

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**"Prevalencia de hepatitis C
en una población asintomática"**

TESIS

Para obtener el título de especialista en:
MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dra. Paloma Almeda Valdés

Director de tesis

Dr. Nahum Méndez Sánchez

México, D. F.

2005

0347849



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Aclarizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Paloma Almeda

Valdes

FECHA: 19/09/2005

FIRMA: 



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor titular del curso de especialización
en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Luis Guevara González
Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Javier Lizardi Cervera
Subdirector de Enseñanza
Profesor adjunto del curso de especialización
en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Nahum Méndez Sánchez
Director de tesis
Jefe del departamento de Investigación
Fundación Clínica Médica Sur
Investigador Nacional del Sistema Nacional
de Investigadores

Índice

I.	Resumen	4
II.	Propuesta de investigación	7
	a. Antecedentes	7
	b. Definición del problema	40
	c. Justificación	41
	d. Hipótesis	42
	e. Objetivo general	43
III.	Pacientes y métodos	44
	a. Población y muestra	44
	b. Diseño	47
	c. Análisis estadístico	47
IV.	Resultados	48
V.	Discusión	51
VI.	Conclusiones y recomendaciones	56
VII.	Bibliografía	58
VIII.	Anexos	70

I. RESUMEN

Antecedentes: La infección por virus de hepatitis C (VHC) tiene una prevalencia mundial estimada del 3%. La mayoría de las personas con la infección no presentan síntomas hasta etapas tardías. *Objetivo:* Determinar la prevalencia de la infección por virus HCV en personas asintomáticas que fueron sometidas a un examen médico de revisión en el hospital Médica Sur de la ciudad de México. Investigar los factores de riesgo más frecuentes en el grupo de personas asintomáticas con infección por VHC. *Diseño:* Es un estudio transversal en el que se incluyeron personas asintomáticas con factores de riesgo para infección por VHC: transfusiones de sangre y/o cirugía antes de 1992, uso de drogas por vía intravenosa. Además se incluyeron personas con dos o más factores de riesgo de los siguientes: tatuajes, contacto cercano con personas con infección por VHC, manicure o pedicure con instrumental no propio, cirugía dental, perforaciones corporales, acupuntura y más de tres parejas sexuales. Se realizó detección de RNA para VHC por reacción de polimerasa en cadena (PCR) y en los pacientes positivos genotipificación. *Resultados:* 300 pacientes (46.95%) de 639

pacientes asintomáticos tuvieron factores de riesgo, 6 pacientes fueron positivos para infección por VHC (2%). Los factores de riesgo encontrados más frecuentemente en pacientes positivos para RNA de HCV fueron manicure o pedicure realizados con instrumental no propio y más de tres parejas sexuales. *Conclusiones:* Se encontró una prevalencia del 2% en personas asintomáticas con factores de riesgo para infección por VHC. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados (manicure y pedicure con instrumental no propio y más de tres parejas sexuales) en este grupo de pacientes son diferentes a los descritos clásicamente.

Palabras clave: virus de hepatitis C, asintomático, factor de riesgo.

I. ABSTRACT

Background: Hepatitis C virus (HCV) infection has an estimated global prevalence of 3%. Most infected patients do not present symptoms until late in the natural history of the disease. *Objective:* The aim of this study was to determine the prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic persons on a check-up medical exam at

Medica Sur hospital in Mexico city and to investigate the most frequent risk factors in persons with HCV infection. *Design:* This is transversal study carried-out in asymptomatic population with risk factors for HCV infection: blood transfusions or surgery before 1992, IV drug use and also non-classic risk factors as tattooing, close contact with a known infected person, commercial manicure or pedicure, dental surgery, piercing, acupuncture and more than three sexual partners. Serum specimens from all patients were screened for HCV RNA by polymerase chain reaction (PCR). HCV RNA-positive serum was also tested for HCV genotype. *Results:* Three hundred asymptomatic people of 639 had risk factors. Six (2%) were positive for HCV infection. The most common risk factors in positive patients were commercial manicure or pedicure and more than three sexual partners. *Conclusions:* The prevalence in this group of asymptomatic patients was 2%. The most common risk factors (commercial manicure and pedicure and more than three sexual partners) in this group are different from the classic risk factors already described.

KeyWords: Hepatitis C virus, asymptomatic, risk factor.

II. PROPUESTA DE INVESTIGACIÓN

a. Antecedentes

Historia

La infección por hepatitis C fue reconocida por primera vez a principios de 1970, al estar disponibles las pruebas serológicas para la detección del virus de hepatitis A y hepatitis B. Posteriormente se hizo evidente que la mayoría de los casos de hepatitis asociada a transfusión sanguínea no eran causadas por estos virus, por lo cual fueron nombradas como hepatitis no-A no-B.¹

A finales de 1980, el laboratorio de Michael Houghton en conjunto con el de Daniel Bradkey identificaron un antígeno viral causante de la hepatitis no-A no-B llamado hepatitis C. Las pruebas diagnósticas para la detección de anticuerpos contra el antígeno de hepatitis C estuvieron disponibles en 1992.²

¹ Feinstone S M, Kapikian A Z, Purcell R H. "Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B". *N Engl J Med.* 1975; 292:767-770.

² Choo Q L, Kuo G, Weiner A J, Overby L R, Bradley D W, Houghton M. "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome". *Science.* 1989; 244:359-364. Shimizu Y K, Feinstone S M, Kohara M, Purcell R H, Yoshikura H. "Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy". *Hepatology.* 1996; 23:205-209. Alter H J, Purcell R H, Shih J W, Melpolder J C, Houghton M, Choo Q L, Kuo G. "Detection of antibody to hepatitis C virus in

Patogénesis

El virus de hepatitis C (VHC) mide aproximadamente 50 nanómetros de diámetro, es esférico, tiene una cubierta y genoma de RNA. Pertenece a la familia de los flavivirus, clasificado en el género Hepacivirus. El virus ataca principalmente a los hepatocitos y probablemente a los linfocitos B. Se estima que se producen 10 trillones de viriones por día.³

El RNA codifica una poliproteína de 3011 aminoácidos que es procesada en 10 proteínas estructurales y proteínas reguladoras. Los componentes estructurales son el core y dos proteínas de la cubierta. La proteína de cubierta E2 tiene dos regiones hipervariables (1 y 2) que son altamente mutables. Esta proteína también tiene el sitio de unión para CD81 expresado en los hepatocitos y linfocitos B. El virus codifica también una helicasa, proteasa y polimerasa que son proteínas importantes en

prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis". *N Engl J Med.* 1989; 321:1494-1500.

³ Okuda M, Hino K, Korenaga M, Yamaguchi Y, Katoh Y, Okita K. "Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood, mononuclear cells, and liver". *Hepatology.* 1999; 29:217-222.

el ciclo de vida del virus. En el anexo 1 se muestra el genoma del VHC y su poliproteína.⁴

De acuerdo al sistema de clasificación de Simmonds existen 6 genotipos diferentes de VHC y más de 90 subtipos. El genotipo no predice la progresión de la enfermedad o la gravedad del daño hepático. En las infecciones por genotipos 2 y 3 más del 80% de los pacientes logran una respuesta viral sostenida después del tratamiento, mientras que entre los pacientes con genotipo 1 menos del 50% logran esta respuesta.⁵ Los genotipos 2 y 3 ocurren en todo el mundo, los genotipos 4 y 5 predominan en África y el 6 en Asia. En Estados Unidos el 70% de las infecciones son por el genotipo 1.⁶

⁴ Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. "Binding of hepatitis C virus to CD81". *Science*. 1998; 282:938-941.

⁵ Simmonds P, Holmes E C, Cha T A, Chan S W, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap P L, Kolberg J, Urdea M S. "Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region". *J Gen Virol*. 1993; 74:2391-2399. Seeff L B, Buskell-Bales Z, Wright E C, Durako S J, Alter H J, Iber F L, Hollinger F B, Gitnick G, Knodell R G, Perrillo R P. "Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group". *N Engl J Med*. 1992; 327:1949-1950.

⁶ Anonymous. "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*. 1999; 6:35-47. Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994". *N Engl J Med*. 1999; 34:556-562.

La eliminación del virus se asocia con una respuesta inmunológica específica mediada por linfocitos T citotóxicos y ayudadores. En los pacientes con infección crónica parece existir una respuesta inmune inadecuada pero suficiente para causar daño colateral mediado por citoquinas inflamatorias.⁷

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 170 millones de individuos en el mundo (3%) se encuentran infectados con el VHC siendo esta infección una causa importante de morbilidad y mortalidad.⁸ La prevalencia varía de acuerdo a la región geográfica. La más alta incidencia ha sido reportada en Egipto y es del 6 al 28%.

En Estados Unidos, durante los años ochenta se presentaron en promedio 230,000 nuevas infecciones por año, durante los años noventas la incidencia disminuyó. De acuerdo a la NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), 1.8% de la población es

⁷ Cooper S, Erickson A L, Adams E J, Kansopon J, Weiner A J, Chien D Y, Houghton M, Parham P, Walker C M. "Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus". *Immunity*. 1999; 10:439-449.

⁸ Alberti A, Chemello L, Benvegna L. "Natural history of hepatitis C". *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:17-24.

positiva para anticuerpos contra el virus, esto se traduce en aproximadamente 3.9 millones de personas con evidencia serológica de infección y 74% de éstas tienen carga viral detectable. En este país las hepatopatías crónicas son la décima causa de muerte entre los adultos y la hepatopatía crónica terminal asociada a infección crónica por virus de hepatitis C es la principal causa de trasplante hepático.⁹

En México de acuerdo a estudios realizados en donadores de sangre se reporta una prevalencia de la infección desde 0.47% hasta 1.2%. En el 2000 la cirrosis fue la cuarta causa de muerte en México y la segunda en el grupo entre 35 y 55 años. La infección por VHC es la segunda causa asociada a la cirrosis.¹⁰

⁹ Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C...". Frank C, Mohamed M K, Strickland G T, Lavanchy D, Arthur R R, Magder L S, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn E S, Anwar W, Sallam I. "The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt". *Lancet*. 2000; 355:887-891. "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Center for Health Statistics. United States. 1995". Hyattsville, Maryland: Public Health Service. 1996. "Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease". Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998; 16:1-39.

¹⁰ Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J R, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Ávila F, Poo J L, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos M A, Uribe M, Contreras A M, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A,

La infección ocurre a cualquier edad pero la incidencia más alta es en el grupo de 20 a 39 años con discreto predominio en hombres. La prevalencia es variable de acuerdo a los diferentes factores de riesgo, siendo más alta es en los individuos con exposición percutánea a sangre contaminada en forma directa o en repetidas ocasiones (usuarios de drogas por vía intravenosa, pacientes con hemofilia tratados con factores de coagulación antes de 1987 o quienes recibieron transfusiones de pacientes positivos para infección por VHC). Se encuentra prevalencia moderada en el grupo de personas con exposición percutánea frecuente pero en menor cantidad (pacientes en hemodiálisis).¹¹

Entre los años 2010 y 2019 en México habrá un aumento de 61% en los casos de cirrosis, un 279% en los casos de

Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J. Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. "Etiology of liver cirrhosis in México". *Ann Hepatol.* 2004; 3:30-33.

¹¹ Alter M J, Hadler S C, Judson F N, Mares A, Alexander W J, Hu P Y, Miller J K, Moyer L A, Fields H A, Bradley D W. "Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection". *JAMA.* 1990; 264:2231-2235. Troisi C L, Hollinger F B, Hoots W K, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G. "A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population". *Blood.* 1993; 81:412-418. Kleinman S, Alter H, Busch M, Holland P, Tegtmeier G, Nelles M, Lee S, Page E, Wilber J, Polito A. "Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay". *Transfusion.* 1992; 32:805-813.

enfermedad hepática descompensada, un 68% en hepatocarcinoma y más del 500% en los pacientes que requerirán de un transplante hepático. Se proyectan cerca de 166,000 muertes relacionadas a infección crónica por VHC.¹²

Factores de riesgo / modos de transmisión

Los principales factores de riesgo para infección por VHC son el uso de drogas por vía intravenosa y la transfusión sanguínea antes de 1990. Otros factores que aumentan el riesgo de infección son estado socioeconómico bajo y conducta sexual de alto riesgo. En algunos pacientes con infección por VHC no es posible identificar algún factor de riesgo.¹³

De acuerdo a la encuesta nacional de tamizaje para hepatitis (The National Hepatitis Screening Survey) los factores de riesgo más importantes para adquirir la

¹² Wong J B, McQuillan G M, McHutchison J G, Poynard T. "Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States". *Am J Public Health*. 2000; 90:1562-1569.

¹³ Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C...". Alter M J, Margolis H S, Krawczynski K, Judson F N, Mares A, Alexander W J, Hu P Y, Miller J K, Gerber M A, Sampliner R E. "The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study". *N Engl J Med*. 1992; 327:1899-1905.

infección por VHC en orden descendente son: uso de drogas por vía intravenosa (riesgo relativo = 23), hemodiálisis, contacto sexual con usuario de drogas por vía intravenosa, antecedente de transfusión sanguínea y sexo masculino.¹⁴

- Transfusiones y transplantes

Desde la detección obligatoria de anticuerpos para VHC en sangre y productos sanguíneos, el riesgo de transmisión es menor a 1 por cada 100,000 unidades de sangre transfundida (0.001%). El riesgo mínimo persistente es resultado de las donaciones que ocurren en el intervalo entre la infección y el desarrollo de anticuerpos. Los concentrados de factores de coagulación de bancos de plasma anteriormente se asociaron con alto riesgo de transmisión de la infección y los pacientes con hemofilia tratados con derivados tenían prevalencia de infección por VHC de hasta el 90%.¹⁵

¹⁴ Kaur S, Rybicki L, Bacon B R, Gollan J L, Rustgi B K, Carey W D. "Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the National Hepatitis Screening Survey. National Hepatitis Surveillance Group". *Hepatology*. 1996; 24:979-986.

¹⁵ Troisi C L, Hollinger F B, Hoots W K, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G. A "Multicenter study of viral hepatitis in a United States...". Kumar A, Kulkarni R, Murray D L, Gera R, Scott-Emuakpor A B, Bosma K, Penner J A. "Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia". *J Med Virol*.

El trasplante de órganos de donadores infectados también tiene alto riesgo para la transmisión de la infección. La utilización de donadores negativos para hepatitis C ha eliminado el riesgo de transmisión del virus por esta vía.¹⁶

- Drogas intravenosas y otras drogas

La incidencia y prevalencia de infección por virus de hepatitis C es alta en el grupo de usuarios de drogas por vía intravenosa. En Estados Unidos esta es la principal forma de transmisión y se lleva a cabo al compartir jeringas y agujas contaminadas. La transmisión es rápida en comparación con otras infecciones virales. El riesgo de uso de drogas por otras vías, por ejemplo por vía intranasal, para adquisición de infección por virus de hepatitis C se desconoce y la CDC establece que hasta el momento hay evidencia insuficiente para considerar el uso de cocaína intranasal como factor de riesgo independiente para la transmisión de la infección.¹⁷

1993; 41:205-209. Makris M, Garson J A, Ring C J, Tuke P W, Tedder R S, Preston F E. "Hepatitis C viral RNA in clotting factor concentrates and the development of hepatitis in recipients". *Blood*. 1993; 81:1898-1902.

¹⁶ Eggen B M, Nordbo S A. "Transmission of HCV by organ transplantation". *N Engl J Med*. 1992; 326:411.

¹⁷ "Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV)...". Villano S A, Vlahov D, Nelson K E, Lyles C M, Cohn S,

- Hemodiálisis

La prevalencia de anticuerpos para VHC en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis va del 10% al 60% de acuerdo a la región geográfica y al centro específico. En Estados Unidos, en 1997 la National Surveillance of Dialysis Associated Disease reportó una prevalencia de 9.3%. En el estudio realizado en la Unidad de Hemodiálisis de Médica Sur la prevalencia fue del 6.7%. Los estudios han encontrado una asociación entre la prevalencia de la infección con la duración de la hemodiálisis, independientemente de las transfusiones sanguíneas. El riesgo estimado anual se estima en 10%.¹⁸

- Exposición nosocomial y ocupacional

La prevalencia de infección por VHC entre los trabajadores de la salud, incluyendo cirujanos ortopedistas, generales y de cavidad oral no es mayor que en la población general (alrededor del 1 al 2%). La incidencia de seroconversión después de accidentes con

Thomas D L. "Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland". *Clin Microbiol.* 1997; 35:3274-3277.

¹⁸ Niu M T, Coleman P J, Alter M J. "Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members". *Am J Kidney Dis.* 1993; 22:568-573. Méndez-Sánchez N, Motola-Kuba D, Chávez-Tapia N C, Bahena J, Correa-Rotter R, Uribe M. "Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary-care hospital in Mexico City, México" *J Clin Microbiol.* 2004; 42:4321-4322.

piquetes con agujas o exposición a fuentes positivas para VHC va del 1.8% hasta 10%. Se ha reportado la transmisión asociada con exposición a membranas mucosas o a piel no intacta, pero su incidencia no ha sido determinada con exactitud. El riesgo de la transmisión de la infección de personal de salud infectado hacia pacientes parece ser muy bajo, sin embargo, ha sido documentado.¹⁹

- Exposición percutánea en otras condiciones

La transmisión del VHC se ha asociado a realización de tatuajes, perforaciones corporales y afeitados comerciales. Cualquier exposición percutánea tiene el riesgo potencial de transmisión de patógenos de la sangre pero se requieren más estudios para determinar si este tipo de exposiciones se pueden considerar como factores de riesgo para adquirir la infección. La CDC establece que

¹⁹ Thomas D L, Gruninger S E, Siew C, Joy E D, Quinn T C. "Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America". *Am J Med.* 1996; 100:41-45. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T, Mishihiro S. "Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick". *Hepatology.* 1992; 16:1300-1301. Lanphear B P, Linnemann C C, Cannon C G, De Ronde M M, Pandy L, Kerley L M. "Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15:745-750.

los tatuajes son un probable factor de riesgo para la transmisión del virus.²⁰

- Actividad sexual

En comparación con otras enfermedades de transmisión sexual el VHC es transmitido de forma ineficaz por esta vía. Sin embargo, debido a la frecuencia del contacto sexual, este modo de transmisión pudiera explicar hasta 18% de las infecciones. Las personas con muchas parejas sexuales tienen mayor probabilidad de infección por VHC. El riesgo de transmisión de una persona con infección por VHC con una sola pareja se estima menor a 0.5% por año.²¹

Se ha reportado una asociación entre el contacto sexual con una pareja con infección por VHC o exposición a múltiples contactos sexuales y la adquisición de infección. En contraste hay estudios que demuestran que las

²⁰ Tumminelli F, Marcellin P, Rizzo S, Barbera S, Corvino G, Furia P, Benhanou J P, Erlinger S. "Shaving as potential source of hepatitis C virus infection". *Lancet*. 1995; 345:658. Sun D X, Zhang F G, Geng Y Q, Xi D S. "Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women". *Lancet*. 1996; 347:541.

²¹ Terrault N A. "Sexual activity as a risk factor for hepatitis C". *Hepatology*. 2002; 36:S99-105.

esposas de pacientes con infección crónica tienen una baja prevalencia (de alrededor de 1.5%) de infección.²²

La transmisión sexual del virus parece ser más eficiente de hombre a mujer que de mujer a hombre. Entre personas con prácticas sexuales de alto riesgo la prevalencia de anticuerpos para el virus se ha encontrado alrededor del 6%. Los factores asociados a la infección son mayor número de parejas, presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, no usar preservativo, actividad sexual traumática y contacto con parejas homosexuales de género masculino. A pesar de las discrepancias en los estudios, los datos indican que la transmisión por contacto sexual del virus es posible aunque en forma ineficiente.²³

La coinfección con virus de inmunodeficiencia humana aumenta la transmisión por esta vía.²⁴

²² Everhart J E, Di Bisceglie A M, Murray L M, Alter H J, Melpolder J J, Kuo G, Hoofnagle J H. "Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers". *Ann Intern Med.* 1990; 112:544-545.

²³ Alter M J, Coleman P J, Alexander W J, Kramer E, Miller J K, Mandel E, Hadler S C, Margolis H S. "Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis". *JAMA.* 1989; 262:1201-1205.

²⁴ Soto B, Rodrigo L, García-Bengoechea M, Sánchez-Quijano A, Riestra S, Arenas J I, Andreu J, Rodríguez M, Emparanza J I, Torres Y. "Heterosexual transmisión of hepatitis C virus and the possible role of

- Contacto cercano

Los estudios sugieren que hay asociación entre el contacto cercano y la adquisición de la infección por VHC. El mecanismo de transmisión es la exposición directa a sangre infectada o líquidos corporales que contengan el virus. En algunos estudios la prevalencia de infección en contactos cercanos de pacientes con infección crónica es de alrededor de 4%. El virus se ha recuperado de la saliva de pacientes infectados, sin embargo, este modo de transmisión es ineficiente.²⁵

- Perinatal

La prevalencia de la infección por VHC en población pediátrica varía entre 0.05% y 0.4%. Antes de 1985 el principal factor de riesgo para la infección en este grupo de edad era la transfusión de sangre y productos sanguíneos. Actualmente la principal fuente de infección es la transmisión vertical. La transmisión de la infección de madres positivas para VHC a sus hijos es del 5% al 6%. Parece ser que la viremia es un requisito para la

coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. A multicenter study of 423 pairings". *J Intern Med.* 1994; 236:515:519.

²⁵ Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H. "Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C". *Gut.* 1993; 34:559-60.

transmisión por esta vía.²⁶ La relación entre el modo de nacimiento (operación cesárea o parto) y la incidencia de la infección no ha sido establecida, aunque hay estudios que reportan mayor riesgo con la vía vaginal.²⁷

En las madres con virus de hepatitis C e infección por virus de inmunodeficiencia humana la transmisión alrededor del 14%. La transmisión a través de la leche materna no ha sido documentada certeramente, aunque hay casos reportados. Actualmente, la CDC no considera un factor de riesgo para la transmisión la alimentación con leche materna o modo vaginal de nacimiento.²⁸

²⁶ Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A, "Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group". *N Engl J Med.* 1994; 330:744-750. Giacchino R, Picciotto A, Tasso L, Timitilli A, Sinelli N. "Vertical transmission of hepatitis C". *Lancet.* 1995; 345:1122-1123.

²⁷ Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. "Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus". *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:10-14. Lin H H, Kao J H, Hsu H Y, Ni Y H, Yeh S H, Hwang L H, Chang M H, Hwang S C, Chen P J, Chen D S. "Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission". *J Infect Dis.* 1994; 169:638-641.

²⁸ Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C...". Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A, Ricotti E, Palomba E, Scolfaro C, Verme G, Bonino F. "Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern". *Hepatology.* 1995; 21:328-332.

- Pacientes sin fuente reconocida de infección

En un 10% de los pacientes con infección por VHC no es posible identificar una fuente de infección.

Pruebas diagnósticas

Todos los pacientes deben ser interrogados sobre posibles factores de riesgo para hepatitis C. El tamizaje en adultos sin factores de riesgo para hepatitis C hasta este momento no ha demostrado ser de beneficio. Los pacientes con factores de riesgo importantes deben ser sometidos a detección de infección por VHC.²⁹

Los factores de riesgo establecidos para la infección por VHC son: uso actual o previo de drogas por vía intravenosa, transfusión antes de 1990, hemodiálisis y ser hijo de una madre con infección. Otros factores no establecidos pero que aumentan el riesgo incluyen conducta sexual de alto riesgo (en especial contacto sexual con alguien con infección) y uso de drogas como cocaína y marihuana. Adicionalmente, todos los pacientes con signos o síntomas de enfermedad hepática y/o con

²⁹ Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C...". U.S. Preventive Services Task Force. "Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement". *Ann Intern Med.* 2004; 140:162.

transaminasas séricas elevadas deben ser sometidos a detección.³⁰

Existen dos clases de pruebas para la determinación de hepatitis C activa o crónica: las pruebas que detectan anticuerpos contra el virus y las pruebas que detectan partículas virales (proteínas o antígenos) en el suero. Las pruebas que detectan anticuerpos no distinguen entre infección aguda, crónica o resuelta.³¹

La prueba inicial es una detección de anticuerpos por inmunoensayo enzimático (ELISA). El estándar de oro es detección con ELISA de tercera generación que detecta anticuerpos contra cuatro dominios del virus después de 4 a 10 semanas de la infección. La sensibilidad de la prueba es del 97% y la especificidad es mayor al 98% en pacientes sin compromiso inmunológico. Con los exámenes de tercera generación se vuelve innecesaria la confirmación de un resultado positivo con una prueba por RIBA (por sus siglas en inglés *radio immunoblot assay*). Los falsos positivos pueden ocurrir en pacientes sin factores de riesgo, sin signos de enfermedad hepática como donadores de sangre o personal de salud y son

³⁰ *Idem.*

³¹ Pawlotsky J M. "Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays". *Clin Liver Dis.* 2003; 7:127-137.

resultado de interacciones entre inmunoglobulinas séricas y antígenos del virus. Esto se observa en pacientes con enfermedades autoinmunes y autoanticuerpos circulantes.³² Las causas de resultados falsamente negativos ocurren en pacientes con compromiso inmunológico como pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, receptores de transplantes, pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis y pacientes con crioglobulinemia mixta asociada a infección por VHC.³³

El valor predictivo positivo de una prueba positiva se relaciona al contexto clínico del paciente: más del 95% de los pacientes con factores de riesgo para la infección, transaminasas séricas elevadas o ambos con un resultado positivo en una prueba de detección de anticuerpos serán positivos para detección de RNA. En comparación, solamente cerca de la mitad de los pacientes sin factores

³² Fried M W, Draguesku J O, Shindo M, Simpson L H, Banks S M, Hoofnagle J H, Di Bisceglie. "Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis. Am". *Dig Dis Sci.* 1993; 38:631-636.

³³ Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang J M, Kirn A, Stoll-Keller F. "High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV". *AIDS.* 1995; 9:1131-1136.

de riesgo y transaminasas normales con una prueba positiva tendrán infección activa.³⁴

Los pacientes con ELISA positivo deben ser sometidos a una prueba de detección de partículas virales, que confirma la presencia de viremia y sirve para valorar la respuesta al tratamiento. Estas pruebas también deben ser utilizadas en pacientes con resultados negativos por ELISA en quienes se sospecha de infección aguda, quienes tienen hepatitis sin causa identificada y en aquellos con alguna causa para un resultado falso negativo en pruebas de detección de anticuerpos.

Las pruebas de detección del genoma RNA del virus utilizan tres métodos: PCR (reacción en cadena de la polimerasa), amplificación mediada por transcripción (TMA) y la técnica d-DNA.

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La técnica consiste en incubar oligonucleótidos (primers), DNA polimerasa, nucleótidos y la muestra individual de DNA para estudio. El primer paso consiste en desnaturalizar al DNA de doble cadena. Mediante la acción de la DNA polimerasa se extienden los primers y

³⁴ Gretch D R. "Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting". *Clin Liver Dis.* 1997; 1:543-557.

se colocan los nucleótidos en secuencia para crear una secuencia complementaria de los primers. A través de este proceso se forman dos nuevas cadenas de DNA complementarias a la secuencia. Se repiten ciclos (amplificación) y se aumenta la producción del DNA original. La transcriptasa reversa (RT-PCR) utiliza la misma tecnología excepto que el RNA es el blanco de amplificación.

La detección del RNA mediante esta técnica puede ser cualitativa o cuantitativa. La detección cualitativa (Amplicor® HCV Roche Diagnostics, Indianápolis, IN) puede detectar la infección 1 a 2 semanas después de la exposición. Actualmente existen dos formas: manual (HCV Amplicor) y semi-automatizada (COBAS Amplicor HCV). El límite inferior de detección es de 50 copias/mL. El resultado es reportado como positivo o negativo. Los casos (excepcionales) de resultados falsos negativos son personas con infección que son positivos solo intermitentemente (pacientes con hepatitis aguda o con enfermedad hepática terminal por VHC).

La detección cuantitativa (Amplicor HCV Monitor TM, Roche Molecular Systems, Branchburg, New Jersey, Quantiplex™ HCV RNA Assay, Chiron Corp.,

Emeryville, California) reporta el número de copias de VHC por mililitro, estandarizadas a unidades internacionales por mililitro. La prueba detecta desde 50 UI/ml.³⁵

- Amplificación mediada por transcripción (TMA)

El mecanismo consiste en producir un DNA complementario (cDNA) por la acción de la enzima transcriptasa reversa creando un híbrido RNA:cDNA. Después de la degradación del RNA, una DNA polimerasa crea una molécula de DNA de doble cadena que sirve como patrón para una polimerasa que sintetiza múltiples copias de RNA. Las nuevas moléculas son complementarias al RNA original. La DNA polimerasa y primer utilizan esta molécula de RNA para sintetizar un DNA que a su vez es utilizado para la síntesis de más RNA. Esta reacción no requiere la desnaturalización del DNA de doble cadena.

El ensayo actual es cualitativo (Versant HCV RNA Qualitative Assay® Baaue HealthCare, Berkley, CA) y mide hasta 10 UI/mL.

- b-DNA

³⁵ Pawlotsky J M. "Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can we trust the assays?". *Hepatology*. 1997; 26:1-4.

Se lleva a cabo mediante amplificación de señal. Detecta y cuantifica la presencia de una secuencia de ácidos nucleicos. Fue el primer ensayo comercial para la cuantificación de HCV. El rango linear dinámico es de 650 a 8×10^6 UI/mL y el coeficiente de variabilidad de 20% a 25%.³⁶

- Genotipificación

Las técnicas para determinar el genotipo del VHC incluyen secuencialización directa de la porción 5' terminal (Bayer Healthcare, Tarrytown, NY), ensayo linear que utiliza hibridación (LiPA Bayer Healthcare, Tarrytown, NY) y pruebas serológicas (Murex HCV Serotyping 1-6 Assay® Murex Diagnostics, Danford, UK) en la que se detectan anticuerpos contra cada genotipo específico.³⁷ Las unidades estándar internacionales para medir el RNA del VHC fueron desarrolladas por el

³⁶ Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S. "Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays". *Hepatology*. 2000; 32:818-823.

³⁷ Pawlotsky J M, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, Darchy F, Remire J, Duval J, Buffet C, Etienne J P, Dhumeaux D, Dussaix E. "Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay". *J Clin Microbiol*. 1997; 35:1734-1739.

National Institute for Biological Standards and Controls y la Organización Mundial de la Salud.³⁸

- Biopsia hepática

La biopsia hepática en infección por VHC es un método que permite valorar de manera más precisa el grado de actividad y la evolución de la lesión, además confirma el diagnóstico, excluye otras enfermedades hepáticas y sirve como guía para decidir si el inicio del tratamiento antiviral está indicado. La biopsia está indicada en pacientes menores de 65 años para conocer la gravedad de la lesión y en algunos casos para determinar el pronóstico. Esta indicada en todo paciente con diagnóstico de hepatitis C que curse con elevación de las aminotransferasas y que vaya a recibir tratamiento médico. Recientemente se han estudiado características histológicas que tengan impacto en la progresión de la cirrosis y en la respuesta al tratamiento. Entre los más asociados están la esteatosis y el depósito de hierro.³⁹

³⁸ Saldanha J, Lelie N, Heath A. "Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group". *Vox Sang.* 1999; 76:149-158.

³⁹ Kleiner D E. "The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope". *Semin Liver Dis.* 2005; 25:52-64.

Se han desarrollado métodos cuantitativos (índices de Knodell y Metavir) para medir el grado de inflamación y fibrosis en las biopsias hepáticas.

La biopsia hepática tiene un riesgo de muerte aunque muy pequeño (0.03%), se asocia con dolor y/o hemorragia en un bajo porcentaje de los casos.⁴⁰

Hay avances en el desarrollo de marcadores séricos de fibrosis, sin embargo, todavía no son lo suficientemente sólidos como para reemplazar a la biopsia hepática.⁴¹

Historia natural

- Infección aguda

La historia natural de la infección por virus de hepatitis C es incierta. La infección aguda en pocas ocasiones es identificada porque un 60% a 70% de los pacientes no desarrollan síntomas, 20-30% pueden tener ictericia y 10-20% pueden tener síntomas no específicos y de poca duración como anorexia, malestar general, náusea y dolor abdominal.⁴² El período entre la exposición y el desarrollo de síntomas es entre 6 a 7 semanas y el período promedio

⁴⁰ Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween R N. "Histological grading and staging of chronic hepatitis". *J Hepatol.* 1995; 22:696-699.

⁴¹ Branch A D, Seeff L B. "New paradigms". *Semin Liver Dis.* 2005; 25:1-5.

⁴² Seeff L B. "Natural history of chronic hepatitis C". *Hepatology.* 2002; 36:S35-S46.

para el desarrollo de anticuerpos contra el virus de aproximadamente 8 a 9 semanas. En raras ocasiones el período de seroconversión puede ser de hasta 9 meses después de la exposición. Se ha descrito hepatitis fulminante en este período, aunque es muy rara. El curso de la hepatitis C aguda es variable. Lo más comúnmente observado es la elevación intermitente de alanino aminotransferasa (ALT). La normalización de los niveles de ALT sugiere recuperación completa, sin embargo, frecuentemente es seguida de nueva elevación de los niveles que indica progresión hacia infección crónica.⁴³

Después de la infección aguda un 15% a 25% de los pacientes tienen resolución de la infección sin secuelas definida como ausencia de RNA viral y normalización de los niveles de ALT.

- Infección crónica

Tradicionalmente se ha considerado a la infección como crónica si el virus persiste durante más de seis meses, sin embargo, debido a que es difícil o imposible determinar el

⁴³ Farci P, Alter H J, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung L C, Melpolder J C, Sacher R A, Shih J W, Purcell R H. "Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure". *N Engl J Med.* 1996; 335:631-634. Wong J B, McQuillan G M, McHutchison J G, Poynard T. "Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States". *Am J Public Health.* 2000; 90:1562-1569.

momento de la infección y en ocasiones raras el virus puede desaparecer hasta después de dos años, se prefiere considerar a la infección crónica como un estado biológico en el cual es muy poco probable la resolución de la infección.

El porcentaje de pacientes con hepatitis C que desarrollan infección crónica varía de 54% a 86%. Muchos pacientes con infección crónica por VHC tienen enzimas elevadas pero hasta 30% de los pacientes pueden tener niveles normales y otros tienen fluctuaciones. Incluso entre 1% y 29% de los pacientes con enzimas hepáticas normales pueden tener fibrosis o cirrosis. No hay características clínicas o epidemiológicas en los pacientes con infección aguda que sean puedan predecir la progresión hacia infección crónica o cirrosis.⁴⁴

El curso de la hepatitis C crónica es insidioso con progresión lenta sin síntomas o signos en la mayoría de los pacientes durante las primeras dos o más décadas. Frecuentemente el diagnóstico se realiza durante un

⁴⁴ Montalto G, Zignego A L, Ruggeri M I, Giannini C, Soresi M, Monti M, Carroccio A, Carecchia G, Di Martino D, Giannelli F. "Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases". *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1703-1707.

tamizaje para donación de sangre o por niveles elevados de ALT.

- Progresión de la fibrosis

Ha sido difícil estimar de forma precisa cuáles personas con infección están en riesgo del desarrollo de enfermedad progresiva. En personas aparentemente sanas con infección por VHC es posible encontrar daño hepático. Algunos estudios han intentado correlacionar el nivel sérico de ALT y la gravedad de las lesiones histológicas encontrando cierta correlación, sin embargo, como ya se ha descrito previamente es posible observar fibrosis significativa en pacientes con niveles normales de enzimas hepáticas.⁴⁵

La mortalidad y morbilidad asociadas a la infección por VHC crónica se relacionan con la fibrosis hepática. La cicatrización progresiva del hígado ocasiona cirrosis e hipertensión portal. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis. Hay evidencia limitada de que entre un 10% y 20% de los pacientes con

⁴⁵ Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccato S, Gatta A. "Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection". *Ann Intern Med.* 2002; 137:136.

infección crónica desarrollan cirrosis 20 a 30 años después de la infección.⁴⁶

Anualmente 2% a 5% de los pacientes con enfermedad histológica desarrollan cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas que incluyen hemorragia variceal, ascitis y encefalopatía hepática. Los factores que influyen la progresión incluyen edad avanzada al momento de adquirir la infección (mayor de 40 años), género masculino, forma de adquisición y estado inmunológico. Otros factores incluyen la duración prolongada de la infección y presencia de comorbilidades como consumo de alcohol (mayor de 50 g/día) y hepatopatía por alcohol, infección por virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B y otras hepatopatías crónicas. Independientemente de estos factores, el pronóstico de la infección se relaciona a los cambios histopatológicos, específicamente necrosis, inflamación y fibrosis.⁴⁷

La incidencia de hepatocarcinoma se ha incrementado en las últimas décadas, lo cual se atribuye a la prevalencia de

⁴⁶ Marcellin P, Asselah T, Boyer N. "Fibrosis and disease progression in hepatitis C". *Hepatology*. 2002; 36:S47-56.

⁴⁷ Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. "Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance". *Semin Liver Dis*. 2000; 20:47-55.

infección por VHC y aumento de casos de hepatopatía descompensada. Los pacientes con hepatitis C descompensada tienen un riesgo de 0.5% a 3% anual para el desarrollo de hepatocarcinoma. En Estados Unidos aproximadamente la mitad de los hepatocarcinomas ocurren como consecuencia de infección por VHC. De acuerdo a proyecciones en Estados Unidos el pico de incidencia para hepatocarcinoma será en el año 2015 con 16,000 muertes por año (cerca del doble del año 1991).⁴⁸ En México la proyección para el mismo año es de 56,040 casos.⁴⁹

La enfermedad hepática terminal debido a infección por VHC es la indicación más común para trasplante hepático en Estados Unidos. La recurrencia de la infección se presenta en más del 95% de los casos.⁵⁰

⁴⁸ Wong J B, McQuillan G M, McHutchison J G, Poynard T. "Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States". *Am J Public Health*. 2002; 90:1562-1569.

⁴⁹ Méndez-Sánchez N, Villa A, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M. "Trends in liver disease prevalence in México from 2005 to 2050 through mortality data". *Ann Hepatol*. 2005; 4:52-55.

⁵⁰ Araya V, Rakela J, Wright T. "Hepatitis after orthotopic liver transplantation". *Gastroenterology*. 1997; 112:575-582.

Prevención y recomendaciones

Las medidas de prevención primaria están encaminadas a reducir y de ser posible eliminar el riesgo potencial de infección por transfusiones de sangre, productos sanguíneos, y derivados del plasma; reducir las actividades de alto riesgo como inyección de drogas y actividad sexual con múltiples parejas, así como evitar la exposición percutánea en centros de salud y en otros sitios (tatuajes, perforaciones corporales). Estas actividades incluyen:

1. Tamizaje y pruebas en donadores de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen.
2. Uso de productos derivados de plasma inactivados
3. Consejería para reducción de riesgos
4. Implementación de prácticas de control de infecciones

El personal de salud debe de obtener rutinariamente una historia que incluya uso de drogas por vía intravenosa y otras vías, así como prácticas sexuales de alto riesgo: múltiples parejas sexuales o antecedente de enfermedades de transmisión sexual. Las personas que consideren realizarse tatuajes o perforaciones deben ser informados acerca de los riesgos potenciales. Estos procedimientos

pueden ser una fuente de infección si el equipo no está esterilizado o por falta de higiene del personal que realiza el procedimiento: falta de lavado de manos, no utilizar guantes de látex así como limpieza y desinfección deficientes de la superficie.

Las actividades de prevención secundaria pueden reducir el riesgo de infección crónica al identificar a las personas infectadas y dar tratamiento médico antiviral apropiado. También están encaminadas a proveer información a las personas con infección acerca de la prevención de mayor daño hepático y prevención de transmisión. Estas actividades incluyen:

1. Identificación y consejería en personas de alto riesgo
2. Manejo médico de personas infectadas
3. Consejería y educación

Se debe ofrecer la realización de detección de anticuerpos para VHC en los siguientes casos:

1. Inyección de drogas incluyendo a aquellas personas con inyección en una sola ocasión o varias veces hace muchos años (que no se consideran usuarios)
2. Personas con las siguientes condiciones médicas:
 - Que recibieron concentrados de factores de coagulación antes de 1987

- Personas en hemodiálisis crónica
 - Personas con niveles persistentemente anormales de aminotransferasas (al menos en dos ocasiones)
 - Personas con otra enfermedad hepática y niveles elevados de aminotransferasas
3. Receptores de órganos o transfusiones incluyendo:
- Receptores de sangre de donador positivo para VHC
 - Receptores de sangre antes de 1992
 - Receptores de órganos antes de 1992
4. Personas a quienes debe hacersele detección rutinaria:
- Personal de salud, paramédicos, trabajadores de salud pública después de picaduras con agujas o exposición a mucosas o sangre positiva para VHC
 - Hijos de madres positivas para VHC

La detección en grupos con alta prevalencia de uso de drogas por vía intravenosa (instituciones correccionales, sitios de consejería para pacientes con VIH, programas para educación sexual y drogadicción) se recomienda.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hepatitis C comprenden la eliminación del virus y la reducción de síntomas, progresión a cirrosis, desarrollo de complicaciones, descompensación hepática y hepatocarcinoma. El mejor régimen terapéutico consiste en interferón pegilado y ribavirina. Se consideran contraindicaciones para el tratamiento antiviral con interferón: hepatopatía descompensada, trastorno neuropsiquiátrico grave, enfermedad concomitante descontrolada, enfermedad autoinmunitaria, embarazo e incapacidad para utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Las contraindicaciones para el uso de ribavirina incluyen anemia (Hb menor de 11.0 g/dL), embarazo, insuficiencia renal y otras causas de anemia hemolítica. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza en términos de respuesta al final del tratamiento y seis meses después de la finalización del mismo (respuesta viral sostenida). Se considera no respondedores a los sujetos en los que el RNA del VHC permanece positivo durante el curso del tratamiento y como recaída a los individuos con RNA del HCV negativo al final de tratamiento con

positividad posterior a la suspensión del mismo. No se observa correlación entre la respuesta bioquímica (normalización de ALT) y la respuesta virológica (negatividad para RNA del VHC). No obstante, se recomienda que el seguimiento se efectúe mediante determinaciones de ALT y RNA del VHC. Se requieren fármacos nuevos, más efectivos y con menos efectos adversos. Las estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos incluyen inhibición de la producción de viriones, inhibición de la infección de novo por VHC, aceleración de la eliminación de las células infectadas por VHC e inhibición de proteasas del virus como helicasa y polimerasa así como del receptor CD81.

b. Definición del problema

La infección por el VHC es asintomática en la mayoría de los casos y la evolución e historia natural no han sido definidas con precisión.

La prevalencia de la infección en México es variable, de acuerdo a la población estudiada y al método diagnóstico utilizado.

En 90% de los pacientes con infección por VHC es posible identificar un factor de riesgo o forma de transmisión, en

el 10% restante no se puede determinar la forma de transmisión.

Es necesario identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo de tener infección por VHC y la prevalencia de la infección en este grupo mediante detección con adecuados métodos con el fin de establecer medidas de prevención primaria y estrategias de tamizaje que permitan la prevención de la transmisión de la infección, el adecuado tratamiento y prevención de la progresión hacia cirrosis y hepatocarcinoma.

c. Justificación

Actualmente la evidencia indica que no está justificada la detección de anticuerpos contra el VHC en personas sin factores de riesgo. Existen pacientes con factores de riesgo asociados a la infección (transfusión antes de 1992, uso de drogas por vía intravenosa) en los que debe realizarse la detección de anticuerpos para infección por VHC. Existe otro grupo de factores de riesgo no clásicos: tatuajes, perforaciones corporales, conducta sexual de alto riesgo (entre otros). En los pacientes con estos factores de riesgo, no ha sido determinada la validez del tamizaje para infección por VHC.

A pesar de la mejoría en las pruebas diagnósticas y tratamiento de la infección por VHC:

- Un porcentaje significativo de los pacientes con hepatitis C crónica permanecen sin diagnóstico y no tienen acceso a tratamiento y cuidado óptimos.
- Un alto porcentaje de los pacientes con la infección desarrollan cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Es necesario que se tenga conciencia de la infección en pacientes asintomáticos con factores de riesgo durante visitas a médicos generales.

El inicio de tamizaje a mayor número de pacientes puede ser de beneficio ya que el tratamiento actual de la infección puede llevar a respuestas sostenidas en más del 50% y además, una proporción importante de pacientes asintomáticos con infección por VHC tienen actividad histológica, indicación para inicio de tratamiento antiviral.

d. Hipótesis

La prevalencia de la infección por el virus de hepatitis C es alta en pacientes sin síntomas con factores de riesgo ya descritos (uso de drogas por vía intravenosa, transfusión sanguínea y cirugía antes de 1992) así como en personas

con factores de riesgo no clásicos, diferentes a los ya descritos (más de tres parejas sexuales, manicure y pedicure con instrumental no propio, cirugía dental, perforaciones corporales, acupuntura, contacto cercano con personas con infección por VHC y tatuajes).

e. Objetivo general

Determinar la prevalencia de la infección por VHC en personas sin síntomas que acudieron a la realización de un examen médico de rutina en el hospital Médica Sur

Objetivo secundario

Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por VHC en personas sin síntomas

III. PACIENTES Y MÉTODOS

Población y muestra

Es un estudio transversal llevado a cabo en la Unidad de Diagnóstico Clínico del Hospital Médica Sur en la Ciudad de México en los pacientes que acudieron en el período entre el 1 de febrero y el 31 de mayo de 2003. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Clínica Médica Sur.

La población de referencia fueron los pacientes asintomáticos que acudieron a un examen médico durante este período. Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Después de la obtención del consentimiento informado los participantes fueron entrevistados, interrogados y completaron un cuestionario para determinar los factores de riesgo para infección por VHC. En el anexo 2 se muestra el cuestionario aplicado a los pacientes para determinar los factores de riesgo.

Definición de caso: pacientes asintomáticos con factores de riesgo para infección por VHC.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio las personas con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Transfusiones de sangre antes de 1992 (cuando estuvo disponible la primera prueba diagnóstica para VHC en México)
- Cirugías antes de 1992
- Uso de drogas por vía intravenosa

Además, se incluyeron las personas que tuvieron dos o más de los siguientes factores de riesgo:

- Tatuajes
- Contacto cercano con personas con diagnóstico de infección por VHC
- Manicure o pedicure realizados con instrumental no propio
- Cirugía dental
- Perforaciones corporales
- Acupuntura
- Más de tres parejas sexuales

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de infección por VHC

Se obtuvieron muestras de sangre de cada paciente. La sangre fue centrifugada inmediatamente, se separaron el plasma y suero y fueron almacenados en probetas a -70° C. Los sueros de todos los pacientes fueron sometidos a PCR cualitativa para la detección de RNA de VHC utilizando la prueba Cobas Amplicor HCV Monitor Test V2.0 ® (Roche Laboratories Ltd., New Jersey, USA). La prueba detecta la presencia de RNA de VHC y un resultado positivo indica infección activa actual, aunque no distingue entre fase aguda o crónica de la infección.

Los sueros positivos fueron sometidos a PCR cuantitativa (amplificación y detección) utilizando el Cobas Amplicor HCV Test V2.0 ® (Roche Laboratories Ltd., New Jersey, USA) con un rango dinámico de 50 a 700,000 UI/mL.

En los pacientes VHC RNA positivos se realizó genotipificación utilizando el HCV RNA Genotype (DupliType) Test ® (Quest Diagnostics, USA). La prueba utiliza una tecnología de secuencialización de DNA para tipificar dos regiones del genoma del VHC: el gen CORE y la región NS5B.

Diseño

Es un estudio de prevalencia, transversal y descriptivo.

Análisis estadístico

Para presentar los resultados se utilizan medidas de tendencia central y porcentajes.

IV. RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 639 pacientes asintomáticos que acudieron a la Unidad de Diagnóstico Clínico entre el 1 de febrero y el 31 de mayo de 2003 y accedieron a participar en el estudio.

A este grupo de pacientes se les aplicó el cuestionario para determinar factores de riesgo para infección por VHC. Un total de 300 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para ser pacientes asintomáticos con factores de riesgo para la infección de VHC. La distribución por género fue de 194 hombres y 106 mujeres y la edad media fue de 46 ± 11.9 años (rango de 18 a 79). En la muestra se encontraron 6 (2%) casos positivos para RNA de HCV de los cuales cuatro fueron hombres y dos mujeres con una edad media de 46.2 ± 11.3 . En el anexo 3 se muestran los factores de riesgo por orden de frecuencia en los pacientes positivos para RNA de HCV. Los factores de riesgo más frecuentes fueron manicure o pedicure realizados con instrumental no propio y el antecedente de tener más de tres parejas sexuales. La transfusión antes de 1992 fue encontrada solo en un paciente y ninguno de los pacientes positivos utilizó drogas por vía intravenosa.

Otros factores de riesgo encontrados en pacientes positivos para RNA de HCV fueron tatuajes, cirugía dental, acupuntura y cirugías antes de 1992. Ninguno de los pacientes RNA positivos tenían perforaciones corporales o contacto cercano con personas con infección por VHC.

En este grupo, dos pacientes (33.3%) tuvieron nivel elevado de alanino aminotransferasa (ALT).

Un total de 294 pacientes asintomáticos, con factores de riesgo para infección por VHC fueron negativos para RNA de VHC. La distribución por género en este grupo fue de 104 mujeres y 190 hombres y la edad media de fue de 46.8 ± 12 años. En este grupo se encontraron 50 pacientes (17%) con nivel elevado de alanino aminotransferasa (ALT). En el anexo 4 se listan los factores de riesgo en este grupo, siendo los más frecuentes cirugía antes de 1992 (52.3%), cirugía dental (43.5%) y manicure o pedicure con instrumental no propio (39.7%).

A un total de 339 personas (162 hombres y 177 mujeres) no se les realizó la prueba de PCR para RNA de VHC porque no cumplieron con los criterios de inclusión para ser un casos con factores de riesgo para la infección. En

este grupo 199 personas no tuvieron factores de riesgo y 140 tuvieron solamente un factor de riesgo (que no fue transfusión sanguínea o cirugía antes de 1992). En el anexo 5 se enumeran los factores de riesgo para infección por VHC encontrados en este grupo de pacientes, los más frecuentes fueron antecedente de tres o más parejas sexuales (34.2%), cirugía dental (25.7%) y manicure o pedicure con un instrumental no propio (24%).

V. DISCUSIÓN

Este estudio es el primero llevado a cabo en personas asintomáticas en México con detección de partículas virales mediante PCR.⁵¹ El porcentaje de personas asintomáticas infectadas por VHC que están en riesgo para desarrollar enfermedad hepática progresiva se desconoce.⁵² La mayoría de los estudios realizados en México en pacientes con infección por VHC han sido en donadores de sangre lo cual resulta en información muy limitada en cuanto a la prevalencia actual de la infección por VHC en la población general. En un estudio previo en donadores de sangre se encontró una prevalencia de infección de 0.47%, siendo la prevalencia más baja reportada en México.⁵³ Se han reportado prevalencias

⁵¹ Flores-Castañeda M S, García-Méndez B L, Tijerina-Menchaca R. "HCV and HBV seropositivity in university students of the State of Nuevo León, México". *Rev Gastroenterol Mex.* 1996; 61:327-331.

⁵² Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. "Risk of alanine aminotransferase flare-up among asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study". *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16:536-540.

⁵³ Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez R H, Bordes-Aznar J, Uribe-Esquivel M. "The prevalence of hepatitis B and C in blood donors in a 3rd-level hospital of Mexico City". *Salud Pública Mex.* 1999; 41:475-478.

intermedias entre 0.7-0.8%⁵⁴ y la más alta de 1.47%.⁵⁵ En este estudio la prevalencia encontrada fue de 2%: más alta que en donadores de sangre y semejante a la reportada en otra población asintomática evaluada por PCR (1.76%).⁵⁶ El principal factor de riesgo para la transmisión del VHC en Estados Unidos y Europa es el uso de drogas por vía intravenosa (68%). En Australia se han reportado cifras más elevadas asociadas a esta vía de transmisión (93%).⁵⁷ Se ha sugerido que en 18% de los casos la infección ocurre en personas que como único factor de riesgo refieren la exposición con una pareja sexual infectada o bien personas con múltiples parejas sexuales,⁵⁸ un 4% ocurren

⁵⁴ Vivas-Arceo C, Benavides SA, De Jesus Trujillo J, Panduro A, Rivas-Estilla AM. "Hepatitis C virus: prevalence and routes of infection among blood donors of West México". *Hepatology Res.* 2003; 25:115-123. Islas S, Yamaguchi K, Nishimura Y, Kawano F, Revilla MC, Takatsuki K. "Antibody to hepatitis C virus in volunteer blood donors of the Hospital de Especialidades, National Medical Center", Mexico City. *Arch Med Res.* 1994; 25:361-362.

⁵⁵ Guerrero-Romero J F, Castañeda A, Rodríguez-Morán M. "Prevalence of risk factors associated with hepatitis C in blood donors in the municipality of Durango", México. *Salud Pública Mex.* 1996; 38:94-100.

⁵⁶ Alberti A, Noventa F, Benvegno L, Boccatto S, Gatta A. "Prevalence of liver disease...".

⁵⁷ Robotin M C, Copland J, Tallis G, Coleman D, Giele C, Carter L, Spencer J, Kaldor J M, Dore G J. "Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia". *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19:283-88.

⁵⁸ Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S, Bedi K, Theamboonlers A, Chinchai T, Poovorawan Y. "Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand". *J Gastroenterol.* 2003; 38:1053-1059. b Hammer G P, Kellogg T A, McFarland W C, Wong E, Louie B, Williams I, Dilley J, Page-Shafer K, Klausner JD. "Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection

personal de salud frecuentemente expuesto a sangre y la exposición nosocomial, iatrógena y perinatal representan un 1%.

En este trabajo no hubo usuarios de drogas por vía intravenosa y los principales factores asociados con la infección por VHC fueron factores diferentes a los clásicamente descritos. Aunque la infección por VHC es poco frecuentemente transmitida por contacto sexual,⁵⁹ el tener más de tres parejas fue uno de los factores de riesgo más comúnmente encontrado en los pacientes positivos para VHC en este estudio. En este estudio el manicure y pedicure con instrumental no propio mostró ser un factor de riesgo importante en los pacientes con RNA de VHC positivos.

No se conoce supervivencia del VHC en el ambiente,⁶⁰ pero este modo de transmisión puede ser latente. Campello y colaboradores ya habían demostrado que el manicure se asocia con infección por VHC con un riesgo

among sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000". *Sex Transm Dis.* 2003; 919-924.

⁵⁹ Thomas DL. Hepatitis C. "Epidemiologic quandaries". *Clin Liver Dis.* 2001; 5:955-968.

⁶⁰ Weber D J, Rutala W A. "The emerging nosocomial pathogens *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* O157:H7, *Helicobacter pylori*, and hepatitis C: epidemiology, environmental survival, efficacy of disinfection, and control measures". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22:306-315.

relativo de 2.02, sin embargo, el mecanismo exacto de transmisión no ha sido determinado.⁶¹

El antecedente de transfusión de sangre antes de 1992 fue encontrado en un paciente positivo para RNA de HCV. Antes de 1990 el VHC en la mayoría de los casos era transmitido por transfusión de hepatitis no A no B, con un riesgo de hasta 1 por cada 200 paquetes en Estados Unidos. Después de la introducción de pruebas con anticuerpos en 1992 y 1996 el riesgo se disminuyó a 1 por 103,000 unidades transfundidas⁶² y si se utilizan pruebas de detección de partículas virales el riesgo es de uno por cada 1, 935,000 de unidades transfundidas.⁶³ El riesgo teórico de transmitir infecciones virales por la transfusión sanguínea en México es elevado. Nuestras reservas sanguíneas son, en términos generales, 500 veces menos seguras que las de Estados Unidos y Canadá. (comunicación personal)

⁶¹ Campello C, Poli A, Dal M G, Besozzi-Valentini F. "Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy". *Infection*. 2002; 30:7-12.

⁶² Gresens C J, Holland P V. "The disappearance of transfusion-transmitted hepatitis C virus infections in the United States". *Clin Liver Dis*. 2001; 5:1105-1113.

⁶³ Pomper G J, Wu Y, Snyder E L. "Risks of transfusion-transmitted infections: 2003". *Curr Opin Hematol*. 2003;10:412-418.

Otro factor menos frecuentemente encontrado en este estudio (n = 2) fue el antecedente de cirugía antes de 1992 siendo un factor único en un caso.

En este estudio dos de los seis sujetos positivos mostraron hepatitis C sin fibrosis en la biopsia de hígado (datos no mostrados). Estos pacientes tuvieron genotipo 1b.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La prevalencia encontrada en este estudio de población asintomática con factores de riesgo para infección por VHC fue del 2%. Los factores de riesgo más frecuentes encontrados en este grupo fueron: más de tres parejas sexuales y la realización de manicure y pedicure con instrumental no propio.

El hallazgo de una mayor prevalencia en personas asintomáticas que se presentaron con factores de riesgo diferentes a los descritos clásicamente (manicure y pedicure con instrumental no propio y más de tres parejas sexuales) evidencia que hay formas de transmisión de la infección y factores de riesgo por determinar.

Es necesario establecer lineamientos que permitan la prevención del riesgo de diseminación de infección por VHC, así como definir a qué pacientes asintomáticos debe realizarse tamizaje que permita una detección temprana de la infección.

La identificación de personas con infección requiere ser mejorada utilizando las pruebas sensibles como PCR.

Es fundamental la educación de aquellas personas en riesgo, así como un mejor consejo y pruebas para profesionales de la salud, donadores de sangre y trabajadores que utilicen instrumentos punzo-cortantes. Estos factores deberán ser tomados en cuenta para el desarrollo de medidas de prevención, diagnóstico oportuno y acceso al tratamiento apropiado. Serán de utilidad estudios en pacientes asintomáticos a quienes se les detecta infección por VHC mediante tamizaje que ayuden a definir con precisión la progresión de la infección en este grupo de pacientes, así como la identificación de los pacientes que obtengan beneficio del tratamiento.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. "Natural history of hepatitis C". *J Hepatol.* 1999; 31 Suppl 1:17-24.
2. Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccato S, Gatta A. "Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection". *Ann Intern Med.* 2002; 137:136.
3. Alter M J, Coleman P J, Alexander W J, Kramer E, Miller J K, Mandel E, Hadler S C, Margolis H S. "Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis". *JAMA.* 1989; 262:1201-1205.
4. Alter M J, Hadler S C, Judson F N, Mares A, Alexander W J, Hu P Y, Miller J K, Moyer L A, Fields H A, Bradley D W. "Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection". *JAMA.* 1990; 264:2231-2235.
5. Alter H J, Purcell R H, Shih J W, Melpolder J C, Houghton M, Choo Q L, Kuo G. "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.
6. Alter M J, Margolis H S, Krawczynski K, Judson F N, Mares A, Alexander W J, Hu P Y, Miller J K, Gerber M A, Sampliner R E. "The natural history of community-acquired hepatitis C in

- the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team". *N Engl J Med*. 1992; 327:1899-1905.
7. Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, McQuillan G M, Gao F, Moyer L A, Kaslow R A, Margolis H S. "The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994". *N Engl J Med*. 1999; 341:556-562.
 8. Anonymous. "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*. 1999; 6:35-47.
 9. Araya V, Rakela J, Wright T. "Hepatitis after orthotopic liver transplantation". *Gastroenterology*. 1997; 112:575-582.
 10. Branch A D, Seeff L B. "New paradigms". *Semin Liver Dis*. 2005; 25:1-5.
 11. Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S, Bedi K, Theamboonlers A, Chinchai T, Poovorawan Y. "Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand". *J Gastroenterol*. 2003; 38:1053-1059.
 12. Campello C, Poli A, Dal M G, Besozzi-Valentini F. "Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy". *Infection*. 2002; 30:7-12.
 13. Choo Q L, Kuo G, Weiner A J, Overby L R, Bradley D W, Houghton M. "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome". *Science*. 1989; 244:359-364.

14. Cooper S, Erickson A L, Adams E J, Kansopon J, Weiner A J, Chien D Y, Houghton M, Parham P, Walker C M. "Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus". *Immunity*. 1999; 10:439-449.
15. Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H. "Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C". *Gut*. 1993; 34:S59-60.
16. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang J M, Kirn A, Stoll-Keller F. "High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV". *AIDS*. 1995; 9:1131-1136.
17. Eggen B M, Nordbo S A. "Transmission of HCV by organ transplantation". *N Engl J Med*. 1992; 326:411.
18. Everhart J E, Di Bisceglie A M, Murray L M, Alter H J, Melpolder J J, Kuo G, Hoofnagle J H. "Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers". *Ann Intern Med*. 1990; 112:544-545.
19. Farci P, Alter H J, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung L C, Melpolder J C, Sacher R A, Shih J W, Purcell R H. "Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure". *N Engl J Med*. 1996; 335:631-634.
20. Feinstone S M, Kapikian A Z, Purcell R H, Alter H J, Holland PV. "Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B". *N Engl J Med*. 1975; 292:767-770.
21. Flores-Castañeda M S, García-Méndez B L, Tijerina-Menchaca R. "HCV and HBV seropositivity in university students of the

- State of Nuevo Leon, México". *Rev Gastroenterol Mex.* 1996; 61:327-331.
22. Frank C, Mohamed M K, Strickland G T, Lavanchy D, Arthur R R, Magder L S, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn I S, Anwar W, Sallam I. "The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt". *Lancet.* 2000; 355:887-891.
23. Fried M W, Draguesku J O, Shindo M, Simpson L H, Banks S M, Hoofnagle J H, Di Bisceglie. "Clinical and serological differentiation of autoimmune and hepatitis C virus-related chronic hepatitis". *Dig Dis Sci.* 1993; 38:631-636.
24. Giacchino R, Picciotto A, Tasso L, Timitilli A, Sinelli N. "Vertical transmission of hepatitis C". *Lancet.* 1995; 345:1122-1123.
25. Gresens C J, Holland P V. "The disappearance of transfusion-transmitted hepatitis C virus infections in the United States". *Clin Liver Dis.* 2001; 5:1105-1113.
26. Gretch D R. "Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting". *Clin Liver Dis.* 1997; 1:543-557.
27. Guerrero-Romero J F, Castañeda A, Rodríguez-Morán M. "Prevalence of risk factors associated with hepatitis C in blood donors in the municipality of Durango, Mexico". *Salud Pública Mex.* 1996; 38:94-100.
28. Hammer G P, Kellogg T A, McFarland W C, Wong E, Louie B, Williams I, Dilley J, Page-Shafer K, Klausner J D. "Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among

- sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000". *Sex Transm Dis.* 2003; 919-924.
29. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween R N. "Histological grading and staging of chronic hepatitis". *J Hepatol.* 1995; 22:696-699.
30. Islas S, Yamaguchi K, Nishimura Y, Kawano F, Revilla MC, Takatsuki K. "Antibody to hepatitis C virus in volunteer blood donors of the Hospital de Especialidades, National Medical Center, México City". *Arch Med Res.* 1994; 25:361-362.
31. Kaur S, Rybicki L, Bacon B R, Gollan J L, Rustgi B K, Carey W D. "Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the National Hepatitis Screening Survey. National Hepatitis Surveillance Group". *Hepatology.* 1996; 24:979-986.
32. Kleiner D E. "The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope". *Semin Liver Dis.* 2005; 25:52-64.
33. Kleinman S, Alter H, Busch M, Holland P, Tegtmeier G, Nelles M, Lee S, Page E, Wilber J, Polito A. "Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay". *Transfusion.* 1992; 32:805-813.
34. Kumar A, Kulkarni R, Murray D L, Gera R, Scott-Emuakpor A B, Bosma K, Penner J A. "Serologic markers of viral hepatitis

- A, B, C, and D in patients with hemophilia". *J Med Virol.* 1993; 41:205-209.
35. Lanphear B P, Linnemann C C Jr, Cannon C G, DeRonde M M, Pendery L, Kerley L M. "Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15:745-750.
36. Lin H H, Kao J H, Hsu H Y, Ni Y H, Yeh S H, Hwang L H, Chang M H, Hwang S C, Chen P J, Chen D S. "Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus". *J Infect Dis.* 1994; 169:638-641.
37. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A, Ricotti E, Palomba E, Scolfaro C, Verme G, Bonino F. "Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C immunoblotting pattern". *Hepatology.* 1995; 21:328-332.
38. Makris M, Garson J A, Ring C J, Tuke P W, Tedder R S, Preston F E. "Hepatitis C viral RNA in clotting factor concentrates and the development of hepatitis in recipients". *Blood.* 1993; 81:1898-1902.
39. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. "Fibrosis and disease progression in hepatitis C". *Hepatology.* 2002; 36:S47-56.
40. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T, Mishiro S. "Hepatitis C virus infection in

- medical personnel after needlestick accident". *Hepatology*. 1992; 16:1300-1301.
41. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez J R, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Ávila F, Poo J L, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos M A, Uribe M, Contreras A M, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. "Etiology of liver cirrhosis in México". *Ann Hepatol*. 2004; 3:30-33.
 42. Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez R H, Bordes-Aznar J, Uribe-Esquivel M. "The prevalence of hepatitis B and C in blood donors in a 3rd-level hospital of Mexico City". *Salud Pública Mex*. 1999; 41:475-478.
 43. Méndez-Sánchez N, Motola-Kuba D, Chávez-Tapia N C, Bahena J, Correa-Rotter R, Uribe M. "Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary-care hospital in Mexico City, México". *J Clin Microbiol*. 2004; 42:4321-4322.
 44. Méndez-Sánchez N, Uribe M. "National consensus on hepatitis C. Conclusions". *Rev Invest Clin*. 2002; 54:559-568.
 45. Méndez-Sánchez N, Villa A, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M. "Trends in liver disease prevalence in México from 2005 to 2050 through mortality data". *Ann Hepatol*. 2005; 4:52-55.

46. Montalto G, Zignego A L, Ruggeri M I, Giannini C, Soresi M, Monti M, Carroccio A, Careccia G, Di Martino D, Giannelli F. "Serum HCV-RNA and liver histologic findings in patients with long-term normal transaminases". *Dig Dis Sci.* 1997; 42:1703-1707.
47. Niu M T, Coleman P J, Alter M J. "Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members". *Am J Kidney Dis.* 1993; 22:568-573.
48. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A. "Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group". *N Engl J Med.* 1994; 330:744-750.
49. Okuda M, Hino K, Korenaga M, Yamaguchi Y, Katoh Y, Okita K. "Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver". *Hepatology.* 1999; 29:217-222.
50. Pawlotsky J M. "Measuring hepatitis C viremia in clinical samples: can we trust the assays?". *Hepatology.* 1997; 26:1-4.
51. Pawlotsky J M, Prescott L, Simmonds P, Pellet C, Laurent-Puig P, Labonne C, Darthuy F, Remire J, Duval J, Buffet C, Etienne J P, Dhumeaux D, Dussaix E. "Serological determination of hepatitis C virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay". *J Clin Microbiol.* 1997; 35:1734-1739.

52. Pawlotsky J M. "Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays". *Clin Liver Dis*. 2003; 7:127-137.
53. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner A J, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. "Binding of hepatitis C virus to CD81". *Science*. 1998; 282:938-941.
54. Pomper G J, Wu Y, Snyder E L. "Risks of transfusion-transmitted infections: 2003". *Curr Opin Hematol*. 2003; 10:412-418.
55. Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. "Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance". *Semin Liver Dis*. 2000; 20:47-55.
56. "Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention". *MMWR Recomm Rep*. 1998; 16:1-39.
57. Robotin M C, Copland J, Tallis G, Coleman D, Giele C, Carter L, Spencer J, Kaldor J M, Dore G J. "Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia". *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19:283-88.
58. Saldanha J, Lelie N, Heath A. "Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group". *Vox Sang*. 1999; 76:149-158.
59. Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S. "Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-

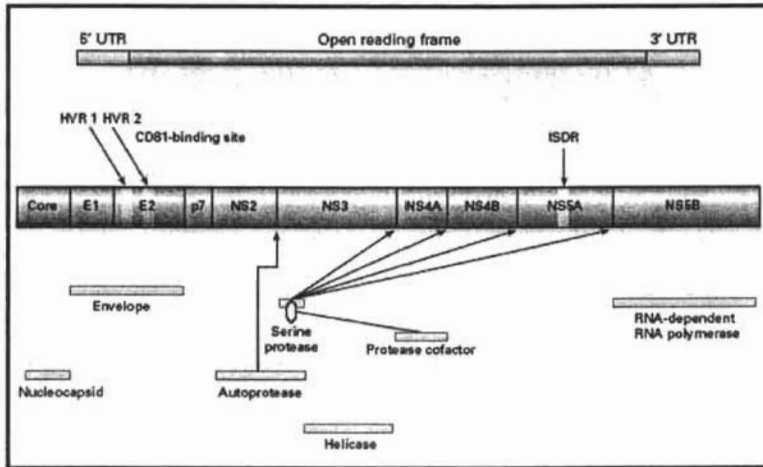
- mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays". *Hepatology*. 2000; 32:818-823.
60. Seeff L B, Buskell-Bales Z, Wright E C, Durako S J, Alter H J, Iber F L, Hollinger F B, Gitnick G, Knodell R G, Perrillo R P. "Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group". *N Engl J Med*. 1992; 327:1949-1950.
 61. Seeff L B. "Natural history of chronic hepatitis C". *Hepatology*. 2002; 36:S35-S46.
 62. Shimizu Y K, Feinstone S M, Kohara M, Purcell RH, Yoshikura H. "Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy". *Hepatology*. 1996; 23:205-209.
 63. Simmonds P, Holmes E C, Cha T A, Chan S W, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap P L, Kolberg J, Urdea M S. "Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region". *J Gen Virol*. 1993; 74:2391-2399.
 64. Soto B, Rodrigo L, García-Bengoechea M, Sánchez-Quijano A, Riestra S, Arenas J I, Andreu J, Rodríguez M, Emparanza J I, Torres Y. "Heterosexual transmisión of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. A multicenter study of 423 pairings". *J Intern Med*. 1994; 236:515:519.

65. Sun DX, Zhang F G, Geng Y Q, Xi D S. "Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women". *Lancet*. 1996; 347:541.
66. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. "Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus". *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:10-14.
67. Terrault N A. "Sexual activity as a risk factor for hepatitis C". *Hepatology*. 2002; 36:S99-105.
68. "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)". National Center for Health Statistics. United States. 1995. Hyattsville, Maryland: Public Health Service. 1996.
69. Thomas D L, Gruninger S E, Siew C, Joy E D, Quinn T C. "Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America". *Am J Med*. 1996; 100:41-45.
70. Thomas D L. "Hepatitis C. Epidemiologic quandaries". *Clin Liver Dis*. 2001; 5:955-968.
71. Troisi C L, Hollinger F B, Hoots W K, Contant C, Gill J, Ragni M, Parmley R, Sexauer C, Gomperts E, Buchanan G. "A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population". *Blood*. 1993; 81:412-418.
72. Tsuji K, Yamasaki K, Yamanishi M, Kawakami M, Shirahama S. "Risk of alanine aminotransferase flare-up among

- asymptomatic hepatitis C virus RNA carriers: a 10-year follow-up study". *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16:536-540.
73. Tumminelli F, Marcellin P, Rizzo S, Barbera S, Corvino G, Furia P, Benhamou J P, Erlinger S. "Shaving as potential source of hepatitis C virus infection". *Lancet*. 1995; 345:658.
74. "U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement". *Ann Intern Med*. 2004; 140:162.
75. Villano S A, Vlahov D, Nelson K E, Lyles C M, Cohn S, Thomas D L. "Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland". *J Clin Microbiol*. 1997; 35:3274-3277.
76. Vivas-Arceo C, Benavides S A, De Jesús Trujillo J, Panduro A, Rivas-Estilla A M. "Hepatitis C virus: prevalence and routes of infection among blood donors of West México". *Hepatol Res*. 2003; 25:115-123.
77. Weber D J, Rutala W A. "The emerging nosocomial pathogens *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* O157:H7, *Helicobacter pylori*, and hepatitis C: epidemiology, environmental survival, efficacy of disinfection, and control measures". *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22:306-315.
78. Wong J B, McQuillan G M, McHutchison J G, Poynard T. "Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States". *Am J Public Health*. 2002; 90:1562-1569.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Genoma del virus de hepatitis C



El virus de hepatitis C es un virus RNA de cadena sencilla de 9.5 kilo bases. Consiste en una región sencilla abierta de lectura y 2 regiones sin traslación (UTRs). Codifica una poliproteína de 3000 aminoácidos. La región estructural es fragmentada en proteínas sencillas por una peptidasa señalizada por el huésped y la región no estructural (NS) por proteasas codificadas por el virus. La región estructural contiene la proteína del core y dos proteínas de la cubierta (E1 y E2). Existen dos regiones en E2, llamadas regiones hipervariables 1 y 2 (HVR 1 y HVR 2) que muestran gran variabilidad de secuencias. E2 contiene el sitio para la unión a CD81, el cual es el probable receptor o del VHC. Las proteínas no estructurales han sido designadas como proteasas (NS2, NS3 y NS4), helicasa (NS3) y polimerasa dependiente de RNA (NS5B). Las propiedades y funciones de otras proteínas (como p7) no son claras. Una región en NS5A ha sido relacionada a la respuesta al tratamiento con interferón alfa y ha sido llamada región determinante a la sensibilidad al interferón (ISDR).

Anexo 2. Cuestionario para la determinación de factores de riesgo para infección por VHC

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
PROTOCOLO:

"PREVALENCIA DE HEPATITIS C EN UNA POBLACION ASINTOMÁTICA"

Fecha:	Lugar:	Elaboró:
DATOS GENERALES		
Nombre:		# Expediente:
Género:		
Edad:		
Fecha de nacimiento:		
Lugar de origen:		
Ocupación:	Act. Que desempeña	
Domicilio:		
Teléfono:		

ADICIONES

	Duración	Tipo	Cantidad	Frecuencia
Tabaquismo				
Alcoholismo				
Café				

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

ENFERMEDAD	NO	SÍ	QUIÉN
Litiasis vesicular			
Colecistectomía			
Infarto			
Hipercolesterolemia			
Esteatosis hepática			
Diabetes			
HAS			

FACTORES DE RIESGO HCV

Factor de riesgo	SI	NO
Familiares con HCV		
transfusión antes 1992		
Tatuajes		
Maricure / pedicura		
Qu odontológica		
Perforación corporal		
Acupuntura		
Más 3 parejas sexuales		

ANTECEDENTES PERSONALES

Gesta:	Paras:	Abortos:
Qx:		
Colecistectomía:		
Realiza ejercicio:	SI: NO:	Tipo: Tiempo: Frecuencia:

NUTRICIÓN

Parámetro	Valor	Unidad
Peso actual		Kg
Estatura		cm
C. Cintura		cm
C. Cadera		cm
C. Brazo		cm
IMPEDANCIA		% masa grasa
T/A		mmHg

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Parámetro	Valor	Unidad	Fecha
Proteínas totales		g/dL	
Albumina		g/dL	
Relación A/G		mg/dL	
Bilirrubina T		mg/dL	
Bilirrubina D		mg/dL	
Bilirrubina I		mg/dL	
TGO		UI/L	
TCI'		UI/L	
Fosfatasa alcalina		UI/L	
GGT		UI/L	
Globulina total		UI/L	
TP			
TPT			

QUÍMICA SANGUÍNEA

Parámetro	Valor	Unidad	Fecha
Glucosa		mg/dL	
BUN		mg/dL	
Creatinina		mg/dL	
Ácido úrico		mg/dL	
Insulina		µU/mL	
Homocisteína		µmol/l	

PERFIL DE LÍPIDOS

Parámetro	Valor	Unidad	Fecha
Colesterol T		mg/dL	
HDLc		mg/dL	
LDLc		mg/dL	
Triglicéridos		mg/dL	

ELISA?	SI	NO
--------	----	----

Anexo 3. Tabla de los factores de riesgo en los pacientes asintomáticos con factores de riesgo para infección positivos para RNA de VHC.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	
Género	F	M	M	F	M	M	
Edad	50	32	35	49	63	48	
<i>Factores de Riesgo</i>							<i>Total</i>
Contacto cercano con personas con infección por VHC conocida	-	-	-	-	-	-	0
Transfusión sanguínea antes de 1992	-	-	-	-	-	+	1
Tatuajes	-	-	-	-	-	+	1
Manicure o pedicure con instrumental no propio	+	+	-	-	+	-	3
Cirugía dental	-	-	+	-	-	-	1
Aretes	-	-	-	-	-	-	0
Acupuntura	+	-	-	-	+	-	2
Más de tres parejas sexuales	-	+	+	-	-	+	3
Cirugías antes de 1992	-	-	-	+	+	-	2
Uso de drogas por vía intravenosa	-	-	-	-	-	-	0
Total de factores de riesgo	2	2	2	1	3	3	13

F: femenino

M: masculino

+ cuenta con el factor de riesgo

- no cuenta con el factor de riesgo

Anexo 4. Tabla de los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes asintomáticos con factores de riesgo para infección negativos para RNA de VHC.

Factor de riesgo	Número de personas (%)
Cirugías antes de 1992	154 (52.3)
Cirugía dental	128 (43.5)
Manicure o pedicure con instrumental no propio	117 (39.7)
Más de tres parejas sexuales	113 (38.4)
Acupuntura	71 (24.1)
Transfusión sanguínea antes de 1992	36 (12.2)
Contacto cercano con personas con infección por VHC conocida	21 (7.1)
Tatuajes	19 (6.4)
Perforaciones corporales	12 (4)
Uso de drogas por vía intravenosa	0

Anexo 5. Tabla de los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes asintomáticos que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Factor de riesgo	Número de personas (%)
Más de tres parejas sexuales	48 (34.28%)
Cirugía dental	36 (25.7%)
Manicura o pedicura con instrumental no propio	34 (24%)
Acupuntura	12 (8.5%)
Tatuajes	5 (3.5%)
Contacto cercano con personas con infección por VHC conocida	3 (2.14%)
Perforaciones corporales	2 (1.4%)
Uso de drogas por vía intravenosa	0