

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

I.S.S.S.T.E.

SUBDIRECCION MEDICA ZONA ORIENTE

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

INCIDENCIA DE HEPATITIS C
EN EL HOSPITAL REGIONAL
"GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.S.T.E.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA

OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DR. CARLOS DIOSDADO RODRIGUEZ

Titular del curso: Dr. Alberto Trejo González.
Asesor de tesis: Dr. Mauricio González Avante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



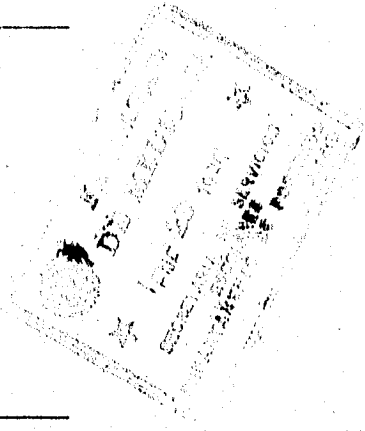
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

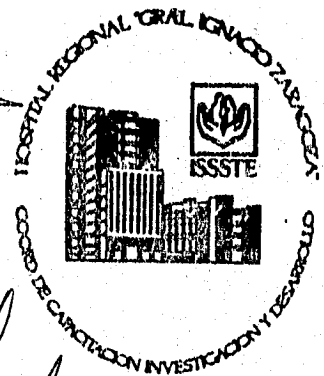
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Signature]
Dr. Mauricio González Avante
Asesor de tesis

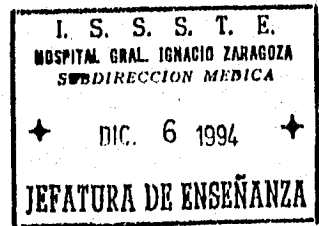


[Signature]
Dr. Alberto Trejo González
Titular del curso de Medicina Interna

[Signature]
Dr. Juan Manuel Barrera Ramírez
Jefe de Investigación del Hospital
Regional "General Ignacio Zaragoza"



[Signature]
Dr. Jorge Negrete Corona.
Cordinador de Capacitación Investigación
y Desarrollo del Hospital
Regional "General Ignacio Zaragoza"



DEDICATORIAS

A Dios por haberme dado la vida y permitirme la oportunidad de ayudar a los demás.

**A mis padres y hermanos:
porque siempre han sido
el aliciente para seguir
adelante, con su apoyo
incondicional.**

**A mis profesores:
Por sus enseñanzas y el trato
de amigo que siempre me han
brindado, y especialmente al
Dr. Mauricio González Avante
por ser mi asesor en este
trabajo.**

**Al Dr. Trejo Gonzalez Alberto:
porque siempre ha tratado de
formar mejores profesionistas
con humanidad y brindando el
trato de amigo a quien lo
solicita.**

**A Emma:
Por su apoyo durante los tres
años de la residencia.**

**A Alejandro:
Por la ayuda para realizar
este trabajo.**

**INCIDENCIA DE HEPATITIS C EN EL
HOSPITAL REGIONAL GENERAL
IGNACIO
ZARAGOZA I.S.S.T.E.**

Indice:

Introducción.....	1
Objetivos.....	19
Hipótesis.....	20
Justificación.....	21
Material y métodos.....	22
Resultados.....	27
Comentarios.....	29
Gráficos.....	33
Bibliografía.....	40

INTRODUCCION

Antecedentes:

Las enfermedades virales del hígado se diagnostican con alta frecuencia, en la medicina moderna. El concepto literalmente significa inflamación del hígado. El hígado es un órgano vital que participan diferentes funciones, como el metabolismo de sustancias endógenas y exógenas.

El daño hepático puede comprometer el funcionamiento normal del organismo, deteriorando al individuo en su totalidad y en los casos más graves producir la muerte. Aunque la lesión hepática puede ser causada por la ingesta de sustancias como el alcohol, medicamentos o por agentes infecciosos como bacterias y virus. Las hepatitis más frecuentemente observadas son las causadas por los virus A,B,C,D y E.

Los virus A y el E pueden ser adquiridos a través de la ingestión de agua y alimentos contaminados, mientras que los virus B, C y D se adquieren por el contacto de sangre, secreciones corporales contaminadas, vía sexual o en forma vertical. Todos estos virus pueden producir hepatitis aguda, la cuál habitualmente cede en forma espontanea al cabo de varias semanas cuando esto no sucede y el virus permanece en el organismo se habla de enfermedad hepática crónica o de hepatitis crónica.(13).

Inicialmente se utilizó el término no A no B, debido a la incapacidad de diagnosticar correctamente a esta forma específica de hepatitis, ya que es diferente su etiología y serología de las otras formas de hepatitis. En la actualidad se ha identificado al virus de la hepatitis C, anteriormente denominado no A no B, el cual es responsable de la mayoría de las hepatitis adquiridas por transfusión sanguínea (18).

La hepatitis c aguda frecuentemente evoluciona a la cronicidad (50% de los casos y a complicaciones tardías dl tipo de la cirrosis hepática y el cancer primario del hígado. La forma de contagio más frecuent asociada a la hepatitis C es la transfusión sanguínea, de todos los casos con hepatitis postransfusional aproximadamente el 70 al 95% corresponden a hepatitis C (19).

Hasta 1989, el virus o los virus responsables de la hepatitis no A- no B fueron desconocidos. Finalmente dos agentes diferentes se conocieron como los virus involucrados, los cuales tenían un claro patrón de enfermedad viral de infección entérica (frecuentemente ocurre en epidemias), así también como de forma parenteral.(1-2).

Las partículas virales fueron identificadas y aisladas en excretas en brotes epidémicos de hepatitis viral del tipo noA-noB, pero estos datos eran insuficientes e inconclusos para asegurar de la existencia de una partícula viral de transmisión entérica, aún con los datos aportados por la microscopía electrónica.

En 1989 un agente viral transmitido parenteralmente, subsecuentemente llamado virus de la hepatitis c (VHC), fue definitivamente identificado, y se encontró responsable de alrededor del 90% de los casos de hepatitis del tipo noA-noB postransfusionales, así como también de los casos de hepatitis esporádica. Al poco tiempo se identificó también otro agente de transmisión enteral, denominado virus de la hepatitis E. (4-6)

De estos dos agentes el que presenta mayor importancia es el VHC, ya que por sus características clínicas presenta una morbimortalidad de mayor trascendencia en la salud de los pacientes.

Estimaciones actuales sugieren que más de 500 millones de personas alrededor del mundo están infectados por el VHC (7).

Durante la infección aguda del VHC es muy frecuente que curse asintomática y el curso de una hepatitis fulminante es muy rara, el VHC causa más frecuentemente una hepatitis crónica en alrededor del 50% de los pacientes infectados, y pueden finalmente presentar un daño hepático severo y cirrosis hepática. Como con la hepatitis B esta también tiene una fuerte asociación con el desarrollo de hepatitis crónica así como del carcinoma hepatocelular.(8).

VIROLOGIA

A pesar de la visualización por medio de la microscopía electrónica, no ha sido posible identificar totalmente la estructura del virus, para permitir un mejor entendimiento del mismo y así mejorar las expectativas de tratamiento. basados en una analogía de los virus conocidos, como flavivirus y pestivirus, la estructura del VHC consiste en una cadena de material genético de tipo RNA con una cadena grande abierta de lectura de alrededor de 10,000 nucleótidos, que codifican alrededor de 3,000 aminoácidos. esta es precedida por una región no transcribible de 342 bases seguida por una región no transcribible de 27 bases, con una cola múltiple 3' (10).

En la actualidad se conocen por lo menos 5 variantes en el genoma. Aunque la importancia inmunológica de estas variaciones no están relacionadas con implicación clínica hasta el momento, aunque tal variabilidad puede tener importantes implicaciones clínicas para el diagnóstico y prevención de la infección por el VHC, tal como aparece en la historia natural de la enfermedad así como en su tratamiento.

La comparación de los diferentes VHC aislados han revelado que la parte no transcribible 5' conserva una homología alta hasta de un 98-100% (11), pero que las dos regiones, la estructural y no estructural muestran variaciones considerables (11). La hipervariabilidad ha sido observada en las regiones E1 y E2-NS1 codificadas por dos proteínas de su envoltura. Una secuencia diferente de aminoácidos ha sido encontrada en la región amino terminal de la sección E2-NS1 (11).

Dentro de los pacientes también se ha encontrado una heterogeneidad, también encontrada entre las muestras aisladas en los pacientes durante periodos comprendidos en tres a cuatro años, indicando que la modificación del material viral ocurre durante este periodo de tiempo. Se sugiere que entre menos regiones virales se conserven sin modificación influye directamente en la capacidad del virus para resistir el sistema de defensa del huésped, o puede ser un acontecimiento sin importancia durante la replicación viral.

MARCADORES DE INFECCION DE VHC

Exámenes de detección de anticuerpos.

La primera generación de ensayos de inmunoabsorbencia para la detección de Anti-VHC utilizó un antígeno recombinante c-300 para la captura de anticuerpos. Se utilizó este reactivo como un buen marcador de la hepatitis crónica en pacientes con los tipos posttransfusional y la esporádica, mostrando un alto porcentaje de falsos positivos entre la población de bajo riesgo, conocidos como donadores (12-16).

La segunda generación de ELISAs incluye proteínas externas incluyendo c22c, c33c y c200 (un antígeno compuesto), con una más alta sensibilidad. El anti-c33c y particularmente el anti-c22c no solo son los más frecuentes que los anti-c100-3, pero también aparecen tempranamente en el curso de la enfermedad y también pueden ser usados para la etapa aguda como en la fase crónica en algunos pacientes. (22-24).

Los anticuerpos IgM anti-c100-3 han sido detectados tan tempranamente como de cuatro semanas después de la inoculación pero son indetectables en la fase crónica y no pueden ser usados para confirmar el rango de los procesos agudos que los casos crónicos.

Una tercera generación suplementaria de los test de escrutinio usando un ensayo inmunoblot recombinante (RIBA), también ha mejorado por la adición de dos bandas extraproteicas marcando RIBA 4, este último excluye los falsos positivos que presenta el ELISA convencional, y también se ha correlacionado con la viremia, basada en la reacción de la cadena de polimerasa (PCR)

BIOQUIMICA SERICA

La determinación de niveles de transaminasas, TGO y TGP es la mejor determinación bioquímica en los casos de infección por VHC. Los niveles de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albumina, gamaglutamiltransferasa, e inmunoglobulina G son también usadas en el seguimiento del paciente, así como el tiempo de protrombina. La exclusión de autoanticuerpos debe de realizarse para descartar la existencia de enfermedad autoinmune.

EPIDEMIOLOGIA

TRANSMISION Y GRUPOS DE RIESGO.

Aunque la enfermedad es más eficientemente transmitida por la vía enteral y por una inaparente vía parenteral, una buena parte de casos esporádicos no tienen un obvio factor de riesgo, se han identificado a estos grupos, así como sus vías de transmisión.

- Vías de transmisión:
- 1.- Transfusión sanguínea
 - 2.- Productos sanguíneos (factor VIII)
 - 3.- Vertical (perinatal)
 - 4.- Intrafamiliar
 - 5.- Hemodialis
 - 6.- Punción accidental con agujas contaminadas
 - 7.- Sexual (infrecuente)
 - 8.- Saliva (besos)

- Grupos de alto riesgo:
- 1.- Receptores de múltiples transfusiones sanguíneas
 - 2.- Hemofílicos
 - 3.- Pacientes en hemodialis
 - 4.- Recién nacidos hijos de madres positivas a VHC
 - 5.- Drogadictos intravenosos
 - 6.- Trabajadores de la salud con contacto y manejo de productos sanguíneos

PREVALENCIA DE LA INFECCION POR VHC

Pruebas serológicas para la detección de anti-VHC, en poblaciones sanas (mas frecuentemente donadores sanguíneos), sugieren que la prevalencia es baja en Europa del norte y en Estados Unidos, y ligeramente más alta en Europa del sur y Asia, y muy alta en Africa. (14)

Algunos autores afirman que la prevalencia de VHC esta ligado a factores socioeconómicos de la poblacion estudiada. Otros estudios de algunas regiones han indicado que la mayoría de los pacientes nbo alcohólicos, sin enfermedades autoinmunes y negativos para VHB, con hepatitis crónica, son positivos a la detección de VHC, aunque esteo no es claro aún, de que la detección de anticuerpos signifique la infección por VHC.(20).

Entre pacientes con hepatitis crónica del tipo NANB, la infección por VHC esta implicada en más del 90%, en los casos de postransfusión, y mas del 70% de los casos esporádicos (22).

Un estudio español también reveló anti-VHC positivos en 64% de 97 pacientes hemofílicos, y en 70% de 83 pacientes con uso de drogas intravenosas. (14). El escrutinio de laboratorio actual ha permitido observar que entre los pacientes hemofílicos este porcentaje es aún más alto

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

HEPATITIS AGUDA (C)

DIAGNOSTICO.

El tiempo de seroconversión del anti-VHC, es muy variable, y este puede no ser identificado en pacientes con hepatitis autolimitada. Estudios de pacientes con historia de transfusión sanguínea, muestran que durante las etapas iniciales agudas de la enfermedad permanecen negativos a la determinación de anti-VHC, aunque puede ser positivo inmediatamente después de la transfusión debido a la infusión de anticuerpos preformados del paciente donador (10).

En pocos pacientes se observa una elevación de los títulos de anti-VHC en 2 a 4 semanas después del inicio de la infección aguda, mientras que en otros no aparece hasta meses después de que las aminotransferasas ya se han elevado (11). En vista de lo anterior y debido a la limitación de disponer de los reactivos necesarios, el diagnóstico de la HC depende en gran parte de la historia clínica del paciente, sus antecedentes epidemiológicos y la exclusión de otras causas, aunque los anti-c-22c y anti-c-33c pueden a realizar el diagnóstico en algunos pacientes.(24).

Algunas características histológicas son particulares de la HC, pero ninguna es específica de la enfermedad y tampoco la toma rutinaria de biopsia no está justificada para el diagnóstico de hepatitis C.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La hepatitis C tiene un periodo de incubación con rangos de 6 a 12 semanas, aunque puede ser tan corto como de 24 días en los pacientes que adquirieron la infección por transfusión directa de productos sanguíneos, como factor VIII. El periodo de incubación tiene un periodo de 7 a 8 semanas.

Algunos de los síntomas de la etapa aguda son similares a la hepatitis A y B, y más comúnmente ser poco floridos o pasar asintomáticos, con poca repercusión hepática. En un estudio de pacientes con historia de transfusión sanguínea y que desarrollaron hepatitis NANB, solo 25% de los casos presentaron ictericia y menos del 10% cursaron con enfermedad grave. Una minoría de los pacientes puede experimentar un pródromo con síntomas como fiebre, orina oscura, náuseas, dolor abdominal e ictericia. (29)

En la enfermedad los niveles de aminotransferasas aumentan rápidamente y posteriormente caen abruptamente; pueden aumentar y permanecer en una meseta; o típicamente pueden fluctuar alrededor de semanas o meses. (29). Alrededor del un 25% a 50% de todos los pacientes con hepatitis C tienen niveles de aminotransferasas normales a los 6 o 12 meses después de el inicio de la enfermedad. Aquellos en los que aparecen los anticuerpos anti-VHC, pierden sus marcadores séricos de RNA-VHC. Un cierto porcentaje aproximadamente del 25% puede tener niveles normales de aminotransferasas, pero RNA-VHC positivos. El otro 50% progresan a la hepatitis crónica.

Los pacientes con hepatitis postransfusional presentan más comunmente progresión a enfermedad hepática crónica, en relacion con los casos esporádicos, tal vez por el tamaño del inoculo. Pacientes muy jovenes o inmunocomprometidos son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad crónica. Existe una lista de factores que predisponen al sujeto a el desarrollo de la forma crónica, aumentando así este peligroso riesgo.

- 1.- Exposición parenteral
- 2.- Grandes volúmenes sanguíneos transfundidos
- 3.- Receptores de transfusión no altruista
- 4.- Síntomas severos durante la fase aguda
- 5.- Gran elevación de aminotransferasas durante la fase aguda
- 6.- Patrón polifásico de elevación de aminotransferasas durante la fase aguda
- 7.- Positividad para anti-VHC
- 8.- Sexo masculino

HEPATITIS FULMINANTE

Aunque la hepatitis fulminante por No A-No B se ha reportado poco frecuente, con una baja tasa de sobrevivencia comparada entre los otros tipos de hepatitis como la A y la B. La ocurrencia de hepatitis fulminante por el virus C no ha sido provada hasta el momento, particularmente porque el curso de la enfermedad es rapidamente fatal y también porque la seroconversión del VHC es retrasado. Aunque un estudio ha reportado enfermedad fulminante en cuatro pacientes positivos para el anti-VHC ó el RNA-VHC sin evidencia de otras infecciones virales, otros han reportado que no existe asociación entre el VHC y la hepatitis fulminante (30).

En casos originalmente diagnosticados como hepatitis no A- no B, el virus de la hepatitis e ha sido implicado en un estudio, e infección criptogénica en otro. Otros han sugerido que la infección combinada por VHC/VHB pueden incrementar el riesgo de hepatitis fulminante (30).

HEPATITIS C CRONICA

DIAGNOSTICO:

Pacientes quienes presentan niveles persistentemente altos de aminotransferasas y positividad a los anti-VHC, de más de 6 meses se consideran que presentan hepatitis crónica, aunque los niveles de cálcicos de aminotransferasas pueden confundir en este sentido. Alrededor del 90% de los casos asociados a transfusión mostraron en los exámenes de escrutinio positividad para los anticuerpos anti-VHC. En quienes permaneció negativa la viremia de hepatitis C fue confirmada por el test de RNA-VHC.

Varias características también son particulares (pero no patognomónicas de la hepatitis C). La identificación de casos esporádicos de hepatitis crónica por VHC es más difícil, con la mayoría de los pacientes se presenta una ligera elevación de aninotransferasas y con síntomas no específicos.

CARACTERISTICAS CLINICAS:

Aunque la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica son asintomáticos, una proporción de ellos presenta serios riesgos a largo plazo o una enfermedad severa a fatal. Alrededor de un periodo de años (usualmente décadas) aproximadamente 20 a 40% desarrollan cirrosis hepática con el riesgo asociado de carcinoma hepatocelular. En un estudio japonés de 155 pacientes con hepatitis C crónica, 30% progresaron hacia la cirrosis, 15% al carcinoma hepatocelular después de una observación promedio de ocho años; solo dos por ciento presentaron remisión espontanea, comparada con el 38% de 173 pacientes con hepatitis B crónica. La hepatitis C crónica raramente causa una alteración obvia en el paciente y la aparición de ictericia es característica de la enfermedad avanzada así como la cirrosis u otra enfermedad como complicación. Sin embargo la gran mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica permanecen asintomáticos hasta las fases terminales, con la aparición de cirrosis, y con la aparición de ictericia significa un dato de mal pronóstico.

Algunos pacientes pueden no presentar desarrollo de carcinoma hepatocelular. La edad de la adquisición de la infección, abuso de alcohol, coinfección con VHB o inmunodeficiencia humana adquirida, como se menciona son factores agravantes que causan una progresión más rápida de la enfermedad.

HISTOLOGIA

La severidad del daño hepático ha sido convencionalmente categorizada histológicamente como hepatitis crónica persistente, crónica lobular y crónica activa, con o sin cirrosis.

1.- Hepatitis crónica persistente: Consiste en una enfermedad moderada del hígado, caracterizada por expansión de la zona portal por células mononucleares, con algo de fibrosis del hígado. Esta categoría es ahora referida como hepatitis crónica moderada.

2.- Hepatitis crónica lobular: predominante muestra inflamación intralobular y necrosis (similar al cuadro histológico de pacientes con hepatitis aguda, y vista especialmente en pacientes quienes se han seroconvertido y exacerbación de la enfermedad).

3.- Hepatitis crónica activa: Consiste en infiltrado inflamatorio primordialmente por linfocitos y células plasmáticas, causando expansión de áreas portales y extendiéndose al interior del lóbulo hepático, resultando una erosión de la membrana limitante y necrosis. En pacientes con hepatitis crónica severa, la fibrosis septal se extiende al interior de las columnas hepáticas, grupos aislados de hepatocitos aparecen como rosetas.

Los pacientes con hepatitis crónica moderada están generalmente considerados a tener un buen pronóstico con probabilidad de presentar reparación del daño hepático, apareciendo este alrededor de meses o años, dependiendo de la replicación viral, mecanismos inmunes del huésped y algunos factores moduladores, los pacientes pueden progresar de una categoría a otra. Clínicamente las categorías de crónica persistente y crónica activa están ahora tendientes a abandonarse y remplazarse por los términos tales como moderado, severo ó leve. Esto es que el desarrollo de la progresión de la enfermedad a cirrosis puede ocurrir después de repetidos ataques de necrosis lobular.

Los niveles de aminotransferasas tienden a fluctuar entre meses o años en la hepatitis C crónica con rangos generalmente entre 2 a 8 veces por arriba del límite normal, aunque picos altos o normalización de estos pueden ocurrir. Los niveles séricos de gamaglutamiltransferasa tienden a estar altos comparados con otras formas de hepatitis viral y la fracción de IgG sérica puede estar incrementada. Niveles séricos grandes de AST más que de ALT sugieren cirrosis, bajos niveles de albúmina sérica y prolongación del tiempo de protrombina se presentan también.

Aunque los pacientes con anticuerpos positivos para el anti-VHC con niveles persistentemente normales de aminotransferasas son considerados como pacientes sanos son portadores del virus. En efecto los niveles de RNA-VHC pueden ser los mejores predictores de la severidad de la enfermedad.

Un estudio italiano usando PCR para la detección de RNA-VHC mostró que los sujetos positivos al RNA-VHC invariablemente presentan enfermedad hepática independientemente de los niveles séricos de aminotransferasas. En otro estudio los títulos virales fueron altos en pacientes con hepatitis C crónica de grado moderado a severo, comparado con aquellos que presentaban una forma crónica persistente pero moderada o cirrosis hepática la diferencia en la relación con la cirrosis fué estadísticamente significativa. Investigaciones japoneses han encontrado una enfermedad hepática avanzada en relación de más virus presentes en el tejido hepático.

El RNA-VHC ha sido detectado en suero, en células mononucleares de sangre periférica y tejido hepático en pacientes con hepatitis C crónica. Sin embargo de menos partículas virales en tejido hepático sugieren que este puede ser el sitio de mayor replicación viral (30).

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte asociación entre la hepatitis crónica y el carcinoma hepatocelular, esta asociación a sido comprobada por la alta prevalencia de anticuerpos anti-VHC entre pacientes con cancer hepático (30). En Europa, Japón y Estados Unidos el VHC puede ser más importante que el VHB en este contexto. Esto se ve comunmete como el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma solo cuando la cirrosis se ha desarrollado.

El genoma de VHC se integra al de las células del huésped por lo que el riesgo de desarrollo de una neoplasia es más probable.

VHC Y HEPATITIS AUTOINMUNE

Un número de estudios ha reportado la positividad del anti-VHC en pacientes con hepatitis autoinmune aunque uno de esos probablemente represente falsos positivos, otros parecen ser genuinos. Esto no es aún muy claro sin embargo la infección por VHC induce el desarrollo de enfermedades autoinmunes en algunos pacientes, aunque la positividad del anti-VHC en pacientes con hepatitis crónica autoinmune representa, infección temprana por el VHC o que se esta desarrollando reacción cruzada de anticuerpos con antígenos del VHC. Sin embargo se esta viendo una fuerte asociación entre casos de infección por VHC y la expresión de anticuerpos, anti-higado-riñon-microsomal (LKM-1 anticuerpo), considerados característica de la reacción autoinmune tipo 2. Evidencia serológica ha sido encontrada en 80% de pacientes con LKM (13).

Autores japones han identificado un péptido (GOR), codificado por un gen humano, este también corresponde a la secuencia de su correspondiente epítpe. Interesantemente el GOR muestra una secuencia de aminoácidos codificada por el core del VHC, autoanticuerpos encontra de gore son formados en el curso de la infección por VHC.

PREVENCION DE LA INFECCION POR VHC

Desde la introducción del escrutineo serológico con anti-VHC de donadores altruistas en centros de transfusión, el riesgo de adquirir hepatitis C postrasfusión ha disminuido marcadamente. En un estudio americano comparando la conversión de anti-VHC porcentajes entre receptores de transfusión y después de las pruebas de escrutineo se estan realizando, el riesgo por paciente seguido después de la trasfusión ha disminuido de un 3.84% a un 0.45% por unidad transfundida (30).

Similarmente un estudio japonés ha demostrado una caída del riesgo del 4.9% antes del escrutineo serológico a un 1.9 por ciento después de este, en pacientes que han recibido de una a 10 transfusiones, y de 16.3% a 3.3% en aquellos que recibieron de 11 a 20 transfusiones.

En ausencia de una vacuna contra la hepatitis C esto tiene consideraciones legales, éticas y económicas cuando se contempla el escrutineo entre grupos de alto riesgo, trabajadores de la salud ó población en general. La detección temprana puede permitir al paciente ser monitorizado en los signos de progresión con la opción de tratamiento oportuno, y puede reducir el riesgo de infectar a otra persona. Sin embargo los resultados falso-positivo obtenidos del examen convencional puede ocurrir en costos médicos innecesarios, bastante apartado de los requerimientos reales individuales. Aunque el incremento de nuevos exámenes estarán disponibles en poco tiempo.

ASOCIACION DE LA HEPATITIS C CON OTRAS ENFERMEDADES

La hepatitis C ha sido implicada con varias enfermedades autoinmunes, incluyendo a la del tipo autoinmune. Investigadores franceses han sugerido que la infección con el VHC puede ser el desencadenante de una reacción autoinmune local, produciendo una sialoadenitis linfocítica, esto es, que los cambios en las glándulas salivales que es característica en la enfermedad de Sjögren, esta presente en pacientes con el VHC. aunque otro grupo sugiere que las alteraciones en estas glándulas corresponden a un síndrome diferente.

La respuesta inmune al VHC puede también estar implicada en la crioglobulinemia mixta (20). En un tercio de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica presentaron anticuerpos positivos para el VHC. o RNA-VHC positivos. La presencia de estos no necesariamente significa que influyen sobre el patrón de las lesiones hepáticas. Mas importantemente se ha encontrado que en el paciente alcohólico y con marcadores del VHC, estos se redujeron a un 50%, comparado con aquellos que no los tenían.

TRATAMIENTO

En vista de la propensión que presenta la infección por el VHC hacia la cirrosis, una terapia eficaz contra esta enfermedad debe ser altamente considerada. Los corticosteroides y el aciclovir se han visto poco eficientes para el tratamiento de la enfermedad. En la actualidad el único agente que ha demostrado tener eficacia es el alfa-interferón. Los beneficios causados por este agente terapéutico incluyen la disminución de la actividad de las aminotransferasas séricas, la inflamación hepática y disminuir la infectividad, prevención de la progresión de la cirrosis y el hepatocarcinoma, mejorando así la supervivencia.

La mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, y pueden ser tratados con el alfa-interferón. Así como en los casos de pacientes con sintomatología severa.

MECANISMOS DE DAÑO HEPATICO PRODUCIDO POR EL VHC

El mecanismo exacto del daño hepático, es desconocido, pero el virus puede ser directamente citopático, como en el caso de el VHB. Esta idea se apoya por el leve daño representado por infiltrados inflamatorios que se presentan en los casos de infección por VHC, y la presencia de lesiones más severas cuando la carga viral aumenta. Sin embargo se han reportado anomalías inmunológicas en la infección por VHC, incluyendo defectos en la producción de interferón.

OBJETIVOS

Establecer la incidencia real de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, en la población de influencia del Hospital Regional " General Ignacio Zaragoza "

Identificar y establecer los factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis c, y conocer si existe interacción entre ellos.

HIPOTESIS.

**LA INCIDENCIA DE HEPATITIS C ES MAYOR
EN MEXICO QUE LA REPORTADA MUNDIALMENTE**

JUSTIFICACION

Existieron diversas motivaciones para la realización de este trabajo, partiendo de que esta patología tiene una distribución mundial, con una proporción de donantes de sangre con VHC positivos de 0.2% al 0.4% en países en Estados Unidos, Japón y Mediterraneo (1). No existen estadísticas epidemiológicas de países latinoamericanos confiables del estado actual de la enfermedad o el número real o aproximado de las personas infectadas (2). Según estadísticas del Sistema Nacional de salud para junio de 1993. Existe modificación de 942 casos sin especificar el tipo de hepatitis viral (3).

Fundado en lo anterior, se observa que no existe una cifra reportada con exactitud de la seroepidemiología de la hepatitis C siendo necesario que se cuenten con datos confiables al respecto, por lo que debe de iniciarse una encuesta serológica adecuada para conocer el estado actual de la enfermedad en nuestro país, comenzando desde un nivel determinado, por ejemplo en la población derechohabiente y la población de influencia de un hospital regional.

El conocer el estado actual de la epidemiología de esta enfermedad, es de importancia ya que es una patología con una alta prevalencia detectada en centros de donación altruista de sangre, presenta una evolución clínica variable con vías de transmisión bien establecidas, y se cuenta en la actualidad con la tecnología adecuada para la detección oportuna del padecimiento. Teniendo en cuenta esto, implementar las medidas necesarias para una correcta prevención, que ayude a limitar la extensión de la enfermedad y por otro lado, en el caso de los pacientes infectados, implementar el tratamiento adecuado en forma precoz.

MATERIAL Y METODOS

a) Tipo de estudio:

Se elaboró un protocolo de estudio, respectivo, transversal, descriptivo y observacional.

b) Descripción:

El presente trabajo se realizó con el estudio de 7083 muestras de sangre que ingresaron al H.R.G.I.Z. por el banco de sangre, de donación altruista y pacientes hospitalizados.

Estas muestras se sometieron a estudio serológico para detección de anticuerpos para VHC.

La realización de esta encuesta serológica, de anticuerpos circulantes de VHC mediante método enzimático de inmunoenzayo de los laboratorios Abbott, Beringh y Paster.

Además de la aplicación de encuesta epidemiológica de factores de riesgo asociados para la infección de VHC así como de manifestaciones clínicas existentes.

Criterios de inclusión

Se realizó "Ecuesta serológica" a todas las muestras recibidas para proceso en el banco de sangre.

Criterios de eliminación

Se eliminaron todas las muestras que durante su proceso en el banco de sangre, presentaron fallas técnicas durante dicho proceso.

Criterios de exclusión

Ninguno. Se procesaron todas las muestras provenientes de pacientes hospitalizados independientemente de su diagnóstico, así como de la donación altruista.

RECURSOS

A) Humanos: Para el desarrollo de este estudio se contó con la ayuda del personal médico de enfermería y del banco de sangre.

B) Físicos: Para la realización de este estudio se utilizaron las instalaciones del hospital, banco de sangre, archivo, así como equipo para detección de anticuerpos de VHC por inmunoensayo.

ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este estudio no implicó ningún tipo de riesgo sobre la población estudiada. Notificándose además de el resultado obtenido en cada caso para un seguimiento clínico indicado.

ANÁLISIS DE DATOS

Se tomaron en cuenta los resultados, según la frecuencia de presentación de acuerdo a los datos de la ficha de identificación, factores de riesgo y manifestaciones clínicas, de mayor a menor frecuencia.

Se realizó un análisis minucioso de los datos de la cédula de recolección, y con ello se valoró la incidencia de virus de hepatitis c y los factores de riesgo asociados en los casos positivos.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

a) Ficha de identificación:

Nombre:	
Edad:	
Sexo:	
Religión:	
Estado Civil:	
Expediente:	
Fecha:	

b) Factores de riesgo:

Antecedente	Positivo	Negativo
Promiscuidad		
Homosexualidad		
Punción accidental		
Hemofilia		
Receptores de productos sanguíneos		
Trabajadores de la salud con exposición a productos sanguíneos.		
Receptores de trasplantes de órganos		
Drogadictos intravenosos		

c) Manifestaciones clínicas:

Manifestación	Positivo	Negativo
Ictericia		
Ascitis		
Fiebre		

RESULTADOS

1.- De los 7083 productos sanguíneos y hemoderivados estudiados se encontró positivo para la determinación de VHC en suero en 467 muestras, lo que representó un 6.6% (grafica 1)

2.- De los 467 productos positivos, 356 fueron de donación altruista (76.8%), 111 correspondieron a muestras de pacientes hospitalizados, referidos de diferentes servicios del hospital, lo que correspondió al 23.7%. (grafica 2)

3.- La agrupación por edades de las muestras positivas fueron de 20 a 29 años, 203 positivos(43.46%); siguiente grupo comprendido entre 30 a 39 años, 162 positivos(34.06); el grupo de 40 a 49 años 63 positivos(13.49); de 50 a 59 años fueron positivos 39 casos (8.35). (gráfica 3).

4.- Los factores de riesgo encontrados en los pacientes, que presentaron positividad al encuesta serológica fueron: promiscuidad en 86 casos (18.41%); homosexualidad, 19 casos (4.06%); punsión accidental con agujas potencialmente contaminadas 3 casos (0.64%); pacientes hemofílicos 26 casos (5.56%); trabajadores de la salud con exposición y manejo de productos sanguíneos 9 casos (1.92%); receptores de productos sanguíneos 125 pacientes (26.76%); receptores de transplantes de órganos 2 pacientes (0.45); drogadicitos intravenosos 6 casos (1.28%). (gráfica 4).

5.- De los pacientes hospitalizados cuyas muestras se mandaron a analizar por síntomas de enfermedad hepática se encontraron positivos para la determinación de anticuerpos del VHC en 33 casos (29.72%). Y en 78 casos (70.27%) fueron negativos para la detección de cuerpos de VHC. (gráfica 5).

6.- De los casos de muestras positivas para anticuerpos anti-VHC de pacientes hospitalizados (111 casos), solo 23 presentaban sintomatología (20.72%) y 88 casos (79.27%) eran asintomáticos.

7.- De los pacientes asintomáticos incluyendo los 88 casos de pacientes hospitalizados, más los 356 muestras positivas de donación altruista, suman 444 individuos asintomáticos (95.07%), y solo 23 casos (4.9%), presentaban sintomatología. (gráfica 7).

8.- De las muestras con anti-C positivo correspondieron por sexos, a muestras procedentes de individuos masculinos en 253 casos (54.17%), y en 214 casos a muestras procedentes de sexo femenino (45.82%). (gráfica 8).

9.- Los datos clínicos de los pacientes sintomáticos, en orden de frecuencia fueron: Ictericia en 52 casos (65%); Ascitis en 35 casos (43%); fiebre en 14 pacientes (17.28%). (gráfica 9).

10.- La incidencia de anticuerpos anti-VHC de las muestras de la población estudiada fué del 6.6% (467 casos). (gráfica 10).

11.- La incidencia de anticuerpos anti-VHB de las muestras de la población estudiada fué del 5.4% (145 casos). (gráfica 11).

12.- La incidencia de VHC + en la población altruista de donación sanguínea fué de 1.0% (gráfica 12)

COMENTARIO

El objetivo del presente estudio fue examinar a la población donadora altruista del banco de sangre, en la zona de influencia del H.R.G.I.Z. tratando de establecer la incidencia de positividad para anticuerpos anti-VHC en esta población así como mencionar los factores de riesgo que participan en ella, basandose en el escrutinio serológico

El estudio se realizó por igual a la población donante altruista, así como a la población hospitalizada, cuyas muestras se enviaron al banco de sangre para descartar patología hepática viral, (VHC).

Los resultados obtenidos en la investigación, comprobaron algunas de las aseveraciones existentes de la infección, que se comentaban unicamente en estudios extranjeros, que como se sabe existen diferencias marcadas entre estas poblaciones, como lo son, el diferente nivel socioeconómico y cultural, que influyen directamente en la frecuencia de la existencia de factores de riesgo encontrados en los individuos, modificando finalmente la incidencia de la hepatitis C, presentando entonces un patrón distinto de presentación de la enfermedad.

Se tiene entonces que, la confirmación de la patología permanece limitada en algunos casos, por la inexistencia de reactivos de escrutinio y de exámenes confirmatorios de mayor especificidad, y que la sospecha clínica, aunado a los antecedentes epidemiológicos que ponen de manifiesto a la población de alto riesgo, son los mejores criterios clínicos para realizar el diagnóstico.

Confirmándose que las principales vías de transmisión continúan siendo la vía parenteral en sus diferentes modalidades, como transfusión sanguínea en primer lugar, hecho particularmente frecuente en paciente transfundidos antes de 1989 en donde se carecía de los métodos serológicos de diagnóstico. En segundo lugar que los pacientes politransfundidos como lo es el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica, que presentan anemia, los pacientes hemofílicos, y anemias de otras causas, son los individuos más frecuentemente infectados, por la necesidad de ser transfundidos constantemente o por grandes volúmenes sanguíneos. Según las estadísticas la prevalencia de anti-VHC en población politransfundida es de alrededor del 82% encontrándose en el presente de 45%, más baja que la reportada, probablemente por presentar una cobertura menor.

La transmisión vertical (perinatal) se comprueba también, más aún en los casos de transfundidos antes de las pruebas convencionales de escrutinio serológico, como otra vía confirmada de transmisión segura.

Por lo que cabe a la población de paciente hemodializados, no se encontró ningún paciente en dicho programa con presencia de anticuerpos positivos contra el VHC, seguramente por estar limitado este procedimiento a solo 5 pacientes, sin embargo, no se descarta esta vía de transmisión ya corroborada en muchos estudios realizados anteriormente.

La picadura con agujas potencialmente contaminadas, también se corroboró en este estudio, aunque solo se encontraron pocos casos bien documentados para su análisis, manteniéndose como una forma de contagio efectiva.

La vía sexual se refiere como probable, poco frecuente, con mayor posibilidad de transmisión en la población homosexual, esta aseveración no fue valorada por imprecisión de los datos proporcionados por los encuestados, debido posiblemente a criterio persona de comunicación de su preferencia sexual. Mas sin embargo en los paciente con antecedentes de actividad sexual homosexual no se observó aumento alguno, debiéndose tener en cuenta que esta población además de contar con este factor de riesgo cuenta también con otros riesgos adicionales como transfusiones previas, uso de drogas intravenosas, en algunos casos, que no permiten afirmar que este es el factor causal.

En lo que respecta al riesgo que representa el manejo de productos sanguíneos se encuentra que este es de importante consideración en la vía de transmisión, ya que se comprobó una correlación directa con la positividad de anti-VHC, en dicho personal, aunque no fueron frecuentes los casos analizados.

Por lo que concierne a la incidencia de anti-VHC en pacientes adictos a drogas intravenosas, tampoco se encontro gran fuente de este dato, ya que no se encontro una población importante con este factor de riesgo, tal vez por las condiciones socioeconómicas de la población estudiada, por criterio personal de informar de esta condición en los pacientes encuestados, que podría haber dejado observar esta condición de riesgo en ellos.

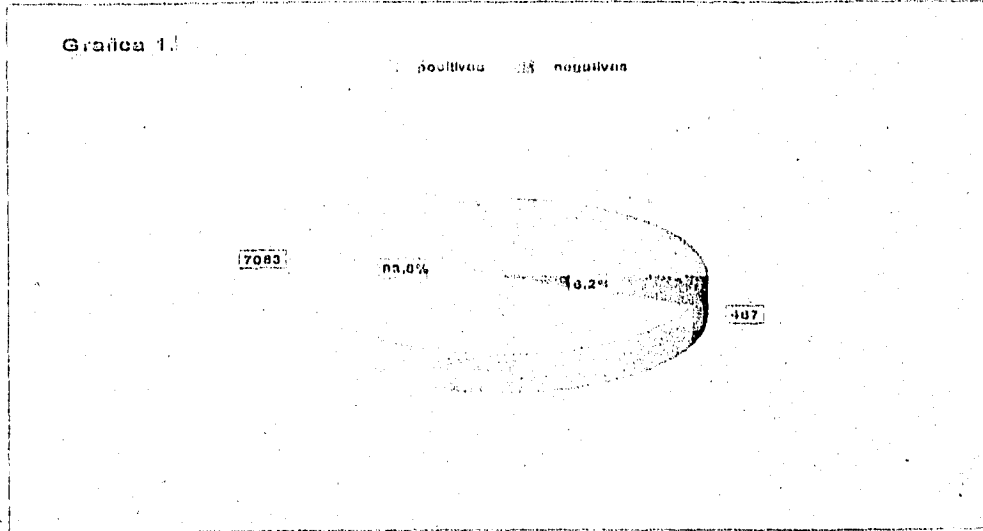
La transmisión intrafamiliar y por medio de secreciones salivales no fueron documentadas por carecer de datos específicos por parte de los encuestados y ser analizados para fines de la investigación. Comentando que no se deben de descartar estas vías de contagio, que también está comprobada su eficacia de transmisión.

Para lo referente de las variaciones de la prevalencia geográfica de positividad para anti-VHC, la reportada en forma general de oscila entre 0.1% (U.S.A.) y 5.2% (Egipto), se encontró, dentro de este margen, con una incidencia de 1.0%, probablemente a las ya citadas diferencias existentes en los tipos de población estudiadas como entorno económico, social y cultural, que modifican la cultura médica en la sociedad que la imposibilitan para la toma de medidas preventivas, y evitar su contagio. Por otra parte esta desventaja socioeconómica limita de disponibilidad en algunos centros de donación del equipo necesario para la detección adecuada de productos sanguíneos contaminados y su eliminación y descarte para ser utilizados en transfusiones terapéuticas. O la disponibilidad también limitada de pruebas específicas confirmatorias para descartar los productos contaminados.

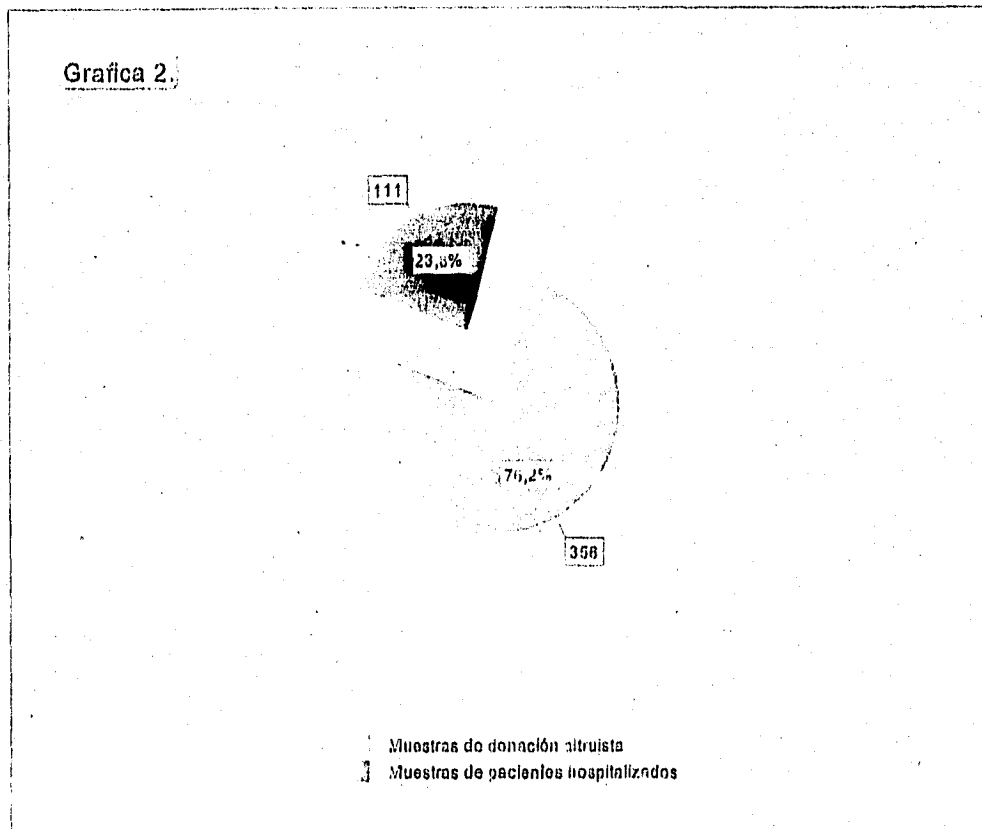
Los criterios de exclusión para hepatitis de otros tipos se realizó desde la selección de la población estudiada, así como considerar la exposición a sustancias tóxicas, como alcohol y otras drogas, por su parte también se consideraron la existencia de enfermedades hepáticas previas, como de vías biliares y falla cardíaca congestiva, que proporcionarían sesgo a la investigación.

Por no tratarse de un estudio longitudinal, no se tomaron en cuenta las diferentes evoluciones clínicas de los pacientes, ni tampoco los parámetros de riesgo que incrementan el desarrollo de progresión a hepatitis crónica desde una fase aguda.

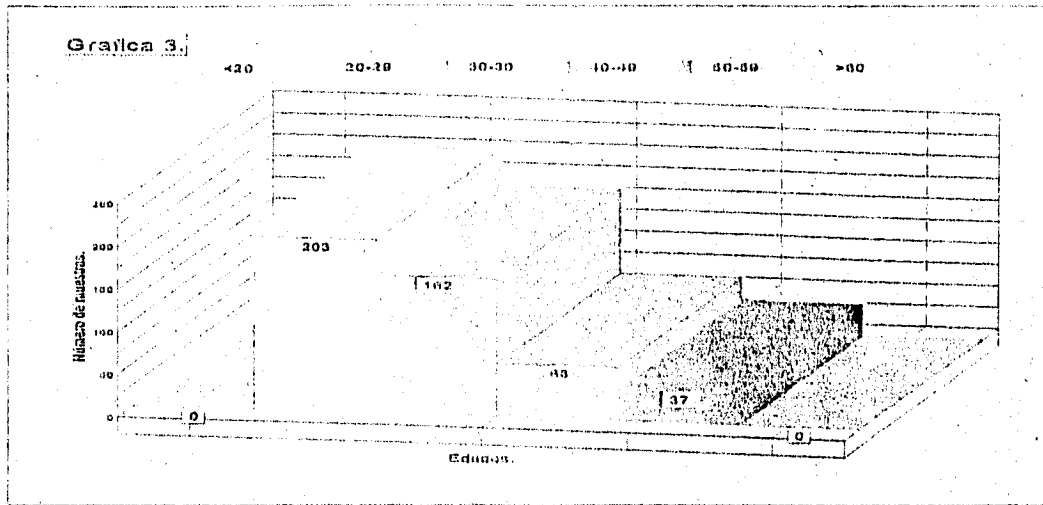
NUM. TOTAL Y PORCENTAJE DE MUESTRAS SANGUINEAS ANALIZADAS.



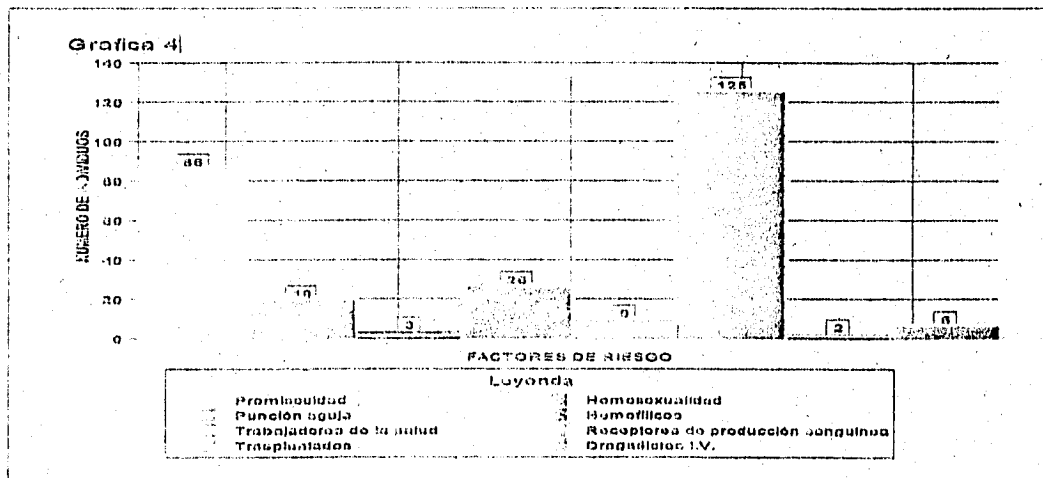
NUM. Y PORCENTAJE DE MUESTRAS, SEGUN EL LUGAR DE PROCEDENCIA.



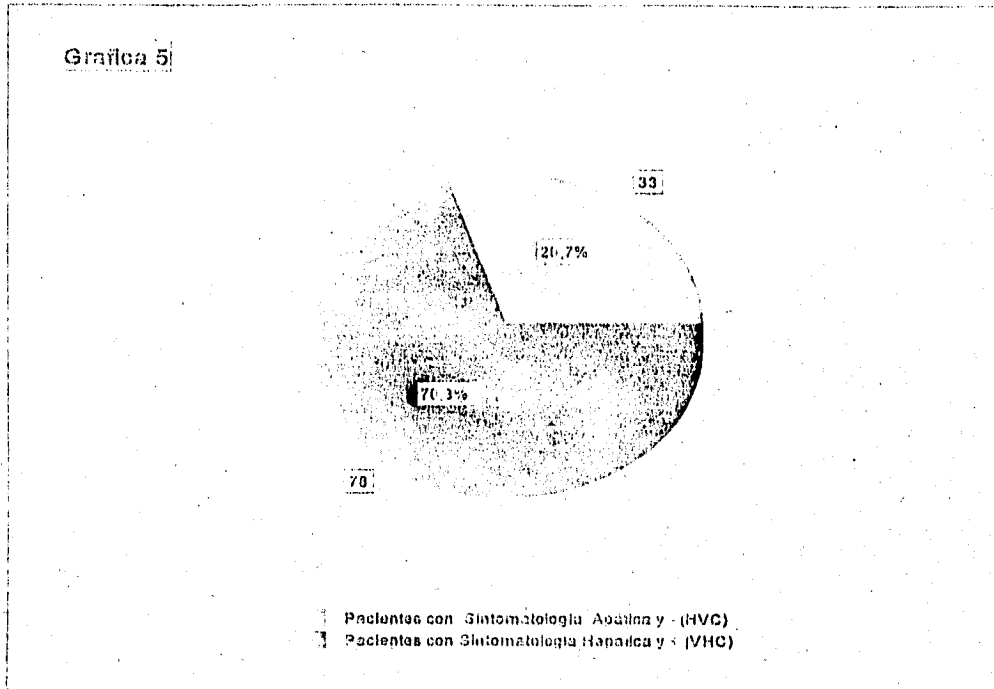
POLACION POR GRUPOS DE EDAD + A VHC



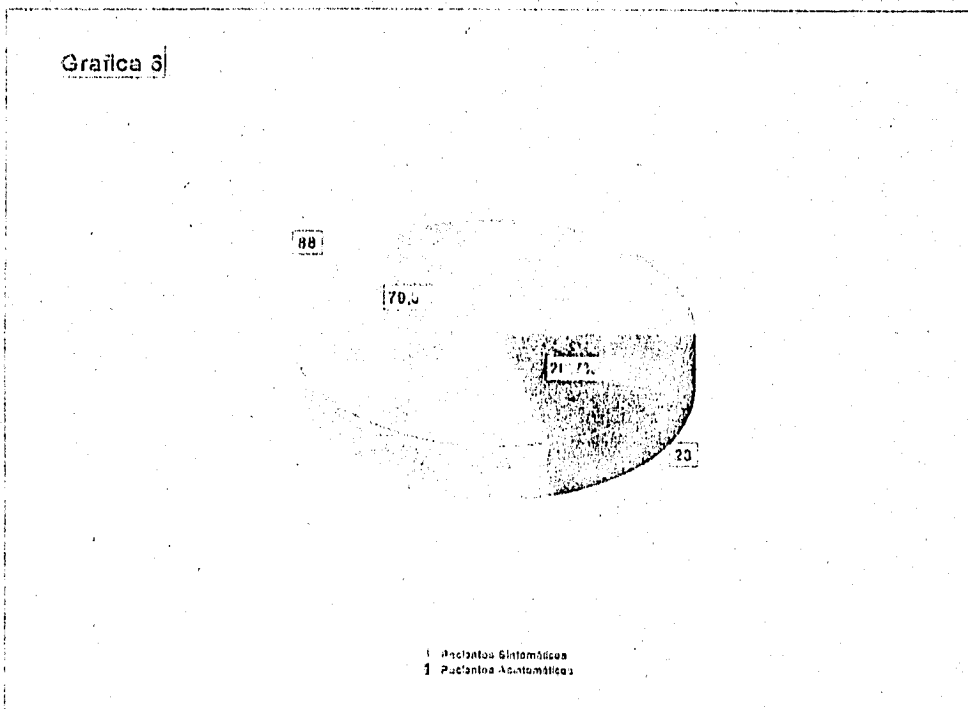
FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS EN LOS INDIVIDUOS CON AMPL - C (t)



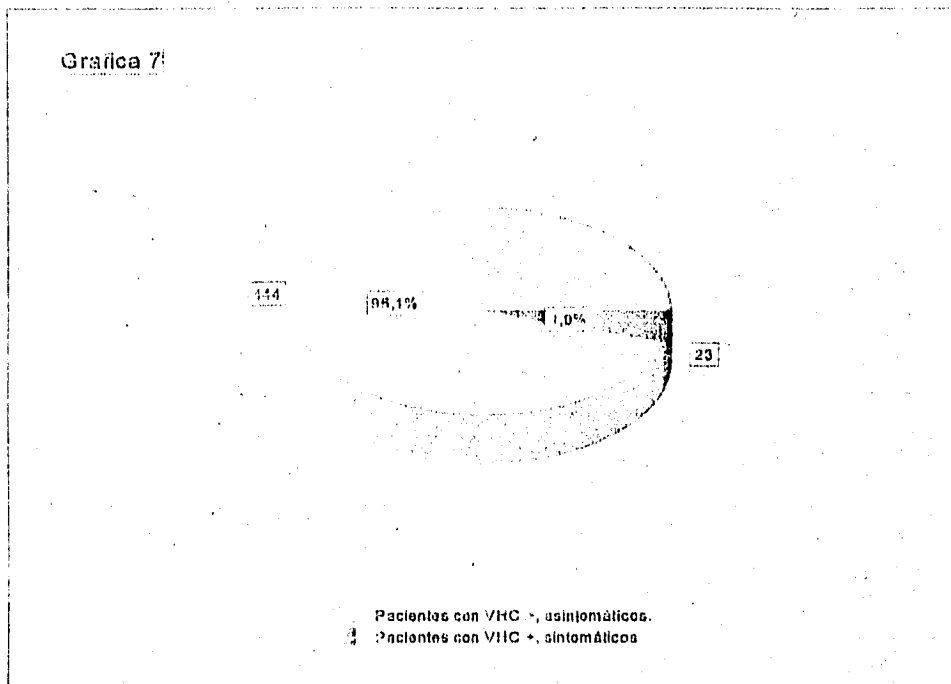
NUM. % DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POSITIVOS Y NEGATIVOS
A VHC, CON SINTOMATOLOGIA SUGESTIVA DE ENFERMEDAD EPATICA



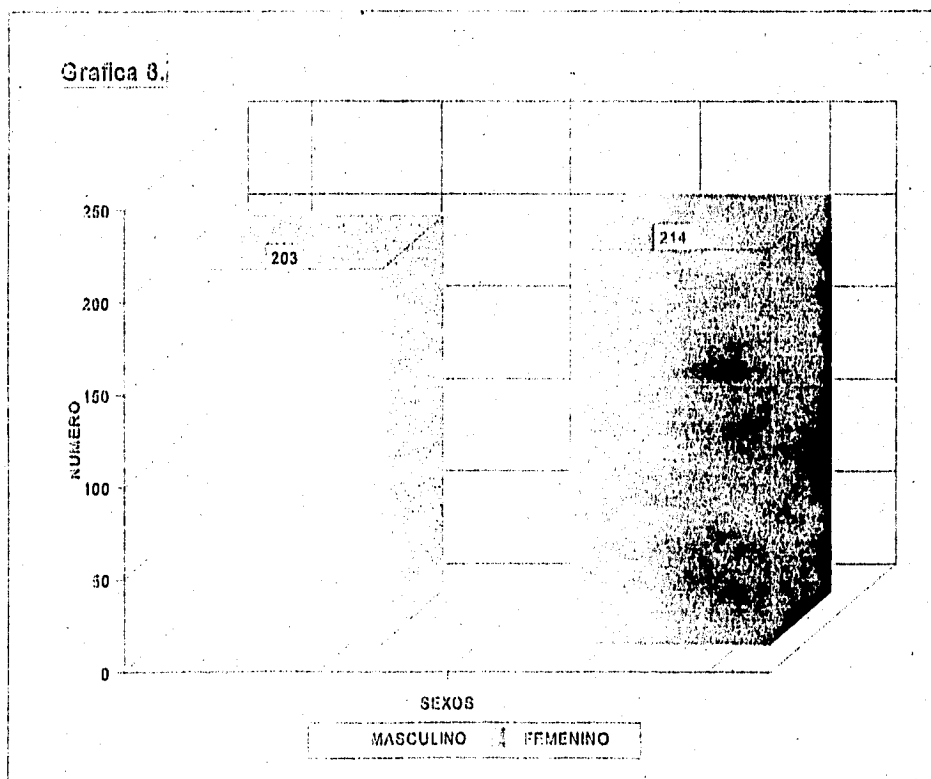
NUMERO Y % DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SINTOMATOLOGIA Y
ASINTOMÁTICOS + VHC



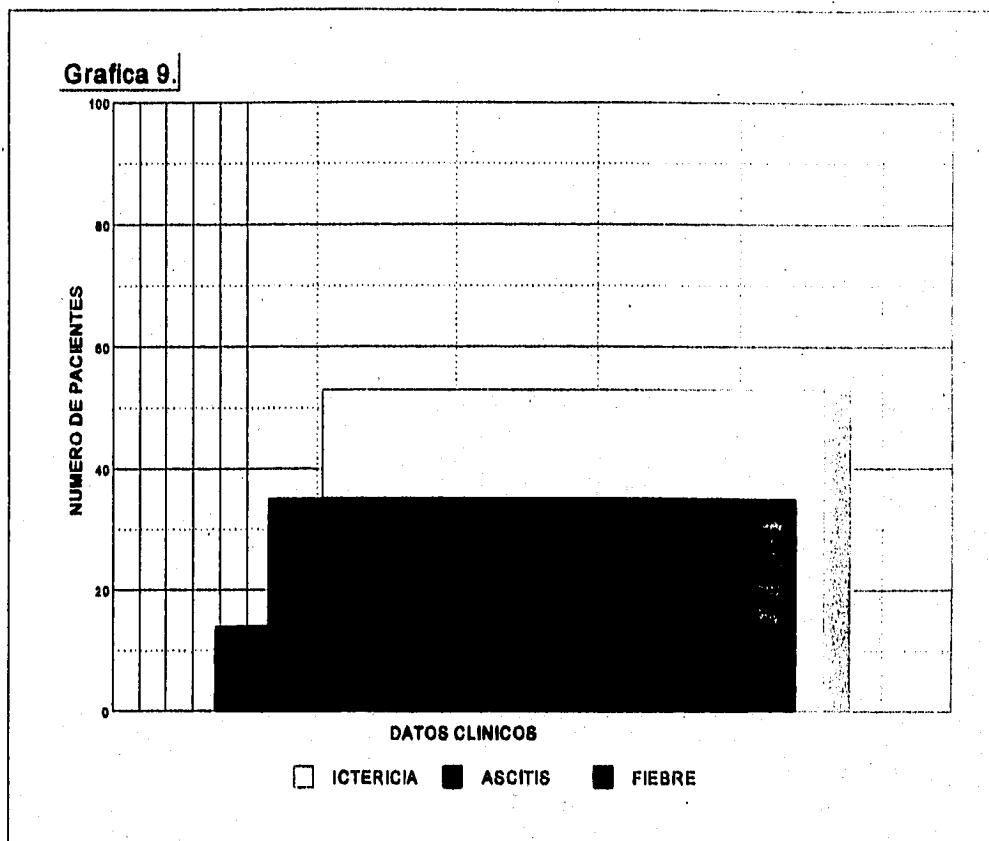
NUM. Y % DE INDIVIDUOS ASINTOMATICOS Y SINTOMATICOS CON VHC +.



DISTRIBUCION POR SEXOS DE LOS INDIVIDUOS CON VHC +

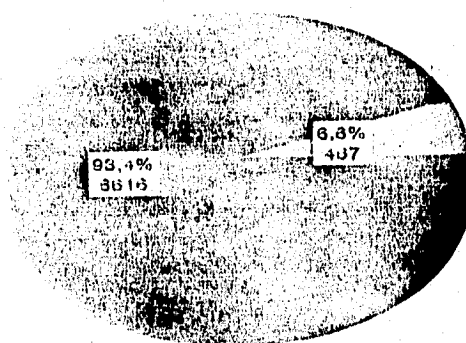


FRECUENCIA DE DATOS CLINICOS PRESENTES EN LOS PACIENTES
CON VHC + SINTOMATICOS.



INCIDENCIA DE VHC + EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

Grafica 10
Total de muestras 7083

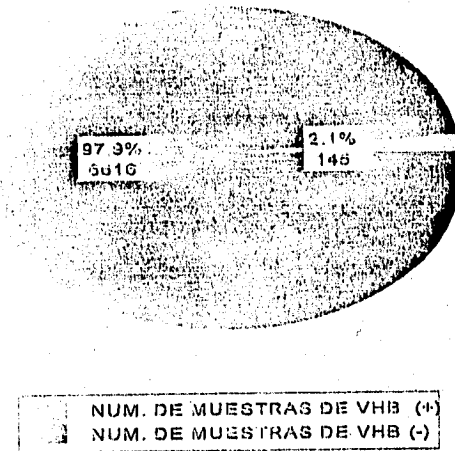


■ NUM. DE MUESTRAS DE VHC (+)
■ NUM. DE MUESTRAS DE VHC (-)

INCIDENCIA DE VHB + EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS

Grafica 11

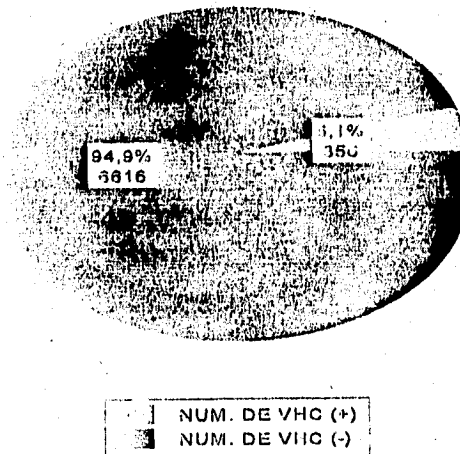
Total de muestras 7033



INCIDENCIA DE VHC + EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS
DE DONACION ALTRUISTA

Grafica 12

Total de muestras 6972



Bibliografía

- 1.- Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- 2.- Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al. An assay for circulation antibodies to a major aetiological virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
- 3.- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335.
- 4.- Takada N, Takase S, Takada A. Clinical features of acute non-A, non-B, non-C, and non-E, probably type F, hepatitis (Abst). *Hepatology* 1992; 16: 597.
- 5.- Fagan EA, Ellis DS, Tovey GH, et al. Toga virus like particles in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis an recurrence after liver transplantation. *J Med Virol* 1993, 38: 71-77.
- 6.- Philips MJ, Blendis LM, Poucell S, et al. Syncytial giant-cell hepatitis - sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course and paramyxoviral features. *N Engl J Med* 1991; 324: 455-460.
- 7.- Sherlock S. Viral hepatitis. *Lancet* 1992; 339: 802.
- 8.- Abe K, Kurata T, Shikata T. Non-A, non-B hepatitis: A visualization of virus-like particles from chimpanzee and human sera. *Arch Virol* 1989; 104: 351-355.
- 9.- Overby LR. Hepatitis C: Looking at a virus that hasn't seen. *Gut* 1992(Syook) (in press).
- 10.- Gerlich WH, Thomseen A. Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: McIntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J, eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*.
- 11.- Tabor E, Kobayashi K. Hepatitis C virus, a causative infectious agent of non-A, non-B hepatitis: Prevalence and structure - summary of a conference on hepatitis C virus as a cause of hepatocellular carcinoma *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 86-90.

- 12.- Alther HJ, Purcell RH, Shih JW, et al Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-1500.
- 13.- Schmilovits-Weiss H, Levy M, Thompson N, Dusheiko G. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. *Gut* 1992 (Suppl) (in press)
- 14.- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain *Lancet* 1989; ii: 294-298.
- 15.- Van der Poel CL, Reesink HW, Lelie PN, et al. Antihepatitis C antibodies an non-A, non-B posttransfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet* 1989, ii: 297-298.
- 16.- Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and associations with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-2235.
- 17.- Ellis LA, Brown D, Conradie JD, et al Prevalence of hepatitis C in South Africa: Detection of antiHCV in recent and stored serum. *J Med Virol* 1990; 32: 249-251.
- 18.- McFarkabe IG, Smith HM, Johnson PJ, et al Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: Pathogenic factor or false-positive results? *Lancet* 1990; 335: 754-757.
- 19.- Sistema Nacional de Salud. Boletín mensual de epidemiología. Información estadística de enfermedades transmisibles. Junio 1993, volumen 8, num. 6.
- 20.- Aach RD, Stevens CE, Hollinger BF, et al Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
- 21.- Mc Hutchison JG, Person JL, Govindarajan S, et al Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992; 15: 19-25.
- 22.- Katayama T, Mazda T, Kikuchi S, et al, Improved serodiagnosis of non-A, non B, hepatitis by an assay detecting antibody to hepatitis C virus core antigen. *Hepatology* 1992; 15: 391-394.
- 23.- Dourakis S, Brown J, Kumar U, et al. Serological response and detection of viraemia in acute hepatitis C infection. *J Hepatol* 1992; 14: 370-376.
- 24.- Brillani S, Masci C, Ricci P, Miglioli M, Barbara L. Significance of IgM antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C *Hepatology* 1992; 15: 998-2001.

- 25.- Ebeling F, Naukkarinen R, Leikola J. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus antibody as predictor of infectivity (letter). *Lancet* 1990; 335: 982-983.
- 26.- Garson JA, Ring C, Tuke P, Tedder RS. Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA (letter). *Lancet* 1990; 336: 878-879.
- 27.- Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
- 28.- Fong T-L, Shindo M, Feinstone SM, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Detection of replicative intermediates of hepatitis C. *J Clin Invest* 1991; 88: 1058-1060.
- 29.- Takehara T, Hayashi N, Mita E, et al. Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction: Implications for hepatitis C virus replication in infected tissue. *Hepatology* 1992; 15: 387-390.
- 30.- Jeffers LJ, Cheinquer H, Hunt W, et al. Correlation of ALT levels and severity of hepatic histology with a new quantitative HCV-RNA method in patients with chronic hepatitis C (Abst). *J Hepatol* 1992; 16: 551.
- 31.- Schulman S, Lindgren A-Ch, Petrini P, Allander T. Transmission of anti-HCV within the household of hemodialysis patients (letter). *Lancet* 1991; 340: 305-304.
- 32.- Calabrese G, Vagelli G, Guaschino R, Gonella M. Transmission of anti-HCV within the household of hemodialysis patients (letter). *Lancet* 1991; 338: 1446.
- 33.- Alter MJ. Epidemiology of community-acquired hepatitis C. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams y Wilkins, 1991; 410-413.
- 34.- Esteban R, Esteban JI, López-Talavera JC, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection. In: *Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams y Wilkins, 1991; 413-415.
- 35.- Abildgaard N, Peterslund NA. Hepatitis C virus transmitted by tattooing needle (letter). *Lancet* 1991; 338: 460.
- 36.- Vranckx R. Sexual transmission of hepatitis C virus (letter). *Br Med J* 1991; 303: 783.
- 37.- Melbye M, Biggar RJ, Wantzin P, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study (1981-9) among European homosexual men. *Br. Med J* 1991; 302: 210-212.