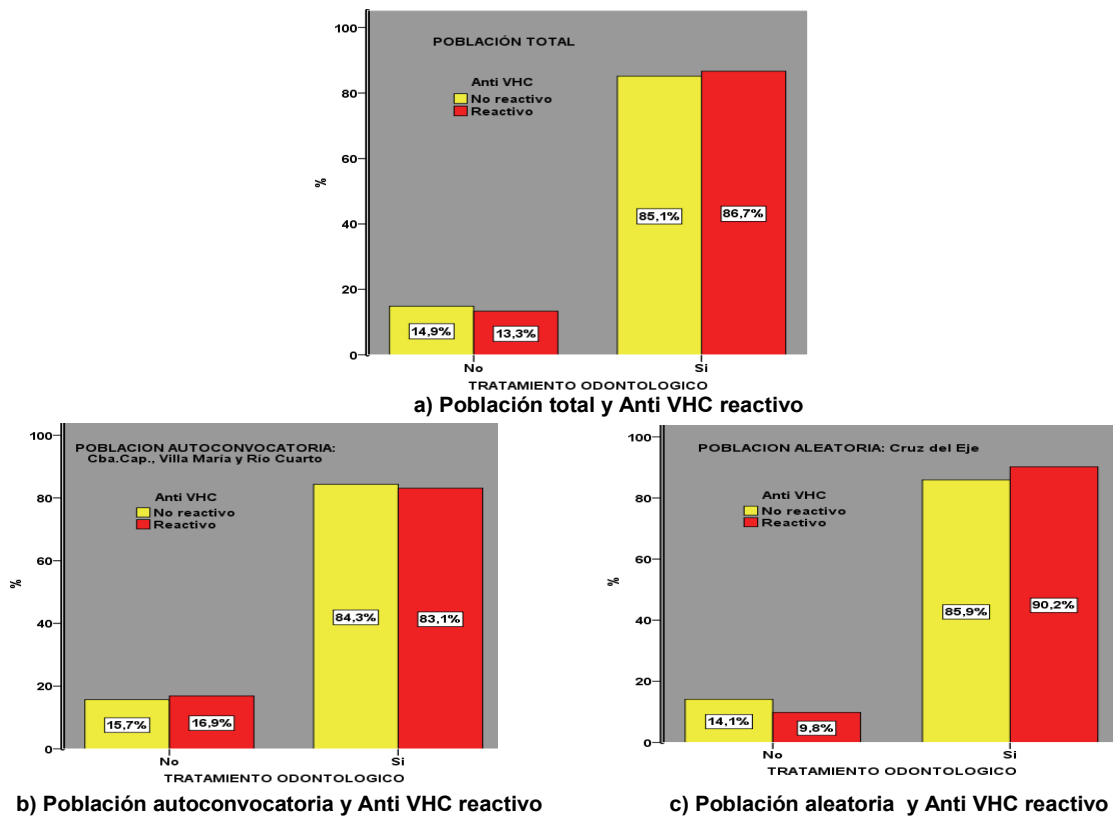


Fig. 32: Individuos con tratamiento odontológico y resultado de Anti VHC en: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria, c) Población aleatoria

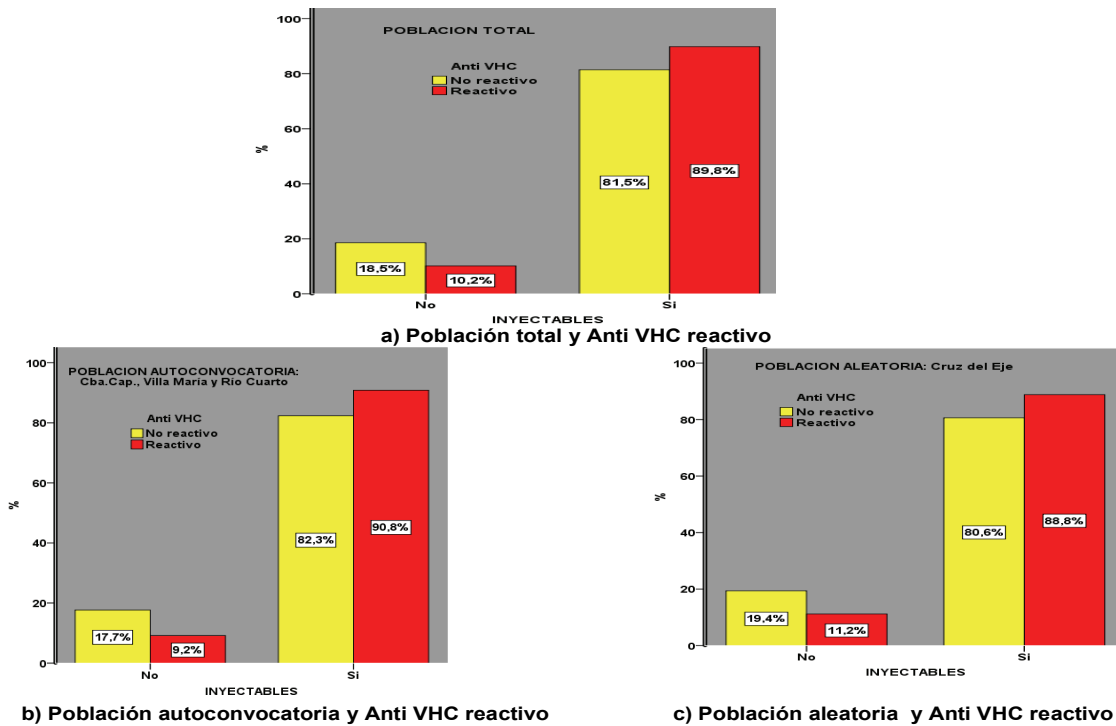


Fig. 33: Individuos con antecedente de Inyectable y Anti VHC en: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria, c) Población aleatoria

♦ **Vacunas:** el **83%** (3262) de individuos recibieron vacunas; en el grupo de los reactivos de población general representan el **87,4%**, por autoconvocatoria el **95,1%** y en la serie al azar el **79,7%**. El análisis de individuos vacunados y reactivos, tiene significación estadística, **$p=0.03$** . (Fig. 34: a, b, c)

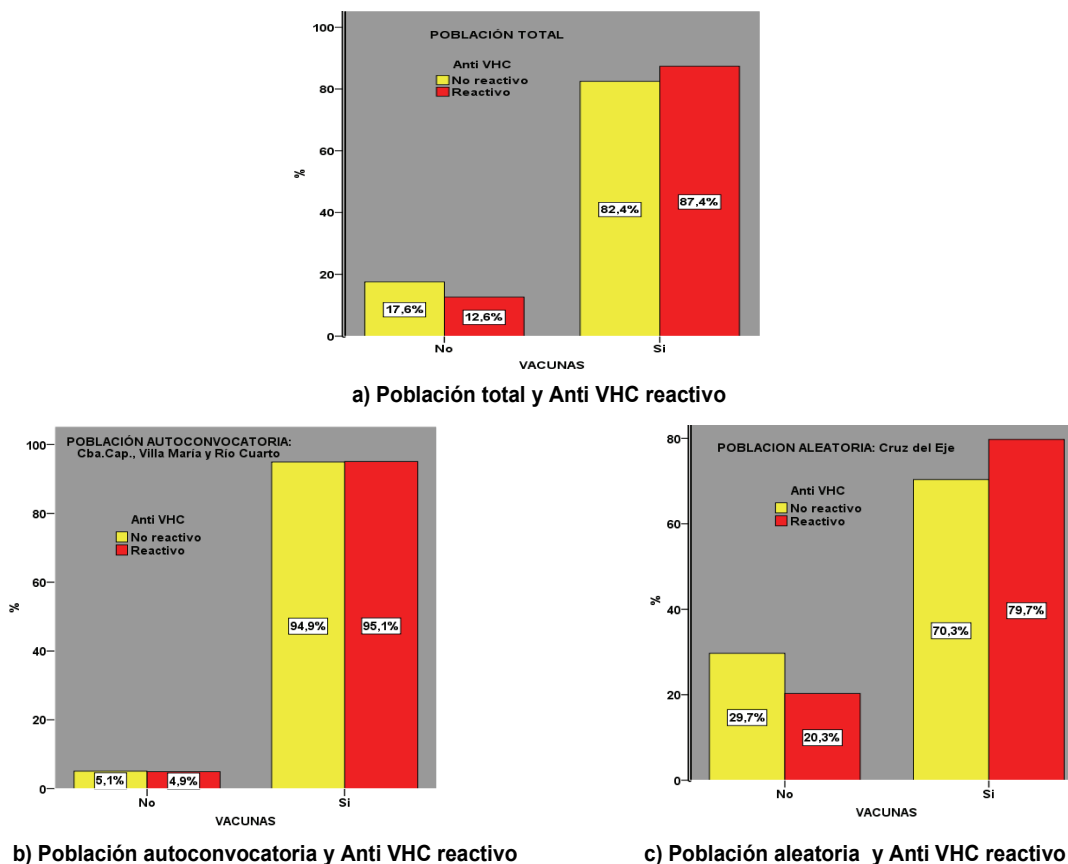


Fig. 34: Individuos que recibieron vacunas y resultado de Anti VHC, según las series: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria c) Población aleatoria

♦ **Mujeres según antecedentes ginecológicos:** estos antecedentes reportados en mujeres son: con parto el **44,1%** (1740), cesárea el **19,1%** (752), aborto el **17,3%** (681) y de éstos el **5,4%** (212) son abortos provocados. Según Anti VHC reactivo y mujeres con parto el **8,6%**, el **7,5%** con cesárea, con aborto el **8,4%** y **12,3%** con aborto provocado. (Ver Anexo 8: Tabla 6)

• **Parto:** según muestra la siguiente figura, mujeres con Anti VHC reactivo en población total tienen una prevalencia del **85,6%**, en el grupo por autoconvocatoria el **76,3%** y en población aleatoria el **93,6%**.

El análisis estadístico en mujeres reactivas, muestra significación, $p= 0,0001$.
(Fig. 35: a, b, c)

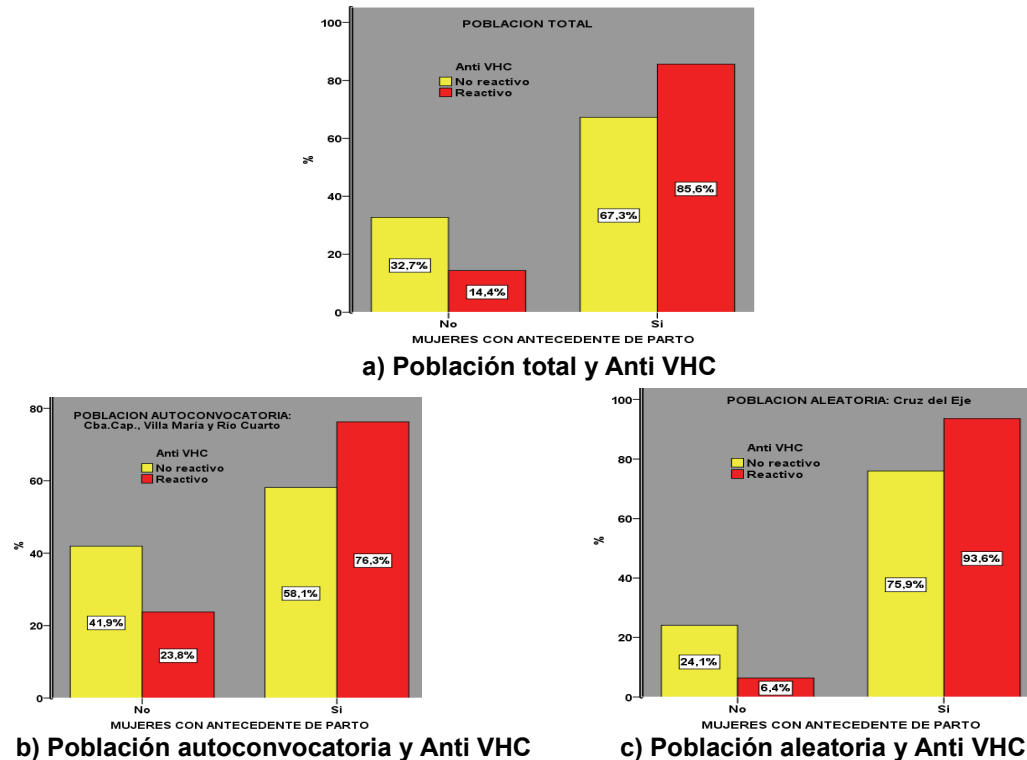


Fig. 35: Mujeres con antecedente de parto y resultado de Anti VHC en las distintas series: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria c) Población aleatoria

- **Cesárea:** en población total de mujeres reactivas con este historial, constituyen el **29,3%**, en el grupo por autoconvocatoria el **35,0%** y en la serie aleatoria el **24,5%**. El análisis estadístico no es significativo, $p=0.67$. (Fig. 36: a, b, c)
- **Abortos:** con este dato en mujeres Anti VHC reactivo, representan el **32,8%** en población total, por autoconvocatoria el **32,5%** y en la serie aleatoria el **33,3%**. El análisis estadístico no se realiza ya que el número de mujeres con aborto y Anti VHC reactivo, no es representativa. (Fig. 37: a, b, c)
- **Aborto provocado:** en el total de población de mujeres con este informe y Anti VHC reactivo, constituyen el **14,9%**, en el grupo por autoconvocatoria el

6,3% y en el grupo aleatorio el 22,3%. Este antecedente tiene significación estadística, $p=0,004$. (Fig. 38: a, b, c)

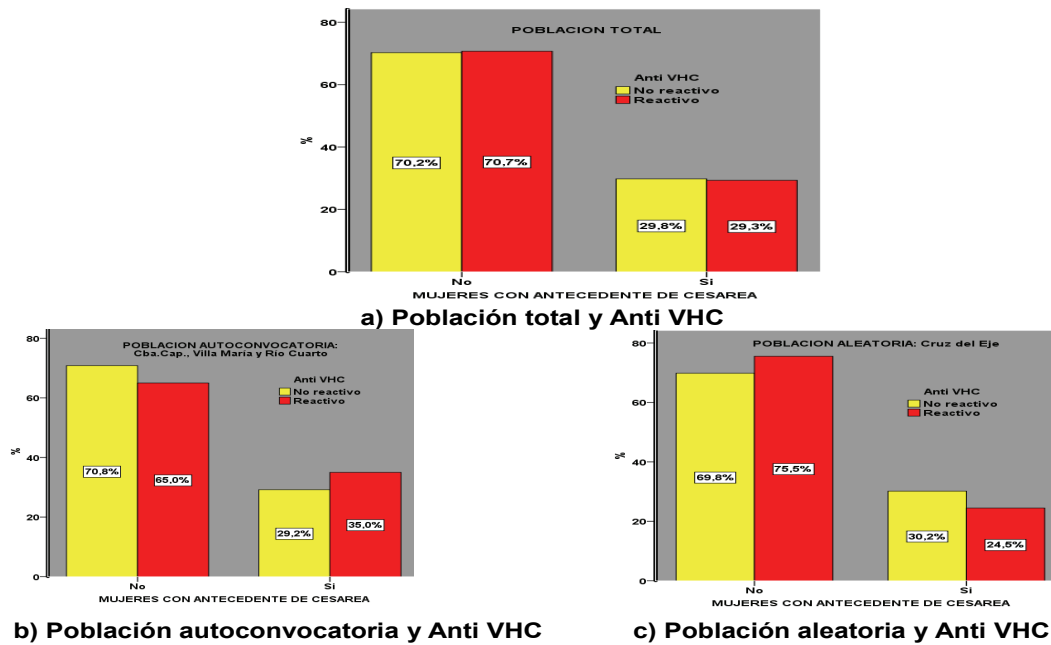


Fig. 36: Mujeres con antecedente de cesárea y Anti VHC según las series: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria c) Población aleatoria

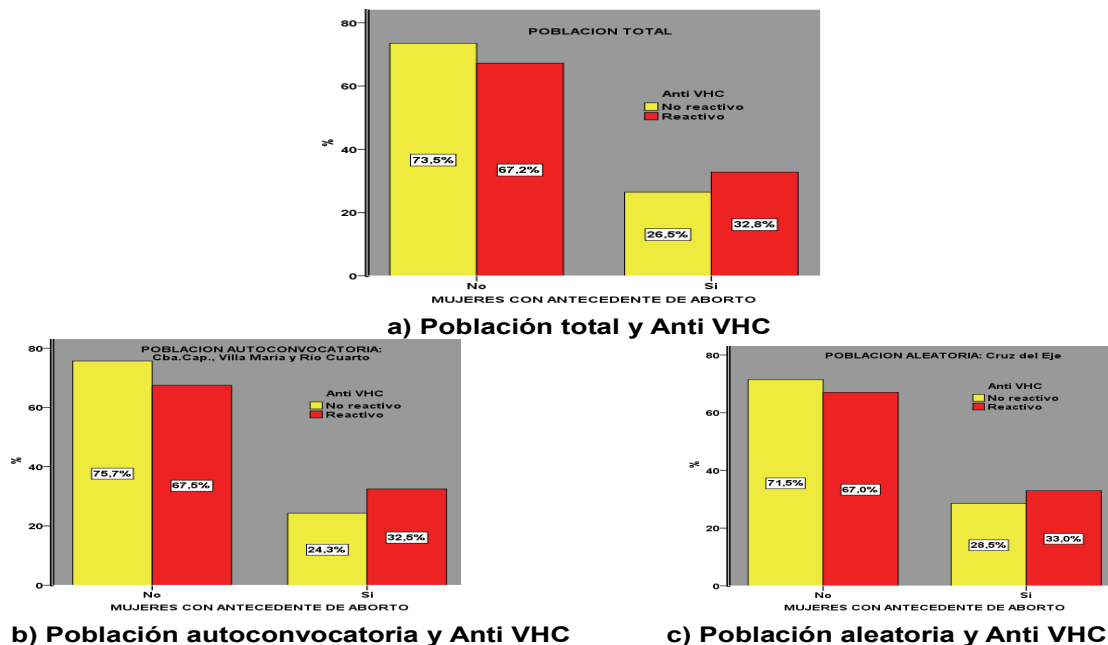


Fig. 37: Mujeres con antecedente de aborto y resultado de Anti VHC según las series: a) Población total, b) Población por autoconvocatoria, c) Población aleatoria

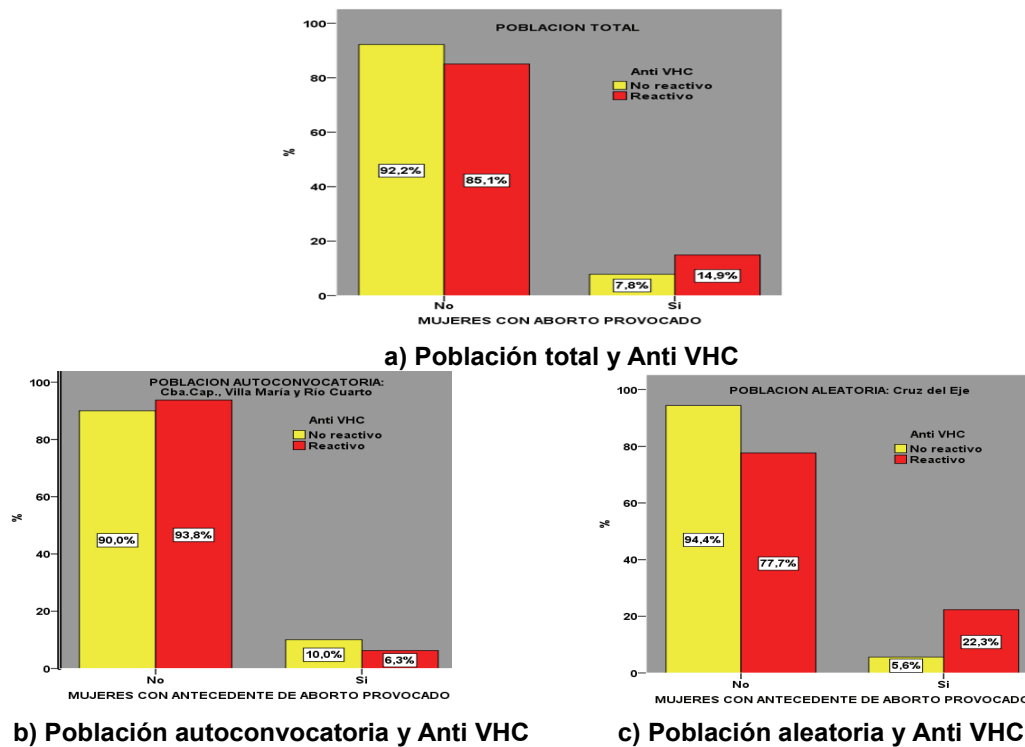


Fig. 38: Mujeres con antecedente de aborto provocado y resultado de Anti VHC según las series: **a)** Población total, **b)** Población por autoconvocatoria, **c)** Población aleatoria

3.1.4 Factores domésticos y/o cosmetológicos

♦ **Al compartir cepillos de dientes:** el **15,7%** (621) sujetos presentaban este hábito; de éstos el **12,3%** son reactivos. El análisis estadístico de compartir cepillo de diente no se puede realizar puesto que la **n** de los reactivos no es representativa. (Fig. 39)

♦ **Al compartir máquinas de afeitar:** el **22%** de individuos compartían este elemento, de los cuales **16,5%** son reactivos. El análisis estadístico de compartir máquina de afeitar en los individuos reactivos, tiene significación, **p=0,021**.

♦ **Al compartir peine:** el **59,2%** (2332) de individuos lo hacían. Los reactivos, con esta práctica, representan el **47,7%**. En el análisis estadístico, con este hábito, tiene significación estadística, **p=0,001**. (Fig. 40: a, b)

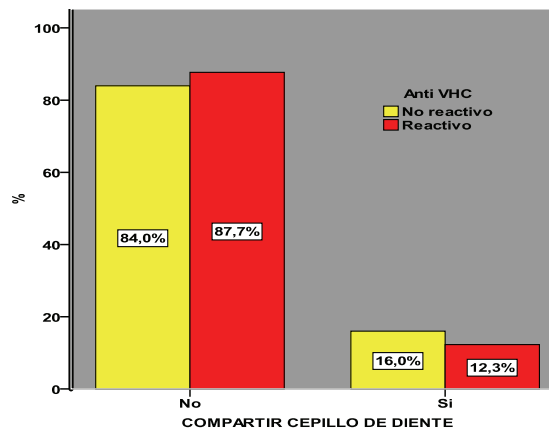


Fig. 39: Individuos que comparten cepillo de diente y resultado de Anti VHC

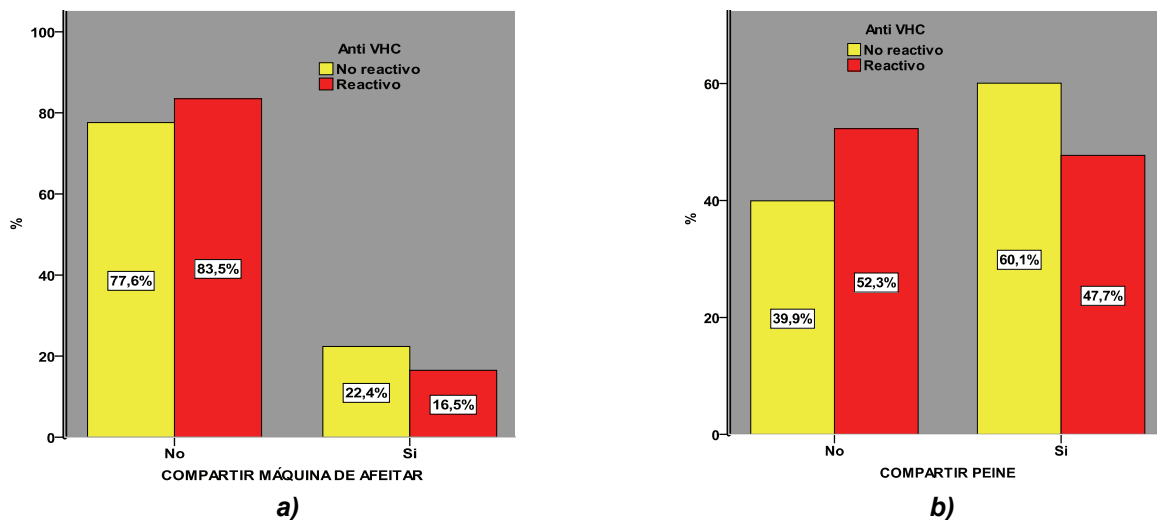


Fig. 40: Individuos según informe de Anti VHC y que presentan antecedente de compartir: a) Máquina de afeitar b) Peine y resultado de Anti VHC

♦ **Haber recibido tratamiento de pedicuría:** el 22% (852) de individuos recibió este tratamiento, los reactivos representan el 31,2%. Este procedimiento, en individuos reactivos, tiene significación estadística, $p=0,0001$. (Fig. 41)

♦ **Tener tatuajes:** no se realiza análisis comparativo en individuos con tatuaje y Anti VHC, ya que la n de los reactivos no es representativa. (Fig. 42)

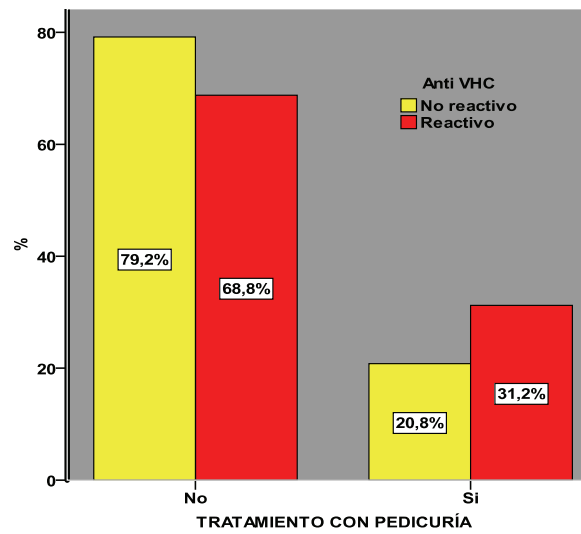


Fig. 41: Población general evaluada que recibieron tratamiento de pedicuría y resultado de Anti VHC

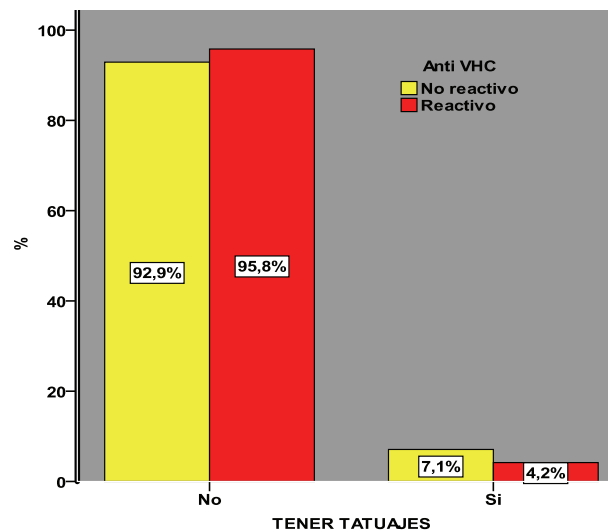


Fig. 42: Población total evaluada con antecedente de tatuajes y resultado de Anti VHC

♦ **El uso de aros/piercings:** el **36,9%** (1459) de individuos tenían colocados o habían tenido aros o “piercings”, de ellos son reactivos el **41,8%**. No tiene significación estadística, $p=0.064$. (Fig. 43)

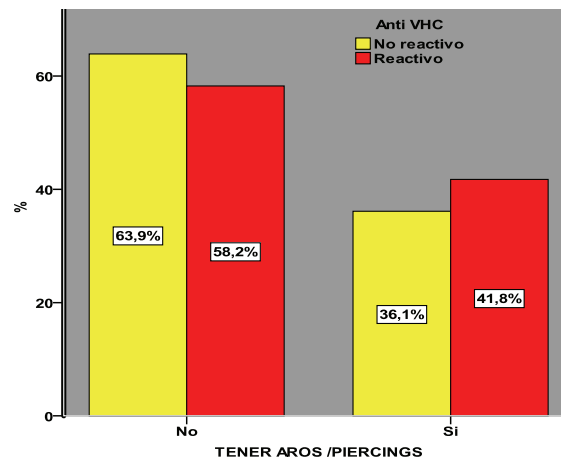


Fig. 43: Individuos de población evaluada que poseen Aros /Piercings y relación con resultado de Anti VHC

♦ **Haber recibido aplicación de acupuntura:** el **36%** (874) de individuos poseyeron acupuntura. Los sujetos reactivos con esta práctica representan el **12,6%**. En el análisis estadístico, en grupo de reactivos y con este historial, tiene significación, **$p=0.0001$** . (Fig. 44)

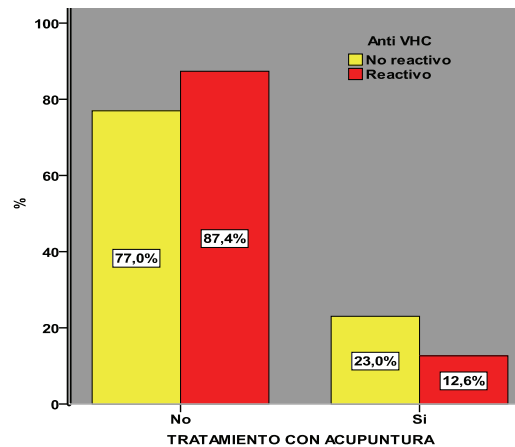


Fig. 44: Individuos evaluados según resultado de Anti VHC y que recibieron tratamiento de Acupuntura

3.1.5 Factores ambientales: incluye contactos familiares, tóxicos y relaciones sexuales

♦ Contactos familiares

- **Algún miembro de la familia que padezca o haya padecido hepatitis:** el **37%** (1461) de individuos refirieron tener este antecedente; los reactivos

representan el **44,2%**. En referencia de este dato en aquellos que son reactivos, tiene significación estadística, $p=0.011$. (Fig. 45)

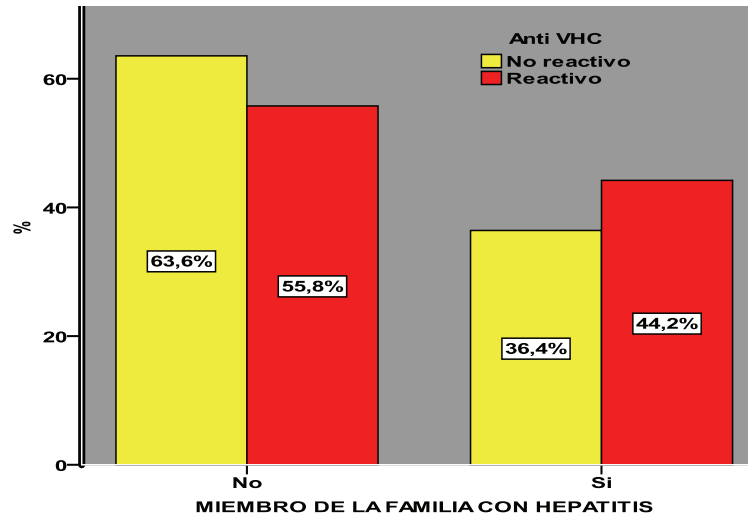


Fig. 45: Individuos con algún miembro de la familia con antecedente de hepatitis y correlación con Anti VHC

- **Grado de parentesco con los contactos que padecieron hepatitis:** se observa en población evaluada, un mayor contacto con hijos varones y portadores del VHC; sin embargo en los reactivos la mayor prevalencia está relacionado al cónyuge con hepatitis C. (Fig. 46: a, b)

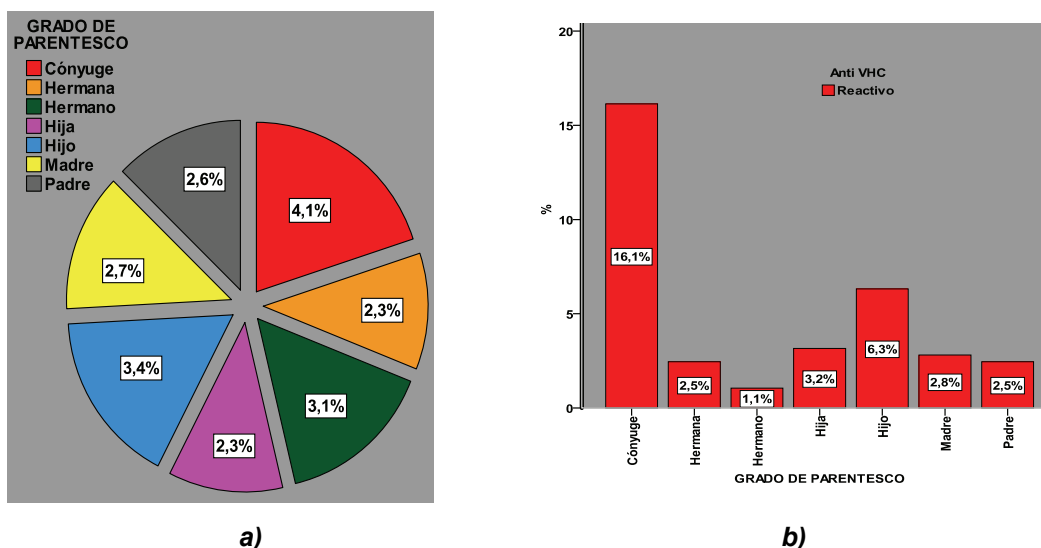


Fig. 46: a) Población total evaluada y relación a grado de parentesco con familiares con hepatitis
 b) Individuos Anti VHC reactivo y grado de parentesco con familiares con hepatitis

- **Convivencia con enfermos con Hepatitis:** el **34,9%** (1377) de individuos asintieron tener convivencia o haber convivido con enfermos con hepatitis, los reactivos con este antecedente representan el **8,8%**. Este testimonio en los reactivos, tiene significación estadística, **p=0,004**.
- **Convivientes según tipo de Hepatitis Viral:** los convivientes de los individuos evaluados tenían el antecedente de los siguiente agentes de hepatitis viral: VHA el **40,9%** (609), VHB el **7,8%** (116), VHC **15,0%** (224), otros virus **0,1%** (2) y virus desconocido el **36,1%** (538). (Fig. 47)

Se observa una mayor tendencia en aquellos individuos reactivos que conviven con familiares portadores del virus C. El análisis estadístico en individuos reactivos que presentan antecedentes de convivencia con familiares portadores de **VHC**, muestra significación, **p=0.001**. (Fig. 48)

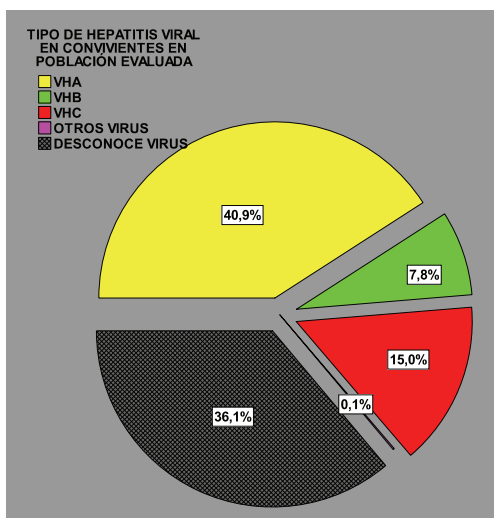


Fig. 47: Tipo de hepatitis viral en convivientes, en población total

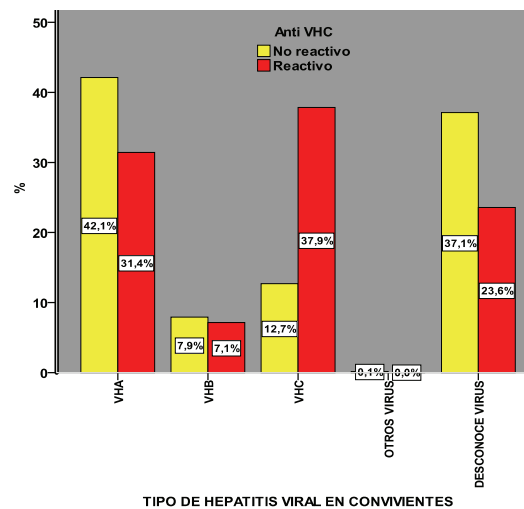


Fig. 48: Tipo de hepatitis viral en convivientes en individuos según Anti VHC

- **Convivencia con enfermos con SIDA:** el **2,1%** (285) de individuos reactivos, refirieron tener convivencia con enfermos de SIDA. No se realiza análisis comparativo ya que la n de pacientes no reactivos y reactivos, no es representativa.

♦ **Hábito tóxico:** el **30,5%** (1204) reconocieron tener este antecedente, siendo reactivos el **4,8%**. El análisis estadístico en individuos reactivos, tiene significación estadística, $p=0.0001$. (Fig. 49: a, b)

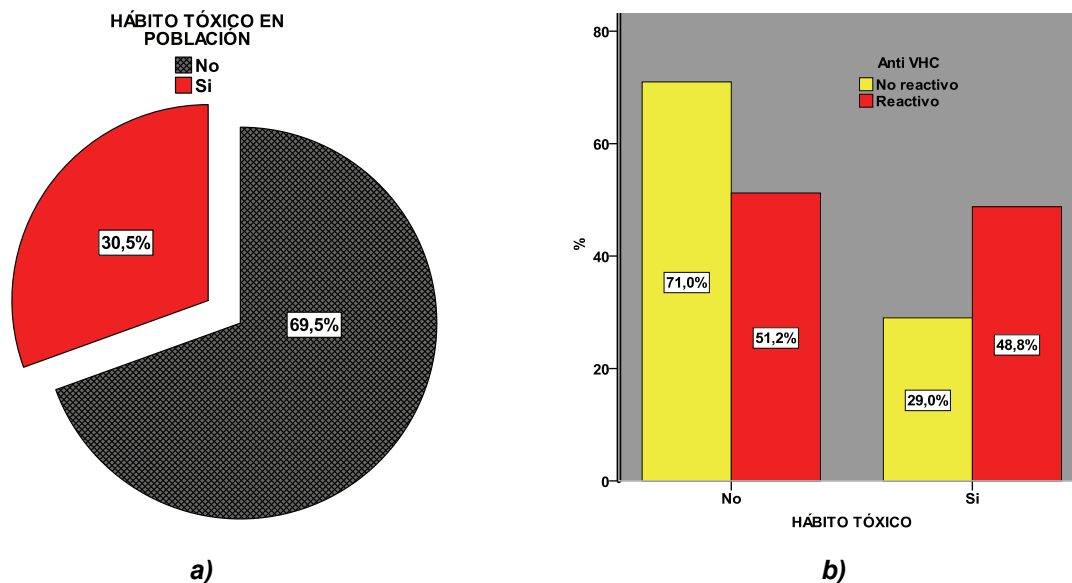


Fig. 49: a) Población total valorada con antecedente de hábitos tóxicos b) Individuos con antecedente de hábitos tóxicos y resultado de Anti VHC

Al separar a la población según el hábito tóxico, se observa en:

- **Consumo de drogas ilegales:** el **2,9%** (114) de sujetos aceptaron tener este antecedente, el **0,1%** no respondieron al interrogatorio. El **5,6%** de los reactivos admitieron el consumo. No se puede realizar análisis comparativo ya que la **n** de pacientes reactivos es muy pequeña.
- **Drogas inyectables:** el **0,5%** (21) de individuos refirieron este hábito, el **4,6%** (13) son reactivos. En este grupo la **n** tampoco es representativa, por lo tanto no se realiza análisis comparativo.
- **Consumo de alcohol:** el **44%** (1724) tenían historial, de éstos el **46,0%** son reactivos. El consumo de alcohol en individuos reactivos, no tiene significación estadística, $p=0.24$. (Fig. 50)

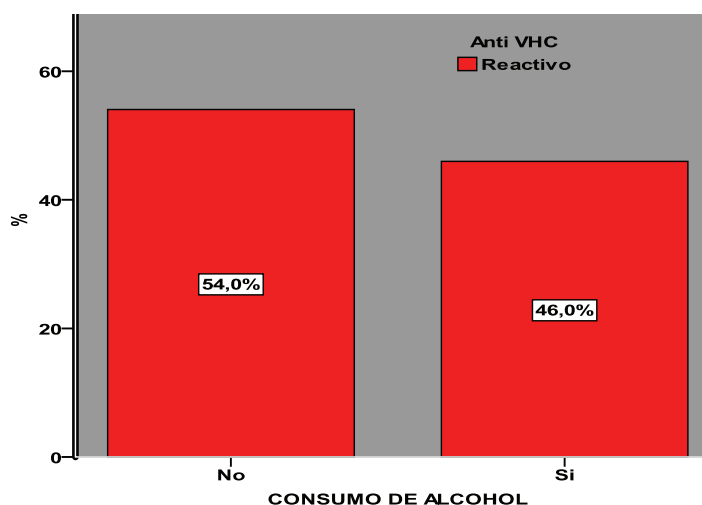


Fig. 50: Antecedente en individuos con consumo de alcohol y en aquellos con Anti VHC reactivo

a) **Según frecuencia de beber:** de 1724 sujetos que bebían alcohol, la frecuencia en que lo hacían fue de: el **27,9%** (483) diariamente, el **40,2%** (695) los fines de semana, el **25,0%** (432) en reunión social y el **6,9%** (120) en forma circunstancial o esporádica. El **50,7%** de los reactivos lo hacía diariamente, siendo el grupo de mayor prevalencia entre los consumidores de alcohol. El análisis estadístico, en los individuos reactivos, tiene significación estadística, $p= 0.001$. (Fig. 51: a, b)

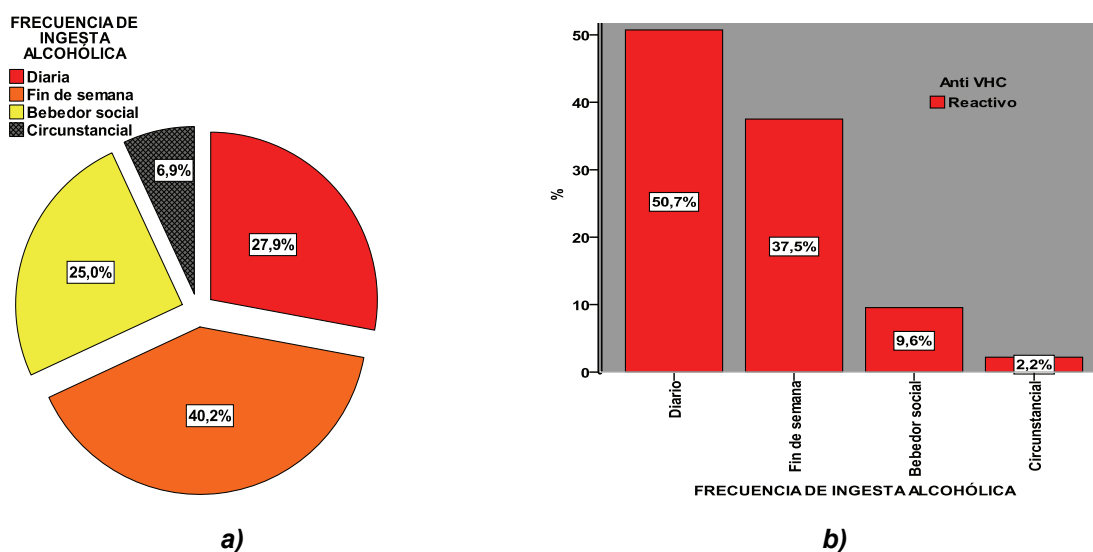


Fig. 51: a) Población general valorada y frecuencia de ingesta de alcohol b) Individuos Anti VHC reactivo y frecuencia de ingesta alcohólica

b) Tipo de bebida alcohólica: el **61,2%** de los individuos reactivos consumían vino y fue la bebida con mayor consumo referida. Este hábito, en los reactivos, tiene significación estadística, **$p=0.001$** . (Fig.52)

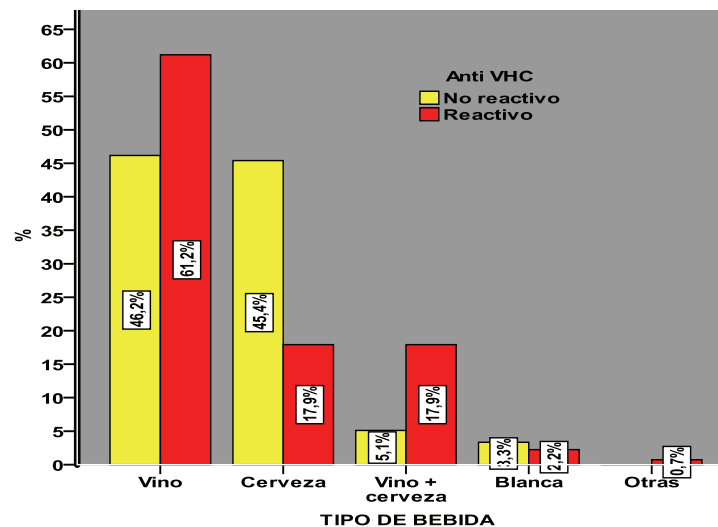


Fig. 52: Individuos evaluados según resultado de Anti VHC y relación con el tipo de bebida alcohólica que ingieren

c) Cantidad de alcohol: en este mismo grupo, el **41,5%** (717) tomaba una medida o trago, **18,5%** (319) dos vasos, **14,6%** (252) más de dos vasos y el **25,4%** (438) otras cantidades. En los reactivos, se observa que: el **48,5%** bebía un vaso o medida, **10,4%** dos vasos, **26,1%** más de dos vasos y **14,9%** otras cantidades. En el análisis se observa significación estadística, **$p=0.001$** . (Fig. 53)

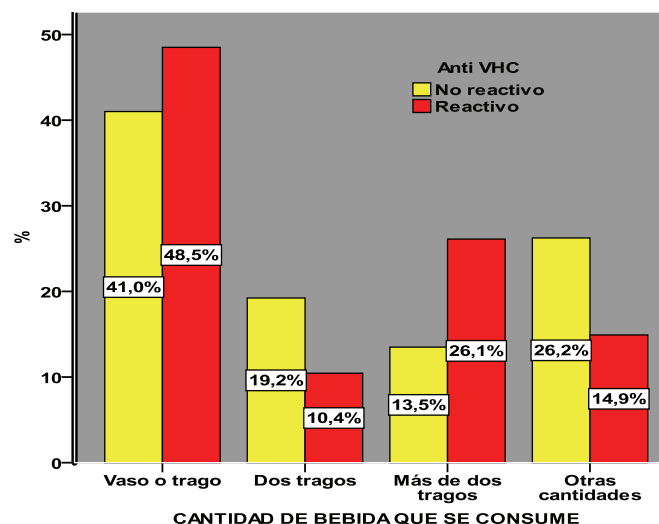


Fig. 53: Evaluación en individuos según resultado de Anti VHC y relación con cantidad de bebida alcohólica que consumían

♦ **Relaciones sexuales:** el **69,0%** (2728) de sujetos han tenido relaciones sexuales, siendo reactivos el **71,2%**; este antecedente no tiene significación estadística, $p=0.43$

- **Relaciones con pareja del mismo sexo:** en 285 individuos reactivos, el **1,8%** tienen sexo hombre con hombre. El análisis comparativo no se realiza, puesto que la **n** de los sujetos reactivos, no es representativa.

- **Sexo con trabajadoras sexuales:** el **5,1%** (202) individuos tuvieron sexo con estas personas, son reactivos el **9,1%**. En este análisis se advierte significación estadística, $p=0.002$. (Fig. 54)

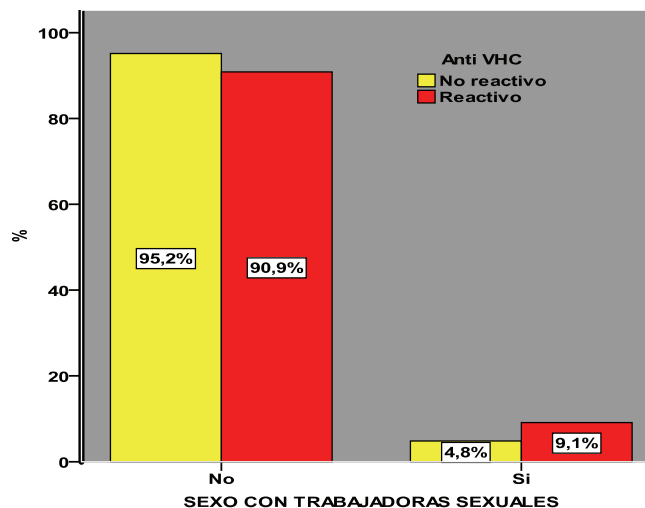


Fig. 54: Individuos que tuvieron sexo con trabajadoras sexuales y relación con resultado de Anti VHC

- **Número parejas en el año:** el porcentaje de individuos según el número de contactos anuales, al separarlos según Anti VHC, se observa que: en 3637 sujetos no reactivos, una \bar{X} $0,85 \pm 0,85$ DE y en 284 reactivos, una \bar{X} $0,85 \pm 0,80$ DE. El análisis estadístico no arroja significación, $p=0,73$. (Fig. 55: a, b) (Ver Anexo 8: Tabla 7)

- **Participación en intercambio de parejas:** en 285 individuos reactivos, el **1,4%** tuvieron intercambio de pareja. No se realiza análisis comparativo ya que **n** de los individuos reactivos es pequeño, siendo éste no representativo.

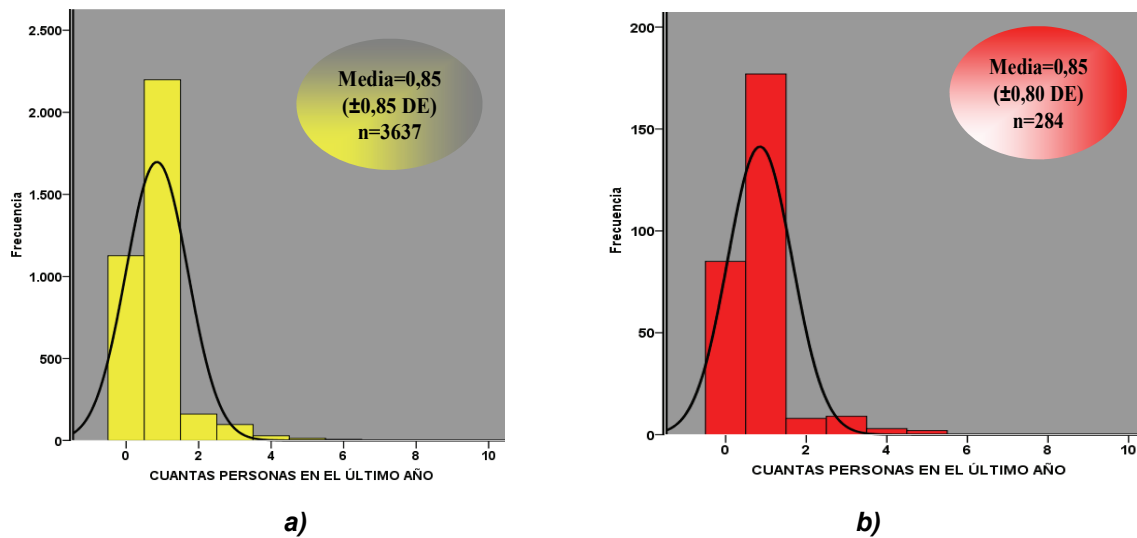


Fig. 55: Individuos según parejas sexuales por año y correlación según resultado en: **a)** Anti VHC no reactivos **b)** Anti VHC reactivos

3.1.6 Enfermedades asociadas o concomitantes

♦ **Pacientes que presentaban patologías asociadas o concomitantes:** de los 285 individuos reactivos, el **58,6%** (167) no presenta ninguna patología, **28,4%** (81) tenían hepatitis crónica, diabetes tipo II el **6,7%** (19) y con una prevalencia menor al **1,5%**, las otras enfermedades referidas como Cirrosis, HIV, diabetes tipo I, insuficiencia renal en plan de diálisis, trasplante renal, insuficiencia cardíaca y EPOC. El análisis estadístico en los individuos reactivos y este antecedente tiene significación, **p=0.001**. (Fig. 56)

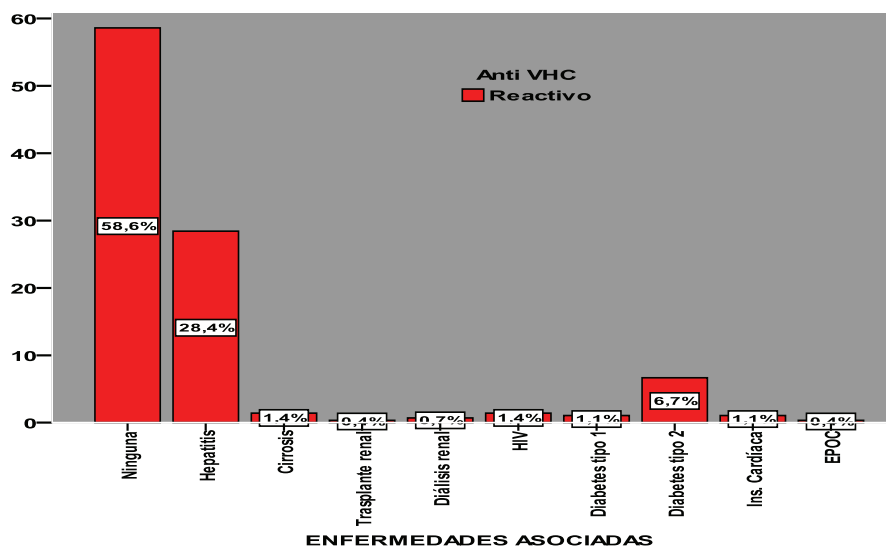


Fig. 56: Individuos Anti VHC reactivos y relación con antecedente de enfermedades concomitantes o asociadas

♦ **Con antecedentes de hepatitis virales:** 625 sujetos refirieron este dato, correspondiendo al VHA el **3,2%**, para VHB el **0,6%**, **6,4%** para VHC y virus desconocido **89,8%**. El análisis estadístico en individuos reactivos y con este informe, tiene significación, **$p=0.0001$** . (Ver Anexo 8: Tabla 8)

♦ **Presencia de ictericia:** el **0,5%** (19) individuos daban esta referencia, de los cuales el **6,7%** son reactivos. La presencia de ictericia en los reactivos, tiene significación estadística, **$p=0.0001$** .

♦ **Presencia de coluria:** el **0,7%** (26) refirieron coluria. En sujetos reactivos se encuentra coluria en el **9%**. El análisis en reactivos, tiene significación estadística, **$p= 0.0001$** .

4.1.7 Resultados de laboratorio y técnicas de biología molecular en población seleccionada: en informe de resultados de laboratorio, en muestras de sangre, en los individuos reactivos, se advierte:

► **En AST/ALT:** en 306 individuos se determinó aminotransferasas y se encuentra que para **AST** \bar{X} 38,1UI \pm 36,1 DE, con un mínimo de 6 UI y un máximo de 284 UI y para **ALT** \bar{X} 44,6 UI \pm 51,1 DE, con un mínimo de 5 UI y máximo de 440 UI.

En reactivos, el comportamiento de las transaminasas es de:

a) AST: una \bar{X} 39,9 \pm 36,8 DE, mínimo del valor de 6 UI y máximo de 284 UI. El dosaje de AST, en sujetos reactivos, no demuestra significación estadística, **$p=0.24$** .

b) ALT: se encuentra una \bar{X} 46,1 \pm 52,4 DE, con un mínimo de valor de 5 UI y un máximo de 440 UI. El dosaje de ALT, en los sujetos reactivos, no demuestra significación estadística, **$p=0.42$** .(FIG. 57: a, b)

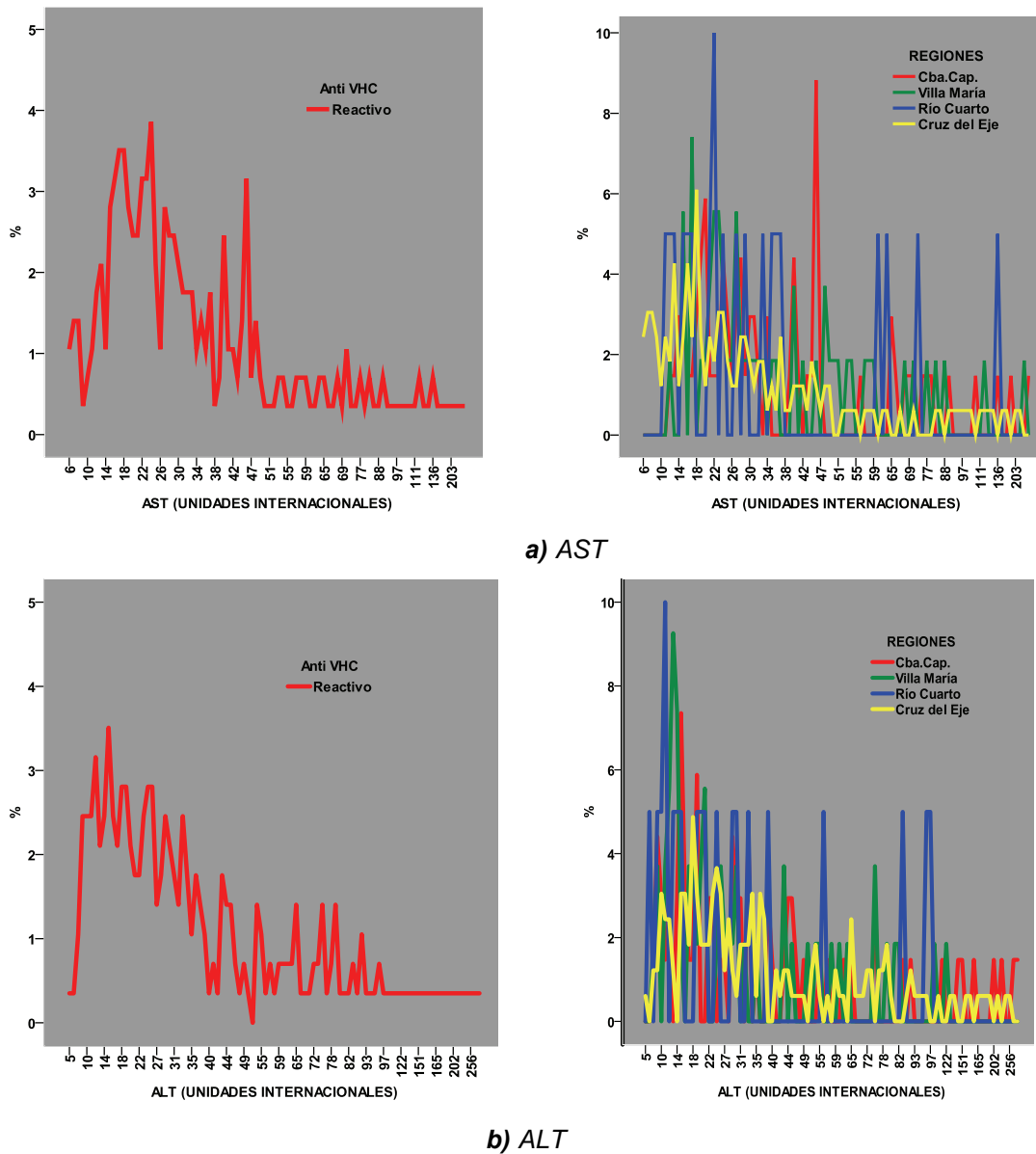


Fig. 57: **a)** Comportamiento de AST en individuos reactivos y en sujetos de las regiones seleccionadas, **b)** Comportamiento de ALT en individuos reactivos y zonas evaluadas

En la siguiente figura se observa la distribución de probabilidad entre el valor observado y el esperado, según comportamiento de transaminasas, AST y ALT. **(Fig. 58)**

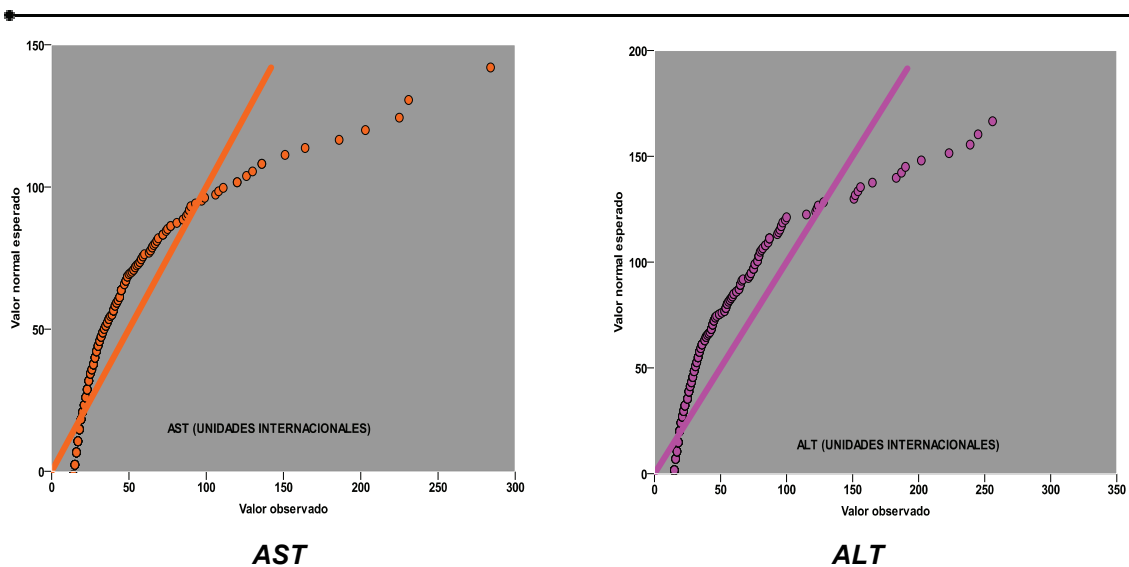


Fig. 58: Distribución de probabilidad del comportamiento de transaminasas (**AST y ALT**) en la población seleccionada

► **En ANTI VHC (ELISA 1ª determinación):** estos datos se relatan al inicio de este capítulo y refrendando este hallazgo se indica que son no reactivos 92,3% (3641), reactivos **7,2%** (285) y valor límite 0,5% (18). Esta 1ª determinación requirió una nueva prueba para evitar sesgos de información, ejecutándoles una 2ª muestra de sangre, con otra marca comercial como se había establecido por protocolo.

► **Anti VHC (ELISA 2ª determinación):** se les realizó la 2ª muestra a los individuos reactivos y a los de valor dudoso. Arrojando, en 306 sujetos, los siguientes resultados: **78,8%** (241) son reactivos, **14,1%** (43) no reactivos, **6,2%** (19) se negaron a la 2ª extracción y **1,0%** (3) continúan en valor límite o indeterminado. Al discriminar por regiones a los individuos reactivos se determina en: Cba.Cap. **21,6%** (52), Villa María **20,7%** (50), Río Cuarto **5,8%** (14) y Cruz del Eje el **51,9** (125). El análisis estadístico en sujetos reactivos, en esta 2ª muestra, demuestra significación, **$p=0,0001$** .

En los 3944 individuos enrolados en este trabajo de investigación, la prevalencia de Anti VHC en esta 2ª muestra es del **6,1%**. No se incluyen aquellos sujetos que se negaron a la 2ª extracción; sin embargo de no haber sucedido esto, la prevalencia se hubiera acercado a los valores de prevalencia inicial, ya que de los

19 sujetos que se negaron, el **84,2%**, son reactivos en la 1ª determinación. (Fig. 59: a, b)

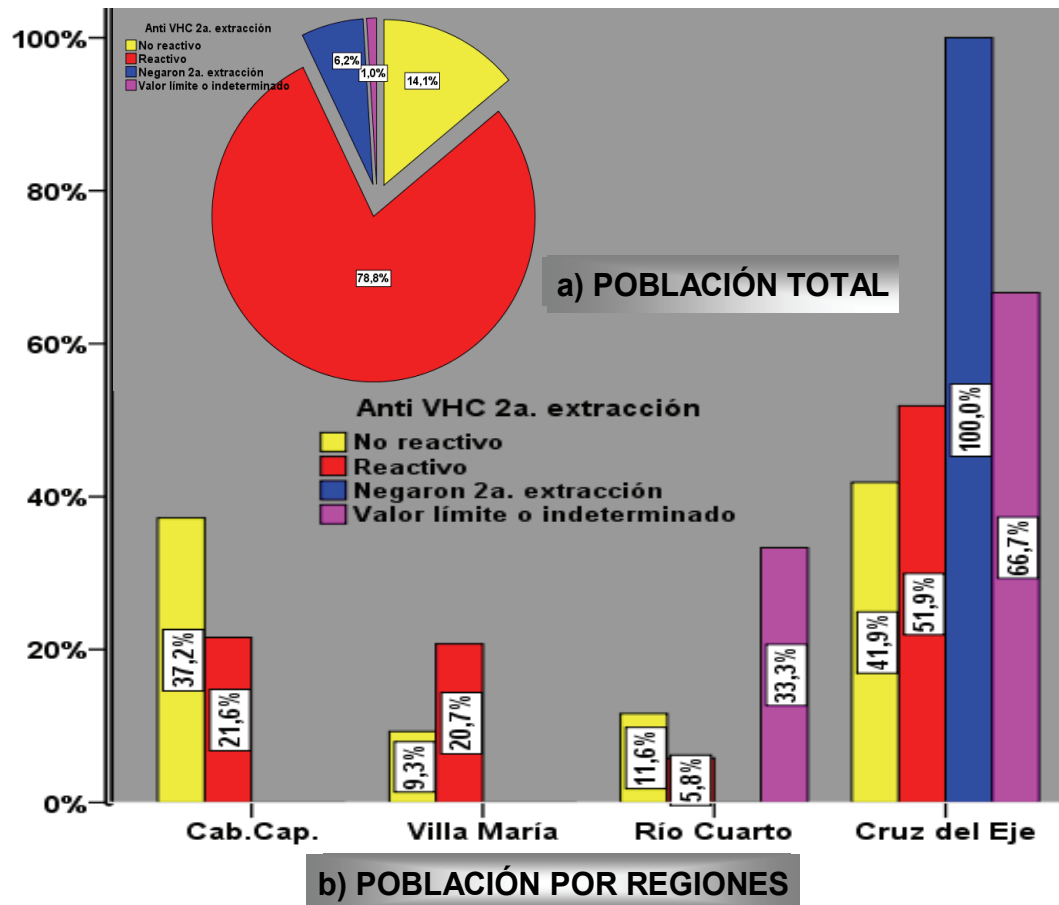


Fig. 59: a) Población total seleccionada y resultado de Anti VHC (ELISA 2ª determinación), b) Población por regiones y resultado de Anti VHC (ELISA 2ª determinación)

► **Al determinar RT PCR DE VHC (cualitativa):** se observa que en 306 individuos reactivos, el **67,0%** (205) son positivos, **15,7%** (48) negativos y **11,1%** (34) no detectable. Se puede inferir que los individuos con RT PCR RNA VHC negativos son portadores del VHC, con infección resuelta o pasada. RT PCR RNA VHC en los individuos positivos, es estadísticamente significativa, **p=0.0001**. (Fig. 60)

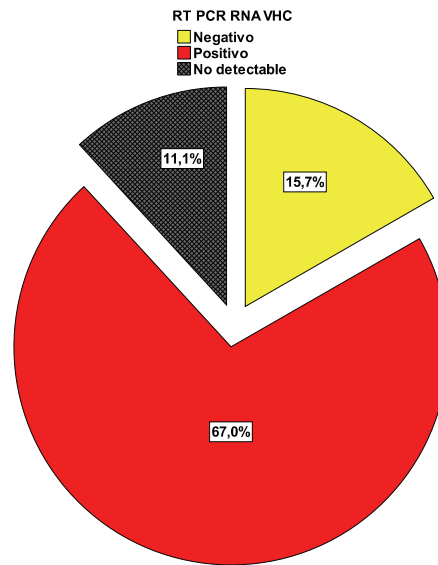


Fig. 60: Determinación y resultado RT PCR VHC en población total evaluada

► **Al determinar GENOTIPIFICACIÓN VHC:** de 306 individuos, se hallaron los siguientes genotipos: tipo **1** el **13,1%** (40), **2** **49,7%** (152), **3** el **2,3%** (7), no determinado **2,0%** (6) y no detectable el **27,1%** (83). Genotipo **4** no se encuentra en esta población estudiada. (Ver Anexo 8: Tabla 9) (Fig. 61)

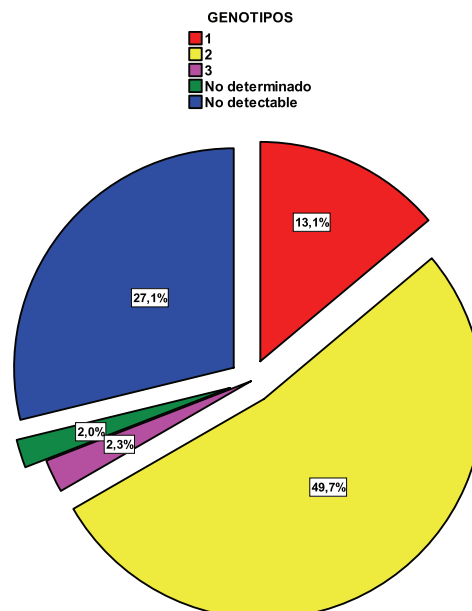


Fig. 61: Prevalencia de GENOTIPOS en población total evaluada

3.2 Análisis estadístico comparativo de factores de riesgo entre las regiones seleccionadas y su relación con los resultados de laboratorio

Se realiza a partir de aquí análisis estadístico comparativo entre las regiones y los factores de riesgo, en los cuales se observa:

3.2.1 Edad: la población de Cruz del Eje es significativamente de mayor edad en los reactivos, con una \bar{X} 62 años \pm 13,0 DE.

3.2.2 Sexo: no se observa significación estadística en la población general evaluada, pero si entre los individuos de las ciudades de Cba. Cap.-Cruz del Eje ($p=0,0001$), Villa María-Río Cuarto ($p=0,01$) y Río Cuarto-Cruz del Eje ($p=0,005$).

(Fig. 62:a, b)

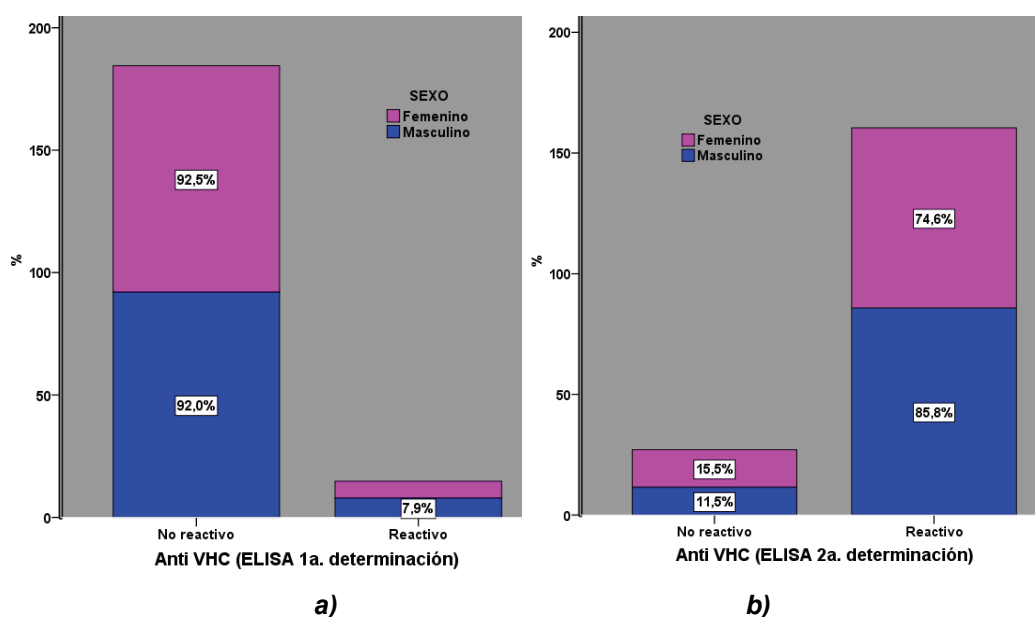


Fig. 62: Comparación por sexo entre: a) Anti VHC 1ª determinación, b) Anti VHC 2ª determinación

Al comparar las regiones según los factores de riesgo, se advierte según:

3.2.3 Intervención médica o quirúrgica

♦ **Transfusiones de sangre:** no hay diferencias significativas entre las poblaciones, $p=0,38$. (Fig. 63)

- **Año de la transfusión:** la mayoría de las transfusiones, en las regiones, se produjeron entre la década del 70 y 80 del siglo XX. Diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0,34$. (Fig. 64)

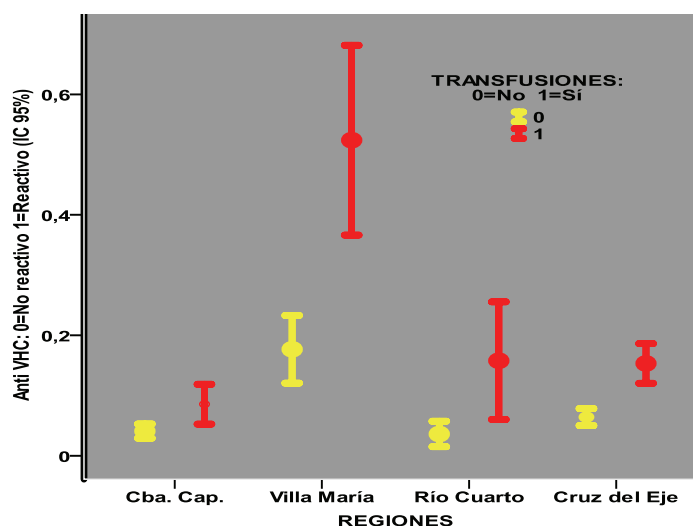


Fig. 63: Comparación entre individuos de las regiones evaluadas con antecedente de transfusiones y resultado de Anti VHC

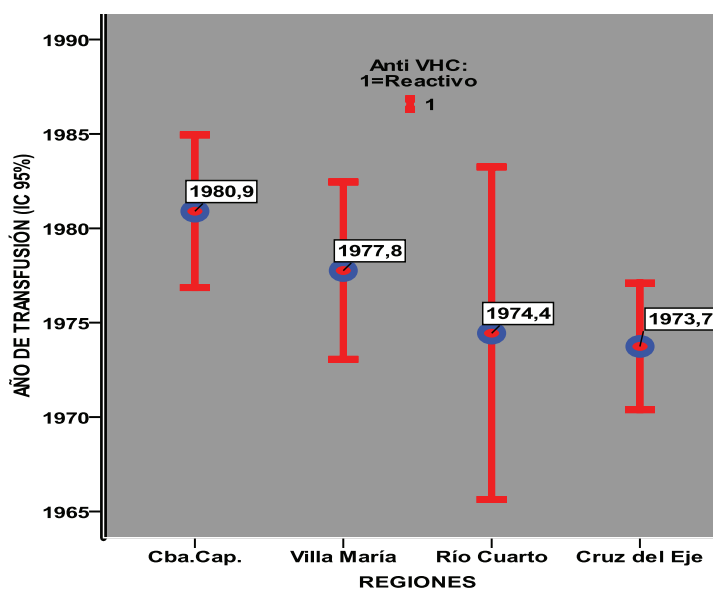


Fig. 64: Comparación entre individuos Anti VHC reactivos de las distintas regiones evaluadas y relación según año de las transfusiones

- ♦ **Hemoderivados (gammaglobulina, albúmina, factores de coagulación):** con la administración de hemoderivado no se considera un factor de riesgo entre

los evaluados de las distintas regiones para la adquisición de la infección de VHC. Diferencia no significativa, $p=0.17$.

♦ **Intervenciones quirúrgicas:** existe una alta prevalencia de este antecedente, en los individuos reactivos, de todas las áreas evaluadas. Diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=1.00$. (Fig. 65)

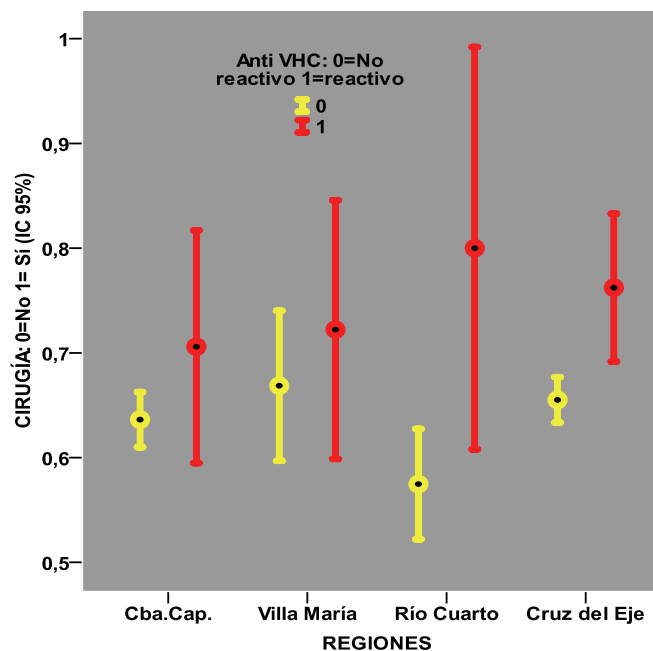


Fig. 65: Correlación entre individuos de las distintas regiones seleccionadas con antecedente de cirugía y resultado de Anti VHC

- **Tipo de Cirugía:** la más frecuente fue apendicectomía, diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0.12$. (Ver Anexo 8: Tabla 10)
- **Año de las Cirugías:** se observa que en sujetos reactivos, la mayor cantidad de cirugías se realizaron entre 1979 y 1983. Diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0,70$. (Fig. 66)

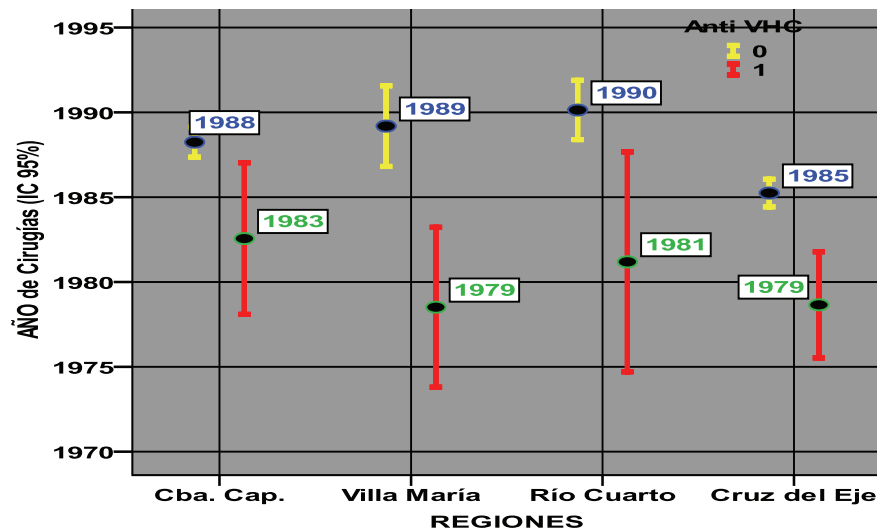


Fig. 66: Correlación entre individuos de las distintas regiones seleccionadas con antecedente según año de cirugía y resultado de Anti VHC

- ♦ **Procedimiento endoscópico:** no se realiza comparación con este factor por ser un número no representativo o pequeño, entre las regiones valoradas.
- ♦ **Tratamiento odontológico:** Diferencia no significativa entre las regiones evaluadas, $p=0.12$.
- ♦ **Inyectables:** Diferencia no significativa entre las poblaciones evaluadas, $p=0.40$.
- ♦ **Vacunas:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,79$; Cba. Cap.-Río Cuarto: $p=0,68$; Cba. Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,09$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,62$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,12$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,007$. Existe significación estadística entre Río Cuarto y Cruz del Eje, $p=0.007$.
- ♦ **Mujeres según antecedentes ginecológicos**
 - **Según Partos:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,82$; Cba. Cap.-Río Cuarto: $p=0,72$; Cba. Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,09$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,56$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,058$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,79$. Se observa significación entre Villa María y Cruz del Eje, $p=0,058$.
 - **Según Cesáreas:** no hay diferencias significativas entre las poblaciones evaluadas, $p=0,09$.

- **Según Abortos espontáneos:** diferencia no significativa en las mujeres de las regiones evaluadas, $p=0,25$.
- **Según Abortos provocados:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,58$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,55$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,01$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,98$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,11$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,66$. Existe diferencia estadística entre Cba. Cap. y Cruz del Eje, $p=0.01$.

3.2.3 Factores domésticos y/o cosmetológicos

♦ **Al compartir cepillo de dientes:** diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0,18$.

♦ **Al compartir máquinas de afeitar:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,60$; Cba. Cap.-Río Cuarto: $p=0,37$; Cba. Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,06$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,11$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,42$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,01$. Cruz del Eje es significativamente diferente al resto de las zonas.

♦ **El compartir peine:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,01$; Cba. Cap.-Río Cuarto: $p=0,09$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,35$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,87$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,0001$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,01$.

El análisis estadístico muestra significación entre Cba.Cap. y Villa María, entre Cruz del Eje con Villa María y Río Cuarto.

♦ **Tratamiento de Pedicuría:** diferencia estadística no significativa entre las poblaciones, $p=0,06$. Sin embargo Villa María y Cruz del Eje se asemejan entre sí.

(Ver Anexo 8: Tabla 11)

♦ **Tatuajes:** diferencia no significativa entre los individuos de las poblaciones valoradas, $p=0,51$.

♦ **Aros/ piercings:** diferencia no significativa entre los sujetos de las regiones evaluadas, $p=1,00$.

♦ **Acupuntura:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,55$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,058$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,01$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,01$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. Se observa que Cruz del Eje se diferencia significativamente del resto de las regiones.

3.2.5 Factores ambientales: incluye contactos familiares, tóxicos y relaciones sexuales

◆ Contactos familiares

- **Algún miembro de la familia que padezca o haya padecido hepatitis:** se infiere que Cba. Cap. y Río Cuarto difieren de Villa María y Cruz del Eje, observándose al comparar las regiones, los siguientes datos estadísticos: Cba.Cap.-Villa María: $p=0,01$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,71$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p=0,35$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,30$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,78$. (Ver Anexo 8:Tabla 12)

- **Grado de parentesco con los contactos que padecen hepatitis:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,27$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=no\ comparable$; Cba. Cap. -Cruz del Eje: $p=no\ comparable$; Villa María-Río Cuarto: $p=no\ comparable$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,02$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=no\ comparable$. Nuevamente se observa que Villa María con Cruz del Eje presentan estadística significativa, $p=0,02$

- **Convivientes enfermos de Hepatitis virales:** diferencia no significativa entre las localidades seleccionadas, $p=0,32$.

- **Convivientes según tipo de Hepatitis Viral:** No son comparables las regiones evaluadas. (Ver Anexo 8: Tabla 13)

- **Convivencia con enfermos con SIDA:** Cba. Cap.-Villa María: $p=0,78$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,47$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,19$; Villa María- Río Cuarto: $p=0,62$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,12$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,007$. Hay diferencia estadísticamente significativa entre Río Cuarto y Cruz del Eje.

- ◆ **Hábitos tóxicos:** diferencias no significativas entre las poblaciones evaluadas.

- **Consumo de drogas ilegales:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,08$; Cba.Cap.- Río Cuarto: $p=0,74$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p=0,23$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,36$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,002$.

Se advierte en el análisis estadístico que Cba.Cap. y Cruz del Eje y Río Cuarto con Cruz del Eje, tienen significación estadística

- **Drogas ilegales inyectables:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,08$; Cba.Cap.- Río Cuarto: $p=1,00$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,10$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,93$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,002$; se advierte que hay diferencia significativa entre Cba.Cap. y Cruz del Eje y entre Río Cuarto con Cruz del Eje.

- **Consumo de alcohol:** diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0,33$.

- a) **Frecuencia al beber alcohol:** Diferencia no significativa entre las poblaciones, $p=0,19$.

- b) **Tipo de bebida alcohólica:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,27$; Cba.Cap.- Río Cuarto: $p=no\ comparable$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= no\ comparable$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,62$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,09$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=no\ comparable$.

- c) **Cantidad de alcohol que consume:** Cba.Cap.-Villa María: $p=1,00$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,03$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,77$; Villa María- Río Cuarto: $p= 0,13$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,91$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,004$. Los individuos de la ciudad de Río Cuarto tienen diferencia estadísticamente significativa al compararlos con los de Cba.Cap. y Cruz del Eje.

- ♦ **Relaciones sexuales:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,89$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,89$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,62$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,0001$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. Los sujetos de Cruz del Eje presentan diferencia significativa con respecto a las otras regiones consideradas.

- **Sexo con trabajadoras sexuales:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,68$; Cba. Cap.- Río Cuarto: $p=0,0001$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,37$; Villa María-Río Cuarto: $p= 0,0001$; Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,08$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. La población de Río Cuarto presenta diferencia estadísticamente significativa con el resto de las regiones.

- **Número parejas en el año:** existen diferencias significativas entre: Cba. Cap.-Villa María; Cba.Cap.-Río Cuarto; Cba.Cap.-Cruz del Eje; Villa María- Río Cuarto; Villa María-Cruz del Eje; Río Cuarto-Cruz del Eje. Todas las regiones son diferentes entre sí.

3.2.6 Enfermedades concomitantes

- ◆ **Pacientes con enfermedades concomitantes:** diferencia no significativa entre las poblaciones valoradas, $p=0,18$. (Ver Anexo 8: Tabla 14)

3.2.7 Resultados de laboratorio y técnicas de biología molecular en las regiones seleccionadas: se comparan las regiones seleccionadas y el comportamiento que tienen estos resultados en relación a la infección del VHC

► **Aminotransferasas (AST/ALT):** estas enzimas suelen tener una curva de resultados que es propia al virus C, observándose:

a) **AST:** diferencia no significativa entre las poblaciones evaluadas, $p=0,8$. (Ver Anexo 8: Tabla 15)

b) **ALT:** diferencia no significativa entre las regiones enroladas, $p=0,07$. (Ver Anexo 8: Tabla 16)

► **Con Anti VHC (ELISA 1ª determinación):** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,0001$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,81$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,81$; Villa María-Río Cuarto: $p=0,0001$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,0001$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,3$. Villa María presenta diferencia estadísticamente significativa al compararla con las otras localidades.

► **Con Anti VHC (ELISA 2ª determinación):** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,03$; Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,87$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,0001$; Villa María- Río Cuarto: $p=0,09$; Villa María-Cruz del Eje: $p=0,08$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. Cba.Cap. y Río Cuarto tienen un comportamiento diferente a las regiones de Villa María y Cruz del Eje. (Ver Anexo 8: Tabla 17)

► **Con determinación de RT PCR DE VHC (cualitativa):** en la evaluación estadística se observa que Cba.Cap.-Villa María: $p=0,053$, Cba.Cap.-Río Cuarto: $p=0,17$, Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p= 0,0001$, Villa María-Río Cuarto: $p= 0,01$, Villa María-Cruz del Eje: $p= 0,13$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. Cba. Cap. y Río Cuarto difieren de Villa María y Cruz del Eje. (Fig. 67) (Ver Anexo 8: Tabla 18)

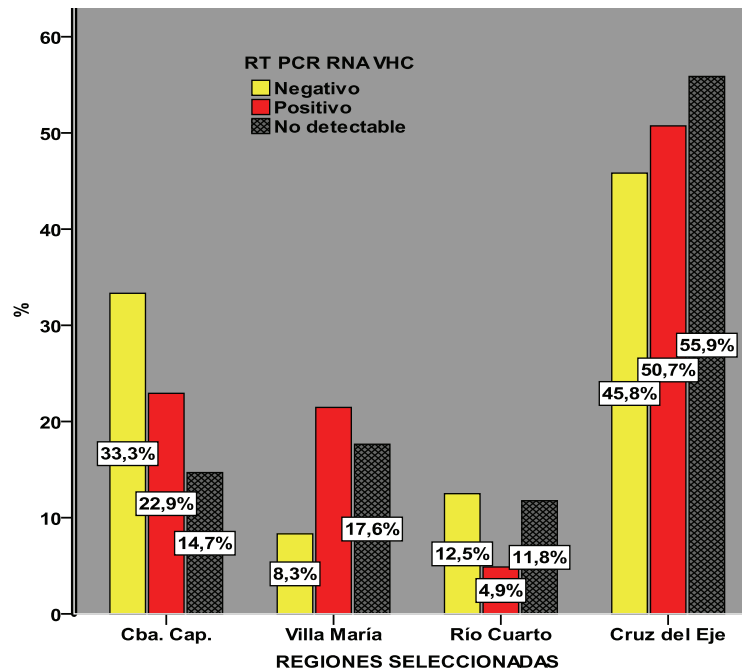


Fig.67: Resultado de la determinación de **RT PCR RNA VHC** (cualitativa) en los sujetos de las distintas poblaciones seleccionadas

► **Con Genotipificación de VHC:** Cba.Cap.-Villa María: $p=0,0001$; Cba. Cap.-Río Cuarto: $p=0,35$; Cba.Cap.-Cruz del Eje: $p=0,0001$; Villa María-Río Cuarto: $p=0,003$; Villa María-Cruz del Eje: $p=no\ comparable$; Río Cuarto-Cruz del Eje: $p=0,0001$. Se demuestra que Cba.Cap. y Río Cuarto tienen similitud, en donde prevalece el tipo 2, le sigue el 1 y baja prevalencia del 3; mientras que Villa María y Cruz del Eje tienen alta prevalencia para el tipo 2, menor para el 1 y no se encontró el tipo 3. (Ver Anexo 8: Tabla 19)

3.3 Análisis descriptivo de los genotipos prevalentes en cada una de las variables consideradas

En la circulación de los diferentes genotipos en la provincia de Córdoba se encuentra:

3.3.1 Según regiones: el tipo **1** tiene mayor prevalencia en Cba. Cap. y le sigue Río Cuarto; tipo **2** en Cruz del Eje y Villa María y el tipo **3** en Cba. Cap. y Río Cuarto, pero con baja prevalencia. No se encontró el genotipo **4** en ningunas de las regiones. (Fig. 68)

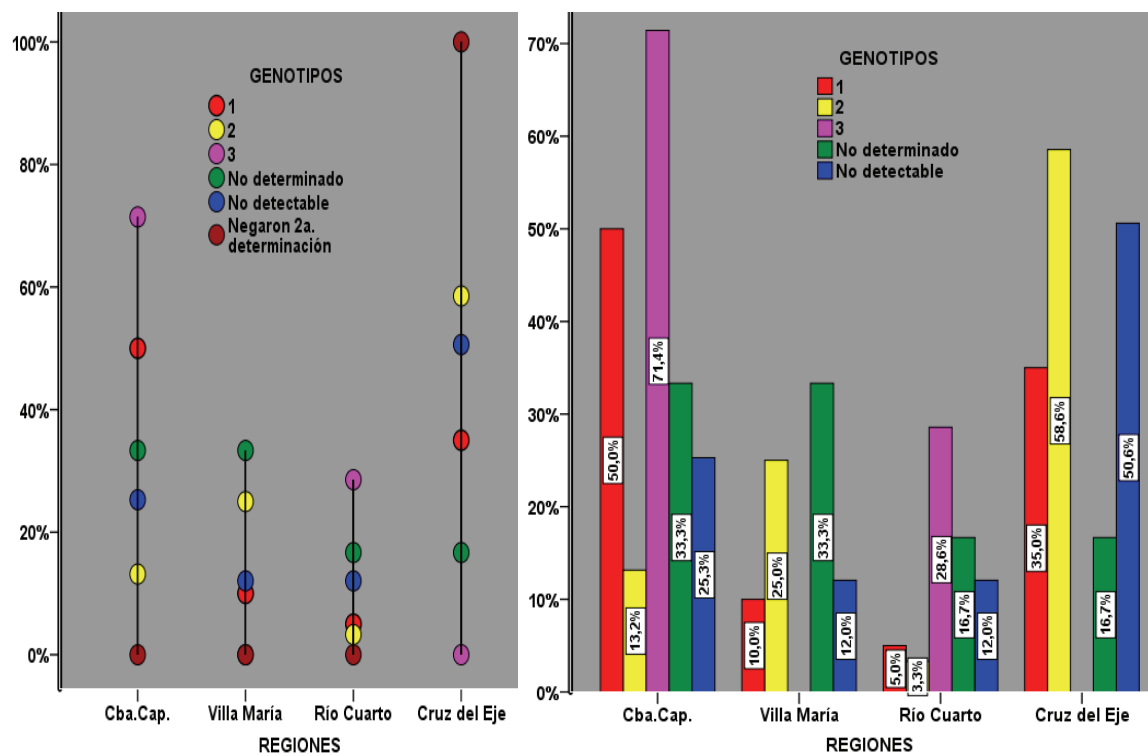


Fig.68: Circulación de **GENOTIPOS** según las regiones evaluadas

3.3.2 Según edad: tipo **2** predomina en individuos mayores de 45 años y tipo **1** en menores de 40 años. (Fig. 69)

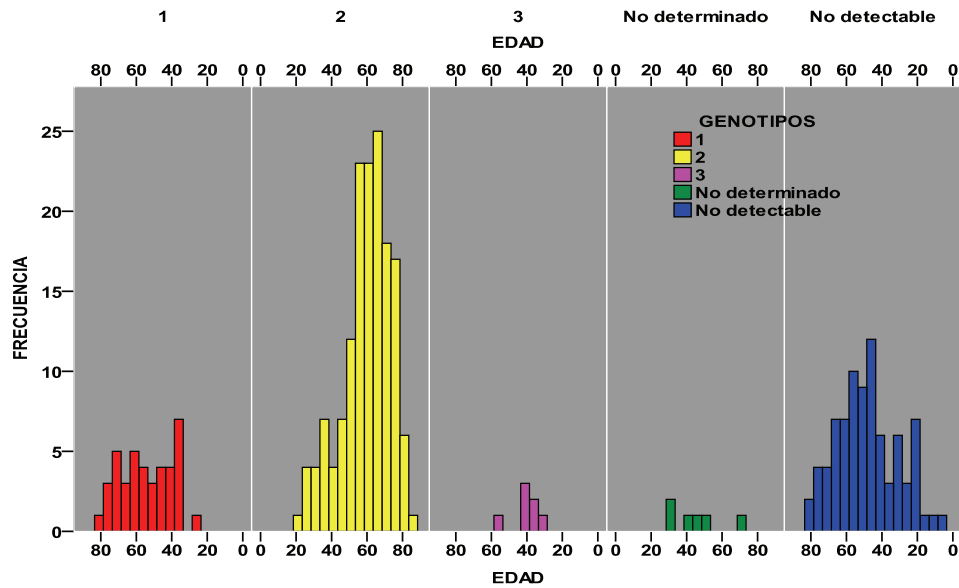


Fig. 69: Frecuencia de **GENOTIPOS** según edad en los sujetos de las distintas zonas seleccionadas

3.3.2 Según sexo: en el femenino predomina el tipo 2 y en el masculino el 3. (Fig.70)

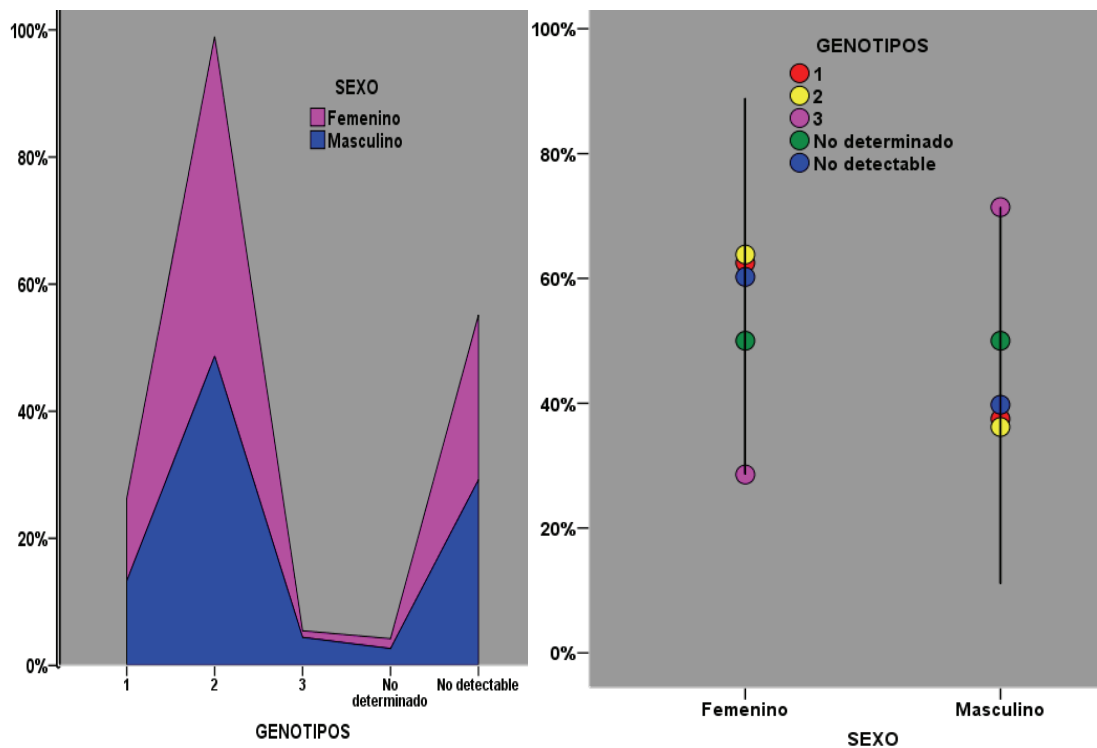


Fig. 70: **GENOTIPOS** y distribución según sexo en la población en estudio

A partir de aquí se estiman aquellos factores de riesgo con significación estadística considerados en el desarrollo de esta investigación y la correlación con los **GENOTIPOS**, observándose:

3.3.4 En transfusiones de sangre: predomina tipo 1. (Fig. 71)

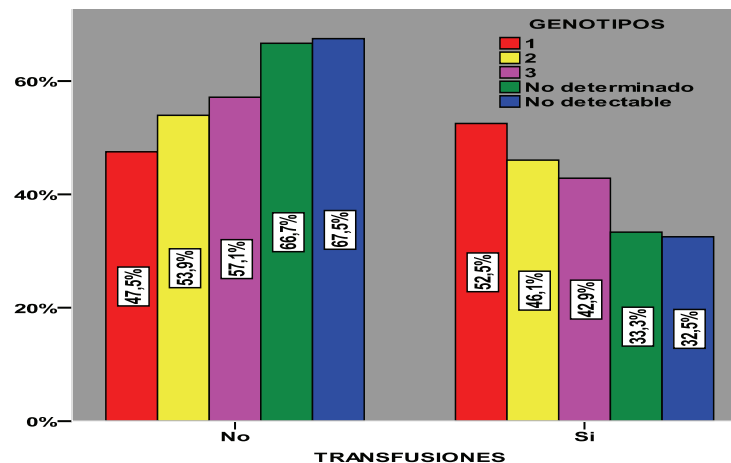


Fig. 71: GENOTIPOS y correlación con los sujetos con antecedente de transfusiones

3.3.5 Cirugías: tipo 2 predomina en los que no tuvieron cirugías y 3 en los que sí tienen este antecedente. (Fig. 72)

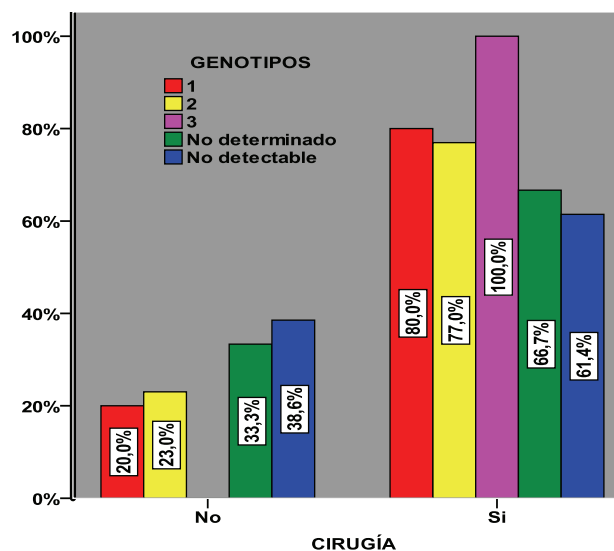


Fig. 72: Frecuencia de GENOTIPOS en personas con antecedente de cirugía

3.3.6 Inyectables: predomina el tipo 3, sin embargo se observa también alta prevalencia de esta práctica para tipo 1 y 2. (Fig. 73)

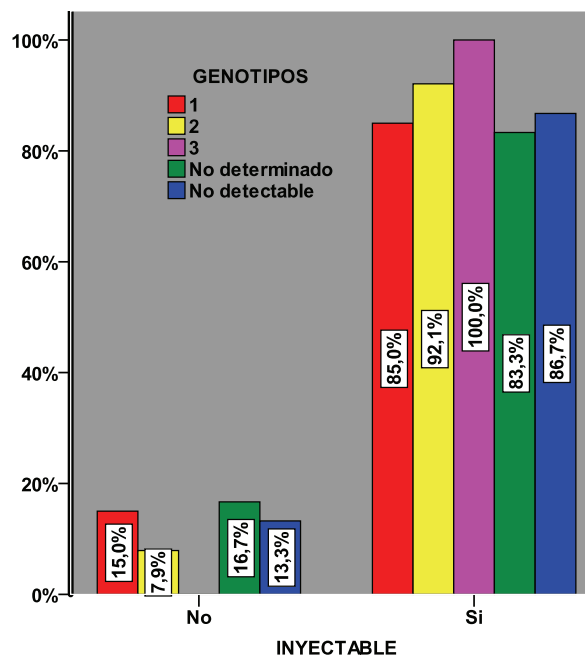


Fig. 73: Prevalencia de **GENOTIPOS** en individuos con antecedente de inyectables

3.3.7 Con vacunas: predomina el tipo 3, el mismo porcentaje se encuentra en aquellos individuos en donde el genotipo no pudo determinarse. (Fig. 74)

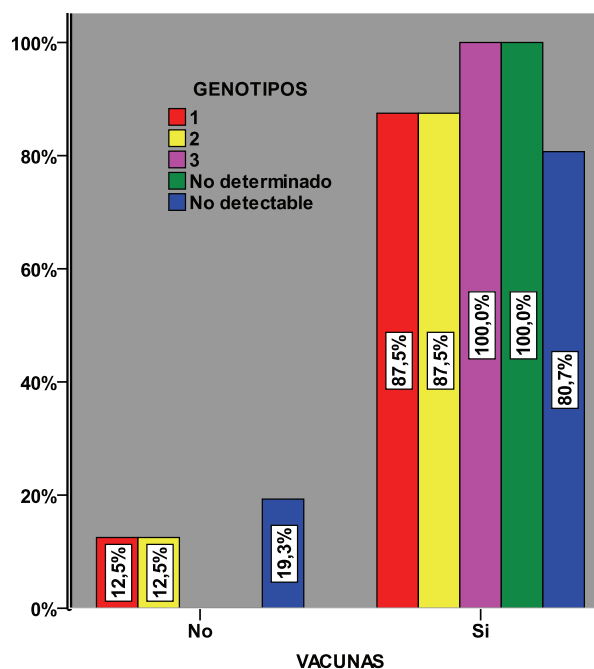


Fig. 74: Prevalencia de **GENOTIPOS** en individuos con antecedente de vacunas

3.3.8 En mujeres, relacionado con partos y aborto provocados: se observa que prevalece el 1 y en aborto provocado el 2. (Fig. 75)

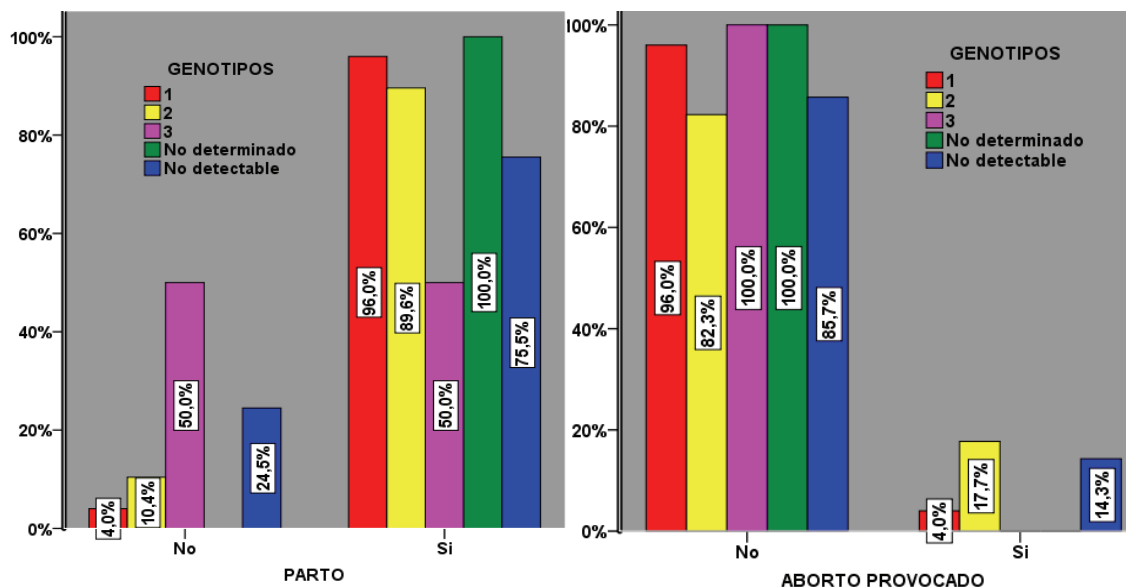


Fig. 75: Prevalencia de **GENOTIPOS** en mujeres con antecedentes de parto y aborto provocado

3.3.9 Con máquina de afeitar y compartir peine: en estos factores de riesgo prevalece el **1** para máquina de afeitar y **3** al compartir peine. (Fig. 76)

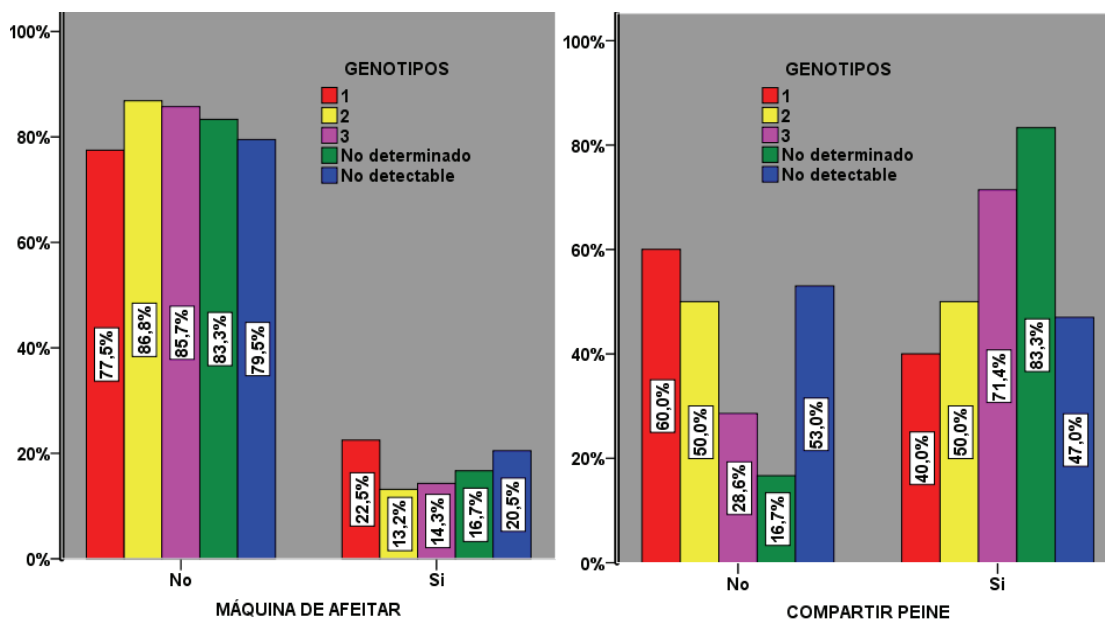


Fig. 76: Frecuencia de **GENOTIPOS** en sujetos con antecedentes de compartir máquina de afeitar y peine

3.3.9 Según tratamiento de Pedicuría: predomina tipo **2**. (Fig. 77)

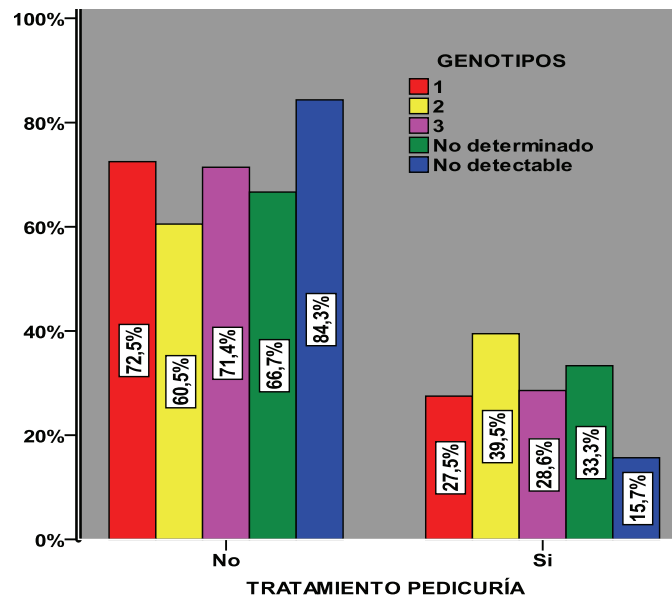


Fig. 77: Frecuencia de **GENOTIPOS** y correlación en individuos con antecedente de pedicura

3.3.11 Según tratamiento de Acupuntura: predomina el tipo 3. (Fig. 78)

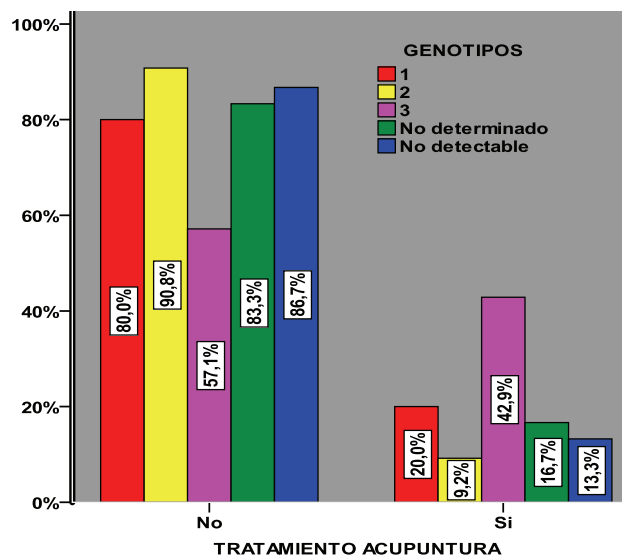
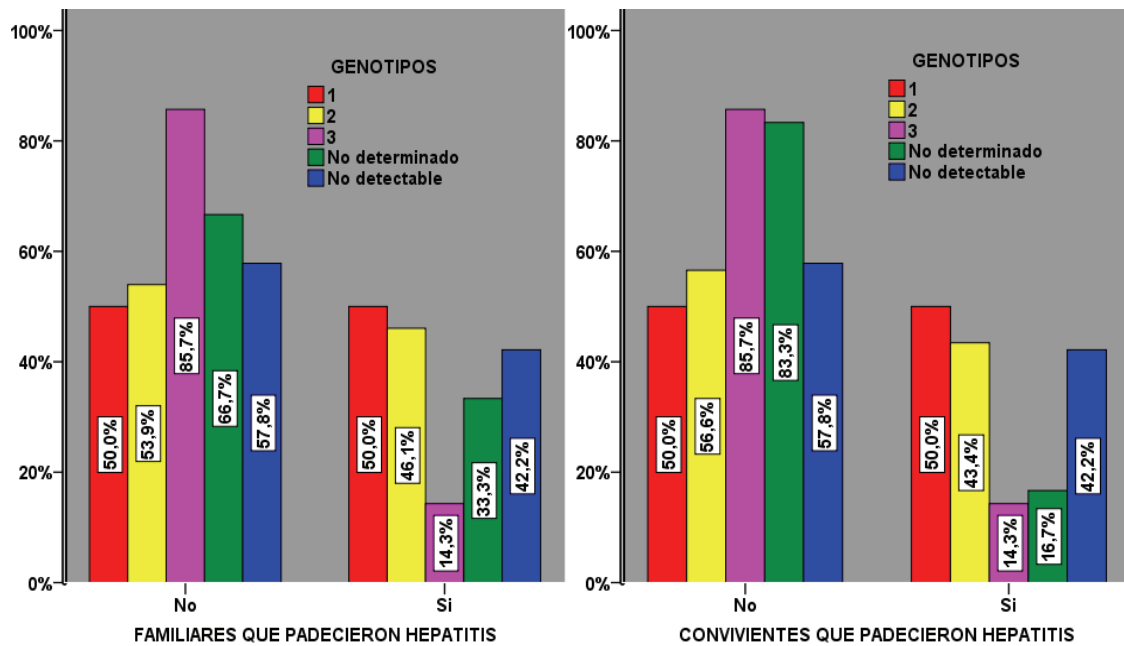
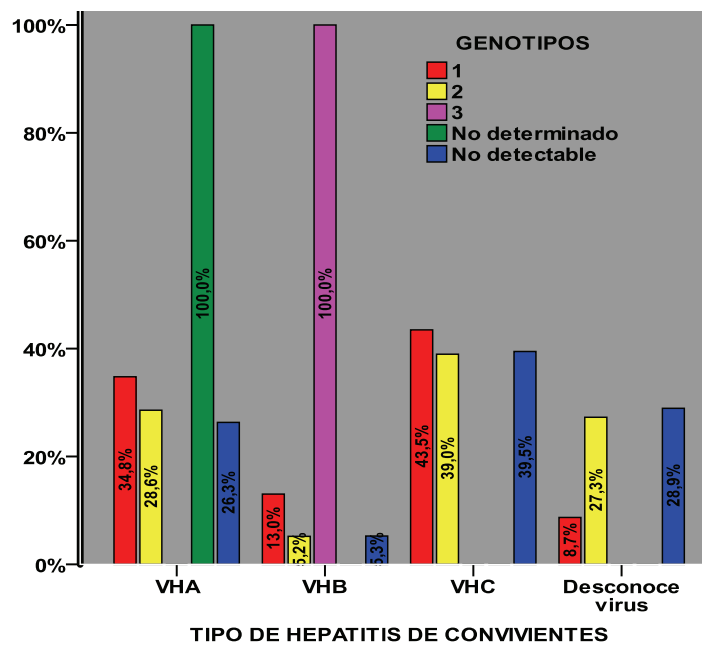


Fig.78: Frecuencia de **GENOTIPOS** y correlación en individuos con antecedente de tratamiento de acupuntura

3.3.12 En contacto con familiares que padecieron hepatitis, convivientes y tipo de hepatitis virales que estos sufrieron: se observa un predominio del **1** en aquellos individuos que hubieren tenido contacto con familiares o convivientes con antecedente de hepatitis, sucediendo lo mismo para los que se relacionaron con parientes portadores **VHC**. (Fig. 79: a, b)



a)



b)

Fig. 79: Frecuencia de **GENOTIPOS** en individuos con antecedente de: **a)** Familiares y convivientes con hepatitis y **b)** Contacto familiar según tipo de hepatitis viral

3.3.13 Drogadicción intravenosa (UDIV): leve tendencia del tipo 3 en los consumidores de drogas ilegales. (Fig. 80)

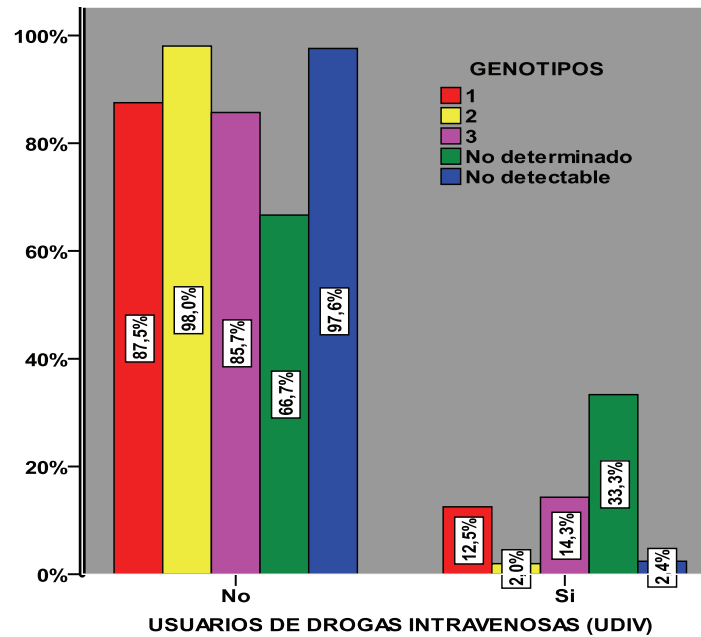
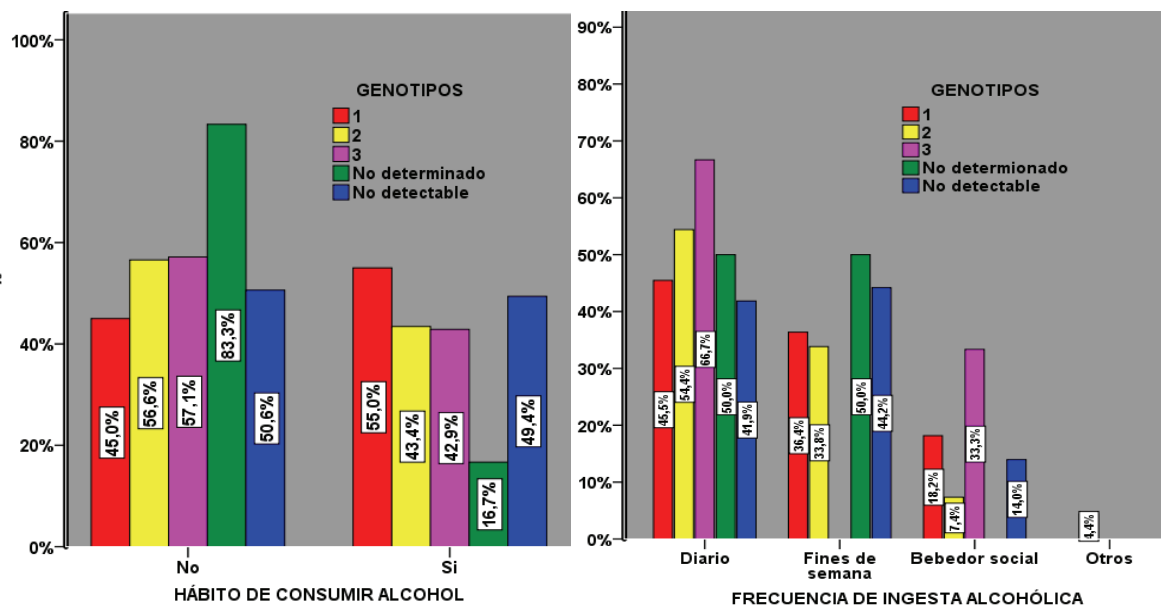
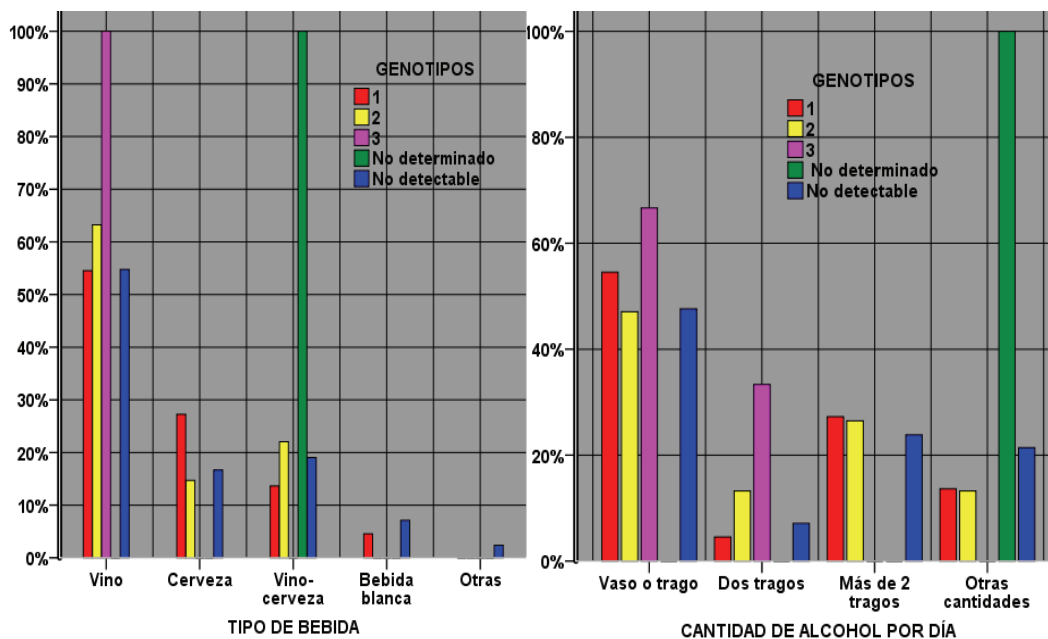


Fig. 80: GENOTIPOS que predomina en individuos con antecedente de ser usuarios de drogas intravenosas (UDIV)

3.3.14 Con consumo de alcohol, frecuencia alcohólica, tipo de bebida y cantidad que se consume: no se puede establecer el genotipo predominante en cada uno de estas consideraciones. (Fig. 81)



a)



b)

Fig. 81: Frecuencia de **GENOTIPOS** en relación con: a) Hábito de consumir alcohol y frecuencia de la ingesta b) Tipo de bebida y cantidad de consumo diario

3.3.15 Contacto sexual con trabajadoras sexuales: tendencia de predominio en el tipo 3. (Fig.82)

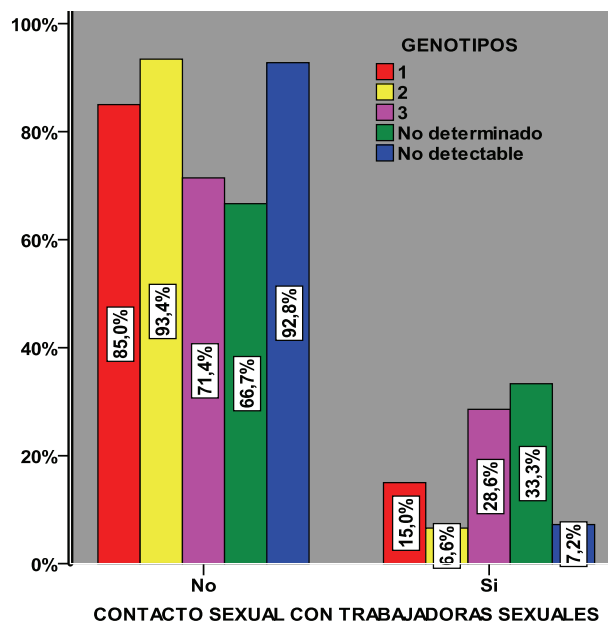
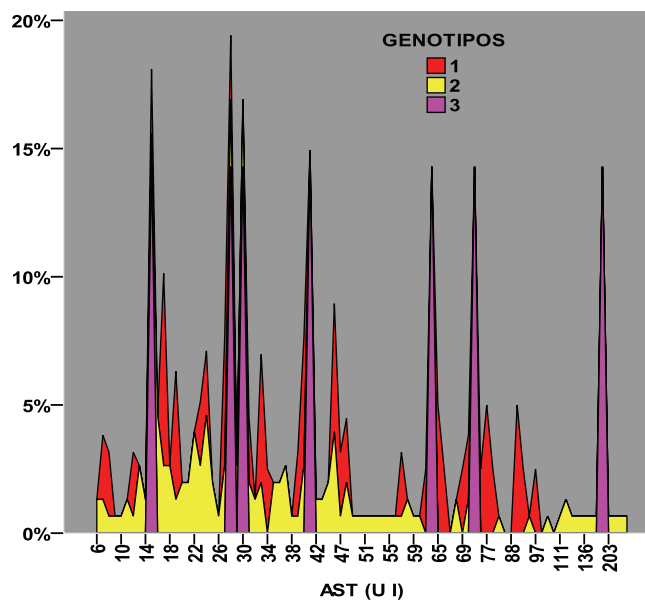
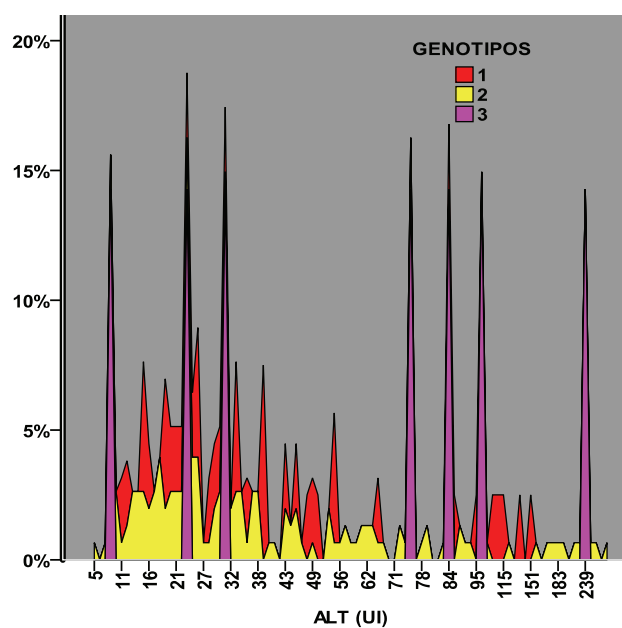


Fig.82: Predominio de **GENOTIPOS** en hombres que mantuvieron sexo con trabajadoras sexuales

3.3.16 Comportamiento en el laboratorio de AST/ALT: se elevan más frecuentemente ambas transaminasas en el tipo 3. (Fig. 83 a, b)



a) AST



b) ALT

Fig. 83: Frecuencia de **GENOTIPOS** en relación al comportamiento de las transaminasas: a) AST b) ALT

Comparación de la circulación de los Genotipos VHC en la Provincia de Córdoba: a modo de síntesis, en la figura siguiente se observa el genotipo predominante en población total y en las regiones evaluadas según criterio de selección. (**Fig.84 a, b**)

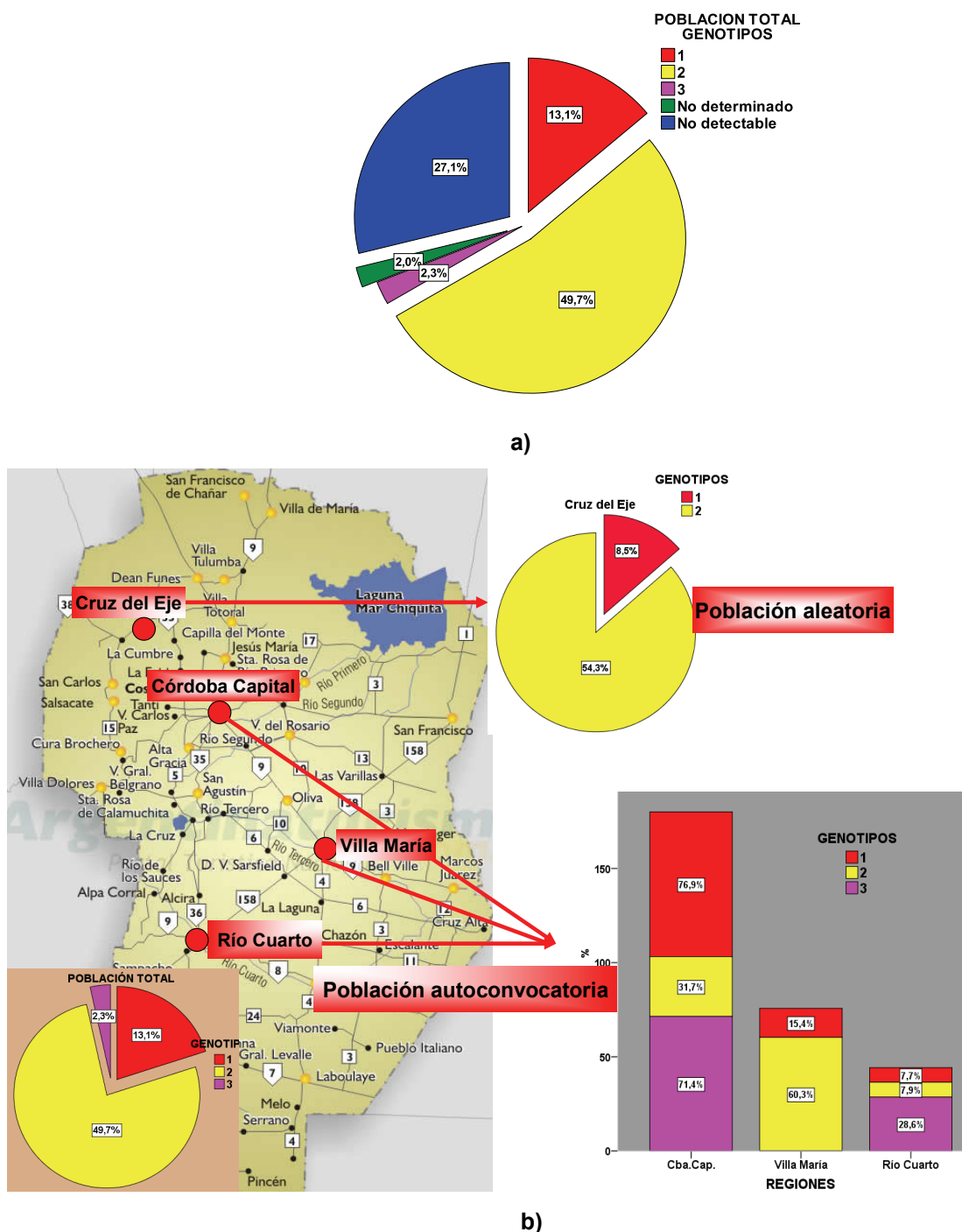


Fig. 84: Circulación de **GENOTIPOS VHC** en: **a)** población general y **b)** según las regiones seleccionadas: autoconvocatoria y serie aleatoria

Capítulo 4
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
PERSPECTIVAS FUTURAS y
RECOMENDACIONES

4.1 DISCUSIÓN

Se han tomado, para el desarrollo de este apartado, una serie de publicaciones relacionadas a la historia de **VHC**, desde que el virus fuera descubierto en 1989.

Con el contenido de esas publicaciones a nivel mundial, la autora de este trabajo, intenta entablar una discusión en términos similares o no, en referencia a la epidemiología relacionada a la infección de VHC.

Según la historia de las enfermedades infecciosas, éstas se producen en gran parte por los microbios que se aprovechan de las oportunidades que se les ofrece para prosperar y proliferar **(100)**.

Campañas de inyección masiva e insegura se inician entre las dos guerras mundiales, cuando jeringas de vidrio y otros dispositivos médicos comienzan a ser producidos a gran escala.

Las inyecciones están asociadas a tratamientos eficaces, ya que se utilizan para las campañas de vacunación o profilaxis, la administración de antibióticos y tratamientos de la insulina, entre otros **(101)**.

Sin embargo, pocas jeringas eran esterilizadas y la sangre de donantes no era analizada y, junto a productos sanguíneos, fueron excelentes vectores para la transmisión de enfermedades infecciosas en esos períodos.

En este contexto, la epidemia global de VHC ilustra esto muy bien: la rápida propagación y la difusión mundial se deriva de la transmisión a través de transfusiones de sangre y productos sanguíneos, terapias parenterales y otros procedimientos médicos invasivos están cada vez más disponibles desde el siglo 20 **(32)**.

Con el avance del conocimiento de los factores de riesgo para VHC, en los países desarrollados, el uso de transfusiones de sangre ha llegado a un nivel sin precedentes de seguridad con respecto a la transmisión del VHC; el riesgo de infección por una transfusión está por debajo de 1 caso por millón de unidades de sangre en la mayoría de los países. Los casos residuales y grupos de transmisión iatrogénica son debidos principalmente a infracciones a las normas de control de infecciones. Pero esta situación es completamente diferente en los países pobres del mundo, donde varios millones de personas adquieren la infección por el VHC

cada año como resultado de transfusiones de sangre contaminada y la reutilización de productos sanitarios infectados (32).

En una reciente editorial, Alter Harvey, refiere que la infección por VHC es una enfermedad de dos mundos (102).

Hacer referencia a la epidemiología del VHC en población general es realmente controversial.

La mayoría de las publicaciones se realizan con diseños de poblaciones estrictamente seleccionadas, generalmente de corte transversal. A casi todos los datos de prevalencia se los relacionan con aportes de bancos de sangre y se sabe que no son representativos para poder traspolarlos a una comunidad o región ya que no hacen una total descripción de la verdadera magnitud del problema.

Sin embargo se deberían intentar realizar más estudios regionales en el mundo, para establecer las causas o factores determinantes de las vías de infección de esta epidemia o endemia en algunas regiones. Esto permitiría encontrar mecanismos de prevención y control de la infección, logrando actuar precozmente e intentando evitar que los individuos infectados con VHC desarrollen a futuro cirrosis y/o Hepatocarcinoma.

A su vez se lograría un fuerte impacto al disminuir el costo que le significa a la salud mundial provocado por dicha infección.

El presente estudio, basado en población general de la provincia de Córdoba, Argentina, permite establecer cuáles son los factores de riesgos más relevantes para la infección por virus C, comparado con otros diseños poblacionales mundiales; se los confronta según:

Edad: en casi todos los estudios de las distintas regiones realizados en el mundo y en Argentina existe una alta prevalencia en individuos infectados mayores de 60 años (25, 26, 55,57, 95, 103, 104, 105, 106, 107).

En Italia, en dos estudios de población general, se observó que al norte de las ciudades italianas la prevalencia de Anti VHC fue de 0,6% en el grupo de edad de 12 a 25 años y 8,5% en los de 65 años y en el otro estudio de una ciudad del centro de Italia la tasa de Anti VHC fue del 18,2% entre 60 a 70 años (108, 109, 110).

En este análisis la edad media de los individuos reactivos es de **55,7 años**, observándose que la población de Cruz del Eje es la de mayor edad.

Sexo: en la mayoría de las publicaciones la mayor prevalencia es en el sexo masculino (**52, 53, 60, 111, 112**).

Todos los trabajos son relativizados en forma constante y más aún en las variaciones geográficas ante la alta exposición a riesgos sexuales (**52, 111, 113**).

Sin duda que la ruta de transmisión sexual en comparación con exposición a la vía percutánea como fuente de infección, es menos significativa (**52, 53**).

Sin embargo las relaciones sexuales con una pareja o varias parejas infectadas, se han identificado como factores de riesgo de transmisión de VHC (**111, 114, 115, 116**).

En relaciones monógamas de largo plazo, el riesgo de la transmisión sexual del VHC es extremadamente bajo (**59, 117**).

Datos publicados no son suficientes para demostrar que las prácticas sexuales aumentan la probabilidad de la transmisión sexual del VHC.

Estudios transversales llevados a cabo desde 1990 han encontrado poca evidencia en personas heterosexuales, en relación a parejas monogámicas, de larga relación y con una pareja con hepatitis C crónica y no se encuentra asociación en hombres que tienen sexo con hombres (**118**).

Una posible explicación es que se pueda transmitir, el virus C, a través de contacto sexual, cuando la persona infectada se encuentra en la fase temprana de la infección aguda; siendo alta la concentración del virus en sangre y no hay, todavía en la actualidad, anticuerpos contra complejos con el antígeno.

Una alta proporción de la población adulta en general tendría un historial de múltiples parejas sexuales y que puede haber aumentado la probabilidad de tener relaciones sexuales con una pareja infectada a virus C (**118**).

Una mayor tasa de transmisión sexual del VHC en la fase aguda de la infección en combinación con una alta proporción de personas que tienen relaciones sexuales sin protección con múltiples prostitutas podría explicar la cantidad desproporcionada de la carga de enfermedad relacionada con el VHC (**119**).

Hay informes, desde el año 2000 de varios países europeos, de episodios de hepatitis C aguda entre los hombres que tienen sexo con hombres e infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana **(26)**.

En Argentina existe diversidad de datos estadísticos, como lo demostrado en dos localidades de la provincia de Santa Fe, Rufino y Wheelright, en las cuales existe tendencia de prevalencia de infección a VHC en el sexo femenino y coinciden con lo publicado por Guadagnino y col quien demuestra que en la población del sur de Italia prevalece también el femenino **(26, 91, 95, 120)**.

Mientras que Villamil y col presentó en la localidad de O'Brien, provincia de Buenos Aires, resultados de mayor prevalencia en el sexo masculino **(60)**.

Este último fenómeno es coincidente con esta investigación de la provincia de Córdoba, observándose tendencia a la significación de infección en el sexo masculino, **($p=0,07$)** y estadísticamente significativo en los individuos reactivos que refieren haber tenido sexo no seguro con prostitutas **($p=0,003$)**. No se ha encontrado asociación en los infectados con HIV reactivos, hecho similar con otros trabajos publicados **(61, 114, 117, 121, 122)**.

La transmisión, rara vez, se produce desde la membrana mucosa o la exposición de piel no intacta a la sangre. No hay documentación de que en trabajadores de salud la exposición desde la piel intacta pase a sangre **(123)**.

Los profesionales, con accidente laboral y que sufren lesiones con agujas contaminadas, tienen una incidencia media de seroconversión a Anti VHC de una fuente VHC positiva del 1,8%. Esta transmisión se la asocia con agujas huecas y lesiones profundas **(87)**.

Por otra parte, la prevalencia de la infección por VHC en estos trabajadores, incluidos los cirujanos ortopédicos, no es mayor que la población general, con un promedio del 1% -2%, y es 10 veces menor que la infección por VHB. Los trabajadores sanitarios infectados por VHC raramente han transmitido el virus a los pacientes; el riesgo es muy bajo, con un promedio de 0,5%, incluso para aquellos episodios que comprendían a cirujanos **(123)**.

En esta serie no se puede establecer o dar datos estadísticos ya que no se analiza como variable la actividad o profesión de los individuos enrolados.

Transfusiones: la frecuencia de la hepatitis postransfusional ha disminuido notablemente en estos últimos años, en especial en países desarrollados y en algunos en vía de desarrollo, desde la incorporación del tamizaje Anti VHC en sangre de donantes. Sin embargo en aquellas regiones que no realizan esta determinación, continúan apareciendo nuevos casos por sangre no controlada **(25, 64, 111, 124)**.

Los datos de banco de sangre para Austria es de 0,28% **(124)**, en España es 0,93% **(77)** y en Estados Unidos 0,6% **(125)**.

En México, la prevalencia de anticuerpo Anti VHC se sitúa en 1,47 por cada 100 donaciones **(109)**.

En Argentina se estima que la tasa de infección en donantes voluntarios de sangre varía de **0,5 a 1% (4)**.

Sin duda la transfusión es el factor de riesgo más importante en la transmisión del virus C a nivel mundial y representa en la mayoría de los trabajos el 30 %. Esta infección por sangre transfundida oscila en Francia 1 por cada 112.000 transfusiones y en Austria 1,67 por 100.000 transfusiones **(126, 127)**.

Se calcula que el riesgo de infectarse por el virus C varía entre 1 por cada 123.000 y 1 por 217.000 transfusiones **(13, 127, 128)**.

La probabilidad de adquirir la infección VHC no es independiente del número de transfusiones recibidas, aumentando la posibilidad de infectarse 6.15 veces más cuando se reciben nueve o más transfusiones.

Estos resultados comprueban que la incidencia de infección está relacionada con una historia positiva para transfusiones así como con el número de las mismas **(129)**.

Además se establece que el reducir el número de las transfusiones disminuye el riesgo de la infección **(124, 130, 131, 132)**.

La prevalencia en individuos con antecedentes transfusionales y Anti VHC reactivos, en este estudio, es del **43,9%**, demostrándose significación estadística, **($p=0,0001$)**.

Cirugía: estudios realizados en diferentes países han señalado que algunos métodos diagnósticos y terapéuticos serían responsables del riesgo de

transmisión del virus C: hemodiálisis, cirugía abdominal, ginecológica-obstétrica, cardíaca, oftalmológica y endoscopia digestiva.

Algunos investigadores sugieren que a partir de estudios retrospectivos de casos y controles, existen casos de presunta hepatitis esporádica por riesgo de transmisión nosocomial **(133, 134)**.

Otros estudios retrospectivos demuestran, mediante análisis de regresión logística, que la exposición en el pasado a jeringas de vidrio y agujas reutilizables es un factor de riesgo independiente de infección por VHC **(122, 135)**.

Casi todos los estudios poblacionales determinan a la cirugía como un fuerte factor de riesgo de infección VHC **(18, 25, 121, 136, 137)**.

Mele y col evalúa asociación de hepatitis virales con transmisión parenteral y tipos específicos de procedimientos invasivos, entre 1994 a 1999. En 1023 individuos infectados con VHC y mediante un análisis de regresión logística, encontraron que tenían intervenciones ginecológicas u obstétricas con odds ratio = 12,1 (IC 95% = 5,6-26,3), cirugía abdominal de 7,0 (IC 95% = 3,2-14,9) y cirugía oftalmológica con odds ratio = 5,2 (IC 95% = 1,1- 23,2) **(135)**.

Riestra y col estudia 1.170 individuos en el norte de España (Asturias) para determinar: prevalencia de la infección por VHC. Los factores de riesgo identificados fueron intervenciones quirúrgicas y transfusiones de sangre, en individuos mayores de 60 años **(78)**.

El riesgo de infección por VHC en pacientes sometidos a cirugía abdominal, obstétrico-ginecológica y oftalmológica, ha sido demostrado en un análisis de regresión logística múltiple en una serie de 1023 pacientes con hepatitis aguda C que fueron comparados con 7158 pacientes con hepatitis A **(138)**, aunque en este estudio no pudo establecerse cuál fue el modo de infección. Estudios previos de casos y controles ya habían sugerido una relación entre positividad de Anti VHC y antecedente de cirugía mayor y menor **(3, 139)**

Medhat y col, en una localidad del norte de Egipto, con una elevada prevalencia de infección por VHC (8,7%), identifica varios factores de riesgo, describiendo circuncisiones realizadas por personal no sanitario **(140)**.

En el quirófano se pueden explicar algunas infecciones de virus C, por no respetar o aplicar las normas de bioseguridad. Otra forma de transmisión de la enfermedad sería por contaminación de los fármacos recibidos durante el procedimiento quirúrgico, particularmente los anestésicos.

Una encuesta efectuada en Estados Unidos en 139 médicos anesthesiólogos mostró que la reutilización de mismas jeringuillas para dos o más pacientes, de manera esporádica o sistemática, es una práctica corriente (72%) antes del descubrimiento del VHC (141).

En la presente investigación, la cirugía fue un factor predictor de infección con significación estadística, siendo el mayor número de ellas realizadas entre los años 1984 y 1987 y los tipos de intervenciones más frecuente son : Apendicectomía, Colectomía e Histerectomía.

Tratamiento odontológico: este procedimiento en pacientes con VHC, sin otros factores de riesgo conocidos implica que podría ser una fuente de probable transmisión (142).

El virus puede ser aislado de la saliva de personas infectadas y se admite hasta la fecha que la misma no es un vehículo capaz de transmitir la infección y tiene capacidad infectante muy baja (143).

Sin embargo la contaminación de la saliva con sangre puede ocurrir en intervenciones de cirugía oral (35).

Dreyer y col en Sudáfrica y Komori y col en Japón evalúan pacientes sometidos a cirugía oral, encontrando seropositividad de Anti VHC 1,1% y 3,2% respectivamente (131, 144).

En esta investigación existe tendencia a la significación en individuos reactivos y práctica odontológica.

Inyectables y Vacunas: jeringas con materiales contaminados utilizados en los procedimientos relacionados con la salud, parecen desempeñar un papel preponderante en la transmisión VHC.

Inaparentes exposiciones percutáneas han causado contaminación cruzada de agujas y jeringas reutilizadas, usos múltiples de medicamentos en frascos, bolsas de infusión e inyectables.

El uso de jeringas con fallas en las técnicas de asepsia, en el pasado, parece constituir un factor de riesgo frecuente. Estos equipos contaminados parecen ser el principal factor de riesgo en regiones muy pobladas **(87, 120)**.

Un estudio de caso control en el norte de Italia, demostró en esa comunidad, que el uso de jeringas de vidrio, por recibir tratamiento médico, hacia fines de 1970, estaba fuertemente asociado con la infección por VHC **(133)**.

Egipto es el país con seroprevalencia más alta reportada en el mundo; la transmisión se ha atribuido a jeringas de vidrio contaminadas y utilizadas en campañas nacionales de tratamiento de la esquistosomiasis, desde 1960 hasta 1987 **(120)**.

En el mundo desarrollado, el uso de material descartable es una contribución relativa para disminuir la incidencia, ya que numerosos brotes recientes de contagio se han notificado y son derivados de fallas en las técnicas de asepsia y prácticas de control de infecciones. Probablemente este factor disminuirá, pero el consumo de droga y el compartir jeringas es el mecanismo que puede hacer persistir en el tiempo la incidencia de infección **(145, 146, 147)**.

Las vacunas inyectables se relacionan con un mecanismo parecido al uso de jeringas de vidrio.

En dos estudios, uno irlandés y otro alemán, se investigaron dos grandes grupos de mujeres que habían sido contaminadas al administrarles inmunoglobulina. En el primero de ellos se le practicó biopsias, 17 años después del inicio de la infección, en 363 sujetos, demostrando la presencia de cirrosis sólo en el 2 %. En el estudio alemán, 20 años después de la infección, no se detectó la presencia de cirrosis **(137, 148)**.

En este trabajo, 90% de individuos reactivos presentan antecedentes de inyectables, en especial en la región de Cruz del Eje, lo que permite inferir que esta práctica, con pobre esterilización de las jeringas o agujas, es uno de los factores más predictivos de origen de la infección, presentando, en este grupo evaluado, significación estadística, **($p=0,0001$)**. A su vez se demuestra que el uso de vacunas inyectables también es factor de riesgo para la infección, con valor significativo, **($p=0,01$)**.

Esta investigación es similar a la realizada por Villamil y col en O'Brien, provincia de Buenos Aires (60).

Hábitos tóxicos (drogadicción y alcoholismo)

Drogadicción: los usuarios de drogas intravenosas (UDIV) por compartir jeringuillas, tienen una alta prevalencia de infección de VHC. Alcanza en algunos países porcentajes por encima del 60% (25, 132 147, 149, 150, 151).

En España es aproximadamente de un 40 a 89,6% (19,92), en Sydney un 66% (2, 159) y del 12 a 70% en Tailandia (153).

En Latinoamérica, oscila entre 0 y 60% (154, 155).

En esta investigación, por ser una población de mayor edad enrolada, coincide con lo evaluado con la publicación de Monsalve Castillo y col (124), observándose una prevalencia del 4,6% en UDIV.

Alcoholismo: el alcoholismo crónico es la segunda causa de enfermedad hepática en el mundo occidental y le sigue a la infección por VHC.

Con frecuencia los individuos con VHC consumen alcohol y el efecto combinado es perjudicial, modificando la historia natural de la infección, pudiendo acelerar el daño hepático.

Muchos individuos infectados por el VHC beben por encima de los niveles aceptables. Los datos sugieren que el consumo por encima de 40 g / día empeora el grado de daño hepático en personas infectadas por el VHC (156).

El hábito de beber entre las personas infectadas con VHC en los países en desarrollo no ha sido bien estudiado; sin embargo las observaciones de consumo de alcohol en todo el mundo sugieren que las tasas de patrones perjudiciales han aumentado en estas áreas (157, 158, 159, 160).

Las razones por las que, tanto para el alcoholismo crónico o éste asociado a la infección por virus C, la edad puede ser un factor determinante en la progresión de la enfermedad, sin embargo este epifenómeno es incierto. Podría estar relacionado al envejecimiento del sistema inmune o a la disminución de la capacidad del hígado para regenerarse de ambas injurias (128).

Se sabe que el alcohol, vía acetaldehído y peroxidación lipídica, produce daños estructurales de las membranas celulares activando las células de Ito,

favoreciendo su proliferación y transformación fenotípica a miofibroblastos responsables de la producción de colágeno en exceso **(161)**.

Si bien los factores que conducen la enfermedad del hígado son complejos, parece que el hilo conductor a lo largo de muchas investigaciones es que el alcoholismo altera el estrés oxidativo y provocaría sinergia con la replicación del virus C y a su vez se demuestra que el efecto del virus en el hepatocito predispone a la acumulación de lípidos e inflamación, acompañando la esteatosis **(9, 101)**.

Sin embargo, los mecanismos moleculares y las complejas interacciones entre VHC y alcohol están todavía sin definición concreta **(27, 65, 131, 162, 163)**.

Los hallazgos de Gao, en Bethesda, demuestran que el alcohol potenciaría diversas señales activadas por proteínas virales como la proteína del VHB y la proteína del núcleo del VHC. Probablemente estas proteínas sensibilizan, en el hepatocito, al factor de necrosis tumoral alfa induciendo apoptosis, vía del mecanismo dependiente de la caspasa 3 **(164)**.

Un mecanismo similar ha sido propuesto por Barve y col, quien demuestra que la exposición del linfocito CD4 al etanol favorece la estimulación del factor de necrosis tumoral alfa **(165)**.

Mecanismos tales como incremento de la replicación viral, aumento de quasispecies, supresión de inmunorespuesta, esteatosis, sobrecarga de hierro e inhibición de la regeneración hepática podrían estar involucrados en la evolución desfavorable de la Hepatitis C en alcohólicos **(149, 166)**.

Seef y col publica el primer informe del rol del alcohol en el desarrollo al Hepatocarcinoma en pacientes portadores de VHC y documentan que dos tercios de estos pacientes mueren a causa de enfermedad hepática terminal **(127)**.

Poynard y col amplía este estudio, mostrando que el consumo de 50 g/d o más de alcohol aumenta la velocidad a la fibrosis en individuos infectados con **VHC (158)**.

Westin y col demuestra a través de un estudio de análisis de regresión logística, en 38 pacientes, que el consumo moderado de alcohol parece incrementar la progresión de la fibrosis en pacientes infectados por el **VHC**. Desde ese punto de vista, la abstinencia total debe ser recomendada. Si esto no se logra, el uso

ocasional de alcohol es probablemente menos dañino que el consumo diario con ingesta alcohólica moderada **(167)**.

Serfaty y col encuentra en pacientes con infección VHC crónica que los no cirróticos consumían menos alcohol, <30 gr. /d, que los cirróticos **(50, 88)**.

Estos hallazgos son apoyados por los estudios de Wiley y col. quien refiere que la cirrosis es significativamente más común en los pacientes con hepatitis C crónica consumidores de alcohol >de 60 gr. /d en hombres y más de 40 gr. /d en mujeres por un mínimo de 5 años en relación a los no consumidores, 56% vs.22% respectivamente. La mayoría de los consumidores son hombres y en una alta proporción drogadictos. Además la enfermedad evoluciona más rápido en los consumidores de alcohol ya que el 58% de los individuos ya tienen cirrosis en la segunda década comparado con el 10% de los no consumidores **(168)**.

Por otra parte Harris y col, en un estudio de 924 individuos con VHC adquirido post transfusión, observa que el riesgo de morir por enfermedad hepática, es más probable, al consumir alcohol en exceso aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa **(169)**.

El impacto del alcohol sobre la replicación viral del VHC sigue siendo polémico; algunos estudios informan que la replicación se incrementa en presencia de alcohol y otros estudios declaran que no hay ningún efecto **(170, 171)**.

En la presente investigación se observa que el hábito de beber alcohol en los individuos reactivos se presenta con mayor prevalencia en el sexo masculino, frecuencia diaria de ingesta alcohólica, ($p= 0,001$), el vino es el tipo de bebida, ($p=0,001$) y la cantidad que más consumían era un vaso o trago, ($p=0.001$).

El compartir cepillo de dientes, máquina de afeitar y/o peine: en casi todas las guías de recomendaciones de prevención de VHC se aconseja no compartir elementos como cepillos de dientes, máquinas de afeitar o peines ya que se puede transmitir la infección VHC **(52, 53, 145)**.

Sin embargo no hay suficientes datos estadísticos que así lo demuestren.

Lock y col. evaluó 30 pacientes con hepatitis C crónica a través de la contaminación del cepillo de dientes. Para ello toma muestra de saliva antes y después del cepillado y del cepillo de dientes después del enjuague con agua.

Demuestra que el 30% de los individuos eran ARN VHC (+) en saliva previo al cepillado y 36,7% posterior al mismo. 40% eran ARN VHC (+) en la evaluación de cepillos de dientes. Este estudio muestra una contaminación con el ARN VHC en una porción considerable de los cepillos de dientes usados por los pacientes con hepatitis C (172).

En la presente investigación, en cambio, se encuentra que en los individuos reactivos, el compartir peine es estadísticamente significativo, ($p=0,001$). No sucede lo mismo con otros utensilios cosméticos como el compartir maquinillas de afeitar o cepillo de diente.

Tatuajes – Aros o piercings – Pedicuría – Acupuntura: existen varias modalidades en el ser humano que lo llevan a la exposición percutánea de sangre y la posibilidad de adquirir el virus C. Estos procedimientos son cosméticos como tatuajes, aros/piercings, pedicuría y acupuntura. Estas prácticas no han demostrado hasta la fecha tener un rol determinante. Sin embargo en las distintas series se mencionan estos factores después de los individuos politransfundidos y de usuarios de drogas ilegales como predictores para infección VHC (146, 173, 174).

El uso de tatuajes y/o piercings está presente en un buen porcentaje de la población de drogadictos, por lo tanto son mecanismos de transmisión difíciles de evaluar por separado, como lo indica un estudio realizado en España en grupos de individuos que realizan tatuajes, quienes además son usuarios de drogas intravenosas (124, 144).

Los estudios de casos controles de la hepatitis C aguda en los EE.UU. no tiene significación estadística en relación a tatuajes, perforación de orejas o acupuntura (114).

Estudios de prevalencia de corte transversal entre los donantes de sangre en el Reino Unido y Australia sí encuentran asociaciones significativas entre la seropositividad Anti VHC e historia de tatuajes ($p = 0,00001$), pero no con aros o acupuntura (147, 175).

En un estudio transversal de seroprevalencia en la comunidad de Taiwán, encuentran que la acupuntura está asociada a infección a virus C, con

significación estadística, $p < 0, 05$, no ocurriendo los mismo en la población infectada y que poseían tatuajes (117).

En la presente investigación, en cambio, no se puede realizar un análisis comparativo en individuos con tatuaje, ya que el número no es representativo.

Tener aros/piercings en el cuerpo tiene una tendencia en aquellos individuos reactivos, ($p=0,06$). Los tratamientos de pedicuría y de acupuntura demuestran significación estadística, ($p=0.0001$), coincidiendo con el trabajo de Sun y col de Taiwán (117).

Enfermedades concomitantes: existen enfermedades extrahepáticas que se relacionan con el virus C. Se describen con frecuencia linfomas no Hodgkin. Igualmente con mayor frecuencia panarteritis nodosa, neuropatías o artritis.

Hasta el momento, las enfermedades que tienen asociación establecida con el VHC son: glomerulonefritis, crioglobulinemia mixta, vasculitis y sialoadenitis (176, 177).

Entidades que presentan una asociación controvertida con VHC son: artritis reumatoidea, fibrosis pulmonar, liquen plano, porfiria cutánea tarda, queratitis ulcerativa, anemia aplástica. No se termina de definir si el virus C juega un papel importante o, si por el contrario, son simplemente asociaciones de dos enfermedades en un mismo paciente (77, 167).

Diabetes Mellitus es asociada, cada vez más, como una enfermedad con fuerte expresión del virus C (77, 167).

Algunos trabajos franceses describen mayor presencia de anticuerpos VHC en pacientes con hipotiroidismo que en población general. Sin embargo no está claro, si es una relación directa de la enfermedad tiroidea y el virus C. Lo que sí es frecuente es el desarrollo de hiper o hipotiroidismo durante el tratamiento con interferón en esos pacientes (178).

En la perspectiva mundial, la epidemia no controlada del VHC en las regiones pobres del mundo es un motivo de gran preocupación.

El patrón de diseminación viral en estas áreas se desprende, previamente, de lo observado en el caso de los otros dos principales virus de transmisión sanguínea como VHB y HIV (72, 179).

A medida que la epidemia de VIH ha enseñado las condiciones de los cambios rápidos y marcados en la ecología humana, también puede alterar profundamente las probabilidades de la aparición, reaparición y la transmisión de otras enfermedades infecciosas, en especial asociados como coinfección o sobreinfección **VHC**, en especial en los UDIV **(152)**.

Estos virus, tanto HIV y VHB, asociados al VHC contribuyen al aumento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes **(180, 181)**.

En esta evaluación, individuos con **VHC**, padecen Diabetes tipo1 1,1%, Diabetes tipo 2 en un 6,7%, HIV 1,4% y en patologías renales se determina que con Insuficiencia renal crónica el 0,7% y 0,4% son Trasplantados renales.

Transmisión intrafamiliar: la posibilidad de contagio **VHC** en el ámbito familiar en los numerosos estudios es muy variable y con resultados contradictorios. En una revisión que realiza Ackerman y col en el año 2000, refiere una prevalencia de positividad de anticuerpos VHC entre familiares de pacientes con VHC, siendo del 4%, frente al 0% en los controles de personas en contacto con familiares con VHC negativos. Los autores concluyen que existe evidencia de transmisión, sexual y no sexual, del VHC entre convivientes **(182)**.

En otra revisión sistemática y de metaanálisis, en 25 estudios realizados en Italia por de Waure y col refiere que la convivencia con un paciente **VHC** positivo supone un factor de riesgo para la adquisición del virus C. La prevalencia de positividad entre los convivientes de caso índice es del 9%, comparado con el 3,5% de prevalencia en población general.

La prevalencia más alta se encuentra entre parejas sexuales, con un 14,7% (IC 95%: 10,7% a 19,2%) en forma global y del 9,9% (IC 95%: 3,6% a 18,8%) y el 17,6% (IC 95%: 12,1% a 24 %) en las regiones norte y centro-sur, respectivamente **(183)**.

En algunas guías de práctica médica coinciden en señalar que el riesgo de transmisión intrafamiliar es posible, pero que este factor es muy bajo, por lo que se supone que compartir cepillos de diente, máquinas de afeitar y otros artículos de tocador podrían estar contaminados con sangre **(68, 183)**.

En esta investigación la infección intrafamiliar existe como factor de riesgo; determinándose que la mayor prevalencia, según grado de parentesco en los individuos reactivos, están también infectados esposos y le siguen hijos/esposas, en 11 y 6% respectivamente.

Mujeres con infección VHC por antecedentes ginecológicos: no existen publicaciones que relacionen los antecedentes ginecológicos como parto, cesáreas o abortos como factor único de transmisión de VHC. Sin duda que la mayoría de las mujeres infectadas con virus VHC tienen antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o derivados (plasma, inmunoglobulinas etc.), antes de 1993 **(111, 120)**.

Algunas son usuarias de drogas por vía venosa o intranasal y suelen compartir instrumentos contaminados **(135, 147)**.

Además son portadoras de tatuajes o perforaciones corporales, siendo éstos un vehículo frecuente de transmisión de la infección cuando se realizan en lugares que no cumplen las medidas de higiene exigidas. En los últimos años este problema parece en aumento por la gran difusión que tienen estas técnicas, especialmente entre gente joven **(114, 124, 144, 146, 173)**.

Haber recibido inyecciones con jeringas o agujas no desechables que están contaminadas, es otro de los factores **(120, 122, 149)**.

En los antecedentes de intervenciones quirúrgicas el modo de contagio puede ser a través de heridas o sangre del personal o material quirúrgico que entran en contacto con la sangre del paciente intervenido, ejemplo de ello es la cesárea **(30, 136, 137, 184)**.

Haber compartido cepillo de dientes, corta uñas, tijeras, máquinas de afeitar contaminados con sangre infectada es también otro factor de riesgo **(52, 145, 172)**.

Según un estudio epidemiológico realizado en Granada, menos del 1% de las embarazadas presentan positividad para anticuerpos contra el virus C, aunque la mayoría de este porcentaje presenta ARN del virus C en el suero, se describe que hay una tendencia a la normalidad sérica de transaminasas lo que reflejaría una

menor lesión hepática en el contexto de la inmunosupresión natural que se da en el embarazo **(185)**.

En los factores ginecológicos de infección en las mujeres evaluadas y reactivas, en este trabajo, se observa que el aborto provocado en la población general estudiada tiene significación estadística, **($p=0,004$)**, hallándose algunas diferencias regionales: en Villa María la cesárea constituye el mayor antecedente como factor de riesgo, en Río Cuarto el aborto espontáneo y en Cruz del Eje las que poseen antecedentes de aborto provocado.

Analítica química en VHC: las mal llamadas “pruebas funcionales hepáticas” han sido ampliamente validadas y no se han producido mayores novedades en el transcurso de los últimos años.

Sin embargo existen algunos hechos como el empleo de la GGT (y glutamiltranspeptidasa), como indicador de una evolución tórpida de la hepatitis C crónica y su deficiente respuesta terapéutica.

Una mayor actividad necroinflamatoria y mayor extensión de la fibrosis guardarían cierta relación con mayor elevación de esta enzima, pero su relación con la ingesta alcohólica y la esteatosis hepática, ambas frecuentemente asociadas a la hepatopatía por VHC, le restan especificidad en estas circunstancias. Por otra parte, otros investigadores han evaluado la utilidad de un índice conformado por el nivel sérico de la AST y el número de plaquetas como indicador de extensión de la fibrosis. Pero estos aspectos desde el laboratorio aún requieren más sustento **(186)**.

Más del 80% de las personas que desarrollan hepatitis aguda C, no presentan síntomas por lo que habitualmente no son valorados desde la analítica química **(76)**.

En relación a las aminotransferasas, la infección por **VHC** ocurre con una actividad de estas enzimas séricas con valores normales, aproximadamente en el 25% de los pacientes **(187)**.

Puoti refiere que el 30% de los individuos infectados con VHC, muestran ALT persistentemente normales. La mayoría de estos pacientes tienen algún grado leve de daño histológico en el tejido hepático.

Los pacientes que tienen una actividad de ALT persistentemente normales, pueden tener un pronóstico benigno **(188)**.

Aún existen controversias sobre la definición de aminotransferasas "persistente". Aunque los pacientes con infección por el VHC y ALT normales han sido históricamente excluidos del tratamiento antiviral, con el advenimiento del nuevo tratamiento con PEG-interferón más ribavirina, se sugiere que la cuestión es si se debe o no tratar a estos pacientes; no caben dudas que estos sujetos deben ser reevaluados y que el tratamiento antiviral debiera ser útil, al menos en subgrupos seleccionados **(78, 79, 189)**.

Pradat y col evalúa, en un estudio colaborativo europeo, en 864 pacientes con infección crónica por VHC, el valor predictivo de ALT con los hallazgos histológicos. Casi todos los pacientes PCR RNA del VHC positivos con niveles elevados de ALT tienen algún grado de fibrosis. Sin embargo, una proporción importante de pacientes con niveles persistentemente normales de ALT también muestran algunos signos histológicos de fibrosis. El grado de fibrosis es generalmente leve, pero a veces es más marcada y en la cirrosis, en raras ocasiones pueden estar presentes estas enzimas. Ellos concluyen que la indicación de biopsia hepática es un beneficio potencial para realizar el tratamiento. Estos resultados sugieren la necesidad de revisar el algoritmo para la práctica de la biopsia hepática en todos los pacientes **(180)**.

En esta investigación a pesar de haberse encontrado elevación de transaminasas en los individuos reactivos, en especial ALT con una media de 46,1 UI, sin embargo no hay significación estadística, **($p=0,42$)**, hecho que coincide con los hallazgos de otros autores.

Ictericia, Coluria e Hipocolia: el período de incubación promedio para la aparición de síntomas o signos del VHC es de 6 a 10 semanas **(190)**.

Insuficiencia hepática aguda grave asociada con la infección por el **VHC** es un evento raro **(15)**.

Probablemente hasta el 70 a 90% de las personas infectadas no eliminan el virus durante la fase aguda de la enfermedad y se convierten en portadores crónicos **(70)**.

La aparición de la enfermedad suele ser insidiosa, con anorexia, molestias abdominales vagas, náuseas y vómitos, fiebre y fatiga.

La ictericia sólo está presente en un 25% de los pacientes, en la etapa aguda, pero con menos frecuencia que la hepatitis a virus B **(70, 75, 191)**.

En la valoración poblacional realizada en el presente trabajo, se refleja lo que refieren otros autores, en la cual la presencia de ictericia, coluria e hipocolia son signos pocos frecuentes.

Detección de anticuerpos Anti VHC (ELISA): este análisis de laboratorio es aplicable pasado un cierto tiempo, a partir del momento de contacto inicial con el virus C, conocido como período de ventana serológico (variable de un paciente a otro, pudiendo ser de 1 a 6 meses). El informe de este ensayo debe indicar la relación de positividad y los valores de corte (*cut-off*) del mismo, ya que pueden variar en función de cada marca comercial.

La determinación de anticuerpos de tipo IgM no se utiliza debido a su baja sensibilidad y especificidad **(30, 81, 119, 192)**; sin embargo suele ser la prueba de elección en bancos de sangre, en estudios iniciales de investigación epidemiológica, o en aquellos individuos con riesgo de infección a VHC. **(81, 86, 146, 193)**.

Los distintos estudios mundiales son diferentes en cuanto a prevalencia, ya que suelen elegir poblaciones, en general, selectas y no aleatorizadas.

En Argentina existen pocos estudios de población general que refieran la prevalencia de Anti VHC.

Oflaherty y col en Derqui, provincia de Buenos Aires, sobre 1472 individuos que consultaron por demanda espontánea, demuestra una prevalencia de Anti HCV en la población evaluada de 0,87% **(194)**.

Mientras que Villamil y col sobre 2300 habitantes en O'Brien, provincia de Buenos Aires, encuentra una prevalencia de Anti VHC de 5,6%, siendo un pueblo rural de 2300 habitantes **(60)**.

En Wheelwright, Santa Fe, ciudad de 5800 habitantes, Bessone y col estudia el 31% de la población, hallándose una prevalencia Anti VHC de 4,9% **(95)**.

Ramadan y col, en Rufino ciudad de Santa Fe, sobre 18400 habitantes, estudia 452 individuos; la prevalencia encontrada es de 2,2% **(96)**.

La autora de esta investigación y col, año 2006, realizó reportes previos de la prevalencia de Anti VHC, en la provincia de Córdoba **(104, 105)**.

En el presente estudio, se encuentra una prevalencia global de Anti VHC de 7,3% en la 1ª determinación y en la 2ª extracción se encontró una prevalencia de 6,1%, con significación estadística en las dos determinaciones, **($p=0,0001$)**. A su vez, las ciudades de Villa María y Cruz del Eje son las que presentan mayor prevalencia de infectados por virus C.

RT PCR RNA (cualitativo): este ensayo, en individuos Anti VHC reactivos, como ya se mencionó, arroja resultados positivos o no detectables. Reconociéndose que aquellos que son positivos presentan infección activa **(4, 84, 85, 86, 87)**.

En este estudio, en los sujetos Anti VHC reactivos, los resultados de RT PCR son: positivos el **67,0%** (205), negativos el **15,7%** (48) y no detectables el **11,1%** (32), con estadística significativa, **($p=0,0001$)**. De las regiones evaluadas el mayor porcentaje de negativos y no detectables se encuentra en la ciudad de Cruz del Eje. Esto podría hacer inferir que el momento de la infección de esos individuos es mas antigua que en el resto de las zonas estudiadas.

GENOTIPOS: existe una gran divergencia geográfica explicable tal vez por las migraciones de las poblaciones, por el uso de drogas por vía parenteral y la contaminación por transfusiones sanguíneas **(25, 27, 128)**.

Los seis genotipos del VHC presentan variabilidad genómica y se reconocen, hasta la actualidad, el tipo 1, 2, 3 y 4 **(27, 37, 38, 50)**.

Los genotipos más repartidos son el 1, 2 y 3, responsables de la mayoría de las hepatitis C en Europa occidental, EE.UU. y Japón. El genotipo 4 es más frecuente en África del Norte, Central y Oriente Próximo **(25, 27, 128)**.

Hasta la fecha se reconocen las cuatro variables de genotipos, como se describe previamente, sin embargo existen otros genotipos que faltan de definir, por ejemplo el genotipo 5 que predomina en África del Sur, y del 6 al 11 en el sudeste asiático **(25, 27, 83)**.

La relación de prevalencia de los diversos genotipos más frecuentes en las diversas poblaciones, se debe calcular para poder estimar el grado de asociación de los factores de riesgo relacionados con la transmisión del **VHC (37, 38, 89, 171)**.

No se ha conseguido detectar ninguna influencia del genotipo en la historia natural de la hepatitis C como para justificar la genotipificación en la práctica diagnóstica. Pero resulta determinante a la hora de iniciar terapéutica antiviral ya que es predictor de respuesta y determina el tiempo de la misma **(84, 195, 196)**.

El genotipo **1b** parece que predomina entre los sujetos infectados por transfusión de sangre o por fuentes desconocidas, mientras que el genotipo **3a** afecta principalmente a los usuarios de drogas intravenosas **(6, 25, 197)**.

En 1996, Guadagnino y col, evalúa en la población general de un pueblo del sur de Italia, la prevalencia, factores de riesgo y la distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C. Seleccionaron a esa población a través de un censo con un procedimiento de muestreo sistemático, 1 cada 4. La tasa de participación fue del 96,6% (352) sujetos reclutados, 14,4% (195) resultaron Anti VHC reactivos. La prevalencia de genotipo fue de: **1b** en el 50,7% (75), **2b** en 0,7% (1), **2c** en 44,6% (66), **3a** el 2,7% (4) y **4** en el 1,3% (2). La distribución de los dos genotipos más comunes fueron **1b** y **2c (109)**.

En las publicaciones de Taiwán como en Brasil relatan diferencias sustanciales en la distribución de las variables de genotipos VHC entre regiones geográficas de un mismo país **(28, 198)**.

Estos hallazgos podrían indicar brotes independientes de VHC con la introducción de cepas distintas y ofrecer una epidemiología molecular distintiva para cada región **(116)**.

Esteban y col en una publicación de 2008, hace una revisión de la prevalencia de infección por el VHC en los países europeos. Refiere que no es homogénea la prevalencia del VHC y en especial en áreas como Italia y Grecia, donde se infectaron 7% a 20% de la población adulta en general **(25, 32, 86, 91, 109, 120, 156, 199, 200, 201, 202)**.

La mayoría de los autores coinciden en que la infección se produjo en el pasado a través de la utilización generalizada de procedimientos médicos riesgosos (**25, 32, 36, 55, 109**).

En los años noventa, las infecciones a VHC, genotipo **1, 2 y 3**, representan la mayoría de pacientes infectados que han recibido transfusión de sangre (**25, 202, 203, 204**).

Los estudios analizados de diversos autores refieren que después del genotipo **1**, el **3a** es el que sigue en prevalencia a excepción de las poblaciones del sur de Italia, donde el **2c** representa entre el 25% al 30% de las infecciones en los adultos mayores (**25, 35, 200, 204, 205**).

La infección por el tipo **4** se encuentra en baja prevalencia, entre 4 a 6%, en el sur de Europa (**25, 206, 207, 208, 209**).

Cada vez aparecen más publicaciones sobre la distribución de genotipos asociados a un modo de transmisión del VHC, estableciéndose que los subtipos **1a, 3a y 4** está en la mayoría de las veces relacionado con el UDIV y que los genotipos **1b** y **2** estarían relacionados a transfusiones de sangre y a procedimientos médicos riesgosos (**25, 178, 206, 207, 208, 209**).

Se creía que el genotipo **5a** estaba limitado a Sudáfrica, sin embargo en publicaciones recientes, los investigadores informan que sería endémico en zonas aisladas del centro de Francia y de Flandes Occidental, en Bélgica (**210, 211, 212, 213**).

En la República Argentina existen varios trabajos relacionados a prevalencia de genotipos de VHC, existiendo diversidad de reportes, con gran variabilidad de grupos seleccionados.

Oubiña et al, en 1995, estudia 33 pacientes: 14 niños, 10 hemofílicos y 4 politransfundidos y 19 adultos de los cuales 3 son politransfundidos, 7 en diálisis renal y 9 casos esporádicos. Los genotipos **2**(63,3%) y **1**(48,4%) fueron los más frecuentes. Sólo un paciente politransfundido se encontró al tipo **4**. El 39,3% (13) estaban coinfectados con dos genotipos (**212**).

Picchio y col, 1997, realiza la detección de VHC y presencia o ausencia de HIV en 59 hemofílicos. Los genotipos encontrados fueron: **1**, la variante viral

predominante detectada entre los VIH negativos, 76%, y en VIH positivos el 82,5%, seguido por tipo **3** el 10,4%, **2** el 2% y un pequeña proporción de múltiple genotipos en los pacientes co-infectados, incluidos los genotipos **4** y **5** con el 6,25% (**215**).

Quarleri y col reporta que, en 82 muestras de sangre correspondientes a diferentes grupos de Argentina, el genotipo **1** representó el 70,7% de las muestras (58/82), genotipo **2** el 21,9% (18/82) y el genotipo **3** en los 6 restantes sueros (7,3%). VHC subtipo **1b** contribuyó con 35,3% de toda la población estudiada (29/82) y fue detectado en 6 de cada 21 casos esporádicos (**26**).

Findor y col en 1999 refiere que la adicción a drogas por vía intravenosa (UDIV) es un factor de riesgo poco frecuente en la Argentina para infección VHC. Evalúa 68 pacientes drogadictos y 68 no drogadictos de similares edades y distribución similar en género. No se observaron diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de **1a**, **2a** / **c** y en aquellos con infecciones mixtas. La prevalencia de **1b** en UDIV fue de 19,1% y 38,2% en el grupo de no drogadictos ($p = 0,0228$). Una diferencia muy significativa se observó en la prevalencia de **3a**, de 42,6% en los UDIV y sólo del 11,8% en no drogadictos ($p = 0,0001$). **1a** fue el segundo genotipo más frecuente en UDIV (26,5%). El autor concluye que, de conformidad con otras áreas geográficas, **3a** es mucho más frecuente en los UDIV, que en la población general en Argentina, donde **1b** es más frecuente (**216**).

En ese mismo año, Alfonso V y col, refiere que en 114 pacientes infectados con VHC el hallazgo de 3 de ellos son genotipo **4**, inusual en Argentina. Los pacientes no estaban relacionados. Uno de ellos, al aislar y realizar la secuenciación, procedía igual filogenéticamente a la de los egipcios y los otros 2 ídem a los de Zaire. Un hecho que refuerza la idea de que son de fuentes independientes (**217**).

Gismondi y col evalúa 69 pacientes de población pediátrica, 32 mostraron RT-PCR anidadas positivas para ARN viral sérico. La distribución de los genotipos de VHC fue en 27/32 niños y en 9 madres, siendo el genotipo **1** el predominante. El genotipo viral se mantuvo constante a lo largo del período estudiado y fue el mismo en todas las parejas madre-hijo analizadas. No se pudo establecer una correlación entre el genotipo viral y la transmisión vertical de VHC (**218**).

Golemba y col reporta que en una pequeña comunidad rural de Santa Fe, Wheelwright, de 1814 muestras de sangre recogida, 89 de ellas fueron positivas para infección por **VHC**. La prevalencia más alta, 4,9%, se observó en personas mayores de 50 años, con el nivel más alto para el grupo de edades comprendidas entre los 70-79 años (22%). El análisis de genotipificación mostró que el 91% de las muestras positivas pertenecían al genotipo **1b** (120).

En un estudio multicéntrico internacional, se informa que hay alta prevalencia de genotipo **3a** en UDIV, En esta investigación participan algunos virólogos de nuestro país. Los autores concluyen que el genotipo **3a**, es originario de Asia y se ha extendido ampliamente entre los consumidores de drogas intravenosas, así como en otros grupos de pacientes de países industrializados. Noventa y tres sueros de los UDIV, con VHC-**3a** infectados de Francia, Estados Unidos, Brasil, Argentina y Australia fueron evaluados. Los análisis filogenéticos de la región 5B no estructurales no mostró agrupación específica según el continente de origen del paciente. Agrupaciones no exclusivas de las secuencias virales de América del Sur, Australia y California se han observado. Los resultados sugieren que la hepatitis C-**3a** se ha transmitido desde un origen común a través de una epidemia única en el mundo que se extendió rápidamente entre los usuarios de drogas (219).

En O'Brien, pueblo rural de Buenos Aires se evalúan 1637 individuos. La seroprevalencia del **VHC** es de 5,7% (93/1637), siendo ligeramente mayor en hombres 5,9% (45/769) que en mujeres 5,5% (48/868); alcanzando una tasa máxima del 23,9% entre las personas entre 61 y 70 años de edad. ARN del VHC está presente en el 82,7% de todos los individuos VHC seropositivos identificados y el 100% de ellos están infectados por el genotipo **1b**. El factor de riesgo más común asociado con la transmisión del **VHC** se identifica con el aparente uso de jeringas de vidrio inadecuadamente esterilizados por un agente de servicios de salud que servía a la comunidad, sin embargo, otros factores de riesgo pueden haber desempeñado, también, un papel en la diseminación del **VHC** (60, 214).

Ré y col estudió 96 individuos Anti VHC reactivos con el fin de determinar los genotipos del virus de la hepatitis C. El grupo de individuos estudiados incluyó pacientes hemofílicos y hemodializados, drogadictos intravenosos, donantes de

sangre y pacientes con enfermedad hepática aguda y crónica, todos provenientes de Córdoba, Argentina. Detectaron la presencia de ARN de VHC en 60 muestras. El genotipo **2** fue el más prevalente (55%), seguido por los genotipos **1** (38%), con mayor prevalencia del subtipo **1b**, y el genotipo **3** (5%). Por lo que concluye que estas cifras difieren de otras cohortes de pacientes de Argentina en los cuales el genotipo **2** se ha encontrado como el más frecuente (**99**).

Farías A y col, en un estudio reciente, en la ciudad de Córdoba, realizó búsqueda de **VHC** en otros fluidos, comparando mono infectados con VHC y co-infectados con HIV, demostrando que la distribución de genotipos en los pacientes VHC mono infectados fue de 48% (10/21) para el genotipo **1**, el 43% (9 / 21) genotipo **2** y el 9% genotipo **3** (2 / 21). Para los pacientes coinfectados con el VIH, distribución de los genotipos fue de 76% (13/17) con **1**, el 6% (1 / 17) para el **2** y 18% (3 / 17) para el genotipo **3**. Los genotipos que se encontraron en los fluidos corporales se correspondían a las muestras de plasma (**220**).

En esta investigación se observa que en población general de la Provincia de Córdoba, el genotipo más prevalente es el **2** (49,5%), le sigue el **1** (13,1%) y el **3** (2,3%). Además hay un 2% de genotipo no determinado y 27,1% no detectable; este último dato informa que se trata de una prevalencia, probable, de infección pasada o resuelta. 5, 9 % se negaron a la 2ª extracción y estos individuos pertenecen en su totalidad a la ciudad de Cruz del Eje.

Al separar las regiones se observa, Cba. Cap.: genotipo **1** y **2** idéntica prevalencia (29,4%) y el **3** (7,4%); Villa María: **2** (70,4%) y **1**(7,5%), no hubo hallazgo de **3**; Río Cuarto: **2**(25,0%), **1**(10%) y **3** (10%) y Cruz del Eje: **2** (62,2%), **1** (9,8%), tampoco se encuentra **3**. En ninguna de las muestras evaluadas se encontró genotipo **4**. Este análisis permite inferir que Cba. Cap. y Río Cuarto son regiones parecidas en su comportamiento epidemiológico y esto se repite en la similitud respectivamente entre Cruz del Eje y Villa María. El otro hallazgo a señalar es que en los UDIV, a pesar de no ser un número representativo, el genotipo **3** es el prevalente, lo que coincidiría con otras publicaciones.

Villa María y Cruz del Eje presentan un fenómeno casi idéntico y esto podría ser atribuido a infecciones de brotes epidémicos similares. Los inmigrantes de esas ciudades, en su mayoría son de origen italiano y esto se puede comparar con la

prevalencia que tiene Italia, tanto del sur, centro o norte de ese país, con prevalencia del genotipo 2, como el hallado en esta tesis.

Sin duda no se puede dejar de lado que en esta investigación, están presentes en cada una de las regiones, los factores de riesgo como la transmisión iatrogénica con las transfusiones de sangre no controlada antes de 1995, el uso de jeringas con fallas en las técnicas de asepsia o por contaminación cruzada de agujas y jeringas reutilizadas, compartir elementos cosméticos y poseer hábitos tóxicos como lo encontrado en UDIV. Los tratamientos dentales que se registran como un hecho peligroso, no alcanza significación estadística.

Existen regiones como Taiwán, Brasil y Europa en donde se demuestra diferencias sustanciales en la distribución de las variables genotípicas del **VHC (25, 148, 221, 22, 223)**.

Argentina sigue este modelo, en provincia de Buenos Aires y Santa Fe, por datos reportados, predomina el genotipo **1** mientras que en la región central, específicamente Córdoba, prevalece Genotipo 2 y esto se podría sustentar a través de brotes epidémicos independientes en distintos momentos de la historia de cada región.

4.2 CONCLUSIONES

- ✓ La prevalencia de Anti VHC en Córdoba Capital, Villa María, Río Cuarto y Cruz del Eje varía entre 6,1 y 7,1%. La variación se debe a que el 0,5% se niega a la 2ª determinación.
- ✓ El patrón de comportamiento de los infectados de **VHC** tiene características similares respectivamente por un lado entre Cba. Cap. y Río Cuarto y por el otro entre Villa María y Cruz del Eje.
- ✓ Se observa la presencia de significación estadística, en los siguientes factores de riesgo asociados a infección **VHC**: transfusiones, cirugías, inyectables y vacunas, mujeres con antecedentes de partos o abortos provocados, el compartir peine, tratamiento de pedicuría, terapia con acupuntura, contacto en el seno familiar con algún integrante o grado de parentesco de primer grado que padecen **VHC**, convivencia con familiar portador de SIDA, consumo de drogas ilegales inyectables, consumo de bebida alcohólica, tener relaciones sexuales con trabajadoras sexuales o número de parejas sexuales al año.
- ✓ No se observa significación estadística en infectados **VHC**, frente a la asociación de: hemoderivados, tratamiento odontológico, mujeres con cesáreas o abortos espontáneos, el compartir cepillos de dientes y maquinillas de afeitarse, poseer tatuajes o tener aros/piercings.
- ✓ El 67% de los infectados es positivo para RT PCR del **VHC**, mientras que la prevalencia de negativos es de 15,7%, este último porcentaje se puede interpretar como expresión de infección resuelta.
- ✓ El genotipo 2 es de considerable prevalencia en Córdoba, provincia de ubicación central del país, respecto de Buenos Aires y Santa Fe en las que predomina el Genotipo 1.

- ✓ El orden de prevalencia de los genotipos es de: en Cba. Cap. y Río Cuarto 2, 1, 3; mientras que en Villa María y Cruz del Eje 2, 1, no encontrándose el tipo 3.

- ✓ La prevalencia de la distribución del genotipo 2 podría ser atribuido a infecciones de brotes epidémicos en algún momento de la historia de cada una de estas regiones. Los inmigrantes de las regiones de Villa María y Cruz del Eje son, en su mayoría, de origen italiano. Las regiones del norte, sur y centro de Italia tienen a su vez una alta prevalencia del genotipo 2, patrón similar encontrado en estas dos ciudades de Córdoba.

- ✓ En lo inherente a prevalencia de genotipos y sexo, se observa: en mujeres mayores de 40 años predominancia del tipo 2 y en hombres menores de 40 el tipo 1.

- ✓ En la relación genotipos y factores de riesgo se demuestra que el tipo 2 no coincide con factores determinados; el tipo 1 prevalece frente a antecedentes transfusionales, tratamientos odontológicos e inyectables; el tipo 3, a pesar de su escasa magnitud, es más frecuente en aquellos infectados con antecedentes de cirugías, inyectables, administración de vacunas, aplicación de acupuntura y en usuarios de drogas ilegales intravenosas (UDIV).

- ✓ La ausencia de genotipo 4 en los sujetos infectados con VHC podría hallarse subestimada o enmascarada en el considerable porcentaje de genotipos indeterminados, hecho coincidente con otra investigación en la provincia de Córdoba.

4.3 PERSPECTIVAS FUTURAS Y RECOMENDACIONES

La segunda mitad del siglo XX fue el inicio en forma creciente de las terapias parenterales y transfusiones de sangre. Los países desarrollados mejoraron sus condiciones de salud con el descubrimiento de técnicas para detectar al virus C, pero en los países en vía de desarrollo continúa propagándose. Varias son las fuentes de ingreso de la infección y a alguien se le ocurrió denominar a la infección **VHC** como “*el monstruo de dos cabezas*”, la de los países desarrollados y la de los países en vía de desarrollo.

Es una epidemia oculta y es una enfermedad contagiosa. Muchos de los portadores de **VHC** desconocen o no han sido notificados, ni evaluados adecuadamente para detener esta enfermedad, por lo que los expertos muestran extrema preocupación. Es un enemigo que avanza en **forma silenciosa**, la clave es la prevención oportuna y responsable.

Por lo que se recomendaría:

- En las regiones de Villa María y Cruz del Eje, se debería implementar en forma rutinaria la determinación de Anti VHC, por ser las zonas más afectadas de la provincia de Córdoba.

- Extremar la bioseguridad en la desinfección de instrumental quirúrgico u odontológico, ya que estos puede ser una fuente de infección latente.

- Individuos portadores de obesidad asociada a Diabetes tipo 2 deben ser evaluados con determinaciones para **VHC**, en alguna etapa de sus vidas, ya que cada vez existe más evidencia de esta asociación

- En portadores de enfermedad hepática alcohólica se debe realizar el tamizaje de Anti VHC, como a los enfermos de VHB y HIV.

- Evaluar en forma sistemática a los enfermos en diálisis renal, hemofílicos, portadores de enfermedades autoinmunes, aquellos que se encuentran en lista de espera para trasplante de órganos.

- UDVI deben ser evaluados en forma periódica, ya que suelen compartir instrumentos como jeringas.

- No existe actualmente vacuna para prevenir **VHC**; los científicos no creen disponer de la misma en un futuro próximo, dado que el virus muta con gran rapidez y las dificultades son mayores ya que existen distintas cepas.

- El interrogante final, no respondido todavía, es sí el medio ambiente podría servir como reservorio para **VHC**.

La estrategia debiera ser la realización de estudios de población a gran escala, incluyendo las técnicas de biología molecular y la determinación del genotipo. Lo ideal sería a través de programas de atención en los cuales se vea reflejado desde el diagnóstico hasta la terapéutica. Para esto debería contarse con el compromiso de políticas de estado en salud de cada región y en forma coordinada con organismos internacionales para lograr el freno de esta epidemia mundial, que no respeta escala social o económica en la vida de los seres humanos.

Capítulo 5

BIBLIOGRAFÍA

5. BIBLIOGRAFÍA

(1) García-Samaniego Rey J y Soriano Vásquez V; Biología de los virus de la hepatitis; Medicine; Vol. 08 (13): 669-676; 2000.

(2) Glynn S A, Kleinman S H, Schreiber G B et al; Trends in incidence and prevalence of mayor transfusion- trasnmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS); JAMA; 284: 229-235; 2000.

(3) Elghouzzi MH, Bouchardeau F, Pillonel J, Boiret E, Tirtaine C, Barlet V, Moncharmont P, Maisonneuve P, du Puy-Montbrun MC, Lyon-Caen D, Courouce AM; Hepatitis C virus: routes of infection and genotypes in a cohort of anti-HCV-positive French blood donors; Vox Sang; 79:138-144; 2000.

(4) Fassio E, Schroder T y Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. Enfermedades del Hígado; Acta Gastroenterol Latinoam; 38:56-74; 2008.

(5) Zuckerman A J; Twenty five centuries of viral hepatitis. Rush-Presbyterian-St Lukes Medical Bulletin; 15:57-82; 1976.

(6) Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Maccabruni A, Tinelli C, Bruno S, et al; Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users; J Hepatol; 22:691-695; 1995.

(7) Cockayne EA; Catarrhal jaundice, sporadic and epidemia, and its relation to acute yellow atrophy of the liver; Q J Med; 6:1; 1912.

(8) Zakim D, Boyer C et al; Diagnosis, therapy, and prognosis of viral Hepatitis. Hepatology a textbook of Liver Disease. Third Edition. Philadelphia Pennsylvania.W B Saunders Company; Vol II:1067-1969; 1996.

(9) Rhodes T, Platt L, Maximova S, Koshkina E, Latishevskaya N, Hickman M, et al; Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multicity study; *Addiction*; 101:252-266; 2006.

(10) Yen T, Keeffe E B, Ahmad A; The epidemiology of Hepatitis C virus infection; *Journal of Clinical Gastroenterology*; 36 (1):47-53; 2003.

(11) Bamberger H Krankhertendes Chylopetischen Sytems.Erlangen; Virchow ' Handbuch der Pathologie und therapie; 5; 1858.

(12) Beeson PB; Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma: Report of seven cases; *JAMA*; 121: 1332-1334; 1943.

(13) Schiff E R et al; Schiff'diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia. Lippincott Willians & Wilkins; 743-812; 2007.

(14) Bradley DW, Fields HA, McCaustland KA et al; Biochemical and biophysical characterization of light and heavy density hepatitis A virus particles: Evidence HAV is an RNA virus; *J Med Virol*; 2:175-187; 1978.

(15) Hoofnagle JH; Management of hepatitis C: current and future perspectives; *Journal of Hepatology*; 31:264-268; 1999.

(16) Prince A M, Stephan W, Dichtelmuller H, Brotman B, Huima T; 1985. Inactivation of the Hutchinson strain of non-A, non-B hepatitis virus by combined used beta-propiolactone and ultraviolet irradiation; *J Med Virol*; 16:119-125; 1985.

(17) Feinstone SM, Kapikian AZ, Gerin JL, et al; Buoyant density of the hepatitis A virus-like particle in cesium chloride; *J Virol*; 13:1412-1414; 1974.

(18) Houghton M, Weiner A, Han J et al; Molecular biology of the hepatitis C viruse: implication for diagnosis, development and control of viral diseases; Hepatology; 14: 381-388; 1991.

(19) Bonkovsky HL, Mehta S; Hepatitis C: A review and update; J Am Acad Dermatol; 44:159-79; 2001.

(20) Rizzetto M et al; Transmission of the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees; J Infect Dis; 141:590–602; 1980.

(21) Prince A M et al ; Long incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus; Lancet; 3(2):241–246; 1974.

(22) Choo Q, Kuo G, Weiner A, Oberhy L, Bradley D and Houghton M; Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome; Science; 244:359-362; 1989.

(23) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnik GL, Redeker AG, Purcell RH, et al; An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of non-A, non-B hepatitis; Science; 244:362-364; 1989.

(24) Brown RS, Jr., Gaglio PJ; Scope of worldwide hepatitis C problem; Liver Transpl; 9:10-13; 2003.

(25) Esteban JI, Sauleda S and Quer J; The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe; J Hepatol; 48(1):148-162; 2008.

(26) Pybus OG et al; Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia; J. Virol; 83(2):1071-1082; 2009.

(27) Zein NN; Clinical significance of hepatitis C genotypes; Clin Microbiol Rev; 13:223–235; 2000.

(28) Yu ML, Chiang WL, Chen SC, Dai CY, Hou C, Wang JH, Lu SN, Huang JF, Lin ZY, Hsieh MY, Tsai JF, Wang LY and Chang WY; Changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: Molecular epidemiology and clinical implications in the hepatitis C virus Hyperendemic areas and a tertiary referral center in Taiwan; *J Med Virol*; 65:58-65; 2001.

(29) Alter M J, Kruzon-Moran D, Nainon O V et al; The prevalence of hepatitis C virus infection in United States, 1998 through 1994; *N England J Med*; 341:556-562; 1999.

(30) Feinstone SM, Mihalik K B, Kamimura T, Alter H J, London W T, Purcell R H; Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform; *Infect Immun*; 41:816-821; 1983.

(31) Han J, Shyamala V, Richman K et al; Characterization of the Terminal regions of the hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly (A) tails at the 3' end. *Proct Natl Acad Sci USA*; 88:1711-1715; 1991.

(32) Prati D; Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures:A global review; *Journal of Hepatology*; 45: 607–616; 2006.

(33) Prince A M; Visualization of Hepatitis C virions and putative defective interfering particles isolated from low-density lipoprotein; *J Virol Hepatitis*; 3:11-17; 1996.

(34) Francki R I, Fauquet C, Knudson D et al; Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of The International Commitee on Taxonomy of Viruses; *Arch Virol*; 2:223-233; 1991.

- (35)** Rodríguez V, Junquera-Gutiérrez JC, Manuel L y López-Arranz J S; Infección por el virus de la hepatitis C y riesgo de transmisión en cirugía oral; RCOE, vol.8 (3): 317-324; 2003
- (36)** Shepard CW, Finelli L y Alter MJ ; Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; Lancet Infectious Diseases; 5(9):558-567; 2005.
- (37)** Simmonds P; Viral heterogeneity of hepatitis C virus; J Hepatol; 31 (Suppl):54-60; 1999.
- (38)** Simmonds P; Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on; J Gen Virol; 85: 3173–3188; 2004.
- (39)** Moradpour D, Penin F and Rice CM; Replication of hepatitis C virus; Nat Rev Microbiol.;5: 453-463; 2007.
- (40)** González JE, Fay F. Virus HCV; Aspectos virológicos y diagnóstico de laboratorio; Acta Gastroenterol Latinoam; 36(Supl N° 1): S18-S20; 2006.
- (41)** Scott JD, Gretch D; Molecular Diagnostics of Hepatitis C virus Infection: A systematic Review; JAMA; 297:724-732; 2007.
- (42)** Hollinger F B, Dolama G, Thomas W et al; Reduction in risk of hepatitis transmission by heat-treatment of human Factor VIII concentrate; J infect Dis; 150:250-262; 1984.
- 43)** Global surveillance and control of hepatitis C; Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium; J Viral Hepat; 6:35-47; 1999.

(44) Enomoto N, Sakuma I, Asashima Y et al; Mutation in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection; *N Engl J Med*; 334:77-81; 1996.

(45) Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) National Center for Health Statistics (CD-ROM catalog No. PB97-502959), United States, 1995 Hyattsville, Maryland Public Health Service; 1996.

(46) Bartenschlager R and Pietschmann T; Efficient hepatitis C virus cell culture system: What a difference the host cell makes; *Proc. Natl. Acad. Sci*; 102:9739-9740; 2005.

(47) Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, Kapadia S, Kato T, Burton DR, Wieland SF, Uprichard SL, Wakita T and Chisari FV; Robust hepatitis C virus infection in vitro; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 102:9294-9299; 2005.

(48) National Institutes of Health; National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Management of Hepatitis C. 2002; *Hepatology*; 36 (suppl 1):3-20; 2002.

(49) Neuman A, Lam N, Dahari H; Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alpha therapy; *Science*; 282: 103-107; 1998.

(50) Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A; Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes; *Hepatology*; 42(4):962-973; 2005.

(51) Bukh J, Miller R, Purcell R; Genetic heterogeneity of hepatitis C virus. Quasispecies and genotypes; *Sem Liver Dis*; 15: 45-63; 1995.

(52) Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS; The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States; *Hepatology*; 1: 777-782; 2003.

(53) Amstrong G L et al; The prevalence of Hepatitis C virus in the United States, 1999 through 2002; *Annals of Internal Medicine*; vol. 144 (10): 705-714; 2006.

(54) McDonald S; Acute yellow atrophy of the liver; *Edinburgh Med J*; 1:83-88; 1908.

(55) Wasley A, Alter MJ; Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends; *Semin Liver Dis*; 20:1-16; 2000.

(56) Bradley D W et al; Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: etiology of diseases and laboratory studies in non human primates. In Zuckerman A J, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Alan R Liss; 138-47; 1988.

(57) Van Door L; Review: molecular of the hepatitis C virus; *J Med Virol*; 43: 345-356; 1994.

(58) Giannini EG, Testa R, Savarino V; Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians *Canadian Medical Association Journal*; 172(3):367-379; 2005.

(59) Terrault NA; Sexual activity as a risk factor for hepatitis C; *Hepatology*; 36 (1):99–105; 2002.

(60) Villamil FG et al; High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina; *AASLD*; 426A; 2000.

(61) Scott JD, Gretch DR; Molecular diagnostics of Hepatitis C Virus infection; JAMA; 297:724-732; 2007.

(62) Epidemiología: Informe 6ª Reuniones Anuales de las Unidades Centinelas de la República Argentina del Proyecto del Programa Nacional de Hepatitis Virales. Servicio de Hepatitis, Gastroenteritis. Departamento Virología. Laboratorio Nacional de Referencia INEI "Dr. Carlos Malbrán; Buenos Aires; 2006.

(63) McCormick, SE, Goodman, ZD, Maydonovitch, CL, Sjogren, MH; Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C; Am J Gastroenterol; 91:1516; 1996.

(64) Lee CA; Transfusion transmitted disease; Baillieres Clin Hematol; 9(2): 369-394; 1996.

(65) Trujillo-Murillo K, Alvarez-Martínez O, Garza-Rodríguez L, Martínez-Rodríguez H, Bosques-Padilla F, Ramos-Jiménez J, Barrera-Saldaña H, Rincón-Sánchez AR, Rivas-Estilla AM; Additive effect of ethanol and HCV subgenomic replicon expression on COX-2 protein levels and activity; J Viral Hepat; 14:608–617; 2007.

(66) Schreiber GB, Bush MP; The risk of transfusion transmitted viral infections. The retrovirus epidemiology donor study; N Eng J Med; 334(26): 1685–1690; 1966.

(67) Hsu HH and Greenberg HB; Hepatitis C. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Diseases. A treatise of infectious processes; 5th ed. JB Lippincott Co, Philadelphia; 820-825; 1994.

(68) Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM; Hepatitis C. Sexually transmitted diseases treatment guidelines Hepatitis C.

Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006; MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 55(RR-11):76-78 ; 2006.

(69) Urdea MS et al; Hepatitis C:diagnosis and monitoring; Clinical Chemistry; 14:608-617; 1997.

(70) Cite des Sciences et de l'Industrie--La Villette—Paris ; Conférence de consensus Traitement de l'hépatite C. Paris, 16-17 January ; Ann Chir; 212-216; 1997.

(71) Yao N, Hesson T, Cable M et al ; Structure of hepatitis C RNA helicase domain ; Nat Struct Biol, 4 :463-467 ; 1997.

(72) Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, Mc Hutchinson J, Albrecht J; Rate and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C; J Hepatol; 34:764-767; 2001.

(73) Vandelli C, Renzo F, Romano L et al; Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples:results of a 10-year prospective follow-up study; Am J Gastroenterol; 99:855 –859; 2004.

(74) Manns MP, Rambusch EG; Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection; Journal of Hepatology; 31:39-42; 1999.

(75) Mansour-Ghanaei F et al ; Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran); Med Sci Monit; 8:CR797-800; 2002.

(76) Marcellin P; Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease; Journal of Hepatology; 31:9-16; 1999.

(77) Mason AL, Lau JYN, Hoang N et al; Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection; *Hepatology*; 29(2):328-333; 1999.

(78) Puoti C, Bellis L, Martellino F, Durola L, Galossi A, Guarisco R et al; HCV carriers with 'normal' ALT levels: treat the disease, not the test; *J Hepatol*; 43:534–535; 2005.

(79) Puoti C; Hepatitis C Virus with Normal Transaminase Levels; *Dig Dis*; 25:277-278; 2007.

(80) Lindsay KL; Therapy of hepatitis C: An overview.; *Hepatology*; 26 (Suppl. 1): 71S-77S; 1997.

(81) Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud Kraemer L., Bailly F, Trepo C; Sensitivity and specificity of third generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature; *J Viral Hepat*; 8:87-95; 2001.

(82) Mizokami M, Gojobori T, Ohka K et al; Hepatitis C virus genotypes 7, 8 and 9 should be classified as genotype 6 subtypes ; *J Hepatol*; 24: 622-624; 1996.

(83) Majid AM and Gretch DR; Current and future hepatitis C virus diagnostic testing: problems and advancements; *Microbes and Infection*; 4:1227–1236; 2002.

(84) Carey W; Tests and screening strategies for the diagnosis of hepatitis C; *Cleveland Clin J Med*; 70:7-13; 2003.

(85) Chevaliez S, Pawlotsky JM; Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy; *World J Gastroenterol*;13:2461-2466; 2007.

(86) Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; Diagnosis, management and treatment of hepatitis C; *Hepatology*; 39:1147-1171; 2004.

(87) Wong T, Lee SS; Hepatitis C: a review for primary care physicians; CMAJ; 174: 649–659; 2006.

(88) Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A et al ; Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case control study; Hepatology; 26:776-779; 1997.

(89) Kuiken C, Simmonds P; Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus; Methods Mol Biol; 510:33-35; 2009.

(90) Muñoz Gomez R, García C, García L; Hepatitis C Virus infection in Spanish vol1.Ulteers blood donors: HCV RNA analysis and liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol; 273-277; 1996.

(91) Goritsas C, Plerou I, Agaliotis S, Spinthaki R, Mimidis K, Velissaris D, et al; HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors; Hepatogastroenterology;47:782–785; 2000.

(92) Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M et al; Standarization of Hepatitis C virus RNA Quantification; Hepatology; 32:654-659; 2000.

(93) Blumer G B; Infection jaundice in the Unites States; JAMA; 81:353; 1923.

(94) Epidemiología: Informe 6ª Reuniones Anuales de las Unidades Centinelas de la República Argentina del Proyecto del Programa Nacional de Hepatitis Virales. Servicio de Hepatitis, Gastroenteritis. Departamento Virología. Laboratorio Nacional de Referencia INEI “ Dr. Carlos Malbrán; Buenos Aires; 2006.

(95) Bessone F, Campodónico M, Fay F, Guerrita C, Cortazar F, Reggiardo V, García Camacho G, Fay O, Tanno H; Elevada Prevalencia de infección por HCV

en personas mayores de 60 años en una localidad de 5800 habitantes; Acta Gastroenterológica Latinoamericana; Vol. 35, Supl 2; 2005.

(96) Ramadan A, Rossi L, Lura G, Weiddmann S, Giuliano R, Barberio R, García Camacho G, Yene C, Benetti S, Fay F; Prevalencia de infección por HCV en Rufino, Santa Fe; Acta Gastroenterológica Latinoamericana; Vol. 36 (Supl.3): S69; 2006.

(97) Roccatagliata JC; Los ferrocarriles ante el siglo XXI; Ed. De Belgrano; 430p.; 1998.

(98) Mengarelli S y col; Prevalencia de Anti VHC alcoholistas crónicos. Acta Gastroenterológica Latinoamericana; 1999.

(99) Ré V et al; Hepatitis C virus genotypes in Cordoba, Argentina unexpected high prevalence of genotype 2; Medicina (Buenos Aires); 63:205-210; 2003.

(100) Morse SS; Factors in the emergence of infectious diseases; Emerg Infect Dis;1:7-15; 1995.

(101) Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi LE; Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients; Aliment Pharmacol Ther; 24: 1349-1357; 2006.

(102) Alter HJ; HCV natural history: the retrospective and prospective in perspective; J Hepatol; 43:550-552; 2005.

(103) Bruijne J et al; Emergence of Hepatitis C Virus Genotype 4: Phylogenetic Analysis Reveals Three Distinct Epidemiological Profiles; *Journal of Clinical Microbiology*; Vol. 47 (12): 3832-3838; 2009.

(104) Mengarelli S, Correa G, Farias A, Cudolá A, Juri M T, Guinard S, Frías M, Fay F; ¿Por qué el virus de la Hepatitis C en Cruz del Eje?; *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*; Vol.36 (Supl.3):S68; 2006.

(105) Mengarelli S, Kohn IJ, Correa G, Farias A, Ame C, Carnevale J, Mendoza C, Cudolá A, Juri, MT, Guinard S, Frias M, Fay F; Circulación del Virus C en la Provincia de Córdoba; *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*; Vol. 36 (Supl.3):S71; 2006.

(106) Okayama A, Stuver SO, Tabor E, Tachibana N, Kohara M, Mueller NE, Tsubouchi H; Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan; *J Viral Hepat*; 9:543-551; 2002.

(107) Sánchez V, Martín FC, Ventura F; Seroprevalencia de infección por el VHC en población reclusa del noroeste de España al ingreso en prisión; *Rev Esp Salud Pública*; 72: 43-51; 1998.

(108) Bellentani S, Pozzato G, Mazzoran L, Croce` LS, Santini F, Crovatto M, Barbisin M, et al; HCV genotype distribution in the general population of Northern Italy; *J Hepatol*; 25(S1):145; 1996.

(109) Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M et al; Prevalence, risk factors and genotype distribution in hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy; *Hepatology*; 26:1006-1011; 1997.

(110) Smith DB et al; The origin of hepatitis C virus genotypes; J Gen Virol; vol 78: 321-328; 1997.

(111) Farrell GC, Weltman M, Dingley J, Lin R; Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia; Gastroenterol Jnp; 28 (5): 32-36; 1993.

(112) Picchio GR, Baré PC, Descalzi VI, Bussy MV, Soria SM, Raffa MP, Mazzencio NE, Etcheún S, Cámara JA, Mosier DE, Villamil FG; High prevalence of infection with a single hepatitis C genotype in a small rural community of Argentina; Liver Int; 26:660-665; 2006.

(113) World Health Organization; Hepatitis C-global prevalence; Weekly Epidemiological Record; 72:341-344; 1997.

(114) Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ et al; Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis; JAMA; 262:1201 –1205; 1989.

(115) Dalgard O, Jeasson S, Skaug K, Rakerad N, Bell H; Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum; Scand J Gastroenterol; 38: 864-870; 2003.

(116) Rauch A , Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, Vernazza P, Bernasconi E, Zinkernagel AS, Evison J, Furrer H; Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study; Clin Infect Dis; 41:395-402; 2005.

(117) Sun CA, Chen HC; Lu CF et al; Transmission of Hepatitis C Virus in Taiwan: Prevalence and risk factors based on nationwide survey. J Med Virol; 59:290-296; 1999.

(118) Mele A , Stroffolini T, Tosti ME, Corona R, Santonastasi F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Bernacchia R, Moiraghi A; Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy; *J Med Virol*; 57 : 111-113; 1999.

(119) Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza A, Lecce R, et al; High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure; *Ital J Gastroenterol*; 27:235-238; 1995.

(120) Golemba MD, Di Lello FA, Bessone F, Fay F, Benetti S, Jones LR and Campos RH; High Prevalence of Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection in a Small Town of Argentina. Phylogenetic and Bayesian Coalescent Analysis; *PLoS One*; 5(1):e8751; 2010.

(121) Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al; The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt; *Lancet*; 355:887–891; 2000.

(122) Mele A, Saglioca L, Manzillo G, Converti F, Amoroso P, Stazi MA et al; Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepa-titis C virus: a case-control study; *Am J Public Health*; 84:1640-1643; 1994.

(123) Beltrami EM, Kozak A, Williams IT, Saekhou AM, Kalish ML, Nainan OV, Stramer SL, Fucci MC, Frederickson D, Cardo DM; Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker; *Am J Infect Control*; 31: 1168-1175; 2003.

(123) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnik GL, Redeker AG, Purcell RH, et al; An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of non-A, non-B hepatitis; *Science*; 244:362-364; 1989.

(124) Monsalve Castillo F et al; Virus de hepatitis C en poblaciones de riesgo a adquirir la infección: Venezuela; Rev. Esp. Enferm. Dig; vol.99 (6): 315-319; 2007.

(125) Bott C, Janot C; Epidemiology of HCV infection in the general population and in blood transfusion. Nephrol Dial Transplant; 11(4):19-21; 1996.

(126) Courouc AM, Pillonel J; Estimation of risk of transmitting hepatitis B and C human retrovirus via transfusion of labile blood derivatives; Transfus Clin Bio1; 3(1):13-18; 1995.

(127) Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, Hollinger FB, Gitnick G, Knodell RG, Perrillo RP; Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group; N Engl J Med; 327:1906–1911; 1992.

(128) Coll S, Galeras JA, Rivera M et al ; Factors associated with histological severity in hepatitis C; Biennial meeting of IASL; Abstract 5374; 2002.

(129) Cardoso MS and Koemer K; HCV transmission through blood transfusion are HCV .RNA titer in donors serum and genotype major determinants of infection outcome; BETR Infusions Ther Transfusion Med;33: 225-230; 1996.

(130) Choudhur Y, Naik S, Sham K; The prevalence of transfusion diseases in renal transplant recipients; Indian J Pathol Microbiol; 39(3):191-195; 1996.

(131) Kenny-Walsh E for the Irish Hepatology Research Group; Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin; N Eng J Med; 340:1228-1233; 1999.

(132) Yazdanpanah Y , De Carli G, Miguera B, Lot F, Campins M, Colombo C, Thomas T, Deuffic-Burban S, Prevot MH, Domart M, Tarantola A, Abiteboul D, Deny P, Pol S, Desenclos JC, Puro V, Bouvet E; Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study; Clin Infect Dis; 41:1423-1430; 2005.

(133) Chiaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni V, Minniti F, Conti S, Floreani, Ntakirutimana E, et al; Risk factors in community acquired hepatitis C virus chronic infection: A case control study in Italy; J Hepatol; 24:129-134; 1996.

(134) Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, Nakano H, Tanikawa K; Hepatitis C virus seroconversion in a hyperendemic area of HCV in Japan; Scand J Infect Dis; 29:345-347; 1997.

(135) Mele A, Spada E, Saggiocca L et al; Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery of other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy; J Hepatol; 35(2):284-289; 2001.

(136) Enomoto A, Yoshino S, Hasegawa H et al; Phylogenetic investigation for the risk of hepatitis C virus transmission to surgical and dental patients; J Viral Hepat; 8:148-153; 2001.

(137) Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Olsen V; Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study; Hepatology; 32:91-96; 2000.

(138) Marcus EI, Tur-Kaspa R; Viral in older adults; J Am Geriatric Soc; 45:755 – 763; 1997.

(139) Merle V, Gorla O, Gourier-Frery C, Benguigui C, Michel P, Huet P, Czernichow P, Colin R ; Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C: étude de témoins en population générale ; Gastroenterol Clin Biol; 23:439-446 ; 1999.

(140) Medhat A, Shehata M, Magder LS et al; Hepatitis C in a community in Upper Egypt: risk factors for infection; Am J Trop Med Hyg; 66:633-638; 2002.

(141) Moloughney BW; Transmission and postexposure management of bloodborne virus infections in the health care setting: where are we now?; Can Med Ass J; 165:445-451; 2001.

(142) Butt AK, Khan AA, Khan SY, Ijaz S; Dentistry as a Possible Route of Hepatitis C Transmission in Pakistan; International Dental Journal; 53(3):141-144; 2003.

(143) Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H; Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C; Gut; 34(Suppl):S59-S60; 1993.

(144) Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L; Community based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain; J Med Virol; 65: 688-693; 2001.

(145) Centers for Disease Control and Prevention; Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings – New York,, Oklahoma, and Nebraska, 2000 – 2002; MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 52:901-906; 2003.

(146) Colin W, Shepard CW, Finelli L and Alter MJ; Global epidemiology of hepatitis C virus infection; Lancet Infect Dis; 5:558 –567; 2005.

(147) Neal KR, Jones DA, Killey D, James V; Risk factors for hepatitis C virus infection. A case-control study of blood donors in the Trent region (UK); *Epidemiol Infect*; 112:595–601; 1994.

(148) Habib SE, Lovejoy Fh, Aspin C; Hepatitis C prevalence and risk behavior of injecting drug user in Sydney: a continuing concern. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 32: 823-834; 2001.

(149) Mele A, Tosti ME, Marzolini A, Moiraghi A, Ragni P, Gallo G et al; Prevention of hepatitis C in Italy: lesson from surveillance of type specific acute viral hepatitis; *J Viral Hepatitis*; 7:30-35; 2000.

(150) Othman BM, Monen FS; Prevalence of hepatitis C virus antibodies among intravenous drug abusers and prostitutes in Damascus, Syria; *Saudi Med J*; 23: 393-395; 2002.

(151) Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L; Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain; *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 13:465-471; 2001.

(152) Weiss RA and McMichael AJ; Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases; *Nat Med*; 10:70–76; 2004.

(153) Beyrer C, Sripaipan T, Tovanabutra S, Jittiwutikarn J, Suriyanon V, Vongchak T et al; High HIV, hepatitis C and sexual risks among drug-using men who have sex with men in northern Thailand; *AIDS*; 19:1535-1560; 2005.

(154) Beltrán M, Navas MC, De la Hoz F, Mercedes Muñoz M, Jaramillo S, Estrada C et al; Hepatitis C virus seroprevalence in multi transfused patients in Colombia; *J Clin Virol*; 34: 33-38; 2005.

(155) De la Hoz F; Epidemiología de la Hepatitis C en Latinoamérica y Colombia; Rev Repertorio de Medicina y Cirugía; 11: 1-2; 2002.

(156) Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV; Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection; Hepatology; 27:1730-1735; 1998.

(157) Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G et al; Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study; Gut; 44:874 –880; 1999.

(158) Peters MG, Terrault NA; Alcohol use and hepatitis C; Hepatology; 36:220–225; 2002.

(159) Poynard T, Bedossa P, Opolon P; Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C; Lancet; 349:825–832; 1997.

(160) Rehm J, Rehn N, Room R, et al; The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking; Eur Addict Res; 9:147 –156; 2003.

(161) Vento S, Cainelli F; Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol?; Lancet Infect Dis; 2(5): 303-309; 2002.

(162) McCartney EM, Beard MR; Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling; World J Gastroenterol; 16(11):1337-1343; 2010.

(163) Safdar K and Schiff ER; Alcohol and hepatitis C; Semin Liver Dis; 24:305–315; 2004.

- (164)** Gao B; Interaction of alcohol and hepatitis viral proteins:implication in synergistic affect of alcohol drinking and viral hepatitis on liver injury; Alcohol; 27(1): 69-72; 2002.
- (165)** Barve SS, Kelkar SU, Gobejishvilli L et al; Mechanism of alcohol mediated CD4+T lymphocyte death: relevance to HIV and HCV patogénesis; Front Biosci; 7:1689-1696; 2002.
- (166)** Serfaty L,Poujol-Robert A, Carbonell W et al; Effect of interactions between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C; Am J Gastroenterol; 97 (7): 1807-1812; 2002.
- (167)** Westin J et al; Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection; Journal of Viral Hepatitis; Vol.9 (3): 235–241; 2002.
- (168)** Wiley TE, Mc Carthy M, Breidi L et al; Impact of alcohol in the histological and clinical progression of hepatitis C infection; Hepatology; 28: 805-809; 1998.
- (169)** Harris H, Ramsay M,Andrews N, Eldridge K; Clinical course of hepatitis C virus during the just decade of infection:cohort study; BMJ; 324:450; 2002.
- (170)** Anand BS, Thornby J; Alcohol has no effect on hepatitis C virus replication: a meta-analysis; Gut; 54: 1468-1472; 2005.
- (171)** Zhang T, Li Y, Lai JP, Douglas SD, Metzger DS, O'Brien CP, Ho WZ; Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression; Hepatology; 38: 57-65; 2003.

(172) Lock G et al; Hepatitis C contamination of toothbrushes: myth or reality?; Journal of Viral Hepatitis; vol 13 (9):571-573; 2006.

(173) Alter MT, Kruszon-Moran D; The prevalence of Hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994; N Engl J Med; 341(8): 556-562; 1999.

(174) Zeuzem S, Teuber G et al; Risks factors for the transmission of Hepatitis C; J Hepatol; 24 (2):3-10; 1996.

(175) Kaldor JM, Archer GT, Buring ML et al; Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case control study; Med J Aust; 157:225–230; 1992.

(176) Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN; Hepatitis C, cryoglobulinemia and cirrhosis: a meta-analysis; Hepatology; 36:978-85; 2002.

(177) Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, Charlotte F, Bedossa P, Valla D, Piette JC, Marcellin P, Cacoub P; Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C; Hepatology; 43: 1337-1345; 2006.

(178) Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P et al; Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes; Ann Intern Med; 122:169-173; 1995.

(179) Westin J, Norlinder H, Langging M et al; Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients; J Hepatol; 37:837-842; 2002.

(180) Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al; Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European Collaborative Study; Hepatology; 36:973–977; 2002.

(181) Whyte GS, Savoia HF; The risk of transmitting HCV, HBV or HIV by blood transfusion in Victoria; *Med J Aust*; 166:584-586; 1997.

(182) Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O; Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review; *J Viral Hepat*; 7(2):93-103; 2000.

(183) Waure C de, Cefalo C, Chiaradia G, Sferrazza A, Miele L, Gasbarrini G, Ricciardi W, Grieco A, La Torre G; Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Italy: a systematic review; *J Epidemiol Community Health*; 64(10):843-8; 2010.

(184) Komori T, Matsumoto Y, Yokoyama K, Matsumoto K, Takato T; Study on the positive rate of infectious disease in inpatients at the department of oral surgery; *Kokubyo Gakkai Zasshi*; 63:478-81; 1996.

(185) Salmerón J, Giménez F, Torres C et al; Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada; *Rev Esp Enf Dig*; 90:841-845; 1998.

(186) Findor J, Welz G; Métodos diagnósticos y su aplicación clínica. *Acta Gastroenterol Latinoam*; 35 (Supl N° 1):23-25; 2005.

(187) Alberti A; Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanine aminotransferase levels; *J Hepatol*; 42:266–274; 2005.

(188) Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, Prati D, Puoti C, Roberts SK, Shiffman ML; Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity; *Aliment Pharmacol Ther*; 24(8):1133-1149; 2006.

- (189) Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Farci P et al; International multicenter, randomized controlled study for treatment of HCV carriers with persistently normal ALT with PEG-IFN- α_{2a} (40 kDa) and ribavirin; *Gastroenterology*; 127:1724–1732; 2004.
- (190) Hourigan L, Macdonald G, Purdie D; Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis; *Hepatology*; 29:1215-1219; 1999.
- (191) Bouvier-Alas M, Patel K, Dahari H, et al; Clinical utilities of total HCV-core antigen quantification; *Hepatology*; 36:211-218; 2002.
- (192) Pawlotsky J M., Bouvier-Alias M et al; Standardization of Hepatitis C virus RNA Quantification; *Hepatology*; 32 : 654-659; 2000.
- (193) Fay FF, Schijman AG; Virus C. Aspectos diagnósticos de Laboratorio; *Acta Gastroenterol Latinoam*; 35 (1):21-23; 2005.
- (194) Oflaherty M, Frontera Vaca M y col; La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C y el impacto de las prácticas parenterales no seguras en la atención de la salud; *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*; 35:61; 2005.
- (195) Kanai K, Kako M, Okamoto H; HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon; *Lancet*; 339: 1543-1543; 1992.
- (196) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K et al; Factors predictive of response to interferon α therapy in hepatitis C virus infection; *Hepatology*; 19:1088–1094; 1994.

(197) Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D; Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C; *J Infect Dis*; 11:1607-1610; 1995.

(198) Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, Pereira LM, Coelho HS, Silva AO, Fonseca JC, Rosa H, Lacet CM, Bernardini AP; Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil; *Braz J Med Biol Res*; 38: 41-49; 2005.

(199) Lionis C, Koulentaki M, Biziagos E, Kouroumalis E; Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece; *J Viral Hepat*; 4:55-61; 1997.

(200) Sun CA, Chen HC, Lu CF et al; Transmission of hepatitis C virus in Taiwan: Prevalence and risk factors based on a nationwide survey; *J Med Virol*; 59:290-296; 1999.

(201) Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T et al; Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern town; *J Hepatol*; 33:116-120; 2000.

(202) Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Matani A, Bruno ML, Altobelli E, et al; High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy; *Eur J Epidemiol*; 17:41-46; 2001.

(203) Mc Omish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al; Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey; *J Clin Microbiol*; 32:884-892; 1994.

(204) Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL; Screening for hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected individuals; *J Clin Microbiol*; 38:575-577; 2000.

(205) Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, et al ; Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research, *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 12:667–678; 2000.

(206) Trepo C and Pradat P; Hepatitis C virus infection in Western Europe; *J Hepatol*; 31:80–83; 1999.

(207) Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, et al; Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy; *J Med Virol*; 76:327–332; 2005.

(208) Leon P, Lopez JA, Amela C, Elola C, Echevarria JM; Prevalence of types of hepatitis C virus in Spanish blood donors: results of a state-based multicenter study. Spanish group for the study of blood donors with risk of HCV transmission; *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 17:448–453; 1999.

(209) Roffi L, Ricci A, Ogliari C, Scalori A, Minola E, Colloredo G, et al; HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients; *J Hepatol*; 29:701–706; 1998.

(210) Rubio M, Rubio C, Nogues A, Manonelles A; Hepatitis C virus genotypes. Study of 302 patients coinfecting by the human immunodeficiency virus; *Med Clin (Barc)*; 116:650–651; 2001.

(211) Sánchez-Quijano A, Abad MA, Torronteras R, Rey C, Pineda JA, Leal M, et al; Unexpected high prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Southern Spain; *J Hepatol*; 27:25–29; 1997.

(212) Henquell C, Cartau C, Abergel A, Laurichesse H, Regagnon C, De Champs C, et al; High prevalence of hepatitis C virus type 5 in central France evidenced by a prospective study from 1996 to 2002; *J Clin Microbiol*; 42:3030–3035; 2004.

(213) Verbeeck J, Maes P, Lemey P, Pybus OG, Wollants E, Song E, et al; Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a; *J Virol*; 80:4220–4226; 2006.

(214) Oubiña JR, Quarleri JF, Rudzinski M, Parks C, Badía I, Gonzalez Cappa SM; Genomic characterization of hepatitis C virus isolates from Argentina; *J Med Virol*; 47: 97-104; 1995.

(215) Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, Sabbe R, Corti M, Daruich J, Pérez-Bianco R, Tezanos-Pinto M, Kokka R, Wilber J, Mosier D; Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentine haemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection; *J Med Virol*; 52: 219-225; 1997.

(216) Findor J A, Sorda J A, Daruich J, Bruch Igartúa E, Manero E, Avagnina A, Benbassat D, Rey J, Nakatsuno M; Distribución de genotipos de HCV en drogadictos intravenosos en Argentina; *Medicina*; 59:49–54; 1999.

(217) Alfonso V, Flichman D, Sookoian S, Mbayed A, Campos R; Phylogenetic characterization of genotype 4 hepatitis C virus isolates from Argentina; *J Clin Microbiol*; 39:1989-1992; 2001.

(218) Gismondi MI, Preciado MV, Badia I, Ferro A, Galoppo C, Grinstein S; Genotype characterization of hepatitis C virus infection in children; *Medicina (Buenos Aires)*; 61:815-820; 2001.

(219) Morice Y, Cantaloube JF, Beaucourt S, Barbotte L, De Gendt S, Lopes Gonçalves F, Butterworth L, Cooksley G, Gish RG, Beaugrand M, Fay F, Fay O, Gonzalez JE, Bringel Martins RM, Dhumeaux D, Vanderborght B, Stuyver L, Sablon E, de Lamballerie X and Pawlotsky JM; Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users; *J Med Virol*; 78:1296–1303; 2006.

(220) Farías A, Ré V, Mengarelli S, Kremer L, Pisano MB, Allende L, Nicolás J, Elbarcha O, Contigiani M; Detection of Hepatitis C Virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepato Gastroenterology*; 57:1-6; 2010.

(211) Bruguera M, Forns X; Hepatitis C in Spain; *Med Clin Barc*; 127:113-117; 2006.

(222) Dal Molin G, Ansaldi F, Biagi C, D'Agaro P, Comar M, Crocè L, Tiribelli C, Campello C; Changing molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in Northeast Italy; *J Med Virol*; 68: 352-356; 2002.

(223) Yan Y, Zhang G, Chen Y, Zhang A, Guan Y, Ao H; Study on the injection practices of health facilities in Jingzhou district, Hubei, China; *Indian J Med Sci*; 60:407-416; 2006.

ANEXOS

1. ABREVIATURAS

3'-UTR (*3' non coding region*): región 3' no codificable

4A: proteína no estructural

4B: proteína no estructural

5'-UTR (*5' non coding region*): región 5' no codificable

A.N.M.A.T: Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica.
Argentina

Anti VHC: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanino aminotransferasa

bDNA: branched DNA

C: Core

Cba. Cap.: Córdoba capital

CMV: Citomegalovirus

Cut off: valor de corte

Cv: coeficiente de variación

E1: glicoproteína de envoltura

E2: glicoproteína de envoltura

EBV: virus Epstein Barr

ELISA-EIA: técnica de enzimoimmunoensayo, inmunoadsorción ligado a
enzimas

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FDA: Food and Drug Administration, EE.UU.

Fig.: figura

GGT: γ glutamiltranspeptidasa

Gold Standard: patrón oro

HCC: Hepatocarcinoma

INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

LIA (*Linear Immuno Assay*): Inmuno ensayo lineal

LIPA (*Linear Immuno Probe Assay*): Ensayo lineal inmunoensayo

Nested PCR: Reacción en cadena de la polimerasa anidada

NGI: Instituto Nacional de Genética

NHANES III: The Third National Health and Nutrition Examination Survey

NIH: (*National Institutes of Health, Unites States*): Instituto Nacional de Salud, EE.UU.

NS (*non structural*): no estructural

NS2: Proteína no estructural S2

NS3: Proteína no estructural S3

NS5A: Proteína no estructural S5A

NS5B: Proteína no estructural S5B

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORF (Open reading frame): marco de lectura abierto

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RFLP (*Restriction fragment length polymorphism análisis*): Análisis del polimorfismo de los fragmentos largos de restricción

RIBA (*Recombinant Immuno Blotting Assay*): ensayo inmunoblot recombinante

Rpm: revoluciones por minuto

RT: Transcriptasa reversa

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

UDIV: usuarios de drogas intravenosas

UI: Unidades Internacionales

VHA: virus de la hepatitis A (sigla en español); HVA sigla en inglés

VHB: virus de la hepatitis B (sigla en español); HVB sigla en inglés

VHC: virus de la hepatitis C (sigla en español); HVC sigla en inglés

VHD: virus de la hepatitis D o Delta (sigla en español); HVD sigla en inglés

VHG: virus de la hepatitis G (sigla en español); HVG sigla en inglés

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

2. Informe de evaluación de protocolo de Comité de Ética en Investigación (Población por autoconvocatoria: Cba. Cap, Villa María y Río Cuarto)



GOBIERNO DE CÓRDOBA
MINISTERIO DE SALUD

CIEIS - POLO HOSPITALARIO

INFORME DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Título del Trabajo de Investigación presentado	Estudio de seroprevalencia del virus de Hepatitis C en adultos y niños de la Pcia de Córdoba, Argentina.		
Nombre Abreviado		Número	--
Enmienda N° y Fecha			
Nombre del Investigador principal	Silvia Mengarelli		
Nombre de la Institución y Sede de la Investigación	Nuevo Hospital San Roque –Hospital Córdoba – Hospital de Niños de la Santísima Trinidad – Hospital Pasteur de Villa María – Hospital Central de Río Cuarto		
Fecha de Presentación	02-05-05		
Fecha de Acta	09-05-05	Trámite N°:	
Integrantes del CIEIS	Germán Ambach Ermelinda Bungur Hugo Cambursano Daniel O. David Ernesto Juaneda Silvia Estela Mengarelli Mirta B. Miras	Edith C. De Parellada Blanca Piccione Liliana B. Ramos Hugo A. Roland Luis Vega Hugo Vilarrodona	
Resolución del CIEIS	Aprobado		
Documentos Evaluados	Protocolo – Consentimiento Informado – Curriculum – Fichas Epidemiológicas		
Observaciones y Sugerencias	Ante la extracción de sangre le ofrece riesgo sólo de provocar un pequeño hematoma en el sitio de la venopunción.		
Modificaciones de Cumplimiento Obligatorio			

ORIGINAL para el investigador (V-02-2005)

Fecha: 09/05/2005

Firma Coordinador CIEIS

Prof. Dr. HUGO D. VILARRODONA
COORDINADOR

En el caso de una decisión positiva el investigador deberá:

- Cuando corresponda, presentar copia de la aprobación del ANMAT
- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- Entregar los reportes de avances cada 12 meses (progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese)

2. Informe de evaluación de protocolo de Comité de Ética en Investigación (Población aleatoria: Cruz del Eje)



GOBIERNO DE CÓRDOBA
MINISTERIO DE SALUD
COMISIÓN PROVINCIAL DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN EN SALUD

INFORME DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

Estudio de Seroprevalencia del Virus de Hepatitis C (HCV) en la población de adultos de Cruz Del Eje

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Si

NOMBRE Y TÍTULO DEL SOLICITANTE: Dra. Silvia Mengarelli de Nano

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN Y SEDE DE LA INVESTIGACIÓN: Ministerio de Salud.
Departamento de Epidemiología
Hospital de Cruz del Eje.

FECHA Y LUGAR DE LA DECISIÓN: COPEIS 16 de Abril de 2003

DECLARACION DE LA DECISION TOMADA: **Aprobado con sugerencias**

SUGERENCIA DE COPEIS: Se sugiere:

Se debería haber diseñado un protocolo distinto para la evaluación de factores de riesgos.

Diseño: Respecto al calculo del tamaño de la muestra no es necesario superar los 500 voluntarios para obtener los resultados esperados.

El consentimiento Informado está escrito en un lenguaje poco comprensible para la población que lo va a leer, deberían ser revisados algunos términos.

Las preguntas de la encuesta están formuladas de manera agresiva para los participantes y debería revisarse su pertinencia para el cumplimiento de los objetivos buscados.

EN EL CASO DE UNA DECISION POSITIVA EL INVETIGADOR DEBERÁ:

ENTREGAR LOS REPORTE DE AVANCES

NOTIFICAR A LA COPEIS EN EL CASO DE ENMIENDAS AL PROTOCOLO, AL MATERIAL DE RECLUTAMIENTO O LA INFORMACIÓN PARA LOS POTENCIALES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN O EL FORMATO DE CI.

INFORMAR LA TERMINACIÓN DEL ESTUDIO O CIRCUNSTANCIAS NO ESPERADAS O DECISIONES SIGNIFICATIVAS TOMADAS POR OTROS CIEIS

FECHA Y FIRMA DEL PRESIDENTE U OTRA PERSONA AUTORIZADA DE LA COPEIS.

Av V.Sarsfield 2311 complejo Pablo Pizzurno, Córdoba 5000, Argentina Tel: 0351 4688403
Dra. SUSANA M. VIDAL
COORDINADORA
AREA DE BIOETICA
SECRETARIA DE SALUD

Susana M. Vidal
COPEIS

3. Certificación de autorización del laboratorio que se realizaron las determinaciones en muestras de sangre

Rosario, marzo 2011

A quien corresponda,

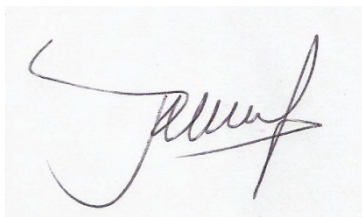
Por la presente certificamos que los siguientes análisis fueron realizados en nuestro laboratorio en los trabajos de investigación citados por la Dra. Silvia Mengarelli.

Detalle de Análisis

ALT (GPT) en suero. Valores de corte: Hombres: menor de 41 UI/ml
Mujeres: menor de 31 UI/ml

AST (GOT) en suero. Valores de corte: Hombres: menor de 37 UI/ml
Mujeres: menor de 31 UI/ml

Anticuerpos Anti-HCV (Elisa Roche Diagnostics)
HCV-RNA PCR Cualitativa (Amplicor)
Genotipo de HCV-RNA (PCR-RFLP)



Dr. Fabián F. Fay
Director Ejecutivo
Laboratorio Cibic S.A.
Pte. Roca 740. Rosario.
Argentina

4. FOLLETERÍA DE DIFUSIÓN (Población autoconvocatoria: Cba.Cap., Villa María y Río Cuarto)

¿Qué es el estudio de seroprevalencia del VIRUS de la HEPATITIS C?

Es un estudio epidemiológico dirigido por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba para determinar, a partir de extracción de sangre, la presencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C, en la población adulta y en niños de esta provincia.

¿Por qué es importante realizarse la prueba de sangre?

Porque:
 En más del 90% de los casos la infección inicial es asintomática o con manifestaciones leves.
 La única manera de saber si Ud. está infectado con el VIRUS C es mediante un análisis de sangre especial, que no forma parte de un control de rutina.

¿A quién está dirigido?

Niños y adultos que teniendo factores de riesgo, deseen acceder a esta CONVOCATORIA.

LOS NIÑOS DEBERÁN SER ACOMPAÑADOS POR PADRE, MADRE O TUTOR.

Sí Ud. tiene el virus de la Hepatitis C...

- Cuida su hígado!
- No beba alcohol.
- No ingiera hierbas medicinales si no las conoce.

ACUDA A SU MÉDICO... ¡PREVENGA LA DISEMINACIÓN DEL VIRUS C A OTRAS PERSONAS


- No done sangre si Ud. padece de Hepatitis C
- No comparta cepillos de dientes, máquinas de afeitar u otros elementos de uso personal que contengan sangre si Ud. tiene Hepatitis C
- Hágase vacunar contra la hepatitis A y B

INFORMES

Dir. de Epidemiología - Ministerio de Salud de Córdoba
 T.E. (0351) 468868/90
 E-mail: epidemiologia@cba.gov.ar

Dra. Silvia Mangarelli - Nuevo Hospital San Roque
 T.E. (0351) 56170457
 E-mail: se_menga@yahoo.com.ar

Estudio de seroprevalencia del
VIRUS de HEPATITIS C
 en Adultos y Niños de la Provincia de Córdoba



Usted puede tener el virus de la HEPATITIS C
¡HÁGASE LA PRUEBA DE SANGRE!
ES VOLUNTARIA Y GRATUITA

¿DÓNDE???


Capital:
 NBEV- HOSPITAL SAN ROQUE
 HOSPITAL CORDOBA
 HOSPITAL DE NIÑOS

Interior:
 RÍO CUARTO- HOSPITAL CENTRAL
 VILLA MARÍA- HOSPITAL PASTEUR

¿CUANDO???

16 AL 30 DE MAYO
 DE 2005 (8 A 14 H)
 ¡¡SOLO ES NECESARIO UN AYUNO DE 4 HORAS!!

4. FOLLETERÍA DE DIFUSIÓN (Población autoconvocatoria: Cba.Cap., Villa María y Río Cuarto)

 <p>¿Qué es la Hepatitis C?</p> <p>Es una inflamación del Hígado causada por infección con el virus de la Hepatitis C (VHC). Este virus se encuentra en la sangre de las personas que tienen esta enfermedad.</p>	<p>¿Quiénes pueden estar en riesgo de padecerla?</p> <p>ADULTOS</p> <p>Los que...</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Recibieron una transfusión de sangre antes de julio de 1992, o le hicieron un trasplante de órgano. ● Han tenido cirugías de alta o mediana complejidad. ● Han sido tratados por problema de coagulación con un producto sanguíneo elaborado antes de 1987. ● Han estado sometidos a diálisis renal por períodos prolongados. ● Se han inyectado drogas o han compartido agujas con alguien que padece Hepatitis o SIDA. ● Tienen tatuajes, tratamientos con acupuntura, o tienen colocados aros (PEARCING) en cualquier parte del cuerpo. ● Tuvieron tratamientos odontológicos prolongados antes del uso de material descartable. ● Han tenido relaciones sexuales no seguras, o con personas que tienen Hepatitis C. ● Han compartido elementos de uso personal, como cepillos de dientes, hojas de afeitar, con alguien que tiene Hepatitis C. ● Son trabajadores de la Salud. 	<p>¿Existe algún tratamiento?</p> <p>Los tratamientos antivirales actuales pueden eliminar el virus y/o reducir la Enfermedad Hepática Crónica por Virus C.</p> <p>El virus de Hepatitis C no es transmitido por medio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Leche materna ● Abrazos ● Besos ● Agua o comida ● Estornudos ● Tos ● Compartir utensilios de comidas o vasos
<p>¿Cómo se transmite?</p> <p>Principalmente por vía parenteral (transfusiones sanguíneas, agujas contaminadas, etc.). En convivientes con portadores crónicos del virus C.</p> <p>Con menor frecuencia, también, puede transmitirse por contacto sexual.</p>	<p>¿Cómo podemos prevenirla?</p> <p>Evitar contacto con sangre no segura.</p> <p>No inyectarse drogas y en especial no compartir agujas con otras personas.</p> <p>Tener precaución al hacerse tatuajes o colocarse aros.</p> <p>Practicar comportamientos sexuales seguros.</p>	<p>¿Se trata de una enfermedad grave?</p> <p>Sí, porque...</p> <p>La mayoría de las personas que tienen Hepatitis C son portadoras del virus por el resto de sus vidas, aunque no tengan síntomas.</p> <p>Entre un 50 y 80% de los casos los enfermos desarrollarán Hepatitis Crónica.</p> <p>De estos últimos, alrededor de la mitad tendrán CIRROSIS HEPÁTICA O CÁNCER DE HÍGADO.</p>
<p>Actualmente no existe vacuna para prevenir la HEPATITIS C</p>	<p>NIÑOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Todo lo anterior más... ● Si la MAMÁ tiene o ha tenido en el momento del nacimiento Hepatitis C. ● Si convive con algún familiar que tiene Hepatitis C o padece de SIDA. 	

4. FOLLETERÍA DE DIFUSIÓN (Población aleatoria: Cruz del Eje)

¿Qué es el estudio de seroprevalencia del virus de la Hepatitis C?

Es una investigación médica dirigida por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba para determinar, a partir de un estudio de sangre, la presencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (VHC) en la población adulta de la ciudad de Cruz del Eje.

¿A quién está dirigido?

A todas las personas mayores de 18 años que, habiendo sido preseleccionadas por el Ministerio de Salud, deseen acceder, en forma voluntaria, a esta investigación médica.

¿Por qué es importante realizarse la prueba de Hepatitis C?

Porque

- En más del 90% de los casos, la infección inicial suele ser

asintomática o con manifestaciones leves

- La única manera de saber si usted está infectado con el VHC, es mediante un análisis de sangre especial, que no es parte de un control de rutina.

¡PREVENGA LA DISEMINACIÓN DEL VIRUS C A OTRAS PERSONAS!

- No done sangre, órganos, otros tejidos o esperm.
- No comparta agujas de dientes, navajas de afeitarse u otros elementos de cuidado personal que puedan contener sangre

¡CUIDE SU HÍGADO!

- No beba alcohol
- Acuda a su médico en forma frecuente
- Consulte con su médico antes de tomar algún medicamento, incluso los que se compran sin receta
- No ingiera hierbas medicinales, si no las conoce
- Hágase vacunar contra la Hepatitis A y B

VHC

• Unidad Cernidea Región Centro - Hosp. San Roque
 Dra. Susana Mengoni
 Celular (0351) 155145615
 correo electrónico: sg_mengoni@yahoo.com.ar

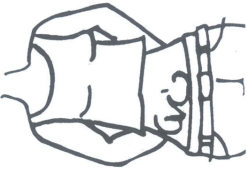
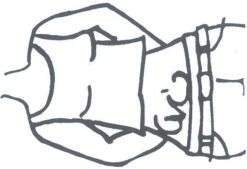

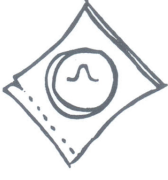
¡Hágase la prueba!
 ES VOLUNTARIA Y GRATUITA

“Estudio de seroprevalencia del virus de la Hepatitis C en la población de Cruz del Eje, Córdoba, Argentina”

Usted puede estar infectado por el

Hepatitis C

4. FOLLETERÍA DE DIFUSIÓN (Población aleatoria: Cruz del Eje)

<p>¿Qué es la Hepatitis C?</p> <p>Es una inflamación del hígado causada por infección con el virus de la Hepatitis C (VHC), que se encuentra en la sangre de las personas que tienen esta enfermedad.</p> <p>¿Se trata de una enfermedad grave?</p> <p>Si, porque...</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de las personas que tienen Hepatitis C, es portadora del virus por el resto de su vida, aunque no sienta síntomas. • Entre un 50% y un 80% de los casos, los enfermos morirán por mostrar infección crónica. • De estos últimos, alrededor de la mitad desarrollará al final cirrosis (cicatrices) o del hígado o cáncer hepático. 	<p>¿Quiénes pueden estar en riesgo de contagiarse?</p> <p>Aquellas personas que...</p> <ul style="list-style-type: none"> • recibieron una transfusión de sangre o le hicieron un trasplante de órganos antes de julio de 1992 • han tenido cirugías complicadas o de alta complejidad • han sido tratados por problemas de coagulación con un producto sanguíneo elaborado antes de 1987 • han estado sometidos a diálisis renal durante un tiempo prolongado • se han inyectado drogas o han compartido agujas con alguien que tiene hepatitis C • Tienen tatuajes, tratamiento con acupuntura o tiene colocado arcos en cualquier parte de su cuerpo 	<p>¿Existe algún tratamiento?</p> <p>Los medicamentos antivirales actuales pueden eliminar el virus y reducir la enfermedad hepática. Si usted tiene Hepatitis C crónica, debe consultar con su médico.</p> <p>¿Cómo podemos prevenirla?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitar el contacto con sangre o sus subproductos • No inyectarse drogas y en especial no compartir agujas con otra persona • Tener precaución al hacerse tatuajes o perforaciones corporales • Practicar comportamientos sexuales seguros  
<p>Actualmente no existe vacuna para prevenir la Hepatitis C</p>		

5. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ADULTO



Consentimiento informado en Adultos

“Estudio de seroprevalencia del virus de *HEPATITIS C* en Adultos y Niños de la Provincia de Córdoba, Argentina”

*Yo, teniendo plena capacidad para expresar mi consentimiento, accedo voluntariamente a participar en el Estudio Epidemiológico dirigido por el MINISTERIO DE SALUD DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA, titulado: “Estudio de seroprevalencia del virus de *HEPATITIS C* en Adultos y Niños de la Provincia de Córdoba, Argentina”.*

Se me ha explicado el significado de la participación voluntaria, la duración y la finalidad del estudio y los métodos que se emplean para realizarlo. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas relativas a este estudio y las respuestas recibidas han sido satisfactorias. Sé que la información que se obtenga como resultado de mi participación en este estudio puede discutirse y emplearse para el adelanto del conocimiento médico. Se mantendrá la confidencialidad de la misma en el sentido que no se citará mi nombre en ninguna publicación preparada para el estudio. Consiento libremente en proporcionar la información personal que se me solicita para el estudio y concuerdo en que la información correspondiente a la participación en el mismo solo será utilizada para la presente investigación.

Me informan que los autores principales y sus colaboradores no reciben remuneración alguna por parte de ningún patrocinante.

Entiendo que si tuviera que hacer cualquier pregunta relacionada con los derechos de los sujetos de la investigación puedo ponerme en contacto con: DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA DEL MINISTERIO DE SALUD de la PROVINCIA DE CÓRDOBA a los teléfonos: (0351) 4688690. Dra. Silvia Mengarelli celular (0351) 156170457. Correo electrónico: se_menga@yahoo.com.ar

Dirección del CIEIS-Polo Hospitalario. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Bajada Pucará S/N, Córdoba, CP5000, Argentina. TE: 0351-4586437. (Int. 443), horario de atención de 8 a 12hs.

Habiendo recibido todas las explicaciones relativas al acuerdo voluntario y habiendo tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre las partes del mismo que no comprendí:

Autorizo mi participación

Tipo y número de documento

FIRMA

FECHA

ACLARACIÓN DE FIRMA

ESTA HOJA ES PARTE DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO DE
 APLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C POR EL CAJENS
 POLO HOSPITALARIO EL 09/05/05

Dr. Silvia Mengarelli
 Responsable del Estudio

5. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL NIÑO



Consentimiento informado en Niños
 “Estudio de seroprevalencia del virus de *HEPATITIS C* en Adultos
 y Niños de la Provincia de Córdoba, Argentina”
 Yo en representación de mi hijo/a

.....y teniendo plena capacidad para expresar mi
 consentimiento, accedo voluntariamente a que participe en el
 Estudio Epidemiológico dirigido por el MINISTERIO DE SALUD DE LA
 PROVINCIA DE CÓRDOBA, titulado: “Estudio de seroprevalencia del
 virus de *HEPATITIS C* en Adultos y Niños de la Provincia de Córdoba,
 Argentina”.

Se me ha explicado el significado de la participación voluntaria, la duración y la
 finalidad del estudio y los métodos que se emplean para realizarlo. Se me ha
 dado la oportunidad de hacer preguntas relativas a este estudio y las respuestas
 recibidas han sido satisfactorias. Sé que la información que se obtenga como
 resultado de la participación en este estudio puede discutirse y emplearse para el
 adelanto del conocimiento médico. Se mantendrá la confidencialidad de la
 misma en el sentido que no se citará su nombre en ninguna publicación
 preparada para el estudio.

Consiento libremente en proporcionar la información personal que se me solicita
 para el estudio y concuerdo en que la información correspondiente a la
 participación en el mismo solo será utilizada para la presente investigación.

Me informan que los autores principales y sus colaboradores no reciben
 remuneración alguna por parte de ningún patrocinante.

Entiendo que si tuviera que hacer cualquier pregunta relacionada con los
 derechos de los sujetos de la investigación puedo ponerme en contacto con la
 DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA DEL MINISTERIO DE SALUD de la PROVINCIA DE
 CÓRDOBA a los teléfonos: (0351) 4688690. Dra. Silvia Mengarelli celular (0351)
 156170457. Correo electrónico: se_menga@yahoo.com.ar

Dirección del CIEIS-Polo Hospitalario. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad,
 Bajada Pucará S/N, Córdoba, CP5000, Argentina. TE: 0351-4586437. (int. 443),
 horario de atención de 8 a 12hs.

Habiendo recibido todas las explicaciones relativas al acuerdo voluntario y
 habiendo tenido la oportunidad de hacer preguntas sobre las partes del mismo
 que no comprendí:

Autorizo la participación de
 Documento Nacional de Identidad No.

.....
 Tipo y número de documento

.....
 FIRMA DEL PADRE, MADRE O TUTOR

.....
 FECHA

.....
 ACLARACIÓN DE FIRMA

Confirmando que el niño/a (joven / señorita) presta su asentimiento para la extracción de sangre con los fines mencionados arriba, y que él / ella y sus padres no tienen más preguntas para hacer respecto al procedimiento que se le realizará.

(Para ser llenado por un profesional de salud cuando el niño es admitido para el procedimiento, si los padres o tutor no han firmado el formulario por adelantado, en niños mayores de 7 años)

En caso de solicitud de confidencialidad, por parte del menor, y en quien el resultado del estudio indicara la necesidad de una actitud terapéutica, se arbitrarán los medios para hacer conocer a los padres, tutor u otra autoridad competente, para que autoricen las acciones futuras que fueran necesarias

Testigo

Firma:

Aclaración de firma:

Documento Nacional No. :

Profesión:

Lugar y fecha:

6. FICHA EPIDEMIOLÓGICA DEL ADULTO Y EL NIÑO

Adulto:

1.- Nombre y Apellido: en la base de datos con iniciales y mayúsculas (preserva la identidad del individuo)

2.- Domicilio:

0=Córdoba Capital (Cba. Cap.)

1=Villa María

2=Río Cuarto

3= Cruz del Eje

3.- Años (Edad)

4.- Sexo:

0=Femenino

1=Masculino

5. - ¿Recibió alguna vez transfusiones de sangre?

0=No

1=Si

6.- De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha de la transfusión

(mes/año)...../...../.....

7.- ¿Recibió tratamientos médicos con productos derivados de la sangre (gammaglobulina, albúmina, factores de coagulación, etc.)?

0=No

1=Si

8.- De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha

(mes/año)...../...../.....

9.- ¿Ha sido intervenido quirúrgicamente en alguna oportunidad, de contestar no pase a la pregunta Nro.11)?.

0=No

1=Si

10.- TIPO: de haber contestado Si a la pregunta especifique tipo de cirugía y la fecha

.....

(mes/año)...../...../.....

11.- ¿Ha tenido en alguna oportunidad procedimientos endoscópicos (de contestar no pase a la pregunta siguiente)?

0=No

1=Si

12.- De haber contestado si a la pregunta, especifique tipo de procedimiento

.....

(mes/año)...../...../.....

13.- ¿Ha tenido tratamientos odontológicos?

0=No

1=Si

14.-De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha (año)

(mes/año)...../...../.....

15. - ¿Comparte o ha compartido cepillos de dientes con miembros de la familia?

0=No

1=Si

16. - ¿Comparte o ha compartido máquinas de afeitar con miembros de la familia?

0=No

1=Si

17. - ¿Comparte o ha compartido el peine con miembros de la familia?

0=No

1=Si

18. - ¿Concurre o ha concurrido al pedicuro para realizarse cuidados de los pies y/o uñas?

0=NO

1=Si

..... ¿Le han hecho?

19.- a.- ¿Tatuajes?

0=No

1=Si

20.- b.- ¿Perforaciones en las orejas o en otras partes del cuerpo (para colocar aros)?

0=No

1=Si

21.- c.- ¿Acupuntura?

0=No

1=Si

22. - ¿Ha recibido medicación con inyectables?

0=No

1=Si

23. - Algún otro miembro de la familia ¿tiene o ha tenido hepatitis?

0=No

1=Si

24.-Si contestó si especifique grado de parentesco y el tipo de hepatitis, si la conoce

Parentesco:.....

Tipo de Hepatitis

25. - ¿Convive el Sr. /a o ha convivido con enfermos con hepatitis?

0=No

1=Si

26.- Si contestó si especifique el tipo de hepatitis, si lo conoce

.....

27. - ¿Convive o ha convivido el Sr. /a con enfermos con Sida?

0=No

1=Si

28. - ¿Ha recibido vacunas?

0=No

1=Si

29. - ¿Tiene hábitos tóxicos?

0=No

1=Si

30. - ¿Consume o ha consumido drogas?

0=No

1=Si

De contestar no pase a la pregunta Nro. 36

31.- ¿Se inyecta o se ha inyectado alguna vez drogas?

0=No

1=Si

32. - ¿Consume alcohol?

0=No

1=Si

33. - ¿Con qué frecuencia?

0= Diariamente

1= Los fines de semana

2= Bebedor social

3= Otra.....

34. - ¿Qué bebida con alcohol consume habitualmente?

0=Vino

1= Cerveza

2= Bebidas blancas (ginebra, whisky, etc.)

3= Otras.....

35. - ¿Qué cantidad consume?

0=Un vaso o medida por día

1= Dos vasos o medidas por día

2= Más de dos vasos o medidas por día

3= Otras cantidades

36. - ¿Ha tenido relaciones sexuales?

0=No

1=Si

Si contesto si continúe con las siguientes preguntas

37. - ¿Tiene relaciones con su mismo sexo?

0=No

1=Si

38. - ¿Ha mantenido relaciones con prostitutas?

0=No

1=Si

39. - ¿Con cuántas personas ha mantenido relaciones durante el último año?

Número.....

40. - ¿Ha participado en intercambio de parejas?

0=No

1=Si

SOLO PARA MUJERES

41. - ¿Ha tenido partos normales?

0=No

1=Si

42. - ¿Ha tenido cesáreas?

0=No

1=Si

43. - ¿Ha tenido abortos?

0=No

1=Si

44. - De contestar si a la pregunta anterior, ¿fue alguno de ellos provocado?

0=No

1=Si

45. - ¿Padece el Sr. /a alguna de estas enfermedades o condiciones clínicas?

0 = Hepatitis

1 = Cirrosis

2 = Ha recibido trasplantes de órganos

3 = Procedimientos de diálisis

4 = Sífilis

5 = Infección por HIV

6 = Diabetes insulino dependiente (Diabetes tipo I)

7 = Diabetes no insulino dependiente (Diabetes tipo II)

8 = Colestasis

9 = Insuficiencia cardíaca

10 = EPOC

46.- ¿Tiene o ha tenido el Sr. /a hepatitis?

0=No

1=Si

47.- ¿De qué tipo?

0= A.....

1= B.....

2= C.....

3= D....

4= Desconocida.....

48.- ¿Coloración amarillenta en la piel, escleróticas y mucosas?

0=No

1=Si

49.- ¿Cambios en la coloración de la orina y/o materia fecal?

0=No

1=Si

6. FICHA EPIDEMIOLÓGICA DEL ADULTO Y EL NIÑO

Niño:

1.- Nombre y Apellido: en la base de datos con iniciales y mayúsculas (preserva la identidad del individuo)

2.- Domicilio:

0=Córdoba Capital (Cba. Cap.)

1=Villa María

2=Río Cuarto

3= Cruz del Eje

3.- Años (Edad)

4.- Sexo:

0=Femenino

1=Masculino

5. - ¿Recibió alguna vez transfusiones de sangre?

0=No

1=Si

6.- De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha de la transfusión

(mes/año)...../...../.....

7.- ¿Recibió tratamientos médicos con productos derivados de la sangre (gammaglobulina, albúmina, factores de coagulación, etc.)?

0=No

1=Si

8.- De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha

(mes/año)...../...../.....

9.- ¿Ha sido intervenido quirúrgicamente en alguna oportunidad?, (de contestar no pase a la pregunta Nro. 11).

0=No

1=Si

10.- TIPO: De haber contestado Si a la pregunta especifique tipo de cirugía y la fecha

.....

..... (mes/año)...../...../.....

11.- ¿Ha tenido en alguna oportunidad procedimientos endoscópicos (de contestar no pase a la pregunta siguiente)?

0=No

1=Si

12.- De haber contestado si a la pregunta especifique tipo de procedimiento

.....
..... (mes/año)...../...../.....

13.- ¿Ha tenido tratamientos odontológicos?

0=No

1=Si

14.- De haber contestado si a la pregunta coloque la fecha (año)

..... (mes/año)...../...../.....

15. - ¿Comparte o ha compartido cepillos de dientes con miembros de la familia?

0=No

1=Si

16. - ¿Comparte o ha compartido máquinas de afeitar con miembros de la familia?

0=No

1=Si

17. - ¿Comparte o ha compartido el peine con miembros de la familia?

0=No

1=Si

18. - ¿Concurre o ha concurrido al pedicuro para realizarse cuidados de los pies y/o uñas?

0=NO

1=Si

..... **Le han hecho**

19.- a.- ¿Tatuajes?

0=No

1=Si

20.- b.- ¿Perforaciones en las orejas o en otras partes del cuerpo (para colocar aros)?

0=No

1=Si

21.- c.- ¿Acupuntura?

0=No

1=Si

22. - ¿Ha recibido medicación con inyectables?

0=No

1=Si

23. - Algún otro miembro de la familia ¿tiene o ha tenido hepatitis?

0=No

1=Si

24.-Si contestó si especifique grado de parentesco y el tipo de hepatitis, si la conoce

Parentesco:.....

Tipo de Hepatitis:.....

25. - ¿Convive el niño/a o ha convivido con enfermos con hepatitis?

0=No

1=Si

26.- Si contestó si especifique el tipo de hepatitis, si lo conoce.....

Tipo de Hepatitis:.....

27. - ¿Convive o ha convivido el niño/a con enfermos con Sida?

0=No

1=Si

28. - ¿Ha recibido vacunas?

0=No

1=Si

29. - ¿Tiene hábitos tóxicos?

0=No

1=Si

30. - ¿Consume o ha consumido drogas?

0=No

1=Si

De contestar no pase a la pregunta Nro. 36

31.- ¿Se inyecta o se ha inyectado alguna vez drogas?

0=No

1=Si

32. - ¿Consume alcohol?

0=No

1=Si

33. - ¿Con qué frecuencia?

0= Diariamente

1= Los fines de semana

2= Bebedor social

3= Otra.....

34. - ¿Qué bebida con alcohol consume habitualmente?

0=Vino

1= Cerveza

2= Bebidas blancas (ginebra, whisky, etc.)

3= Otras.....

35. - ¿Qué cantidad consume?

0=Un vaso o medida por día

1= Dos vasos o medidas por día

2= Más de dos vasos o medidas por día

3= Otras cantidades

36. - ¿Ha tenido relaciones sexuales?

0=No

1=Si

Si contesto si continúe con las siguientes preguntas

37. - ¿Tiene pareja de su mismo sexo?

0=No

1=Si

38. - ¿Ha mantenido relaciones con prostitutas?

0=No

1=Si

39. - ¿Con cuántas personas ha mantenido relaciones durante el último año?

Número.....

40. - ¿Ha participado en intercambio de parejas?

0=No

1=Si

SÓLO PARA ADOLESCENTES MUJERES

41. - ¿Ha tenido partos normales?

0=No

1=Si

42. - ¿Ha tenido cesáreas?

0=No

1=Si

43. - ¿Ha tenido abortos?

0=No

1=Si

44. - De contestar si a la pregunta anterior, ¿fue alguno de ellos provocado?

0=No

1=Si

45. - ¿Padece el niño/a alguna de estas enfermedades o condiciones clínicas?

0 = Hepatitis

1 = Cirrosis

2 = Ha recibido trasplantes de órganos

3 = Procedimientos de diálisis

4 = Sífilis

5 = Infección por HIV

6 = Diabetes insulino dependiente (Diabetes tipo I)

7 = Diabetes no insulino dependiente (Diabetes tipo II)

8 = Colestasis

9 = Insuficiencia cardíaca

10 = EPOC

46.- ¿Tiene o ha tenido el niño/a hepatitis?

0=No

1=Si

47.- ¿De qué tipo?

0= A.....

1= B.....

2= C.....

3= D....

4= Desconocida.....

48.- ¿Coloración amarillenta en la piel, escleróticas y mucosas?

0=No

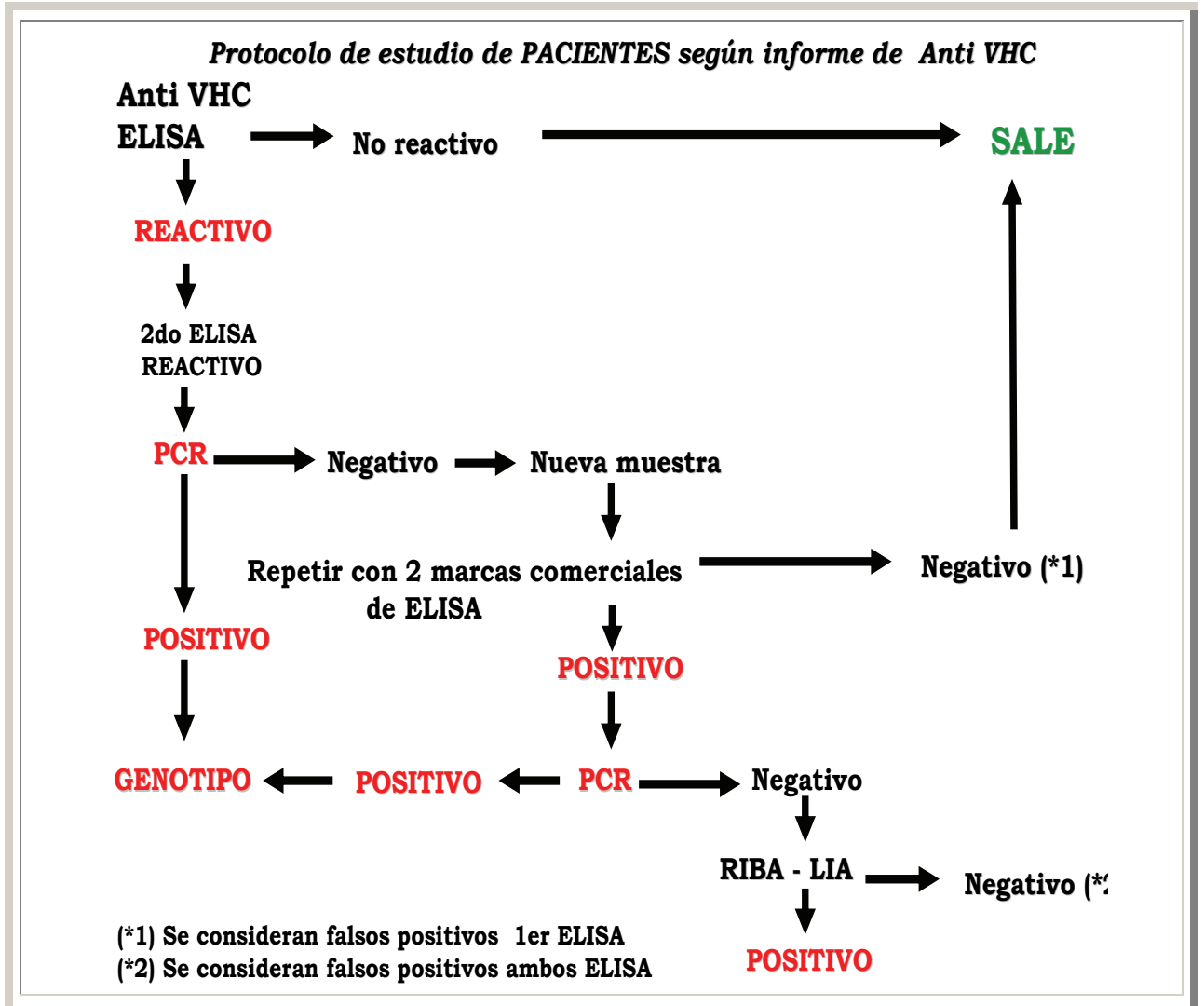
1=Si

49.- ¿Cambios en la coloración de la orina y/o materia fecal?

0=No

1=Si

7. ESQUEMA



ESQUEMA 1: Protocolo de laboratorio a seguir en el individuo en investigación según informe de Anti VHC (ELISA)

8. TABLAS

Tabla 1: Sensibilidad y valor predictivo de técnica de ELISA para Anti VHC ELISA = inmunoadsorción ligado a enzimas; Anti VHC = anticuerpo del virus C; RT PCR = reacción de la cadena de la polimerasa; RIBA=inmunoensayo recombinante

Tipo de ensayo VHC (EIA)	Sensibilidad	Baja prevalencia	Alta prevalencia
ELISA-1	70%-80%	30%-50%	70%-85%
ELISA-2	92%-95%	50%-61%	88%-95%
ELISA-3	97%	25%	No realizado

- ▣ Basado en hallazgos clínicos y detección de VHC por PCR
- ♣ Valor predictor positivo comparado con RIBA.

Tabla 2: ELISA = técnica de enzimoimmunoensayo; RIBA = ensayo recombinante inmunoblot

Tipo de ensayo	ELISA	RIBA
VHC (EIA)		
1ª Generación	C100-3	C100-3 5-1-1
2ª Generación	C100-3 C22-3 C33C	C100-3 5-1-1 C22-3 C33C
3ª Generación	C100-3 C22C NS5 Región antigénica recombinante	NS5 Región antigénica recombinante C100P C22P

Tabla 3: Abreviaturas: *ELISA-EIA* = ensayo inmunoenzimático; *RIBA* = ensayo inmunoblot recombinante; *ALT* = alanino aminotransferasa; *RT-PCR* =transcriptasa reversa - reacción en cadena de polimerasa; *NGI* =Instituto Nacional de Genética; *bDNA* = branched DNA.

TEST	OBJETIVO DEL TEST	RELEVANCIA CLÍNICA
ELISA, EIA	Detecta la presencia o ausencia de anticuerpos contra péptidos del VHC (C22-3 [core], C200 [fusión C100/C33], y NS5) en el plasma o suero del paciente.	Pacientes de alto riesgo: alta sensibilidad y especificidad del ensayo complementario puede o no ser necesario. Pacientes de bajo riesgo: la sensibilidad y especificidad subóptimas. Pacientes inmunodeprimidos: disminución de la sensibilidad.
RIBA	Confirma la presencia o ausencia de anticuerpos frente a epítopes VHC : C100-3, C-C33, C22-3, y NS5.	Confirma o excluye los resultados de ELISA-positivos, especialmente útil en poblaciones de bajo riesgo como donantes de sangre sanos o pacientes positivos con valores normales de ALT.
VHC genotipificación	Determina la naturaleza genética del VHC . Permite la identificación de los seis principales tipos de VHC y su subtipo.	Los distintos tipos y subtipos varían en función del éxito, duración y pronóstico del tratamiento
VHC RNA		
	Para determinar directamente la presencia de ARN del VHC . La	Los pacientes que dan positivo

<p>Cualitativa VHC RNA: RT-PCR</p>	<p>sensibilidad de las gamas de ensayos de 100 a 700 copias virales / ml. Limitación: no hay valor numérico, pero más sensible.</p>	<p>están activamente infectados con el VHC y en alto riesgo de complicaciones hepáticas.</p>
<p>Cuantitativa de ARN del VHC: amplificación RT- PCR</p>	<p>Para medir los niveles de ARN-VHC. Alto grado de sensibilidad, el límite inferior de los rangos de detección de 100 copias / ml (Superquant, NGI) a 500 copias / ml (Monitor, Roche). Limitaciones: la gran variabilidad y la limitada capacidad para medir muestras con más de 5 millones de copias / ml.</p>	<p>Puede ser utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral.</p>
<p>Señal amplificación – bDNA</p>	<p>Para cuantificar el ARN del VHC en la sangre (Quantiplex Chiron). Reproducibles y menos susceptible a la contaminación. Limitaciones: la sensibilidad. Por debajo del valor de corte debe ser la prueba de PCR.</p>	<p>Ayuda a resolver RIBA indeterminado, ELISA débilmente positivo o negativo, cuando los signos clínicos son compatibles con el VHC.</p>

Tabla 4: Coeficiente de variabilidad de Pearson de las poblaciones seleccionadas, según edad

POBLACIÓN	N	Media (años)	DS (Desviación estándar)	Coeficiente de variabilidad (Cv)
TOTAL	3944	43.3	± 17.8	0.41
AUTOCONVOCATORIA (Cba. Cap., Villa María y Río Cuarto)	1936	38.2	± 16.1	0.42
ALEATORIA (Cruz del Eje)	2008	48.1	±18.0	0.37

Tabla 5: Criterios de selección de población y frecuencia de sexo

	POBLACIÓN POR AUCONVOCATORIA (Cba. Cap., Villa María y Río Cuarto)	POBLACIÓN ALEATORIA (Cruz del Eje)	TOTAL
FRECUENCIA	Femenino: 1269 Masculino: 667	Femenino: 1271 Masculino: 737	Femenino: 2540 Masculino: 1404
%	Femenino: 65.5% Masculino: 34.5%	Femenino: 63.3% Masculino: 36.7%	Femenino: 64.4% Masculino: 35.6%

Tabla 6: Antecedentes ginecológicos en mujeres y resultado Anti VHC

	Parto	Cesárea	Aborto	Aborto provocado
	44.1% (1740)	19.1% (752)	17.3% (681)	5.4% (212)
Anti VHC	Parto (N=1740)	Cesárea (N=752)	Aborto (N=681)	Aborto provocado (N=212)
No reactivos	91.4%	92.5%	91.6%	87.7%
Reactivos	8.6%	7.5%	8.4%	12.3%

Tabla 7: *Número de parejas sexuales al año, en población evaluada*

Personas en el último año	Frecuencia	%
0	1220	30,9
1	2382	60,4
2	170	4,3
3	106	2,7
4	32	,8
5	15	,4
6	7	,2
7	2	,1
8	1	,0
9	1	,0
10	3	,1
No responden al interrogatorio	5	,1
Total	3944	100

Tabla 8: *Hepatitis viral previa en individuos Anti VHC reactivo*

	Agente viral	Frecuencia	%	% Válido
Válido	VHA	20	,5	3,2
	VHB	4	,1	,6
	VHC	40	1,0	6,4
	Virus desconocido	561	14,2	89,8
	Total	625	15,8	100,0
Perdidos	Sistema	3319	84,2	
TOTAL		3944	100,0	

Tabla 9: *Genotipos encontrados en población total evaluada*

GENOTIPO	Frecuencia	%	% Válido
1	40	1,0	13,1
2	152	3,9	49,7
3	7	,2	2,3
No determinado	6	,2	2,0
No detectable	83	2,1	27,1
Negaron 2a. determinación	18	,5	5,9
Total	306	7,8	100,0
No reactivos	3638	92,2	
TOTAL	3944	100,0	

Tabla 10: Antecedentes de tipo de cirugía realizada en los individuos evaluados y discriminados por regiones

		Frecuencia	%
Cba. Cap.	Válidos	20	29.4
	Amigdalectomía	7	10.3
	Apendicectomía	5	7.4
	Cesárea	4	5.9
	Colecistectomía	7	10.3
	Cx. de columna	1	1.5
	Cx. de mama	1	1.5
	Cx. de ovario	1	1.5
	Cx. de pie	1	1.5
	Cx. facial	1	1.5
	Cx. de húmero	1	1.5
	Cx. de meniscos	1	1.5
	Donante de riñón	1	1.5
	Drenaje neumotórax	1	1.5
	Embarazo ectópico	1	1.5
	Hernia de disco	1	1.5
	Hernioplastia	2	2.9
	Hidatidosis hepática	1	1.5
	Histerectomía	4	5.9
	Laparotomía exploratoria	1	1.5
	Peritonitis	1	1.5
	Quiste pilonidal	1	1.5
	Tiroidectomía	1	1.5
	Traumatismo cráneo	1	1.5
Varices de MMII	2	2.9	
TOTAL	68	100	
Villa María	Válidos	15	27.8
	Adenoides	1	1.9
	Amigdalectomía	2	3.7
	Apendicectomía	9	16.7
	Bypass coronario	2	3.7
	Cesárea	9	16.7
	Colecistectomía	3	5.6
	Cx. de mama	1	1.9

		Cx. de muñeca	1	1.9
		Cx. de ovario	1	1.9
		Cx. de testículo	1	1.9
		Cx. traumatológica	1	1.9
		Cx. ocular	1	1.9
		Hernia de disco	1	1.9
		Histerectomía	4	7.4
		Quiste sebáceo	1	1.9
		Varices de MMII	1	1.9
		TOTAL	54	100
Río Cuarto		Válidos	4	20.0
		Amigdalectomía	3	15.0
		Apendicectomía	2	10.0
		Cesárea	1	5.0
		Colecistectomía	1	5.0
		Cx. de meniscos	1	5.0
		Cx. de tibia	1	5.0
		Cx. facial	1	5.0
		Cx. gástrica	1	5.0
		Cx. traumatológica	1	5.0
		Hernia de disco	1	5.0
		Hernioplastia	2	10.0
		Histerectomía	1	5.0
		TOTAL	20	100
Cruz del Eje		Válidos	34	23.8
		Amigdalectomía	2	1.4
		Apendicectomía	28	19.6
		Bypass coronario	1	.7
		Cesárea	6	4.2
		Colecistectomía	29	20.3
		Cx. ocular	1	.7
		Cx. de columna	1	.7
		Cx. de mama	2	1.4
		Cx. de mano	1	.7
		Cx. facial	1	.7
		Cx. ocular	3	2.1
		Cx. traumatológica	1	.7
		Cx. de meniscos	1	.7
		Embarazo ectópico	2	1.4
		fistula anal	1	.7
		Fístula rectovaginal	1	.7

	Hemicolectomía	1	.7
	Hernia de disco	1	.7
	Hernioplastia	3	2.1
	Histerectomía	14	9.8
	Invaginación intestinal	1	.7
	Ligadura trompas	1	.7
	Prostatectomía	2	1.4
	Reemplazo de cadera	3	2.1
	Rinoplastia	1	.7
	Trasplante renal	1	.7
	TOTAL	143	100

Tabla 11: *Tratamiento con pedicuría en las distintas regiones y Anti VHC*

		Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	0	52	76.5	76.5
	1	16	23.5	23.5
	Total	68	100.0	100.0
Villa María	0	31	57.4	57.4
	1	23	42.6	42.6
	Total	54	100.0	100.0
Río Cuarto	0	17	85.0	85.0
	1	3	15.0	15.0
	Total	20	100.0	100.0
Cruz del Eje	0	96	67.1	67.1
	1	47	32.9	32.9
	Total	143	100.0	100.0

0=No 1=Sí

Tabla 12: *Algún miembro de la familia que padezca o haya padecido hepatitis*

		Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	0	46	67.6	67.6
	1	22	32.4	32.4
	Total	68	100.	100.0
Villa María	0	24	44.4	44.4
	1	30	55.6	55.6
	Total	54	100.	100.0

Río Cuarto	0	12	60.0	60.0
	1	8	40.0	40.0
	Total	20	100.0	100.0
Cruz del Eje	0	77	53.8	53.8
	1	66	46.2	46.2
	Total	143	100.0	100.0

0=No 1=Sí

Tabla 13: *Convivientes según tipo de Hepatitis Viral, discriminado por regiones*

			Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	Válido	0	11	16.2	45.8
		1	3	4.4	12.5
		2	6	8.8	25.0
		4	4	5.9	16.7
		Total	24	35.3	100.0
	Perdido	sistema	44	64.7	
	Total		68	100.0	
Villa María	Válido	0	11	20.4	35.5
		1	4	7.4	12.9
		2	12	22.2	38.7
		4	4	7.4	12.9
		Total	31	57.4	100.0
	Perdido	sistema	23	42.6	
	Total		54	100.0	
Río Cuarto	Válido	0	5	25.0	50.0
		1	1	5.0	10.0
		2	4	20.0	40.0
		Total	10	50.0	100.0
	Perdido	sistema	10	50.0	
	Total		20	100.0	
Cruz del Eje	Válido	0	18	11.0	20.7
		1	2	1.2	2.3
		2	34	20.7	39.1
		4	33	20.1	37.9
		Total	87	53.0	100.0
	Perdido	sistema	77	47.0	
	Total		164	100.0	

0=VHA 1=VHB 2=VHC 3=Otros virus 4=Desconoce virus

Tabla 14: Individuos de las distintas poblaciones estudiadas y la presencia de enfermedades concomitantes

			Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	Válidos	0	39	57.4	57.4
		1	24	35.3	35.3
		2	1	1.5	1.5
		6	3	4.4	4.4
		8	1	1.5	1.5
		Total	68	100.0	100.0
Villa María	Válidos	0	28	51.9	51.9
		1	19	35.2	35.2
		2	1	1.9	1.9
		7	1	1.9	1.9
		8	5	9.3	9.3
		Total	54	100.0	100.0
Río Cuarto	Válidos	0	11	55.0	55.0
		1	7	35.0	35.0
		6	1	5.0	5.0
		8	1	5.0	5.0
		Total	20	100	100
Cruz del Eje	Válidos	0	89	62.2	62.2
		1	31	21.7	21.7
		2	2	1.4	1.4
		3	1	.7	.7
		4	2	1.4	1.4
		7	2	1.4	1.4
		8	12	8.4	8.4
		10	3	2.1	2.1
		11	1	.7	.7
		Total	143	100	100

0= Ninguna 1=Hepatitis 2=Cirrosis 3=Trasplante renal 4=Diálisis renal 5=Sífilis 6=HIV 7=DM Tipo1 8=DM tipo 2 9=Colestasis 10=Insuficiencia cardiaca 11=EPOC

Tabla 15: Estadística del comportamiento de AST en las distintas poblaciones reclutadas

Cba. Cap.	N	68
	Media	44.0
	Mediana	30.5
	Desviación tipo	42.0
	Rango	272
	Mínimo	12
	Máximo	284
Villa María	N	54
	Media	40.9
	Mediana	29.5
	Desviación tipo	34.3
	Rango	219
	Mínimo	12
	Máximo	231
Río Cuarto	N	20
	Media	35.2
	Mediana	25.5
	Desviación tipo	29.6
	Rango	125
	Mínimo	11
	Máximo	136
Cruz del Eje	N	143
	Media	38.1
	Mediana	27.0
	Desviación tipo	36.2
	Rango	219
	Mínimo	6
	Máximo	225

Tabla 16: Estadística del comportamiento de ALT en las distintas poblaciones reclutadas

Cba. Cap.	N	68
	Media	54.5
	Mediana	30.0
	Desviación tipo	77.8
	Rango	432
	Mínimo	8
	Máximo	440
Villa María	N	54
	Media	33.1
	Mediana	21.0
	Desviación tipo	26.3
	Rango	114
	Mínimo	8
	Máximo	122
Río Cuarto	N	20
	Media	31.9
	Mediana	20.5
	Desviación tipo	28.7
	Rango	91
	Mínimo	6
	Máximo	97
Cruz del Eje	N	143
	Media	49.2
	Mediana	33.0
	Desviación tipo	46.2
	Rango	251
	Mínimo	5
	Máximo	256

Tabla 17: Anti VHC (ELISA 2ª determinación) en las distintas regiones evaluadas.

	Anti VHC	Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	0	16	23.5	23.5
	1	52	76.5	76.5
	Total	68	100	100
Villa María	0	4	7.4	7.4
	1	50	92.6	92.6
	Total	54	100	100
Río Cuarto	0	5	25.0	25.0
	1	14	70.0	70.0
	3	1	5.0	5.0
	Total	20	100	100
Cruz del Eje	0	2	1.4	1.4
	1	125	87.4	87.4
	2	16	11.2	11.2
	Total	143	100	100

0=No reactivo 1=Reactivo 2=Negaron a 2ª extracción 3=Valor límite o indeterminado

Tabla 18: Resultado de RT PCR DE VHC (cualitativa) en las distintas regiones

		Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	0	16	23.5	23.5
	1	47	69.1	69.1
	2	5	7.4	7.4
	Total	68	100	100
Villa María	0	4	7.4	7.4
	1	44	81.5	81.5
	2	6	11.1	11.1
	Total	54	100	100
Río Cuarto	0	6	30.0	30.0
	1	10	50.0	50.0
	2	4	20.0	20.0
	Total	20	100	100
Cruz del Eje	0	6	4.2	4.2
	1	104	72.7	72.7
	2	17	11.9	11.9
	3	16	11.2	11.2
	Total	143	100	100

0=Negativo 1=Positivo 2=No detectable 3=Negaron a 2ª extracción

Tabla 19: Genotipificación de VHC en los sujetos evaluados en las distintas regiones

	GENOTIPIFICACIÓN DE VHC	Frecuencia	%	% Válido
Cba. Cap.	1	20	29.4	29.4
	2	20	29.4	29.4
	3	5	7.4	7.4
	5	2	2.9	2.9
	6	21	30.9	30.9
	Total	68	100	100
Villa María	1	4	7.4	7.4
	2	38	70.4	70.4
	5	2	3.7	3.7
	6	10	18.5	18.5
	Total	54	100	100
Río Cuarto	1	2	10.0	10.0
	2	5	25.0	25.0
	3	2	10.0	10.0
	5	1	5.0	5.0
	6	10	50.0	50.0
	Total	20	100	100
Cruz del Eje	1	14	9.8	9.8
	2	89	62.2	62.2
	5	1	.7	.7
	6	24	16.8	16.8
	7	15	10.5	10.5
	Total	143	100	100

1=1 2=2 3=3 4=4 5=No determinado 6=No detectable 7=Negaron a 2ª extracción