

Instituto Nacional de Salud Pública

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Seroprevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en usuarios de las unidades médicas públicas de México: Correlación de la carga viral y el genotipo

Defensa de Artículo para obtener el grado de Maestro en Ciencias de la
Salud con área de concentración en Enfermedades Infecciosas

P R E S E N T A

Biól. Yanet Juárez Díaz

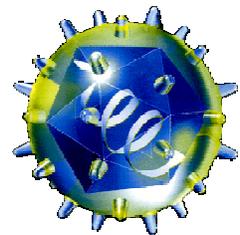
Director de la Tesis:

Dr. Vicente Madrid Marina

Asesores de Tesis:

Dra. Ana Isabel Burguete García

Dr. Carlos Conde González



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se lo dedico a mi familia en general:

A mis padres Antonia Díaz, José Antonio Juárez, Enriqueta Vega y Alberto Díaz † por tanto apoyo que han brindado en todo momento.

En especial a mi esposo Luís Anibal y a mis hijas Alondra y Vanessa por haberlos olvidado un poco en esos momentos de angustia que pase por los exámenes y tareas, pero todo esto lo hice por ustedes y por mi, por que cada día quiero seguir superando, los amo mucho.

Gracias por todo el amor que han compartido con migo

AGRADECIMIENTOS:

En especial estoy muy agradecida con el Dr. Vicente Madrid Marina por tanto años en los cuales me ha dado tantas oportunidades, también le doy las gracias por su sabiduría y por que siempre nos ha inculcado que debemos juntarnos con los mas inteligentes y usted es uno de ellos y gracias a usted he seguido superándome y no me he quedado estancada, aunque me falta mucho por aprender quiero ser como usted una gran triunfadora.

Le doy las gracias a la Dra. Ana Burguete y al Dr. Carlos Conde por haber sido mis asesores, por lo comprensivos que fueron y por sus conocimientos aportados en la revisión de mi proyecto.

A la Dra. Kirvis Janeth Poveda, no tengo palabras para agradecerte tan inmensa ayuda que me brindaste y por la disponibilidad que tenías a pesar de la hora, por tus conocimientos, por las súper correcciones realizadas y por la gran persona que eres.

A mis súper amigos Armando (Dr. Chapatín), Luís Alberto (Luigi), Daniel (Venadito de la serranía), Norma, Josefina, Adriana, por todos los momentos buenos y malos que pasamos juntos.

A mis amigos y compañeros del LB4PB: Mago, Elsa, Alfredo, Víctor, Evita, Oscar y los que en estos momentos se me han olvidado, gracias por ayudarme a resolver dudas y por las sugerencias que me hacían durante los seminarios.

A mis sinodales: Dr. Jorge Reyes, Dra. Ma. Lourdes Rodríguez, Dr. Guillermo Cabrera, gracias por las sugerencias realizadas en mi escrito y por su sabiduría, en especial al Dr. Miguel A. Sánchez por molestarlo tantas veces con mis dudas, por sus conocimientos y su amistad.

Gracias a todos.

1. RESUME

INTRODUCCIÓN: La hepatitis C es una enfermedad hepática inflamatoria causada por la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y es un problema grave de salud pública, ya que ocupa la cuarta causa de mortalidad por cirrosis hepática a nivel mundial. Globalmente, se estima que hay entre 130-170 millones de personas infectadas por el VHC, aproximadamente el 3% de la población. La prevalencia varía alrededor del mundo; es mayor en los países en desarrollo. En México, el único trabajo con base poblacional que ha estimado la prevalencia ponderada de la infección por el VHC se llevó a cabo en la Encuesta Nacional de Salud 2000, la cual estimó una prevalencia del 0.6%-1.4%. Sin embargo, este trabajo tuvo como objetivo determinar la prevalencia de anticuerpos contra el VHC en usuarios de unidades médicas públicas e investigar la correlación de la carga viral y el genotipo. Para ello, se realizó un estudio transversal de Junio del 2006 a Diciembre del 2009, en 65 unidades médicas públicas de México (IMSS) de 19 estados de la república mexicana, a partir del cual se conformó un banco de muestras de suero con un total de 112,215 muestras. Para todas las muestras seleccionadas se contó con un cuestionario, aplicado previamente a la toma de muestra de sangre venosa, para saber algunos factores de riesgo asociados a la infección del VHC, así como datos socioeconómicos y demográficos. Se determinó la seroprevalencia del VHC por ELISA, en aquellas muestras seropositivas se les cuantificó la carga viral para diagnóstico de infección activa (RT-PCR Tiempo real con sondas TaqMan), se determinó el genotipo viral por hibridación (LiPA) y se evaluó la correlación de la carga viral y el genotipo mediante las pruebas estadísticas de Kruskal Wallis y Chi². **RESULTADOS:** Se encontró una seroprevalencia de 1.5%, de este subgrupo seropositivo, 48.3% presentaron infección activa. El genotipo viral más prevalente fue el 1a (33%), seguido del genotipo 1b (18.1%). La distribución por región geográfica del genotipo viral fue predominantemente en la región Norte con un (41.3%), seguida de la región centro (32.2%) y las regiones pacífico/sur (28.8%) y Edo. de México/D.F (27.6%). La carga viral máxima encontrada para el genotipo 1a fue de (515509.7UI/ml), seguido del genotipo 1b (326,757 UI/ml) y genotipo 3 (243,323 UI/ml). **CONCLUSIONES:** La seroprevalencia del VHC fue de 1.5%, la prevalencia del virus en individuos seropositivos fue de 48.30%, El genotipo más frecuente en individuos con infección activa fue el 1a con un 33%, seguido del genotipo 1b con un 18.10% y el genotipo 2a con un 8.99%. Al evaluar la prevalencia del genotipo 1a entre individuos con infección activa por área geográfica en la república mexicana, se encontró una prevalencia de 41.38% para la región norte, 32.26% para la región centro, 28.83% para el pacífico y sur, y de 27.64% para el Edo. México y D.F y finalmente se encontró una diferencia significativa de la carga viral con respecto al genotipo 1 con un r^2 de 0.80.

2. INTRODUCCIÓN

La hepatitis es una enfermedad en la cual hay inflamación crónica del hígado.⁽¹⁾ Uno de los agentes etiológicos es el virus de la hepatitis C (VHC), del cual se conocen seis genotipos: (1, 2, 3, 4, 5 y 6) y más de 50-70 subtipos, los genotipos 1a y 1b son los más prevalentes a nivel mundial.^(2,3) El periodo de incubación del virus es de aproximadamente 40 días. Durante el inicio de la infección las personas pueden ser asintomáticas y posteriormente aparecen síntomas en etapa avanzada como cansancio, falta de apetito, coloración amarillenta en la piel y ojos (ictericia), orina oscura, heces de color blanquecino, gripe, hinchazón de piernas y abdomen, aparición de hematomas, hemorragias de encías, nariz y secreción de sangre por la orina.⁽⁴⁾ Conforme avanza la infección 25% de las personas desarrollan hepatitis aguda, 75% desarrollan hepatitis crónica, y de estas 20% llegan a desarrollar cirrosis hepática compensada e insuficiencia hepática. A su vez 1-3% de este último grupo pueden desarrollar cáncer de hígado.^(5, 6) Dentro de las prácticas de riesgo que han sido documentadas para la transmisión de la infección por el VHC están las transfusiones sanguíneas antes del año 1995, año en el que se empezó a vigilar la sangre para este virus antes de ser transfundida, el uso de tatuajes o “pearcings”, el uso de drogas intravenosas, el uso compartido de utensilios de uso personal y la práctica de hemodiálisis, entre otros.^(7,8, 9, 10, 11, 12, 13)

El tamizaje inicial para el diagnóstico de la infección por VHC se basa en la detección de anti-VHC mediante una prueba de ELISA y posterior detección del genoma viral. Las técnicas actuales son muy sensibles y detectan la infección en la gran mayoría de los casos. Esta prueba puede dar resultados falsos positivos y negativos ocasionalmente, ya que los niveles circulantes de ARN del VHC en plasma son generalmente bajos para ser detectados, por lo que debe ser necesario confirmarlos mediante la detección y cuantificación con otras pruebas moleculares confirmatorias. Estos ensayos deben ser lo suficientemente sensibles para detectar las disminuciones en los niveles del ARN del VHC antes del tratamiento y durante el tratamiento.⁽¹⁴⁾ Por lo tanto, en la práctica clínica, para monitorear los niveles del ARN de VHC es necesario un ensayo preciso con un amplio rango de cuantificación. Dentro de estos métodos podemos mencionar la PCR tiempo real (reacción en cadena de la

polimerasa), TMA (amplificación mediada por la transcripción), NASBA (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico), bDNA (Branched DNA o hibridación del ADN ramificado).⁽¹⁵⁾ Para la detección del genotipo también existen técnicas moleculares que pueden determinar el genotipo y el subtipo por mencionar algunas PCR-RFLP's y la técnica de hibridación por medio de LiPA, la cual tiene una sensibilidad alta para la detección del genoma viral.⁽¹⁶⁾

La infección por el VHC es un problema grave de salud pública. Globalmente, se estima que hay entre 130-170 millones de personas infectadas por el VHC, (3% de la población), siendo menor en las regiones desarrolladas al compararlas con países en desarrollo.⁽¹⁷⁾ Egipto es el país con la prevalencia más alta de infección por VHC (18%). El origen de la epidemia de hepatitis C en Egipto ha sido atribuido al tratamiento intravenoso masivo contra la esquistosomiasis en áreas rurales de Egipto en las décadas de los 60's y 70's.^(15,16) En México, la cirrosis hepática es la tercera causa más común de en hombres y la séptima en mujeres. La mortalidad por cirrosis hepática, varía entre 11.6 a 47.4 por 100,000 habitantes.^(18, 19)

En México, el único trabajo con base poblacional en el que se ha estimado la prevalencia ponderada de la infección por el VHC, se basó en la Encuesta Nacional de Salud 2000. Los resultados de ese estudio mostraron que la prevalencia global de anticuerpos contra el VHC en población general adulta de sujetos asintomáticos, de ambos sexos, fue de 0.6% a 1.4%. Esa seroprevalencia ponderada es de 70,000 personas infectadas con el VHC, correspondientes a todos los estados de la república mexicana (**Figura 1**).⁽²⁰⁾

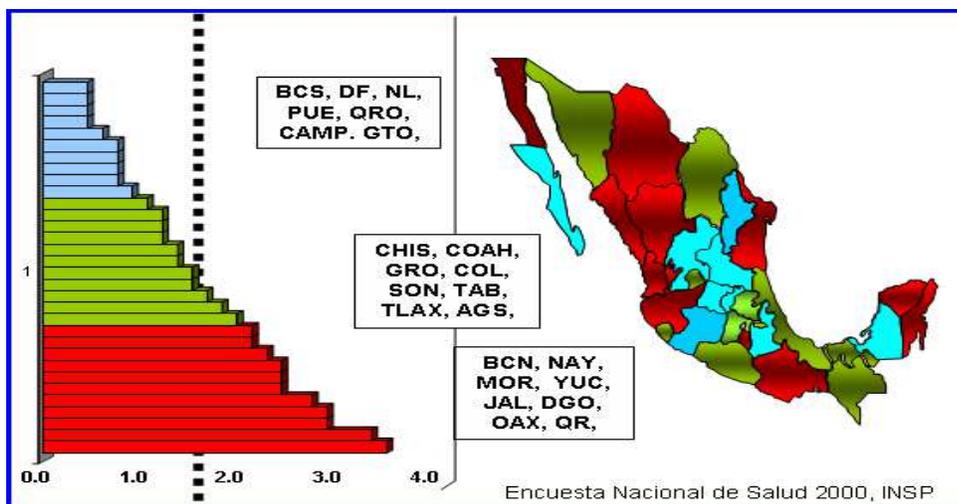


Figura 1. Porcentaje de anticuerpos contra el VHC en la república mexicana. En esta gráfica se observa que la mayor seroprevalencia (3%), está en los estados de Baja California Norte, Nayarit, Morelos, Yucatán, Jalisco, Durango, Oaxaca y Querétaro.⁽²⁰⁾

Aunque la detección del VHC se realiza ampliamente en muchos países, principalmente en muestras de donantes de sangre, los datos primarios epidemiológicos han sido obtenidos de países industrializados. En países en desarrollo, no hay datos confiables sobre infecciones virales, debido principalmente a deficiencias en los sistemas de información de los sistemas de salud.

La seroprevalencia del VHC en México ha sido controversial, ya que se ha evaluado la seroprevalencia en diferentes grupos de población, en sujetos asintomáticos se ha estimado una seroprevalencia de 1% a 2.5% ⁽²¹⁾ y en sujetos con prácticas de riesgo alto se han reportado datos variables, ^(22, 23) en pacientes con transplante de riñón se reportaron una seroprevalencia de 6.5%, ⁽²⁴⁾ en individuos infectados con VIH (12.1%), ⁽²⁵⁾ y en usuarios de drogas intravenosas una seroprevalencia de 96%.⁽²⁶⁾

El último dato obtenido sobre seroprevalencia a nivel poblacional de la infección por VHC en México fue realizado hace 10 años por la ENSA 2000. En el 2002, la Asociación Mexicana de Hepatología realizó el Consenso Nacional de Hepatitis C, en el que a partir de la información disponible se calculó la seroprevalencia del 0.5% – 1.5%.⁽²⁷⁾ En casi todos estos informes la prevalencia se basa en la determinación de anticuerpos anti-VHC y no se distingue entre la infección pasada y actual.

Existe la necesidad de establecer la correlación de la carga viral y el genotipo en usuarios de unidades médicas públicas de México con infección activa por el VHC, que pueda ayudar a pronosticar la eficacia del tratamiento contra el VHC.

De acuerdo con lo reportado en la literatura, han clasificado al genotipo del VHC en 6 tipos y más de 70 subtipos, de los cuales el genotipo más frecuente a nivel mundial es el genotipo 1b con 75%.⁽²⁸⁾ En México, en el 2010, Jiménez y col., reportaron que el genotipo viral más frecuente fue el genotipo 1 con 81.2% en todos los estados de la republica mexicana incluidos en ese estudio.⁽⁶⁷⁾

La evaluación de la correlación del genotipo con la carga viral es importante para el pronóstico de la eficacia del tratamiento contra el VHC, dado que se ha reportado una asociación del genotipo viral 1b con una progresión rápida de la enfermedad y una respuesta deficiente al tratamiento.⁽²⁹⁾ De igual forma sucede con la carga viral, en el 2004, Shiffmam y col., reportaron en personas infectadas con el VHC con cargas virales muy altas, una respuesta mas deficiente al tratamiento, comparando con aquellas personas que presentaron cargas virales bajas.⁽⁶⁸⁾

De esta manera, se planteó en este estudio como objetivo general, determinar la prevalencia de anticuerpos contra el VHC en usuarios de unidades médicas públicas de México e investigar la correlación de carga viral y el genotipo. Como objetivos específicos: a) Determinar la prevalencia de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) en usuarios de las unidades médicas públicas de México (IMSS). b) Cuantificar la carga viral en aquellas muestras seropositivas de las unidades médicas públicas de México (IMSS). c) Determinar el genotipo viral en pacientes con infección activa por VHC e d) Investigar la correlación que exista entre carga viral y genotipo viral.

3. METODOLOGÍA

Estudio epidemiológico transversal, fue realizado durante el periodo de Junio del 2006 a Diciembre del 2009, en unidades médicas públicas de México (IMSS). El proyecto se desprende del proyecto madre titulado: "Identificación de individuos con alta

probabilidad de infección por el virus de la hepatitis C: elementos para la construcción de un programa de vigilancia epidemiológica de infección crónica por el VHC.

3.1 Selección de la población de estudio

Usuarios de 65 unidades médicas públicas del IMSS ubicadas en 19 estados de la república mexicana, se les invitó a participar en el estudio de búsqueda activa de casos de VHC. Aquellas personas que aceptaron participar en el estudio, tuvieron que contestar dos cuestionarios sobre los factores de riesgo asociados a la infección por el VHC como: Transfusión de sangre antes del 1995, uso de drogas intravenosas, tatuajes, perforaciones corporales o pearingings, familiares con hepatitis C o cirrosis y prácticas sexuales de riesgo como: múltiples parejas, parejas sexuales en el último año, parejas concurrentes, parejas ocasionales, antecedentes de ITS, tipo de sexo y uso de preservativo. El segundo cuestionario fue sobre características socioeconómicas y demográficas como: edad, sexo, escolaridad, estado civil, lugar de residencia y ocupación.

Los estados donde se realizó el estudio fueron seleccionaron por conveniencia logística y geográfica y clasificados en cuatro regiones de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) y la modificación realizada por Esquivel G. en el 2000 así,³⁰ región norte: Baja California, Durango, Sinaloa, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas; región centro: Aguascalientes, Querétaro, Hidalgo y Puebla; región pacífico y sur: Nayarit, Colima, Jalisco, Veracruz y Quintana Roo y Distrito Federal y Estado de México. ⁽³⁰⁾

3.2 Criterios de inclusión:

a) Residencia en México. b) Tener al menos un factor de riesgo de infección por VHC: Transfusión de sangre antes del 1995, uso de drogas intravenosas, tatuajes, perforaciones corporales o “pearcings”, familiares con hepatitis C o cirrosis y prácticas sexuales de riesgo. c) Firma de carta del consentimiento informado. d) Acudir a las unidades médicas públicas de México incluidas en este estudio.

3.3 Criterios de exclusión:

a) Haber recibido tratamiento contra VHC. b) Que solo hayan asistido una vez a consulta familiar (extranjeros). c) Tener un pronóstico de infección activa de VHC.

3.4 Metodología experimental

La metodología experimental que se realizó para la identificación de casos activos de infección por el VHC se representa en la **(Figura 2)**.



Figura 2. Procedimiento para identificación de sujetos con infección activa por el VHC.

Para la identificación de anticuerpos (IgG) en suero contra VHC se realizó la prueba de ELISA automatizado (Elecsys 2010). Esta técnica detecta anticuerpos IgG desde 1-3 semanas post infección y tiene una sensibilidad alta de 99% y una especificidad de 100%. A los pacientes seropositivos se les investigó la presencia del ARN del VHC y la carga viral.⁽³¹⁾ El aislamiento del genoma viral, la generación del cDNA mediante la reverso transcriptasa, la amplificación de ácidos nucleicos específicamente la región UTR 5' del VHC y la cuantificación de la carga viral en suero se realizó en un equipo comercial Cobas Ampliprep de Roche, mediante un programa Amplilink versión 3.2.2. Esta técnica detecta menos de 10UI/ml (<10 copias) del virus hasta un máximo de 69

millones UI/ml y tiene una sensibilidad alta (100%) y una especificidad de 95%, además se generaron productos biotinilados mediante el equipo Cobas Amplicor ver2.0 (técnica cualitativa) ⁽³²⁾

Las muestras cuya carga viral fue mayor a 300UI/ml, se tomaron en cuenta para la determinación del genotipo viral. A partir de los productos biotinilados de la RT-PCR Tiempo real se determinaron los diferentes genotipos y subtipos con la técnica de Hibridación (LIPA), que utiliza tiras de nitrocelulosa impregnadas con sondas específicas para la detección de la región 5' UTR de los diferentes genotipos del VHC, dando lugar a un patrón de bandeo en la tira (**Figura 3**).⁽³³⁾

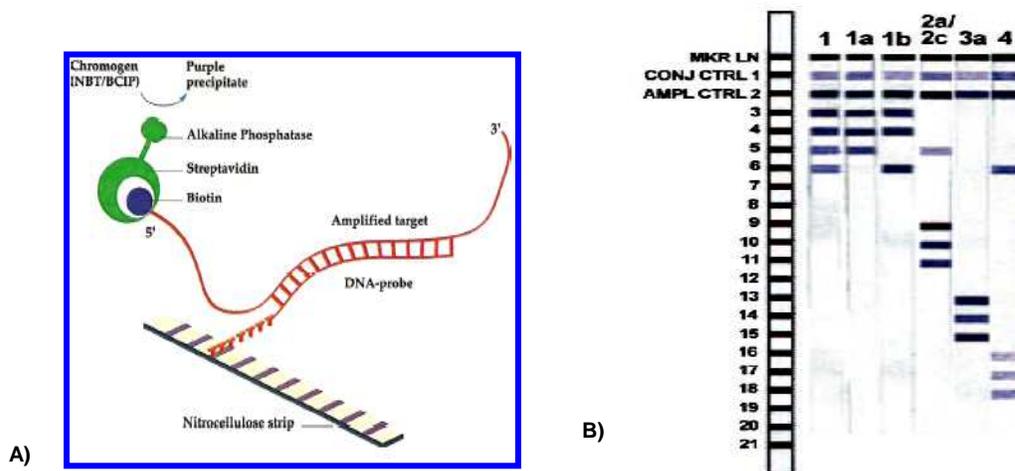


Figura 3. Ilustración esquemática de patrón de bandeo de los diferentes genotipos y subtipos. A) Imagen esquemática de la técnica de hibridación (LIPA), B) Tira de nitrocelulosa, donde se puede observar los diferentes genotipos y subtipos del VHC con sus respectivos controles internos de la prueba: MKRLN (Control del amplicon), CONJ CTRL1 (Control del conjugado de peroxidasa marcada con fosfatasa alcalina), AMPL CTRL2 (control de amplificación que hibrida con el amplicon).

3.5 Análisis estadístico

Mediante estadística descriptiva y prevalencia se evaluó las frecuencias y distribución de las variables incluidas en el estudio, la frecuencia de anticuerpos VHC obtenidos por ELISA, y la frecuencia de la presencia de ARN viral determinado por la prueba de RT-PCR tiempo real. La distribución de los marcadores de infección VHC y factores de riesgo de hepatitis C fueron evaluados en el grupo ELISA positivo y en la submuestra PCR positiva, hibridación con la técnica de LIPA para la determinación de los genotipos, mediante la prueba Kruskall-Wallis para variables continuas y la ji-

cuadrada (χ^2) para variables categóricas. Finalmente se determinó la correlación entre la carga viral y genotipo viral.

4. RESULTADOS

De los 112,215 sujetos analizados para la determinación de anticuerpos anti-VHC, la seroprevalencia del VHC fue de 1.5% (IC 95% 1.3-1.7), (n=1,681), con una edad promedio de 43.6 (IC 95% 43-44.2). Las frecuencias de los anticuerpos anti-VHC fue: Norte 1.65% (IC 95% 1.57-1.72), centro 1.55% (IC 95% 1.48-1.62), pacífico/sur 0.81% (IC 95% 0.76-0.86) y Distrito Federal/Estado de México 1.59% (IC 95% 1.52-1.67), (**Figura 4**). Adicionalmente, se encontró que el antecedente de transfusión sanguínea fue más frecuente en el área del norte (50.77%) y en menor frecuencia en el pacífico y sur (9.37%). El uso de drogas, prácticas sexuales de riesgo y uso de tatuajes y pearingings fue más frecuente en el centro del país y en el Edo. de México. No hay diferencia significativa entre las regiones del norte, región centro y Edo. de México y D.F., ya que en esas regiones están el mayor porcentaje de los factores de riesgo y la región Edo. de México y D.F a pesar de su similitud (porcentaje de casos seropositivos) que presenta con las otras regiones, es donde se concentró el mayor muestreo.

Dentro del grupo de seropositivos, el género predominante fue masculino, 60.82% reportaron transfusión sanguínea previa, 28.3% declararon tener familiares con cirrosis o hepatitis C y únicamente 7.07% refirieron usar drogas intravenosas. El ser mujer tiene un 31.77% de presentar anticuerpos contra el VHC. Los factores de riesgo más frecuentes fue la transfusión sanguínea y como un posible factor protector fue el tener tatuajes o “pearcings” con 28.81%. ($p < 0.001$). (**Tabla 1**).

Seroprevalencia del virus de la hepatitis C

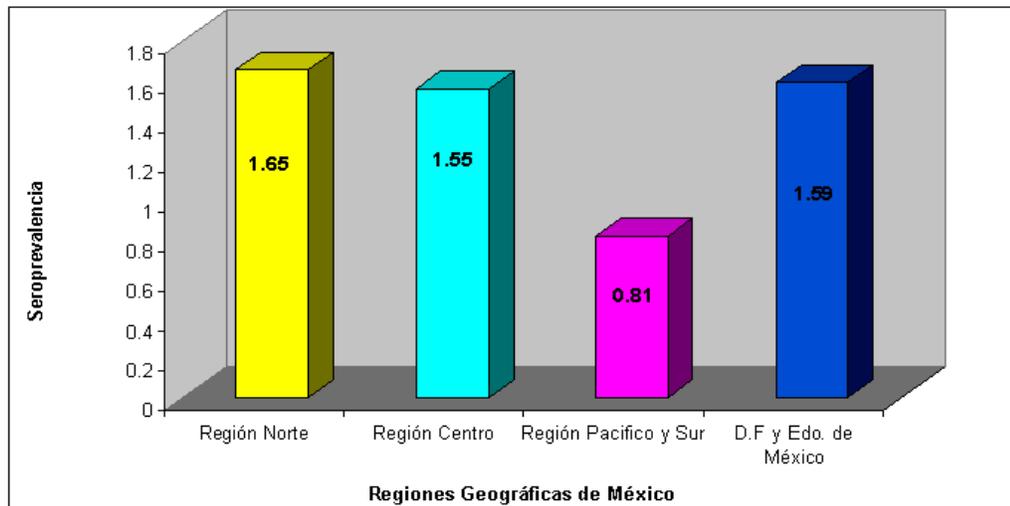


Figura 4. Seroprevalencia del VHC por región geográfica de México.

Tabla 1. Estadística descriptiva y prevalencia de casos ELISA positivos			
N= 112,215	ELISA NEGATIVO 110,550 (98.51%)	ELISA POSITIVO 1,681 (1.50%)	Valor p
Edad (años)	39.98 (39.90, 40.06)	43.61 (43.02,44.22)	0.0001
Género (%)			
Masculino	74.98	68.26	0.0001
Femenino	25.02	31.77	
Transfusión sanguínea (%)			
No	56.08	39.18	0.0001
Si	43.92	60.82	
Drogas (%)			
No	96.83	92.93	0.0001
Si	3.17	7.07	
Prácticas sexuales de riesgo (%)			
No	87.47	88.46	0.256
Si	12.53	11.54	
Historia familiar de cirrosis (%)			
No	70.47	71.70	0.319
Si	29.53	28.30	
Tatuajes y piercings (%)			
No	71.19	74.82	0.001
Si	28.81	25.18	

Los resultados se presentan en frecuencias relativas (Prueba Chi2) para variables cualitativas.

Para corroborar los resultados obtenidos de la seroprevalencia del VHC con lo reportado por la ENSA 2000, se realizó un análisis estadístico de la distribución de la seroprevalencia del VHC en los 19 estados de la república mexicana que participaron en este estudio. Los resultados obtenidos mostraron una mayor proporción de casos seropositivos fue en el Estado de México (35.65%) por un mayor muestreo, seguido del Distrito Federal (6.87%), Tamaulipas (6.52%), Chihuahua (6.51%) y Jalisco (5.72%). Los estados que tuvieron la menor seroprevalencia fueron Durango, Baja California Norte, Sinaloa, Sonora, Coahuila, Nuevo León, Aguascalientes, Hidalgo, Puebla, Nayarit, Colima, Veracruz y Quintana Roo (**Figura 5**).

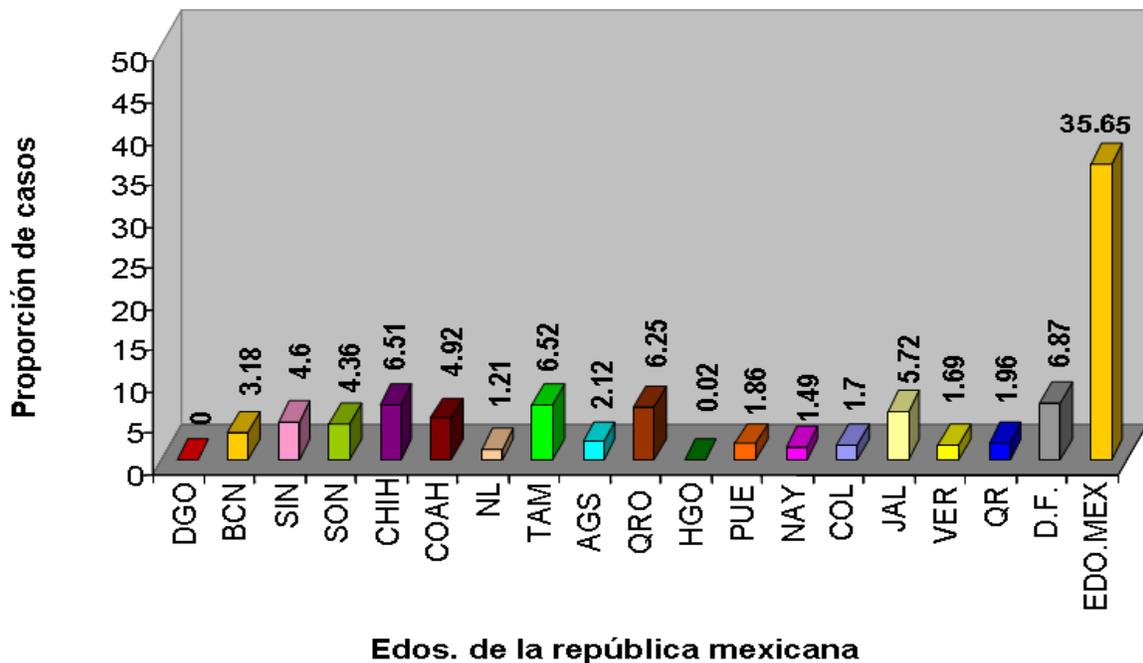


Figura 5. Distribución de casos seropositivos para el VHC en los diferentes estados de la república: Durango (DGO), Baja California Norte (BCN), Sinaloa (SIN), Chihuahua (CHIH), Coahuila (COAH), Nuevo León (NL), Tamaulipas (TAM), Aguas Calientes (AGS), Querétaro (QRO), Hidalgo (HGO), Puebla (PUE), Nayarit (NAY), Colima (COL), Jalisco (JAL), Veracruz (VER), Quintana Roo (QR), Distrito Federal (DF) y Estado de México (EDO.MEX).

La prevalencia del ARN del VHC entre sujetos seropositivos fue de 48.3% (n=812), lo que indica que aproximadamente el 50% de la población seropositiva tuvo infección activa por el VHC. Todos los sujetos diagnosticados con hepatitis C fueron referidos a consulta médica. En el análisis comparativo entre sujetos positivos y negativos para infección activa por VHC, no se encontraron diferencias significativas en las variables uso de drogas, transfusión sanguínea y prácticas sexuales de riesgo. No obstante, las

variables género masculino e historia familiar de cirrosis tuvieron una frecuencia alta en el grupo de infección activa positiva. La distribución de las características de riesgo para hepatitis C y los genotipos virales detectados en la submuestra de seropositivos se muestra en la **(Tabla 2 y 3)**.

Tabla 2. Distribución de factores de riesgo y genotipo viral en la submuestra de sujetos positivos para ELISA			
N= 1681	PCR NEGATIVO 869 (51.70)	PCR POSITIVO 812 (48.30)	Valor p
Género (%) Masculino	46.25	53.75	0.002
Transfusión sanguínea (%)	64.18	35.82	0.12
Drogas (%)	62.24	37.76	0.92
Prácticas sexuales de riesgo (%)	63.13	36.88	0.91
Historia familiar de cirrosis (%)	41.58	58.42	0.03
Tatuajes y piercing (%)	59.89	40.11	0.20

Los resultados se presentan en frecuencias relativas (Prueba Chi2) para variables cualitativas.

Tabla 3. Prevalencia de genotipos virales			
N=1681	PCR NEGATIVO 869 (51.70)	PCR POSITIVO 812 (48.30)	valor p
Genótipo viral			
1a		268(33.00)	
1b		147(18.10)	
2a	-	73(8.99)	-
2b		69(8.50)	
3a		44(5.42)	
4 y Indefinido		211(25.99)	

Los resultados se presentan en frecuencias relativas (Prueba Chi2) para variables cualitativas

Como un análisis exploratorio se evaluó la prevalencia del genotipo viral en todas las áreas geográficas de México, encontrándose como genotipo más frecuente el genotipo 1/subtipo 1a (33.0%) seguido del genotipo 1/subtipo 1b (18.10%) y el genotipo 2/subtipo 2a (8.99%).

El genotipo 1a se encontró con mayor frecuencia en la región norte con 41.38%, seguido de la región centro (32.26%) y la región pacífico/sur y Edo. México y D.F con una prevalencia de 28.83% y 27.64%, respectivamente **(Figura 6)**.

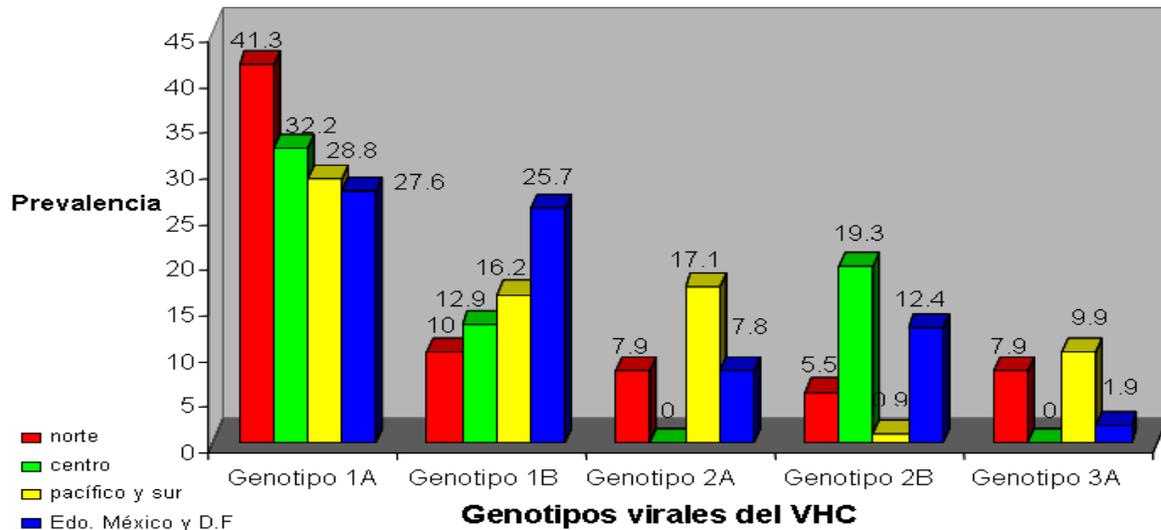


Figura 6. Distribución de los genotipos del VHC por región geográfica en México.

Por otro lado, se evaluó la prevalencia del genotipo viral por características de riesgo, el genotipo 1 fue más frecuente en individuos que refirieron el uso de tatuajes y pearingings y en usuarios de drogas $p=0.001$, $p=0.003$, respectivamente. No hubo diferencias significativas para las variables antecedentes de transfusión sanguínea, historia familiar de cirrosis y prácticas sexuales de riesgo.

Finalmente, para evaluar la correlación entre la carga viral observada y el genotipo viral, se utilizó la prueba estadística de Kruskal-Wallis y se encontró una diferencia significativa de la carga viral con respecto al genotipo 1 con un r^2 de 0.80 (Figura 7).

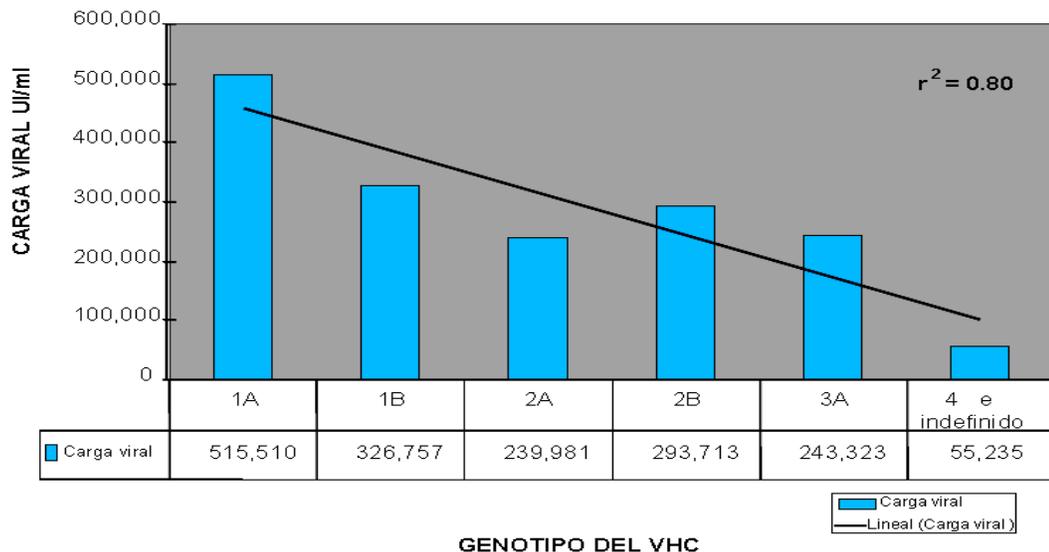


Figura 7. Correlación de la carga viral y el genotipo viral.

5. DISCUSIÓN

La infección por el VHC es una enfermedad oculta, que poco se investiga dado que no genera síntomas en la fase aguda, la enfermedad pasa desapercibida y en etapas avanzadas se empiezan a manifestar algunos síntomas, cuando el hígado ha perdido algunas de sus funciones.⁽³⁴⁾

En términos epidemiológicos, la infección por el VHC tiene una distribución mundial cuya frecuencia varía según regiones o países. El reporte más actualizado es el reportado por la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 de México (seroprevalencia de 1.4%).⁽²⁰⁾ Estos datos concuerdan con la seroprevalencia encontrada en este estudio de 1.5%.

Hernández y col., analizando muestras de donadores de sangre, reportaron una seroprevalencia de 0.74%⁽³⁵⁾, en Jalisco una seroprevalencia de 2.05%⁽³⁶⁾, Sinaloa de 1.0%⁽³⁷⁾, Nuevo León de 0.47%⁽³⁸⁾, Durango 1.47%⁽³⁹⁾ y Baja California de 1.70%⁽⁴⁰⁾. La seroprevalencia obtenida en este estudio al analizar datos de 19 estados de la república mexicana fue mayor que la reportada por Hernández y col., excepto en el estado de Durango el cual tuvo una seroprevalencia de 0%, limitado por el número de pacientes analizados.

En el 2002, la Asociación Mexicana de Hepatología realizó el Consenso Nacional de Hepatitis C, en el que a partir de la información disponible se calculó una seroprevalencia del 0.5% – 1.5%.⁽²⁷⁾ En el 2008, Santos y col., reportaron una seroprevalencia del 1% a 2.5% en sujetos asintomáticos y en sujetos con riesgo alto.⁽²¹⁾ Estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos en este estudio, ya que la seroprevalencia obtenida es similar a la de ambos estudios.

Nahum y col., en el 2005, realizaron un estudio transversal en sujetos asintomáticos de la Unidad de chequeo del Hospital Universitario de la Ciudad de México y reportaron una seroprevalencia del 2%.⁽⁴¹⁾ Esta seroprevalencia es mayor a lo reportado en este estudio.

En un estudio realizado por Sosa-Jurado y col., en el 2010, se analizaron muestras de sangre de donadores y se reportó una seroprevalencia global para el estado de Puebla de 0.86%, para la región sureste de Puebla del 1.04%, región suroeste de Puebla del 0.93% y la región centro de Puebla del 0.79%, respectivamente.⁽⁴²⁾ La seroprevalencia obtenida en este estudio en el estado de Puebla fue el doble (1.86%) de lo reportado por Sosa.

Muy poco se sabe acerca de la distribución de entre los latinos y caucásicos; sin embargo, en el 2005, Cheung y col., reportaron una seroprevalencia mayor en personas latinas comparadas con caucásicos, una posible explicación que dan los autores es que los latinos son más propensos a infectarse a tempranas edades por estar infectados con VIH. ⁽⁴³⁾

En la mayoría de los países desarrollados, la seroprevalencia a nivel poblacional varía entre 1% y 2%.⁽⁴⁴⁾ Sin embargo, frecuencias significativamente mayores han sido reportadas en Europa del Este y África.⁽⁴⁵⁾ Un análisis de la distribución de la infección por hepatitis C en la región sub-Sahariana en África, reportó que la parte central de esta región mostraba una seroprevalencia del VHC de 6%, la parte este 2.4% y la parte sur 1.6%.⁽⁴⁶⁾ No obstante lo anterior, la distribución de la infección por el VHC no es homogénea entre la población dentro de una región o un país.

En África se han reportado también diferencias en la distribución de la seroprevalencia del VHC por regiones. En un estudio realizado al norte de África se reportó una seroprevalencia de anticuerpos contra el VHC de 1.7% en la región noroeste de Túnez, en contraste con una prevalencia de 0.2% en la región sur del mismo país.⁽⁴⁷⁾

En Estados Unidos, Alter y colaboradores en un estudio que realizaron de 21,241 individuos mayores de 5 años de edad, en el contexto del tercer estudio nacional de salud y examen nutricional conducido entre 1988 y 1994, reportaron una seroprevalencia global ponderada de 1.8% que correspondió a 3.900 personas. ⁽⁴⁸⁾

Un estudio poblacional en la región del este de Bengala, India, mostró una seroprevalencia global ponderada del 0.87%. Asimismo, se reportaron variaciones importantes de la frecuencia respecto de la edad de los individuos estudiados. La prevalencia se incrementó de 0.31% en individuos menores de 10 años de edad y aumentó a 1.85% en mayores de 60 años de edad.⁽⁴⁹⁾ La seroprevalencia de 1.5% obtenida en este estudio fue similar con lo reportado en la India, con una edad promedio de 43 años.

Otro de los puntos de gran importancia para la determinación de la infección activa del VHC es que la mayoría de los artículos reportados no tienen claro el concepto de lo que es seroprevalencia o prevalencia y se está obviando datos muy importantes de lo que pudiera estar pasando con la enfermedad.

Los principales factores de riesgo encontrados en la población de seropositivos en este trabajo, fueron las transfusiones sanguíneas en un 60.8%, seguida del uso de drogas (7.07%). El género masculino tuvo (53.75%) de presentar el genoma viral del VHC. Los principales factores de riesgo asociados con infección activa fue la variable antecedentes de historia familiar de cirrosis (58.42%). Estos resultados concuerdan con previos estudios previos hechos en México, de los factores de riesgo asociados a la infección por el VHC como antecedentes de drogas intravenosas, tatuajes, piercings, transfusión sanguínea y encarcelamiento.^(7, 13, 50)

En México, Rivas y col., en 1998 reportaron como factor de riesgo asociado a la infección del VHC, las transfusiones sanguíneas en un 58.7%.⁽⁵¹⁾ Méndez-Sánchez y col., realizaron un estudio en 149 pacientes con insuficiencia renal que estaban sometidos a hemodiálisis y reportaron una seroprevalencia del 2% (53% fueron del sexo masculino y 47% fueron del sexo femenino).⁽¹²⁾

Así mismo, en el 2004, reportaron en pacientes con hemodiálisis una la seroprevalencia de 6.7%, lo que sugiere que el manejo de los procedimientos médicos en este tipo de pacientes, puede estar involucrado en la transmisión de la infección por el VHC.⁽⁵²⁾

En el 2005, Nahum y col., reportaron que en personas asintomáticas, los factores de riesgo más importantes fueron la cirugía antes de 1992 (52,3%), seguida de cirugía dental (43,5%), y un manicure o pedicure con instrumentos no personales (39,7%).⁽⁴¹⁾

En personas latinas han reportado que los factores de riesgo más importantes para poder contraer la infección por VHC son: las transfusiones sanguíneas antes del 1990 (78.8%), seguido del uso de drogas (63.9%), sexo con sexoservidoras (53.8%), tatuajes (40%) y piercings (33.1%).⁽⁴³⁾

En el 2005, Bair y col., analizaron personas en detención mayores de 15 años de edad y reportaron infección activa por el VHC en 13 hombres y 7 mujeres y los factores de riesgo asociado a la infección del VHC fueron: el uso de drogas (55.6%), tatuajes (50.5%) y piercings (25.3%).⁽⁵³⁾

En un estudio realizado por Neri y Boeta en México, en el que exploran las vías de transmisión del VHC, se concluye que la promiscuidad sexual juega un papel importante en el contagio del VHC, así como la transfusión de sangre y sus derivados. Lo que está implícita, en el concepto epidemiológico de “múltiples parejas sexuales”, es decir más de una pareja sexual aumenta la probabilidad de establecer contacto con una persona infectada por el VHC y por lo tanto aumenta el riesgo de infección.⁽⁵⁴⁾ En este estudio no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con las prácticas sexuales de riesgo, ya que posiblemente las personas tienen acceso a información sobre los comportamientos de riesgo, por los que sus respuestas estarían en función de dicha información.

Hand y Vásquez, en un estudio de casos y controles encontraron una asociación significativa de infección por VHC con antecedentes de transfusión sanguínea, drogadicción intravenosa y la presencia de tatuajes.⁽¹¹⁾

Haley y Fisher en el 2001, realizaron un estudio transversal en 626 individuos que visitaron los servicios médicos por problemas de columna vertebral entre 1991 y 1992, ellos no sabían de su estatus serológico de infección por el VHC. Los resultados que

reportaron fueron factores de riesgo asociados a la infección por el VHC como: Antecedentes de drogadicción intravenosa, la presencia de tatuajes y consumo de alcohol.⁽¹³⁾

La infección por el VHC puede también ser transmitida de la madre al producto, durante la concepción.⁽⁵⁵⁾ Ohto y col., reportaron la presencia de transmisión vertical de la infección por el VHC y han agregado que el riesgo de la transmisión está correlacionado con el título de material genético del virus (VHC ARN) en la sangre materna.⁽⁵⁵⁾ Sin embargo, el riesgo de transmisión del VHC, puede ir disminuyendo de forma significativa conforme pasa el tiempo y con ayuda de las pruebas de escrutinios en los bancos de sangre y con las debidas precauciones para cada uno de los factores de riesgo.

En México hay pocos reportes sobre la prevalencia de infección activa por VHC. Benítez-Arvizu y col., en el 2005, analizaron 5105 muestras de suero del banco de sangre del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social y reportaron que el 90% de los sujetos presentaban viremia. ⁽⁵⁶⁾ La prevalencia reportada de infección activa por el VHC en este estudio fue menor del 48.30%, comparada con el estudio anterior; tal vez por que el Centro Médico la Raza, el cual es el segundo Centro de atención de Salud en América Latina en términos de afluencia, que atiende a población urbana y suburbana del Norte del Distrito Federal, del Estado de México y parte de Hidalgo, la probabilidad de encontrar más casos positivos de infección activa por el VHC sea mayor.

En el 2002, Muñoz y col., analizaron muestras de personas con cirrosis hepática y reportaron una prevalencia de infección activa por el VHC de 77%.⁽⁵⁷⁾ Una prevalencia similar reportó Mondragón-Sánchez y col., al analizar muestras de pacientes con cáncer hepatocelular.⁽⁵⁸⁾ A diferencia de este proyecto que es población abierta nuestros resultados fueron más bajos.

Es un estudio realizado en el 2005, por Vera de León y col., en pacientes (hombres y mujeres) de 14 estados de la república mexicana, con un intervalo de edades de 11-79 años de edad, se reportó una prevalencia de infección por el VHC de 28.5% para

aquellas personas entre 41-50 años de edad y seguido de las personas entre 51-60 años con una prevalencia de 26.7%.⁽⁵⁹⁾

En general, en México la prevalencia de infección activa por el VHC oscila entre 11% hasta 77%, esto va a depender del grupo en estudio; sin embargo, en personas con patologías extrahepáticas su prevalencia es menor (3.3%-51.2%).^(60, 61, 62, 63, 64)

Datos a nivel mundial sobre la prevalencia por infección activa del VHC fueron reportados en la literatura en el año 2005, en población latina y caucásica. La prevalencia de infección activa por el VHC reportada fue de 20.4% en latinos y 3.9% en caucásicos.⁽⁴³⁾ Los datos obtenidos en la población latina y caucásica fueron menores, a pesar de tener una seroprevalencia alta, al compararlo con los resultados de prevalencia en este estudio.

En el 2005, Finelli y col., reportaron que en el oeste de Europa y Estados Unidos la prevalencia de infección activa del VHC fue de 5% y que existe una mayor prevalencia de infección activa del VHC en las regiones del mediterráneo (en promedio 20%), esto se debe a la presencia de factores de riesgo como las transfusiones y hemodiálisis.⁽⁶⁵⁾

En España, en un centro penitenciario, fue reportado que, 33.5% a 46% de los reclusos son o han sido usuarios de drogas intravenosas y por lo tanto existe una alta prevalencia de infección por VHC que va de 38.2% a 47.9%.⁽⁶⁶⁾

En México, han reportado en pacientes con hepatitis Crónica que el genotipo más prevalente es el genotipo 1 en todas las regiones geográficas del país, siendo más notorio en la región norte y centro, con un prevalencia que va de 71.8% hasta 81.2% del genotipo 1b. El genotipo 2 es mas prevalente en la región este, sur y península con una prevalencia de 32.7% hasta 38.2% y finalmente el genotipo 3 tiene una mayor prevalencia en la región del norte.⁽⁶⁷⁾ Estos datos concuerdan con los resultados de este estudio en donde el genotipo más frecuente en individuos con infección activa fue el 1a, seguido del genotipo 1b y 2a.

De acuerdo con lo reportado por Shiffman en el 2004 y col., el genotipo más frecuente a nivel mundial es el genotipo 1 y, el genotipo 1b está asociado a una rápida progresión de la enfermedad y una respuesta deficiente al tratamiento.⁽⁶⁸⁾ En el 2008, Márquez y col., reportaron que los genotipos con mayor prevalencia fueron 1a y 1b, ese estudio fue hecho en la población mexicana de la unidad de patología de Guadalajara.⁽⁶⁹⁾

A nivel mundial, en Egipto el genotipo más dominante entre los portadores del VHC es el 4 y de éste, el subtipo 4a se ha incrementado exponencialmente entre la década de los 40's y la década de los 80's entre la población de ese país.⁽⁷⁰⁾

En el 2005, un estudio realizado en población latina y caucásica, reportó una mayor prevalencia del genotipo 1 tanto en latinos (74.2%) como en caucásicos (68.7%).⁽⁴³⁾ La prevalencia del genotipo 1 fue menor en este estudio (33%).

En el sureste de Francia, la distribución de los genotipos obtenidos de muestras de individuos donadores de sangre entre 1991 y 2003, indicaron una prevalencia mayor de 57.9% para el genotipo 1 (27.7% 1a y 30.2% 1b); 10.9% genotipo 2; 22.4% genotipo 3; 7.5% genotipo 4 (2.5% 4a y 5% 4b) y 1.2% genotipo 5.⁽⁷¹⁾ Otro estudio realizado en Holanda a 351 sujetos, reportó una prevalencia de 49.3% del genotipo 1, seguido por el genotipo 3 (29.3%), genotipo 2 (9.7%) y 4 (10.5%). Ellos también observaron una prevalencia mayor dentro del genotipo 1, de los subtipos 1a y 1b.⁽⁷²⁾

En India se ha reportado que el genotipo 3, es el más frecuente en este país, en 66% de los casos, particularmente, el subtipo 3a. Mientras que los genotipos 1 y, 2 fueron encontrados en 13.8% y 5.5% de los casos, respectivamente y en menor porcentaje fue el genotipo 6.^(73, 74) Estudios hechos en personas latinas han reportado una prevalencia mayor del genotipo 1a, seguido de genotipo 1b y 2a/c y el genotipo 1a se asocia con las transfusiones sanguíneas.⁽⁵¹⁾ La distribución de los genotipos de VHC no es homogénea entre la población sino que su magnitud varía de acuerdo con diferentes modos de vida de las personas y de las diferentes regiones o países en el mundo.

En este estudio se encontró una correlación positiva entre la carga viral más alta (515,509 UI/ml) con el genotipo 1a y 1b, así como una correlación de la carga viral más baja (243,323 UI/ml) con el genotipo 3a. Este resultado es acorde a lo reportado por algunos estudios en donde refieren que aquellas personas con carga viral alta responden menos al tratamiento.⁽²⁹⁾ De igual manera, Davis y col., reportan para el genotipo 1 una respuesta menor a 63% y para los genotipos no 1 una respuesta hasta de 70%.⁽⁷⁵⁾

En 1998, el único tratamiento aprobado para el VHC era la monoterapia con interferón y actualmente es la politerapia de interferón más ribavirina. Entre las nuevas terapias que se están desarrollando para detener o inhibir la replicación del VHC se encuentran los inhibidores de la helicasa, los inhibidores de la proteasa, las ribozimas y las interleucinas.⁽⁷⁶⁾ Desde mediados de los años 90 existe evidencia suficiente derivada de ensayos clínicos y meta-análisis, de que la terapia con interferón puede producir mejoría histológica en pacientes adultos.⁽⁷⁷⁾

Foti G, evaluó la eficacia de la monoterapia recombinante con interferón 2a, 2b y linfoblastoide alfa interferón en pacientes con hepatitis C crónica, con un rango de edad de 22 a 65 años. Se reportó tolerancia al tratamiento durante los dos primeros meses en dos pacientes (3.3%); 18 pacientes (30.5%) tuvieron ausencia de una respuesta bioquímica y virológica (no respondieron) y 16 pacientes (27.1%) tuvieron respuesta viral sostenida.⁽⁷⁸⁾

En el 2002, en personas con infección activa por el VHC tratadas con peginterferón alfa-2a plus ribavirina, interferón alfa-2b plus ribavirina y peginterferón alfa-2a placebo, se reportó que las personas con genotipo 1 tratadas con peginterferón alfa-2a plus ribavirina tenían una respuesta viral sostenida del 46%, tratadas con interferón alfa-2b plus ribavirina una respuesta de 36% y tratadas con peginterferón alfa-2a una respuesta de 21%, y aquellas personas infectadas con el genotipo 2 y 3 tratadas con peginterferón alfa-2a plus ribavirina su respuesta fue de 76%, con interferón alfa-2b plus ribavirina de 61% y con peginterferón alfa-2a placebo de 45% y finalmente cuando evaluaron a las personas infectadas con el genotipo 4 y tratadas con

peginterferón alfa-2a plus ribavirina su respuesta fue de 77%, con interferón alfa-2b plus ribavirina de 36% y con peginterferón alfa-2a placebo de 44%.⁽⁷⁹⁾

La eficacia del tratamiento va a depender de la adhesión al tratamiento para obtener una respuesta viral sostenida (RVS), se ha observado que aquellas personas que han alcanzado una óptima respuesta al tratamiento por la buena adherencia del mismo, para llegar a alcanzar una tasa de RVS su adherencia del tratamiento debe ser del 63% hasta de un 78.95% en el grupo global y de un 72% hasta de un 94.6% si son administrados al mismo tiempo la ribavirina ajustada de acuerdo al peso.⁽⁸⁰⁾

Davis y colaboradores han reportado que la eficacia del tratamiento es hasta del 63%, esto va a depender de la forma que responda cada persona al tratamiento dependiendo el genotipo viral que este presente, es decir, para el caso del genotipo 1 reportan que la respuesta al tratamiento es menor del 63% y por lo tanto el tiempo de administración será hasta de un año; para el caso de los genotipos no 1 la respuesta al tratamiento es mayor al 63% y su tiempo de administración es de solo de 6 meses.⁽⁸¹⁾

Un estudio realizado por Torriani y col., en el 2004, reportó que aquellas personas que presentaban infección por el VHC, específicamente por el genotipo 1, presentaban una respuesta al tratamiento con peginterferón alfa-2a plus ribavirina del 62%, y 7% con interferón alfa-2a ribavirina.⁽⁸²⁾

El estudio de Hadziyannis y col., (Peg-IFN α 2-a) concluyó que en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, el tratamiento antiviral debe administrarse durante 48 semanas aconsejándose ajustar la dosis de Ribavirina al peso del paciente, para obtener una respuesta mejor. En contraste, en aquellos pacientes con genotipo 2 ó 3 sería suficiente con un tratamiento durante 24 semanas,⁽⁸³⁾

Un estudio realizado en el 2004, reportaron la respuesta del peginterferón alfa-2b plus más ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica infectados con los genotipos 2 o 3, sus resultados fueron: pacientes con infección con genotipo 2 tuvieron una respuesta viral sostenida del 100% y 93%, respectivamente y pacientes con infección con genotipo 3 su respuesta fue de 79% y 93%.⁽⁸⁴⁾

Estudios realizados por Zeuzem y col., reportaron que los pacientes con genotipo 1 tratados durante 48 semanas, presentaron una respuesta virológica sostenida (RVS) de 40%, y con genotipos 2 y 3 de 72% y 78% con tratamiento de 24 y 48 semanas, respectivamente.⁽⁸⁵⁾

En el 2006, Jensen y col., compararon pacientes que presentaban el genotipo 1 con la respuesta al tratamiento con peginterferón alfa-2^a más ribavirina y ellos reportaron que al finalizar el tratamiento los pacientes tenían una rápida respuesta viral de 73% a 93%, comparados con los que no presentaban una rápida respuesta viral del 56% a 70%. De igual forma, fue reportado que pacientes tratados por 24 semanas con el tratamiento presentaban una respuesta viral sostenida del 89% al compararlo con pacientes que presentaban una rápida respuesta viral del 19%, respectivamente. La respuesta dependerá del número de copias del virus, entre menor sea el número de copias (<200000 UI/ml) mayor será la respuesta viral sostenida y la rápida respuesta viral.⁽⁸⁶⁾

En el 2007, se determinó la eficacia y la efectividad de la taribavirina contra la ribavirina combinado con peginterferón alfa-2 en pacientes con hepatitis crónica, los resultados reportados en pacientes con ARN del VHC no detectable en las primeras 12 semanas, es que no hay diferencias estadísticamente significativas en la administración de 800mg, 1200mg y 1600mg (38%, 42%, 49%) de taribavirina tras la tercera dosis fue de 23%, 37% y 29%, respectivamente y para la ribavirina con tras la tercera dosis fue de 44%. Los resultados en ese trabajo con la taribavirina son muy buenos en respuesta viral sostenida pero malos para los pacientes porque generan anemia.⁽⁸⁷⁾

Un estudio de Hanouneh, analizó pacientes con hepatitis C después de trasplante de hígado y reportó una respuesta viral sostenida (RVS) de 87% con administración de peginterferón y ribavirina en pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 y una RVS de 23% en pacientes infectados por el genotipo 1.⁽⁸⁸⁾

En la actualidad el tratamiento que se les administra a personas que están infectadas por el VHC es peginterferón pegilado con ribavirina, una vez por semana (180mcg), para el caso de ribavirina son de 2 a 3 pastillas de 200mg cada 12 horas y va a depender del peso de cada persona.⁽⁸⁹⁾

En el 2011, un estudio realizado en Kuwait, reportó una respuesta viral sostenida del 25.9% tras el tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC y una respuesta viral sostenida 64.8% en pacientes infectados con otros genotipos del VHC.⁽⁹⁰⁾

El impacto que han tenido las técnicas empleadas en el diagnóstico de la infección por VHC incluyen pruebas serológicas basadas en la captura de anticuerpos anti-VHC y antígenos VHC mediante proteínas recombinantes y péptidos sintéticos, así como técnicas de ácidos nucleicos (NAT) de detección del ARN del VHC en plasma humano.⁽⁹¹⁾

Dentro de las técnicas de detección de antígenos VHC tenemos la EIA de 1a generación (1989-1990), la cual utiliza las proteínas recombinantes c-100, pero tienen una sensibilidad baja en muestras definidas clínicamente como hepatitis no-A no-B, y sólo dan resultados positivos semanas después de desarrollar síntomas clínicos. La especificidad también resulta baja y dan un porcentaje alto de falsos positivos.⁽⁹²⁾

Con las EIA de 2a generación (1991-1992), se desarrollaron antígenos recombinantes estructurales c22 de la región del core y no estructurales como c33 de la región NS3 del genoma del VHC y se añadieron al antígeno c100 utilizado en las pruebas de 1a generación, mejorando la especificidad pero empeorando la sensibilidad.⁽⁹³⁾

Con la EIA de 3a generación (a partir de 1993), se añadió una porción recombinante derivada de la región NS5 del genoma del VHC a los antígenos presentes en los EIA de 2a generación. Estos cambios no mejoraron la sensibilidad de detección de anticuerpos anti-VHC pero mejoraron la detección de la región NS3.⁽⁹⁴⁾

La técnica utilizada en este estudio fue la EIA de 4a generación inmunoenzimática (2006), la cual detecta bajos niveles de anticuerpos IgG en suero o plasma, con una sensibilidad de 99% y una especificidad de 100%.⁽⁹⁵⁾

Orito y col., previamente utilizó la técnica Inmunoenzimática Fluorescente (FEIA), ensayo de captura de proteínas, altamente sensible y cuantitativa. La cual se desarrolló con la utilización de anticuerpos monoclonales (AcM), contra proteínas del núcleo de VHC. Este ensayo es bueno para la detección y cuantificación de proteínas del núcleo del VHC, muy sensible para detectar pacientes infectados con genotipo 2 y juega un papel predictivo en la respuesta ante el interferón.⁽⁹⁶⁾

El ensayo de AxSYM HCV, es un ensayo inmunoenzimático de micropartículas (MEIA), ayuda a la detección cualitativa de anticuerpos contra las proteínas estructurales y no estructurales del genoma de VHC, en suero o plasma humano. Utiliza las proteínas recombinantes c200 (de los aminoácidos 1192-1931 de las regiones NS3 y NS4), su sensibilidad es de 99% y su especificidad es de 99.69%.⁽⁹⁷⁾ Esta técnica es muy similar a la utilizada en este estudio, lo único que varía es las unidades de detección del anticuerpo del VHC.

En el 2009, con el propósito de analizar a las personas infectadas con el VHC, se utilizaron tres métodos, el primero por la técnica de Fenol/Cloroformo y el resultado que obtuvieron fue una sensibilidad para la detección del RNA-VHC de 60% (6/10) y especificidad de 100%; el segundo método fue Powder glass y su sensibilidad para la detección del RNA-VHC fue de 40% (4/10) y el tercer método fue la técnica de Trizol y su sensibilidad para la detección del RNA-VHC fue de 20% (2/10).⁽⁹⁸⁾

A principios del año 2000, se analizó la carga viral de pacientes infectados con el VHC por dos métodos, el primero por el AMPLICOR VHC Monitor 2.0 (Roche Diagnostics), esta técnica presenta un límite inferior a 600UI/ml y un límite superior de 700,000UI/ml. Los resultados que obtuvieron mostraron que 113 muestras con carga viral mayor a 500.000 UI/ml (5,70 logs), 92 tuvieron valores superiores a 700,000 UI/ml (5,85 logs), 82 valores dentro del rango dinámico de detección y pudieron ser

cuantificadas y las que presentaban mayor límite de detección de 700,000UI/ml fueron diluidas. El segundo método fue Versant HCV RNA 3.0, su límite inferior de cuantificación fue de 615 UI/ml (2.77 logs) y su límite superior de 7.692.310 UI/ml (6,90 logs). Los resultados que reportaron fueron 113 muestras analizadas, solo cuatro muestras dieron un valor por encima del límite máximo del ensayo y tuvieron que volverse a repetir las 109 muestras restantes.⁽⁹⁹⁾ En el presente estudio se utilizó la técnica del Cobas Amplicor ver 2.0 para la determinación de la carga viral y de las 1681 muestras analizadas 812 fueron positivas con infección activa por el VHC, estas muestras estuvieron dentro del límite de detección de la técnica.

La hibridación (LiPA) (Line Probe Assay) permite la detección de los genotipos 1-6 del VHC mediante la hibridación reversa en tiras de membrana de nitrocelulosa del producto amplificado por PCR con iniciadores derivados de la región 5'UTR del genoma viral, con una especificidad del 90% y una sensibilidad del 84%.⁽¹⁰⁰⁾ Esta técnica fue la que se utilizó en este estudio para la determinación de los genotipos y subtipos del VHC.⁽¹⁰¹⁾

Existen otro tipo de pruebas para la detección del genotipo, también existen muchas técnicas moleculares en la cual se puede determinar el genotipo y el subtipo por mencionar algunas PCR-RFLP's, este tipo de técnica al igual que la técnica de hibridación (LiPA) es específica para la determinación de los diferentes subtipos del VHC a través de enzimas de restricción.⁽¹⁰²⁾

Finalmente, los datos que se obtuvieron en este estudio es el único en la actualidad en donde correlacionan la carga viral y el genotipo viral. Los resultados encontrados indican que tanto la carga viral como el genotipo viral juegan un papel importante como un factor predictivo de infección activa por el VHC, así como para toma decisiones terapéuticas, ya que con estos resultados podremos dar un diagnóstico epidemiológico para detectar de forma oportuna la infección del VHC y así poder evaluar la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Todos estos datos nos indican que la seroprevalencia ha ido aumentando considerablemente a través de los años tanto a nivel nacional como a nivel mundial. Otro de los aportes importantes de este estudio junto con lo reportado en la literatura es que la prevalencia de infección activa por el VHC es muy variada a nivel nacional y en algunos países, esto se puede deber a los factores de riesgo que predominen en las diferentes regiones, ya que conforme pasa el tiempo los factores de riesgo no son los mismos.

Otro de los aportes importantes de este estudio en comparación con lo ya reportado, es la evidencia de que el genotipo 1 sigue siendo el más prevalente a través de los años y los únicos que cambian son los otros genotipos no-1 y como consecuencia de esta variabilidad de genotipos la carga viral puede seguir cambiando a través del tiempo y de persona a persona.

Esta variación depende mucho de las diferentes técnicas que se han desarrollado para la detección del VHC, ya que en la actualidad las técnicas son más específicas y sensibles para la detección del VHC, y así se puede detectar más casos tempranamente y proporcionar tratamiento oportuno a los pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. Se determinó la seroprevalencia del VHC en la población usuaria de las unidades médicas públicas de México (IMSS) y la seroprevalencia fue de 1.5%.
2. Se encontró una seroprevalencia mayor en la región norte con 1.65%, seguida de la región Edo. de México y D.F. con 1.59%, región centro con 1.55% y finalmente la región pacífico y sur con 0.81%.
3. Los principales factores de riesgo encontrados en la población de seropositivos en este trabajo, fueron las transfusiones sanguíneas en un 60.8%, seguida de la variable uso de drogas (7.0%).
4. La prevalencia del genoma viral del VHC en individuos seropositivos fue de 48.30%.
5. Los principales factores de riesgo asociados con infección activa fue la variable antecedentes de historia familiar de cirrosis (58.42%).
6. El genotipo más frecuente en individuos con infección activa fue el 1a, seguido del genotipo 1b y 2a con una prevalencia de 33%, 18.10% y 8.99%, respectivamente.
7. Al evaluar la frecuencia del genotipo 1a entre individuos con infección activa por área geográfica en la República Mexicana, se encontró una prevalencia de 41.38% para la región norte, 32.26% para la región centro, 28.83% para el Pacífico y Sur, y de 27.64% para el Edo. México y D.F.
8. Se encontró una diferencia significativa de la carga viral con respecto al genotipo 1 con un r^2 de 0.80. Esta correlación fue entre la carga viral más alta (515,509 UI/ml) con el genotipo 1a y 1b, así como una correlación de la carga viral más baja (243,323 UI/ml) con el genotipo 3a.

7. PERSPECTIVAS

- Determinar la seroprevalencia en los estados de la república mexicana que hacen falta.
- Determinar el genotipo y subtipo mediante otra técnica en aquellos pacientes que hayan tenido en este estudio solo la determinación del genotipo 1 (sin subtipos) y pacientes con resultado indefinido.
- Evaluar la respuesta al tratamiento peginterferón alfa más ribavirina, la respuesta viral sostenida en personas con infección activa del VHC de las diferentes entidades federativas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1)** Berris B. Chronic viral diseases. *CMAJ*. 1986; 135:1260-1269.
- (2)** Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, "et al". Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatol*. 2005; 42: 962-073.
- (3)** Bukh J, Muller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995; 15: 41-63.
- (4)** Forton D, Taylor-Robinson S, Thomas H. Reduced quality of life in hepatitis C is it all in the head?. *J Hepatol*. 2002; 36: 435-438.
- (5)** Wolpert-Barraza E. Día mundial de las hepatitis virales. *Sal. Pub. de Méx*. 2011; 53: S1-S3.
- (6)** Madrid-Marina V, Torres KJ. La Hepatitis C un problema grave de salud pública. *Revista de Divulgación Científico Tecnológica del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos, México*. *Hepat*. 2008; 27: 18-19. <http://www.hypatia.morelos.gob.mx/>
- (7)** Samuel MC, Doherty PM, Bulterys M. Association between heroin use, needle sharing and tattoos received in prison with hepatitis B and C positivity among street-recruited injecting drug users in New Mexico, USA. *Epidemiol Infect*. 2001;127: 475-484.
- (8)** Samuel MC, Bulterys M, Jenison S. Tattoos, incarceration and hepatitis B and C among street-recruited injection drug users in New Mexico, USA: update. *Epidemiol Infect*. 2005;133: 1146-1148.
- (9)** Bair RM, Baillargeon JG, Nelly PJ, Lerand SJ, Williams JF, Leerla R, "et al". Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection Among Adolescents in Detention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159: 1015-1018.
- (10)** Hwang LY, Kramer JR, Troisi C. Relationship of cosmetic procedures and drug use to hepatitis C and hepatitis B virus infections in a low-risk population. *Hepatol*. 2006;44: 341-351.

- (11)** Hand WL, Vasquez Y. Risk factors for hepatitis C on the Texas-Mexico Border. *Am J Gastroenterol.* 2005;100: 2180-2185.
- (12)** Méndez-Sánchez N, Mota-Kuba D, Chávez-Tapia C. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a Tertiary-Care hospital in Mexico City, Mexico. *J Clin Microbiol.* 2004;43: 4321-4322.
- (13)** Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as potential important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status *Med.* 2001;80: 134-151.
- (14)** Consensus panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis. *Hepatology.* 2002;36: S3-S20.
- (15)** Muñoz-Espinosa LE y Cordero-Pérez P. Diagnóstico e interpretación de las pruebas para la hepatitis C. *Med. Univer.* 2006;8: 162-169.
- (16)** Márquez-Rosales MG., Santoscoy-Tovar FA., Montoya-Fuentes H. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada. *Rev Mex Patol Clin.* 2008;55: 79-87.
- (17)** WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J V Hepat.* 1999;6: 35-47.
- (18)** Principales causas de mortalidad por sexo en México. México: INEGI, SSA. 2006.
- (19)** Lozano R., Solís N. Indicadores de salud para el monitoreo de políticas públicas. VII encuentro internacional de estadísticas de género para políticas públicas, México: SEP. 2007.
- (20)** Valdespino JL., Conde-González CJ., Oláis-Fernández G., Palma G., Kershenobich D., Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿Un problema de salud pública emergente?. *Sal Púb Méx.* 2007;49: S395-S403.

- (21)** Santos-López G., Sosa-Jurado F., Vallejo-Ruiz V., Meléndez-Mena D., Reyes-Leyva J. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect.* 2008;58: 281-290.
- (22)** Gongora-Biachi RA., Gonzalez-Martinez P., Puerto FI., Yamaguchi K., Nishimura Y., Takatsuki K. Antibodies to hepatitis C virus in people from Yucatan, Mexico. *Rev Invest Clin.* 1992;44: 279-284.
- (23)** Baptista-González HA., Kourchencko-Raab H., Rosenfeld- Mann F., Rizo-Almenara S., Peñuela-Olaya MA. Estudio desinfecciones virales en el lactante menor transfundido en la etapa neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998;55: 386-392.
- (24)** Alberu J., Madrigal-Fernandez E., Robles-Diaz G., Herrera FM, Piedras J., Bordes-Aznar J. Prevalence of hepatitis C virus in a group of kidney transplant patients in Mexico. *Transplant Proc.* 1992;24: 1917- 1918.
- (25)** Rivas-Estilla AM., Ramirez-Valles E., Martinez-Hernandez R., Charles-Nino C., Ramirez-Camacho E., Rositas-Noriega F., "et al". Hepatitis C virus infection among HIV-1 infected individuals from northern Mexico. *Hepatology Res.* 2007;37: 311-316.
- (26)** White EF., Garfein RS., Brouwer KC., Lozada R., Ramos R., Firestone-Cruz M., "et al". Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Sal Pub Mex.* 2007;49: 165-172.
- (27)** Institutos Nacionales de Salud (INSP) y Asociación Mexicana de Hepatología (AMH). Nacional consensus in hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2002;3: 148-154.
- (28)** Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA.* 2003;289: 2413-2417.
- (29)** Jensen DM., Morgan TR., Marcellin P., Pockros PJ., Reddy KR., Hadziyannis SJ., "et al". Early Identification of HCV Genotype 1 Patients Responding to 24 Weeks Peginterferon-2a (40 kd)/ Ribavirin Therapy. *Hepatology.* 2006;43: 954-960.
- (30)** Esquivel G. Geografía y Desarrollo Económico en México. Colegio de México, México D.F. 2000; 3: 9-14.

- (31)** Contreras AM. Anticuerpo a hepatitis C: ¿Verdadero o falso positivo? Nuevas estrategias de laboratorio. *Revist Inv clínic.* 2006;58: 153-160.
- (32)** Germer JJ., Harmsen WS., Mandrekar JN., Mitchell PS., and Yao JDC. Evaluation of the COBAS TaqMan HCV Test with Automated Sample Processing Using the MagNA Pure LC Instrument. *J of clin microbial.* 2005;43: 293-298.
- (33)** Versant HCV Genotype Assay (LiPA). Bayer HealthCare. Tarrytown, NY, USA. *Rev.* 2004;23: 1-20.
- (34)** Gómez-Cordero I, Álvarez-García M. Biología y métodos diagnósticos del virus de la hepatitis C. *Rev Biomed.* 2003;14: 253-268.
- (35)** Hernández-Pérez RE., Frías-Salcedo JA., Del Angel-Guevara O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Central Militar. *Sal Pub Mex.* 1994;36: 538-540.
- (36)** Gamboa R., Gaxiola Castro R., Guana Flores R., Silva Maciel CA., Becerra Leyva G. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C en la población obstétrica del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. *Ginecol Obstet Mex.* 1994;62: 399-402.
- (37)** Guerrero-Romero JF., Castañeda A., Rodríguez-Moran M. Prevalencia y factores de riesgo asociados a hepatitis C en donadores de sangre del municipio de Durango, México. *Sal Pub Mex.* 1996;38: 94-100.
- (38)** Rivas Llamas R. Seroprevalencia y tendencia de la infección por VIH, VHB y VHC en donadores de sangre de la ciudad de Culiacán. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 1996;34: 487-493.
- (39)** Ayala Gaytan JJ., Guerra Avalos FJ., Mora Brondo P., Casillas RA. Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana en donadores de sangre voluntarios en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62: 250-253.

- (40)** Romero-Martínez E. Selección de donadores sanguíneos. Identificación de anti-HBc para evitar hepatitis postransfusional. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.*1998;36: 327-332.
- (41)** Méndez-Sánchez N., Ponciano-Rodríguez G., Chávez-Tapia NC., Motola-Kuba D., Almeda-Valdes P., Sánchez-Lara K. Prevalence of Hepatitis C Infection in a Population of Asymptomatic People in a Checkup Unit in Mexico City. *Dig Dis Sc.* 2005;50: 733–737.
- (42)** Sosa-Jurado F., Santos-López G. Guzmán-Flores B., Ruiz-Conde JI., Meléndez-Mena D., “et al”. Hepatitis C virus infection in blood donors from the state of Puebla, Mexico Hepatitis C virus infection in blood donors from the state of Puebla, Mexico. *Virol J.* 2010;1: 7-18.
- (43)** Cheung RC., Currie S., Shen H., Ho SB., Bini EJ, Bhupinderjit S “et al”. Chronic Hepatitis C in Latinos: Natural History, Treatment Eligibility, Acceptance, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2005;100: 2186–2193.
- (44)** Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis.* 1995;15: 5-14.
- (45)** Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lanc.* 1998; 351:351-355.
- (46)** Madhava V., Burgess C., Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lanc Infect Dis.* 2002;2: 293-302.
- (47)** Mejri S., Sarah AB., Triki H. Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *J Med Virol.* 2005;76: 185-193.
- (48)** Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United State. *J Hepatol.* 1998;31: 88-91.
- (49)** Chowdhury A., Santa A., Chaudhuri S. Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India. *Hepatol.* 2003;37: 802-809.

(50) Burguete-García AI., Conde-González C., Jiménez-Méndez R., Juárez-Díaz Y., Meda-Monzón E., Torres-Poveda K., “et al”. Hepatitis C seroprevalence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in Mexico. Número Especial de Hepatitis Virales. Sal Púb Mex. 2011;53: 7-12.

(51) Rivas-Estilla AM., Sánchez LV., Matsui O., Campollo O., Armendariz-Borunda J., Segura-Ortega JE., “et al”. Identification of hepatitis C virus (HCV) genotypes in infected patients from the west of Mexico. Hepatol Res. 1998;12: 121–130.

(52) Méndez-Sánchez N. Mota-Kuba D, Chávez-Tapia C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a Tertiary-Care hospital in Mexico City, Mexico. J Clin Microbiol. 2004;43: 4321-4322.

(53) Bair RM., Baillargeon JG., Nelly PJ., Lerand SJ., Williams JF., Leerla R. “et al”. Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection Among Adolescents in Detention. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159: 1015-1018

(54) Neri U., Boeta MA. Hepatitis C. Vías de transmisión en una población de la zona norte de Tamaulipas. Rev Gastroenterol Méx. 2006;71: 11-15.

(55) Ohto H., Terazawa S., Sasaki N. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med. 1994;330: 744-750.

(56) Benitez-Arvizu G., Cortes-Gómez R., Novelo-Garza BA., Malagon-Martínez A., Guerra-Marquez A., Alvarado-Maldonado M., “et al”. Prevalencia del virus de la hepatitis C en el banco de sangre de centro médico la Raza. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 2006;44: 227-233.

(57) Muñoz-Espinosa LE., Cordero-Pérez P., Escobedo-Villarreal MM. Development of a liver unit in Latin America. Ann Hepatol. 2002;1: 80-84.

- (58)** Mondragón-Sánchez R., Garduño-López AL., Hernández- Castillo E., Gómez-Gómez E., uiz-Molina JM. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in México. *Hepatogastroenterol.* 2005;52: 1159-62.
- (59)** Vera de León L., Juárez Navarro JÁ., Díaz Gómez M., Méndez Navarro J., Chirino Sprung RA., Dehesa Violante M., “et at” Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70: 25-32.
- (60)** Soto-Meiriño CA., Simon-Dominguez J., Pulido-Priego ML., Hernández-Pérez A., García-Hernández C., Rio-Chiriboga CA. Prevalencia de marcadores para hepatitis A, B y C en un hospital de México. *Sal Pub Mex.* 1994;36: 257-262.
- (61)** López Cruz J., Benavides Aguilar O., Imperial Hernández E., Olivera Orozco JG., Frias Salcedo JA. Informe de marcadores serológicos de las hepatitis virales en el Hospital Central Militar (1992 a 1994). *Rev Sanid Milit Mex.* 1995;49: 10-13.
- (62)** Ramírez Mayans J., García Polanco A., Cervantes R., Mata N., Navarrete Delgadillo N., Sosa de Martínez MC. Anti-HCV en niños con hepatitis crónica activa y cirrosis. *Acta Pediatr Mex.* 1997;18: 166-169.
- (63)** White EF., Garfein RS., Brouwer KC., Lozada R., Ramos R., Firestone-Cruz M., “et al”. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Sal Pub Mex.* 2007;49: 165-172.
- (64)** Franco A., Jurado F. Correlación clínico-serológica del liquen plano y el virus de la hepatitis C. *Dermatol Rev Mex* 2001;45:19-28.
- (65)** Finelli L., Miller JT., Tokars JI., Alter MJ., Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005;18: 52-61.
- (66)** Portilla-Sogorb J. Protocolo de coordinación para el tratamiento de la Hepatitis C crónica en el Medio Penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit.* 2004;6: 106-112.

(67) Jiménez-Méndez R., Uribe-Salas F., López-Guillen P., Cisneros-Garza L., Castañeda-Hernández G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of México. *Ann Hepatol.* 2010;9: 33-39.

(68) Shiffman ML., Stravitz RT., Contos MJ., Mills AS., Sterling RK., Luketic VA., "et al". Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10: 1248-1255.

(69) Márquez-Rosales MA., Santosco-Tovar F., Montoya-Fuentes H., Márquez-Rosales MG., Santosco-Tovar FA., Montoya-Fuentes F. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C. *Rev Mex Patol Clin.* 2008;55: 79-87.

(70) Tanaka Y., Agha S., Saady N. Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt. *J Mol Evol.* 2004;58: 191-195.

(71) Morice Y., Cantaloube J-F., Beuacourt S., Barbotte L., De Gendt S., López-González L., "et al". Molecular Epidemiology of hepatitis C virus Subtype 3a in Injecting Drugs Users. *J Med Virol.* 2006;78: 1296-1303.

(72) de Vries MJ., te Dijdt B., van Nieuwkerk CM. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med.* 2006;64: 109-113.

(73) Singh S., Malhotra V and Sarin SK. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in India. *Indian J Med Res.* 2004;119: 145-148.

(74) Hissar SS., Goyal A., Kumar M. Hepatitis C virus genotypes 3 predominates in north and central India and is associated with significant histopathologic liver disease. *J Med Virol.* 2006;78: 452-458.

(75) Davis GL., Wong JB., McHutchison JG., Manns MP., Harvey J., Albrecht J. Early Virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol.* 2003;38: 645-52.

(76) Purcell R. The hepatitis C virus: overview. *Hepatol.* 1997;26: 11-4.

(77) Camma C., Giunta M., Linea C., Pagliaro L. The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol.* 1997;26: 1187-1199.

(78) Foti G. Chronic hepatitis C: monotherapy with recombinant 2a, 2b, and lymphoblastoid alpha interferon in naive patients. *Min Med.* 2001;92: 411-5.

(79) Fied MW., Shiffman ML., Reddy R., Smith C., Marinos G., Goncales FL., "et al". Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus Infeccition. *N Engl J Med.* 2002;13: 975-982.

(80) McHutchison JG., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay KL., Trepo C., et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype -1 infected patients with Chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2002;123: 1061-1069.

(81) Davis GL., Wong JB., McHutchison JG., Manns MP., Harvey J., Albrecht J. Early Virologic response to treatment with pegin-terferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol.* 2003;38: 645-52.

(82) Torriani FJ., Rodriguez-Torres M., Rockstroh JK., Lissen E., González-García J., Lazzarin A., Carosi G., "et al". Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med.* 2004;351: 438-50.

(83) Hadziyannis SJ., Sette H Jr., Morgan TR., Balan V., Diago M., Marcellin P., "et al". Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140: 346-55.

(84) Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M., Goeser T., Marcellin P., Sanchez-Tapias P., "et al". Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004;40: 993-999.

(85) Zeuzem S., Diago M., Gane E., Reddy R., Pockros P., Prati D., "et al". Peginterferon alfa 2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterol.* 2004;127: 1724-32.

(86) Jensen DM., Morgan T., Marcellin P., Pockros PJ., Reddy KR., Hadziyannis SJ., "et al". Early Identification of HCV Genotype 1 Patients Responding to 24 Weeks Peginterferon alfa-2a (40 kd)/Ribavirin Therapy. *Hepatol.* 2006;43: 954-960.

(87) Gish RG., Arora S., Reddy KR., Nelson DR., O'Brien C., Xu Y., "et al". Virological response and safety outcomes in therapy-naive patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: A randomized, phase 2 study. *J Hepatol.* 2007;47: 51-59.

(88) Hanouneh IA., Miller C., Aucejo F., Lopez R., Quinn MK., Zein NN. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on-treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl.* 2008;14: 53-8.

(89) Gish RG., Aurora S., Reddy KR., Nelson DR., O'Brien C., Xu Y., Murphy B. Virological response and safety outcomes in therapy-native patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: A randomized, phase 2 study. *J Hepatol.* 2007;47: 51-59.

(90) Al-Enzi SA., Ismail WA., Alsurayei SA., Ismail E. Peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy in Kuwaiti patients with chronic hepatitis C virus infection. *East Mediterr Health J.* 2011;17: 669-78.

(91) Gretch DR. Diagnostic test for hepatitis C. *Hepatol.* 1997;26: 43-47.

(92) Ikeda Y., Toda G., Hashimoto N., Kurokawa K. Antibody to superoxide dismutase, autoimmune hepatitis, and antibody tests for hepatitis C virus. *Lancet.* 1990;335: 1345-1346.

(93) Hosein B., Fang CT., Popovsky MA., Ye J., Zhang M., Wang CY. Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88: 3647-3651.

(94) Dow BC., Follett EA., Jordan T., McOmish F., Davidson J., Gillon J., "et al". Testing of blood donations for hepatitis C virus. *Lancet*. 1994;343: 477-478.

(95) Contreras AM. Anticuerpo a hepatitis C: ¿Verdadero o falso positivo? Nuevas estrategias de laboratorio. *Rev Inv Clin*. 2006;58: 153-160.

(96) Orito E., Mizokami M., Tanaka T., Lau JYN., Suzuki K., Yamauchi M., "et al". Quantification of serum hepatitis C virus core protein level in patients chronically infected with different hepatitis C virus genotypes. *Gut*. 1996;39: 876-80.

(97) AxSYM HCV. Antígenos codificados del virus de la hepatitis C. *Abbott Syst*. 1995;1: 1-9.

(98) Aysallanque BC., Montaña RS., Almanza PT. Nuevas estrategias para el diagnóstico y seguimiento de la Hepatitis C. Evaluación de las Técnicas de laboratorio RT-PCR y EIA. *Biof*. 2009;17: 15-22.

(99) Yu M-L., Chuang W-L., Dai C-Y., Chen S-C., Lin Z-Y., Hsieh M-Y., "et al". Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR HCV MONITOR test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the quantiplex HCV version 2.0 test. *J. Clin. Microbiol*. 2000;38: 2933-2939.

(101) Verbeeck J., Maes P., Wollants E., Merwe M., Song E., Nevens F. Use of Commercially Available Line Probe Assay for Genotyping of Hepatitis C Virus 5a Strains. *J Clin Microbiol*. 2005;3: 6117-6119.

(102) Márquez-Rosales MG., Santoscoy-Tovar FA., Montoya-Fuentes H. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55: 79-87.