

# *Epidemiología de la hepatitis C en Colombia*

Alvaro Hoyos, Nora Vanegas, Erika Páez · Medellín

**Objetivo:** realizar una revisión de la epidemiología del virus de la hepatitis C (VHC) en Colombia y una actualización de sus aspectos clínico epidemiológicos.

**Fuentes de los datos:** se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline y Lilacs, buscadores en la red como Google, APIC y Scirus, la página en la red de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), incluyendo, el Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR). La búsqueda se restringió a las palabras claves "Hepatitis C + Colombia" y "Actualización + Hepatitis C" en inglés y en español. Se revisaron referencias citadas en artículos seleccionados y se buscó manualmente en las principales revistas médicas, resúmenes de artículos y congresos colombianos. Lo anterior se limitó a lo publicado en los últimos diez años en Colombia.

**Selección de los artículos:** se seleccionaron todos los artículos que hacían referencia exclusivamente a la epidemiología del VHC en Colombia y para la actualización clínico epidemiológica, los artículos de revisión más representativos de las principales revistas médicas internacionales y algunos trabajos originales que cumplieran con los objetivos de la revisión. De 65 artículos analizados se seleccionaron 42.

**Extracción de los datos:** los artículos se clasificaron de acuerdo con su metodología. Se analizó el diseño, los resultados, las conclusiones y los sesgos de cada uno de los trabajos originales y se comparó la información de los artículos de actualización.

**Síntesis de datos:** luego de analizar la información se encontró que en Colombia no se conoce la prevalencia de la infección por el VHC en la población general y sólo existen estudios que informan seroprevalencias en pequeños grupos poblacionales considerados de riesgo y en donantes de sangre, los cuales en conjunto no reflejan la real situación epidemiológica.

**Conclusiones:** los datos informados en Colombia sugieren que la infección por el VHC puede ser un problema serio. Es necesario un estudio poblacional que determine la prevalencia y algunos de los principales factores de riesgo en la población general, ya que los datos informados en otras áreas geográficas del mundo no pueden ser extrapolados a nuestro medio con ligereza. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 209-217).

**Palabras clave:** virus de la hepatitis C, tamización, prevalencia, factores de riesgo, genotipos, coinfección.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha alcanzado proporciones epidémicas. Alrededor del mundo, más de un millón de casos nuevos son registrados anualmente y se cree que la infección por el VHC es más prevalente que la infección por el virus de la hepatitis (VHB) (1). De cada 100 personas infectadas con el VHC: 85 pueden desarrollar infección persistente, 70 enfermedad hepática crónica, 15 cirrosis luego de un período de 20 a 30 años y cinco pueden morir como consecuencia de la infección persistente a causa de cáncer hepático o cirrosis (2).

En Colombia no se conoce la prevalencia de la infección por el VHC en la población general y sólo existen estudios

que informan seroprevalencias en pequeños grupos poblacionales considerados de riesgo y en donantes de sangre que representan la población sana, los cuales en conjunto no reflejan la real situación epidemiológica. Sin embargo, los datos reportados en Colombia sugieren que la infección por el VHC podría ser un problema serio que debe ser estudiado.

---

Dr. Alvaro Hoyos Orrego: Especialista en Microbiología y Parasitología Médica, Docente e Investigador Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Srtas. Nora Vanegas Arroyave y Erika Páez Zapata: Estudiantes Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Investigadoras Asociadas Grupo de Inmunovirología. Medellín.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Medline y Lilacs, buscadores comerciales en la red como Google, APIC y Scirus, en la página en la red de los CDC, incluyendo el MMWR. La búsqueda se restringió a las palabras claves "Hepatitis C + Colombia" y "Actualización + Hepatitis C" tanto en inglés como en español. Además, se revisaron referencias citadas en los artículos seleccionados y se buscó manualmente en las principales revistas médicas, resúmenes de artículos y congresos colombianos. Lo anterior se restringió a lo publicado en los últimos diez años en Colombia. Se seleccionaron todos los artículos que hacían referencia exclusivamente a la epidemiología del VHC en Colombia, y para la actualización de aspectos clínico epidemiológicos, los artículos de revisión más representativos y recientes de las principales revistas médicas internacionales y algunos artículos originales que cumplieran con los objetivos de la revisión. Los artículos se clasificaron de acuerdo con sus objetivos y estrategias de ejecución, según se trataran de revisiones o artículos originales. De 65 artículos analizados, se encontraron 42 que hacían referencia a los objetivos planteados. Se recopilaron y analizaron los artículos originales y se comparó la información suministrada entre los artículos de revisión. Además, se analizó el tipo de diseño, los resultados informados, los sesgos potenciales y las conclusiones de cada uno de los artículos citados. Posteriormente, se elaboró la revisión, el resumen y las conclusiones.

### Algunas cifras estadísticas

Se estima que el 3% de la población mundial está crónicamente infectada con el VHC y cada año se informan más de un millón de casos nuevos de la infección (1,3). En los Estados Unidos (EEUU) el 1,8% de la población es positiva para anticuerpos contra el VHC. De cada cuatro personas seropositivas, tres tienen viremia, es decir que la infección activa por VHC está presente en 2.7 millones de personas (4). Además, se calcula que ocurren 30.000 infecciones agudas anuales en este país. Estudios basados en poblaciones norteamericanas indican que el 40% de la enfermedad hepática crónica está relacionada con el VHC; causando entre 8.000 a 10.000 muertes anuales y, sin una intervención efectiva, las muertes podría triplicarse en los próximos diez a 20 años (5). La enfermedad hepática en estado terminal (cirrosis y cáncer hepático) asociada a la infección por el VHC es la indicación más frecuente para el trasplante de hígado entre adultos en los EE.UU. y en el occidente de Europa (3, 5).

En Latinoamérica son pocos los estudios sobre seroprevalencia del VHC en la población general. Algunas de las frecuencias encontradas indican lo siguiente: en Venezuela en 1993, en 200 personas, una seroprevalencia para anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) de 1,5%; en Brasil, en 1994 (n=460) y 1995 (n=800), una seroprevalencia para anti-VHC de 1,4 y 1,2%, respectivamente; en México

en 1991, en 450 niños sanos, una seroprevalencia para anti-VHC de 0,9% (6).

Algunos estudios en Colombia, especialmente en grupos de riesgo (diálisis crónica, trasplantados, hemofílicos, hepatopatía crónica, politransfundidos, homosexuales, trabajadoras sexuales y otros) y pequeñas poblaciones, arrojan resultados como: en 1.033 donantes provenientes de cinco diferentes bancos de sangre de la ciudad de Medellín, se encontró una prevalencia de anti-VHC de 0,97%; en 45 pacientes dializados, 200 trasplantados y 46 hemofílicos se reportó, respectivamente, 42,2%, 21,5% y 6,5% de positividad para anti-VHC (7). En otro estudio, de un total de 1.013 pacientes considerados de riesgo, provenientes de siete ciudades colombianas, la prevalencia global promedio de los anti-VHC fue de 27,9%, distribuidos de la siguiente forma: 60,4% de 192 pacientes en diálisis crónica; 49,5% de 224 pacientes con trasplante de órganos; 32,4% de 71 hemofílicos; 31% de 45 pacientes con hepatopatía crónica; 13,5% de 37 pacientes politransfundidos; 5,6% de 191 homosexuales; 1% de 210 prostitutas; 0% de 20 contactos intrafamiliares y 50% de dos pacientes con hepatitis post-transfusional (8). Jaramillo AC *et al* (9), luego del análisis de 8.715 muestras de sangre provenientes del personal de salud del Instituto de los Seguros Sociales (ISS), detectaron anti-VHC en 138 (1,6%). Estos mismos autores, en otro estudio descriptivo de seroprevalencia del VHC, tomaron una población de la isla de San Andrés conformada por 44 miembros del personal de salud del ISS y 61 de la población general, además, de 50 sanandresanos residentes en Bogotá. Al comparar las frecuencias de prevalencia, reportaron para cada grupo poblacional, respectivamente, 0%, 0% y 4% (10). Cortés A *et al* (11), en un estudio de anticuerpos contra el VHC en 1984 donantes de sangre voluntarios, pertenecientes al Banco de Sangre de la Cruz Roja Colombiana de la ciudad de Cali, en el período comprendido entre el 10 de marzo y el 15 de octubre de 1991, encontraron una prevalencia de 0,45%. Luego de tomar 196.638 donantes de sangre del Programa Nacional de Bancos de Sangre de la Cruz Roja Colombiana, entre el período de 1992 a 1994, y de ser excluido el 17,2% por encuesta y examen físico, se realizó una tamización serológica para medir la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHB, Sífilis y VHC en 167.780 donantes. Se encontró, luego de promediar las diferentes frecuencias de las ciudades incluidas, una prevalencia de anti-VHC de 0,39% (12). Egea *et al* (13) analizaron 170 sueros de indígenas Wayúu pertenecientes a 30 núcleos familiares ubicados en el Cabildo de la Paz, municipio de Manaure. Se midió la prevalencia de marcadores de infección por el VHB, virus de la hepatitis A, VHC y el Virus Linfotrópico Humano 1 y 2 (HTLV-1 y HTLV-2). En 4,1% de los sueros estudiados se encontró la presencia de anti-VHC. No se especificó el tipo de ELISA utilizado ni la realización de la prueba confirmatoria para el VHC. En el año de 1995, la Coordinación Nacional de

Bancos de Sangre en el Instituto Nacional de Salud analizó la información enviada por los bancos de sangre pertenecientes a la red nacional. Durante este año, en Colombia se recolectaron 370.867 unidades de sangre en 172 bancos. En promedio, el porcentaje de sangre analizada por estos bancos fue superior al 99% para marcadores como VIH-1/2, HBsAg, VHC y *Treponema pallidum*. De un total de 367.891 unidades analizadas para el VHC resultaron reactivas el 1%. El análisis de tamización por seccional mostró que los bancos de sangre de 23 (69%) de las 33 seccionales informaron tamización para anticuerpos contra el VHC del total de unidades de sangre obtenidas, sin embargo, según lo analizado en el reporte publicado, los demás bancos de sangre realizaron la prueba de tamización para el VHC a muchas de las unidades de sangre obtenidas, pero no al total. Consecuentemente, la frecuencia de positividad para anticuerpos contra el VHC puede ser diferente de la informada (14).

En la ciudad de Medellín se estudiaron 145 pacientes registrados en la Liga Antioqueña de Hemofílicos cuyos diagnósticos eran hemofilia A (n=105, 72%), hemofilia (n=22,15%), Von Willebrand (n=11, 8%) y otros (n=7, 5%). A todos ellos se les determinó la prevalencia de la infección por el VHC, VHB y VIH. El análisis de la presencia de anticuerpos contra el VHC se realizó con la prueba UBI, HCV, EIA 4.0, confirmada por Liatek HCV III de Organon Teknika". El 11.7% (17/145) de los pacientes fueron positivos para las pruebas del VHC. Las seroprevalencias observadas para VHB (26.9%), VHC y VIH (2%), fueron menores que las informadas en otros países (34%), a pesar de recibir hemoderivados sin inactivación viral (crioprecipitado y plasma fresco congelado) (15).

Los anteriores datos colombianos sólo reflejan seroprevalencias en pequeñas poblaciones seleccionadas y no representan de ningún modo la situación epidemiológica real. Además, existieron limitaciones de tipo técnico como las pruebas inmunodiagnósticas, las cuales en algunos casos no cumplían con los valores de sensibilidad y especificidad que actualmente presentan técnicas diagnósticas más modernas (Tabla 1). La ausencia de confirmación en pruebas de tamización positivas en la mayoría de los reportes no permite concluir que la seroprevalencia sea realmente la informada. A lo anterior, se suma el hecho de no incluir algunas poblaciones en riesgo como pacientes positivos para el VIH e individuos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### Aspectos microbiológicos

El VHC es un virus con una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN), con sentido positivo y aproximadamente 10 kilobases de longitud. Alrededor del material genético se encuentra una cápside (coraza) proteica que a su vez está rodeada de una envoltura lipoproteica (1, 16). Las anteriores características lo incluyen dentro de la fami-

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para el VHC.

| Prueba   | Indicación  | Comentarios   |
|--|---|---|
| <b>ELISA*</b>  | Tamización  | 1ª, 2ª y 3ª generación. De menor a mayor sensibilidad y especificidad.  |
| <b>RIBA* (INMUNOBLOT)</b>  | Confirmación de la tamización positiva.   | 1ª, 2ª y 3ª generación. De menor a mayor sensibilidad y especificidad.  |
| <b>PCR - TR** ARN del VHC</b>  | Detección temprana de la infección aguda, diagnóstico de infección activa, Inmunoblot con resultados indeterminados y pacientes inmunosuprimidos. | Detección del virus en pacientes inmunosuprimidos con factores de riesgo para el VHC y anticuerpos negativos. |
| * Pruebas serológicas que determinan contacto previo con el virus pero no infección activa. Aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA).<br>** PCR - TR: reacción en cadena de la polimerasa previa transcriptasa reversa. |   |   |

lia *Flaviviridae* y el género *Hepacivirus*. A esta misma familia pertenecen virus tan importantes como los virus del dengue y de la fiebre amarilla.

El genoma del VHC posee información para codificar una gran poliproteína de cerca de 3.300 aminoácidos, la cual es dividida en nueve diferentes polipéptidos. El ARN puede ser dividido en dos porciones: la primera codifica para las proteínas estructurales (E) como la proteína de la cápside y dos de la envoltura (E1 y E2). La segunda porción codifica las proteínas no estructurales (NE) como la metaloproteasa (NE2), helicasa/proteasa (NE3), el cofactor para la proteasa NE3 (NE4a y NE4b) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (NE5a y NE5b) (1,16).

El VHC tiene como células blanco naturales los hepatocitos y, posiblemente, los linfocitos y las células reticuloendoteliales. *In vitro*, el VHC interactúa con el receptor CD81 a través de la proteína E2, y el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL), pero el mecanismo de entrada a la célula es aun desconocido (4, 17). Durante su ciclo replicativo, el VHC no tiene una fase nuclear y no se integra en el genoma de la célula hospedera (18). La replicación viral, ocurre en el citoplasma, es extremadamente activa y se estima que se producen más de 10,6 log 10 a 13,0 log 10 de partículas virales cada día, aun en la fase crónica de la infección (4).

El ARN del VHC se ha detectado en la mayoría de los líquidos corporales, pero es en la sangre donde se encuentra con mayor regularidad y en más altos niveles. La detección de fragmentos de ARN del VHC no necesariamente indica replicación, es decir, la presencia de viriones contagiosos. La degradación enzimática del ARN, pH y concentraciones de sales, son factores que podrían afectar la viabilidad de las partículas en un líquido corporal particular. Por ejemplo, la envoltura del VHC no es estable en la bilis, por lo cual las heces no son contagiosas. La contagiosidad de

otros líquidos corporales, diferentes a la sangre, que contienen ARN del VHC no se ha determinado (17).

### Genotipos, subtipos y cuasiespecies

La identificación del VHC en diferentes áreas geográficas, muestra una variabilidad sustancial en las secuencias de nucleótidos a través del genoma viral (1). En este sentido, hay seis genotipos informados y más de 50 subtipos del VHC (16). Esta diversidad es explicada por una gran inestabilidad genómica que permite constantes mutaciones, generando cambios en la secuencia de nucleótidos. Además, la replicación del genoma ocurre por la acción de la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN, la cual carece de una función correctora efectiva (1, 4, 16). Debido a lo anterior, en la segunda conferencia internacional del VHC y virus relacionados efectuada en 1994, se propuso una nomenclatura que unificara la clasificación del VHC para futuros estudios (19). De acuerdo con este sistema, el VHC se clasifica en genotipos con base en la similitud de secuencias de nucleótidos. Los genotipos del VHC se designan con números arábigos, en el orden de su descubrimiento (ejemplo: genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las cepas del VHC más cercanamente relacionadas dentro de un mismo genotipo son designadas subtipos, las cuales son identificadas con una letra minúscula (ejemplo: subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, etc.). El complejo de variantes encontradas dentro de un mismo individuo son denominadas cuasiespecies (19). La composición de cuasiespecies del VHC resulta de la acumulación de mutaciones durante la replicación del virus dentro del hospedero (1). En otras palabras, un individuo puede estar infectado con un subtipo específico del VHC el cual puede estar originando pequeñas variaciones denominadas cuasiespecies.

### Importancia epidemiológica y clínica de los genotipos y subtipos

Hay claras diferencias en la prevalencia de genotipos en las diversas regiones geográficas, como también variaciones en las generales del VHC (Tabla 2).

Algunos de los genotipos registrados en Colombia incluyen los identificados en un estudio que tomó 60 pacientes seropositivos para el VHC, residentes en Bogotá y a quienes se les realizó reacción en cadena de la polimerasa previa transcriptasa reversa (PCR-TR) para ampliar el ARN del virus (Amplicor HCV). De las muestras positivas para la PCR (40/60) el genotipo predominante fue el 1b en el 57.5%, seguido por el genotipo 1a en el 12.5%. También, se identificaron los genotipos 4a, 2a, 2b y 2c (21). Santamaría C *et al* (22), en un estudio realizado en Cali, de los hallazgos histológicos en infección crónica por el VHC y su correlación con el genoma viral, evaluaron una población compuesta por 26 pacientes seropositivos para el VHC: 18 asintomáticos (ocho con alteraciones en la alanina-aminotransferasa-ALT- y diez donantes de sangre) y ocho con síntomas sugestivos de enfermedad hepática. La

Tabla 2. Distribución de los genotipos y subtipos más frecuentes por regiones\*.

| Genotipo | Región                          | Subtipo        | Región   |
|----------|---------------------------------|----------------|--|
| 1        | Distribución mundial            | 1a y 3a        | Países del noroccidente de Europa                          |
| 2        | Distribución mundial            | 1b             | Hungría, Alemania, Rusia y Turquía                         |
| 3        | Distribución mundial            | 1a, 2a y 2b    | Japón y Taiwán   |
| 4        | Zaire, Centro y Norte de África | 1a y 1b        | Norte América  |
| 5 y 6    | Hong Kong, Suráfrica y el Congo | 3 <sup>a</sup> | Usuarios de drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos |

\* Tomado de las referencias 1 y 20.

genotipificación se realizó por Inno Lipa, (PCR-RT - e hibridación ) de segunda generación. Los subtipos encontrados fueron el 1a en 11 pacientes y el 1b en 15. La muestra, en este estudio, sólo representó un pequeño grupo poblacional. Existen otros estudios nacionales de genotipificación (9, 10) con técnicas serológicas basados en péptidos de la proteína NS4 del VHC. Actualmente, ésta no es considerada la técnica de elección para la genotipificación por carecer de sensibilidad y especificidad, lo que limita su utilidad (1).

La identificación del genotipo del VHC es fundamental al hacer recomendaciones con respecto a la terapia. Pacientes con genotipos 2 y 3 tienen una respuesta terapéutica casi tres veces mayor que los del genotipo 1, al ser tratados con interferon alfa solo o en combinación con ribavirina. Más aún, cuando se utiliza terapia combinada, la duración recomendada del tratamiento depende del genotipo. En el caso del genotipo 1, la terapia combinada es más prolongada, requiriendo 48 semanas para un resultado óptimo en contraste con las 24 semanas para los genotipos 2 y 3 (2-4). Por estas razones, evaluar el genotipo es de ayuda clínica. Una vez identificado el genotipo, éste no necesita ser evaluado de nuevo; los genotipos no cambian durante el curso de la infección (2-4) (Tabla 3).

### Población en riesgo

La infección por el VHC ocurre entre personas de todas las edades, pero la incidencia más alta de la infección aguda está entre los 20-39 años, con un ligero predominio del género masculino (5). La prevalencia más alta de la infección se encuentra entre aquéllos con exposición percutánea repetida a sangre (ejemplo: drogadictos intravenosos, personas con hemofilia tratadas con concentrados de factores de coagulación, antes de 1987 en los EEUU y de 1994 en Colombia y receptores de transfusiones a partir de donantes positivos para el VHC). Una prevalencia moderada se encuentra entre aquéllos con pequeñas pero frecuentes exposiciones percutáneas directas (ejemplo: pacientes en hemodiálisis por un gran período de tiempo). Se informan prevalencias menores en aquéllos

**Tabla 3.** Correlación clínico epidemiológica del VHC \*

|  |   |
|--|---|
| <b>Clasificación Internacional de la Enfermedad-ICD- 9<sup>th</sup> Revision [WHO]</b> | ICD-9 070.5; ICD-10 B17.1                                 |
| <b>Ocurrencia</b>  | Distribución mundial. Mayor en drogadictos IV             |
| <b>Reservorio</b>  | Humanos. Experimentalmente en chimpancés                  |
| <b>Modo de transmisión</b>   | Principalmente parenteral. Sexual                         |
| <b>Período de incubación</b>   | Rango entre 2 semanas a 6 meses                           |
| <b>Infección aguda</b>   | Asintomática en el 90%                                    |
| <b>Infección crónica</b>   | En más del 80% de los infectados                          |
| <b>Período de comunicabilidad</b>  | Indefinidamente desde la primoinfección                   |
| <b>Susceptibilidad y resistencia</b>   | Susceptibilidad general. Grado de resistencia desconocido |
| * Tomado de la referencia 23.  |   |

con exposición percutánea inaparente o exposición de mucosas (ejemplo: personas con evidencia de prácticas sexuales de riesgo) o entre aquéllos con exposición percutánea pequeña y esporádica (ejemplo: trabajadores de la salud). La más baja prevalencia de infección para el VHC se encuentra entre aquéllos que no tienen características de alto riesgo (ejemplo: donantes de sangre voluntarios) (5).

Los hijos de madres positivas para el VHC se encuentran en riesgo de infección vertical. La frecuencia promedio de infección entre recién nacidos de madres VHC positivas - VIH negativas está entre 5 a 6% (rango: 0 a 25%), basada en la detección de anti-VHC y del ARN del VHC, respectivamente (5). La frecuencia promedio de infección para infantes nacidos en mujeres coinfectadas con el VHC y el VIH es más alta, entre 14 y 17% (rango de 5 a 36%), basada en la detección de anti-VHC y ARN del VHC, respectivamente (5).

**Factores de riesgo para la infección**

En cuanto a los factores de riesgo para la infección por el VHC, se han descrito los siguientes: las transfusiones de sangre y derivados antes de 1994 en Colombia, el uso de drogas ilegales intravenosas, accidentes laborales con líquidos corporales infectados o potencialmente infectados en trabajadores de laboratorios clínicos y empleados de la salud, exposición a un compañero sexual o miembro del hogar con historia de hepatitis, exposición a múltiples compañeros sexuales, prácticas sexuales de riesgo, realización de tatuajes, perforaciones en piel y/o mucosas ("piercing") y bajo nivel socioeconómico (2, 5, 20,24,25). El modo de transmisión más importante es el parenteral. La transmisión sexual se ha documentado, pero ocurre de una manera menos eficiente o frecuente que la transmisión parenteral (23). Un factor de riesgo potencial puede ser identificado para aproximadamente 90% de las personas infectadas por el VHC. En

el restante 10%, no puede ser identificada una fuente de infección, aunque la mayoría de las personas en esta categoría se encuentran en niveles socioeconómicos bajos (5).

Dado que en Latinoamérica y Colombia el uso de drogas intravenosas es mucho menos generalizado que en Europa y Norteamérica, es posible que los mecanismos de transmisión tengan un peso diferente entre nosotros, es decir, que la frecuencia de transmisión por exposición a drogas intravenosas sea poco importante y que las transfusiones de sangre o las relaciones sexuales promiscuas sean las fuentes de contagio más comunes (6). El Grupo Internacional para el Estudio de las Hepatitis Virales (AIGE) en Colombia, Cuba, República Dominicana y Venezuela publicó un estudio de casos y controles donde se analizaron los factores de riesgo en 200 adultos (96 mujeres y 104 hombres) anti-VHC positivos y 100 anti-VHC negativos (57 mujeres y 43 hombres) (26). El grupo de casos se conformó por 84 pacientes de Colombia, 19 de Cuba, 22 de República Dominicana y 75 de Venezuela, y el grupo control lo integraron 100 personas que consultaron en los mismos centros hospitalarios. En las mujeres y hombres que conformaron el grupo de casos y controles 70% vs 27% (p <0.001, intervalo de confianza -IC-: 95%, razón de disparidad = 6.5) y 42% vs 11% (p <0.001, IC: 95%, razón de disparidad = 5.6), respectivamente, refirieron haber recibido transfusiones. Igualmente, 83% vs 59% de las mujeres (p<0.001, IC:95%, razón de disparidad = 3.4) y 66% vs 39% de los hombres (p<0.001, IC: 95%, razón de disparidad = 3) presentaron antecedentes de intervenciones quirúrgicas. No se hallaron diferencias significativas en los otros factores de riesgo analizados como: procedencia, situación socioeconómica, profesión, actividad sexual, contactos en el hogar con personas conocidas infectadas con el VHC, contacto previo con personas con "hepatitis", trabajos odontológicos, uso de drogas adictivas por vía parenteral y reutilización de jeringas. Algunas de las limitaciones de este estudio son la ausencia de la prueba confirmatoria en los pacientes positivos para la ELISA de segunda generación, el tamaño de la muestra y la no discriminación por países de los factores de riesgo significativos.

**Uso de drogas intravenosas (IV)**

El uso de drogas ilegales IV es la principal ruta de transmisión del VHC en los EE.UU. y en muchos otros países desarrollados (3-5, 17, 20, 27, 28). La incidencia anual de la infección por el VHC está entre 15 y 20% en las personas susceptibles que usan drogas IV y, más de 80% de quienes se inyectan crónicamente presentan a los cinco años anticuerpos contra el VHC (17). Los usuarios de drogas IV adquieren la infección al compartir agujas y jeringas, algunas veces entre grupos de personas. El riesgo más alto de infección por el VHC se encuentra en los nuevos usuarios de drogas IV, quienes típicamente son infectados por las personas que los introducen al consumo de drogas (17).

La infección del VHC también se ha asociado con el uso de cocaína intranasal (17, 29). La hipótesis plantea el hecho de compartir el dispositivo para aspirar cocaína como elemento transmisor del VHC a través de la mucosa nasal. Además, el consumo de cocaína altera el comportamiento e induce a prácticas sexuales de riesgo, asociadas a sangrado y laceración de las mucosas. Sin embargo, en otros estudios el uso de cocaína intranasal no fue más frecuente entre las personas infectadas con el VHC que en los controles (17).

### **Riesgo de infección a través de transfusiones y trasplante de órganos**

Antes de la tamización de los donantes de sangre para el VHC, las transfusiones representaban un riesgo pequeño pero definitivo de transmisión del VHC a receptores de grandes cantidades de sangre, como los pacientes sometidos a cirugía cardíaca o los pacientes talasémicos. Prácticamente el 100% de los pacientes hemofílicos tratados con concentrados de factores de coagulación de grupos de donantes, se infectaron antes de la implementación de la tamización de la sangre y las técnicas modernas de inactivación viral de estos hemoderivados (20), incluyendo el VHC, las cuales fueron introducidas en los EE.UU. desde 1985 para el factor VII y en 1987 para el factor IX (5). Schreiber GB *et al* (30) estudiaron el riesgo de infecciones virales transmitidas por transfusión en una población de 586.507 personas, quienes donaron sangre en más de una ocasión entre 1991 y 1993. En este estudio se evaluó el riesgo de transmisión del VIH, el HTLV, el VHC y el VHB a partir de unidades de sangre tamizadas durante un período reciente de ventana inmunológica, en el que la infección no es detectable. Esta frecuencia fue denominada riesgo residual. Los autores estimaron la incidencia de seroconversión entre las donaciones que pasaron todas las pruebas de tamización usadas. Entre los donantes cuyas unidades pasaron todas las pruebas de control de calidad, el riesgo de transmitir una infección durante un período de ventana inmunológica se calculó así: para VIH, uno en 493.000 (IC: 95%, rango de 202.000 a 2.778.000); para HTLV, uno en 641.000 (IC: 95%, rango de 256.000 a 2.000.000); para el VHC, uno en 103.000 (IC: 95%, rango de 28.000 a 147.000); y para el VHB, uno en 63.000 (IC: 95%, rango de 31.000 a 147.000). En términos de porcentaje, el riesgo de infección por el VHC por unidad de sangre transfundida es de 0,001% (5).

El trasplante de órganos representó un alto riesgo de transmisión del VHC antes de que los donantes fueran tamizados. En la actualidad, algunos estudios limitados a receptores de tejidos trasplantados han implicado la transmisión del VHC sólo a partir de tejido óseo no irradiado de donantes sin tamización. Como sucede con los donantes de sangre tamizada, el uso de órganos de donantes negativos para anti-VHC ha eliminado virtualmente el riesgo de transmisión del VHC por trasplante (5).

### **Transmisión sexual**

Aunque existe una considerable inconsistencia entre los estudios realizados, los datos indican que la transmisión sexual del VHC ocurre, pero el virus es ineficientemente transmitido a través de esta ruta (2, 5, 17, 31-33). La transmisión sexual del VHC es factible biológicamente, debido a que el ARN del VHC se ha detectado en semen y saliva, pero no se conoce si estos líquidos contienen viriones viables en suficiente cantidad para transmitir la infección o si la barrera mucosa intacta es protectora. El daño a la barrera mucosa como el que ocurre en las relaciones traumáticas o las úlceras genitales, podría aumentar la transmisión. A pesar de lo anterior, hay poca evidencia directa para estas hipótesis (17). La evidencia existente para la transmisión sexual es indirecta, como lo sugieren las altas frecuencias de infección por el VHC en personas con múltiples compañeros sexuales y trabajadoras sexuales (17, 31, 34, 35) y se ha informado infección aguda por el VHC en circunstancias donde no se ha reconocido otro tipo de exposición (17). En estudios de familias de pacientes infectados por el VHC, generalmente el compañero sexual es el único contacto con riesgo incrementado de infección, un riesgo que aumenta con la duración de la relación. La similitud en nucleótidos de las cepas del VHC entre compañeros sexuales es frecuentemente alta (17). Brettler DB *et al* (33), en un estudio de frecuencia de la transmisión del VHC en compañeras sexuales de hombres hemofílicos positivos para anti-VHC, concluyeron que la prevalencia de la infección permanece baja (n=106, prevalencia global de 2.7%), lo que sugirió que la eficiencia de la transmisión heterosexual es pobre. Este estudio presenta algunas limitaciones como las pruebas de tamización y confirmatoria de segunda generación, las cuales tienen una sensibilidad menor que las pruebas actuales, 66 pacientes estaban coinfectados con el VIH y, además, no se evaluó la presencia de infección activa, es decir, la demostración del virus circulante (33).

Se necesitan más datos para determinar el riesgo y los factores relacionados con la transmisión del VHC entre compañeros sexuales estables, como también entre personas con prácticas sexuales de alto riesgo, incluyendo si otras infecciones de transmisión sexual facilitan la transmisión del VHC por influencia en la carga viral (como la infección por el VIH) o por modificación de la barrera mucosa (como la infección por el herpes simplex y la sífilis) (5).

### **Coinfección por VHC y VIH**

El VIH y el VHC son muy similares. Ambos virus tienen una banda única de ARN como genoma, altos niveles de replicación viral, causan infección crónica subclínica que puede persistir por muchos años y comparten iguales rutas de transmisión. Sin embargo, el VIH y el VHC difieren en algunos aspectos. Una de las diferencias más importantes es que el VHC no tiene una fase nuclear durante su

ciclo replicativo y no se integra al genoma de la célula hospedera, como lo hace el VIH (18). Las diferencias en las características clínicas de la enfermedad están directamente relacionadas con la patogénesis de la enfermedad. La infección por el VIH tiene como consecuencia un mal funcionamiento progresivo del sistema inmune, secundario a la pérdida continua de linfocitos CD4+ y al comienzo eventual de infecciones oportunistas. El VHC es un virus hepatotrópico y la consecuencia de la infección a mediano y largo plazo es el desarrollo de falla hepática (18).

Al compartir el VHC y el VIH iguales rutas de transmisión y factores de riesgo presentan similitudes epidemiológicas. De acuerdo con las diferentes vías de infección entre cuatro y 94% de los pacientes VIH positivos presentan anticuerpos detectables contra el VHC (36, 37). De aquellos que han adquirido la infección por el VIH a través del uso de drogas intravenosas ilegales, entre el 80 y el 90% están coinfectados (38).

El estudio de la respuesta inmune contra el VHC está produciendo nueva información importante con respecto a la interacción virus - hospedero. Una respuesta inmune amplia y fuerte de linfocitos CD4+ específicos contra el VHC es un determinante de la recuperación durante la fase aguda de la infección por el VHC (18). Los individuos con una infección autolimitada por el VHC presentan una inmunidad vigorosa de linfocitos CD8+ específicos contra el VHC, a diferencia de quienes desarrollan infección crónica. El VIH pudiera tener un efecto deletéreo en la respuesta inmune específica contra el VHC en pacientes coinfectados, lo que pudiera ser una de las razones por las que el conteo de linfocitos CD4+ más altos y una viremia más baja del VHC han sido asociados con una mejor respuesta al interferon (18).

La coinfección del VHC/VIH impacta adversamente el avance de la enfermedad causada por cada virus. La infección por el VIH es un cofactor para la enfermedad hepática y mortalidad relacionada al VHC. El VHC es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los infectados por el VIH (38, 39). El mal funcionamiento de la inmunidad mediada por células inducida por el VIH causa una replicación más alta de los virus hepatotrópicos. El VHC activa mediante citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), la replicación del VIH (39). Entre los individuos infectados por el VIH, el avance de la enfermedad hepática relacionada con el VHC pudiera ser muy rápido (menos de diez años) particularmente en aquellos con inmunodeficiencia avanzada (39). Sánchez Quijano *et al* (40) reportaron la influencia del VIH-1 en el curso natural de la hepatitis C adquirida parenteralmente en un grupo de 76 pacientes con infección crónica por el VHC; de éstos, 32 (42.1%) fueron VIH positivos y 44 (57.9%) VIH negativos. Dentro de los cinco a diez años después de la infección por el VHC, se encontró una incidencia similar de cirrosis en ambos grupos de pacientes, dentro de los 15 años siguientes a la infección inicial por el VHC, ocho de

32 (25%) pacientes VIH positivos desarrollaron cirrosis, en comparación con dos de 31 (6.5%) de los pacientes del grupo VIH negativo ( $p < 0.05$ ). La mayoría de los pacientes cirróticos VIH negativos (nueve de 11) desarrollaron cirrosis en un intervalo de tiempo superior a 15 años. Estos resultados sugieren que la infección por el VIH puede alterar el curso natural de la hepatitis C crónica adquirida parenteralmente, causando una progresión a cirrosis inusualmente rápida (40). Sin embargo, una de las limitaciones del estudio se basa en uno de los criterios de inclusión, el cual dependía de la información disponible acerca de la duración de la infección por el VHC, estimada como el intervalo (en años) entre una transfusión de sangre o el intercambio de agujas (por los usuarios de drogas IV), además del momento en el que se realizó la biopsia hepática. Adicionalmente, no se determinó el momento en el cual se diagnosticó la infección por el VIH, lo que no permitió determinar el tiempo de coinfección en cada uno de los pacientes y pudo afectar la evolución de ambas enfermedades.

Romeo R *et al* (41), en un estudio de pacientes drogadictos IV, con infección crónica por el VHC histológicamente documentada ( $n = 163$ ), de los cuales 92 estaban también infectados con el VIH-1, en diferentes estadios inmunológicos según la clasificación de los CDC, reportaron que la edad de los pacientes y la distribución de las categorías histológicas de la enfermedad hepática fueron características estadísticamente diferentes, en pacientes VIH positivos y VIH negativos (edad:  $\beta = 0.0362$ , IC: 95%; categoría histológica:  $p = 0.0198$ , IC: 95%). La enfermedad hepática severa (hepatitis crónica severa y cirrosis) fue más frecuente en pacientes VIH positivos que en negativos (37%, IC: 95%, rango: 27-48% vs 18%, IC: 95%, rango: 10-29%), lo que sugirió que el curso de la hepatitis C en drogadictos IV pudiera empeorar por la coinfección con el VIH-1. Luego del análisis de regresión logística múltiple encontraron que los anti-VIH, el abuso de alcohol y la edad fueron predictores de la severidad de la enfermedad hepática en los 163 drogadictos IV (anti-VIH: razón de disparidad = 3.91, IC: 95%, rango: 1.70 - 9.0; abuso de alcohol: razón de disparidad = 3.43, IC: 95%, rango: 1.44 - 8.17; edad: razón de disparidad = 1.09, IC: 95%, rango: 1.00-1.19 incremento por cada año). Las limitaciones son semejantes a las del estudio anteriormente citado. No se conoció con precisión el momento en el cual los pacientes se infectaron con el VIH y/o VHC. Esto pudo influir en la evolución de ambas enfermedades.

En otro estudio longitudinal de individuos infectados con el VIH se evaluó la influencia de la infección por el VHC en la evolución clínica e inmunológica de pacientes coinfectados (42). Uno de los criterios de inclusión fue el conocer el tiempo en el que los pacientes se infectaron con el VIH. De 812 pacientes que cumplían con el anterior criterio, 89 de ellos presentaban coinfección por el VHC. Luego de un seguimiento por 11 años, concluyeron que el

avance inmunológico no fue estadísticamente diferente entre los coinfectados y los VIH positivos (la progresión inmunológica se definió como una disminución en el conteo de linfocitos CD4+ por debajo de 200 ml en pacientes quienes tuvieron inicialmente conteos por encima de 200 linfocitos CD4+). El avance clínico fue significativamente más rápido en los pacientes coinfectados que en los VIH positivos, luego del análisis univariante ( $p= 0.02$ ) y multivariante (frecuencia de riesgo= 1.63,  $p= 0.03$ ) de la sobrevida. Esto significó que la infección por el VHC no fue un riesgo para el desarrollo de SIDA o de enfermedades definitorias de SIDA en pacientes coinfectados como si lo fue para VIH positivos/anti-VHC en su evolución clínica. Según lo anterior, los autores sugieren el manejo de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados. Sin embargo, existen algunas limitaciones que alteran los hallazgos y conclusiones propuestos. Primero, los pacientes incluidos fueron anti-VHC positivos y no se determinó la presencia de infección activa por el VHC, es decir, sólo se reportó su estado serológico. Segundo, no se conoció el tiempo desde que el paciente coinfectado adquirió la infección por el VHC. Los estudios citados anteriormente (40-42) reflejan la dificultad existente en esclarecer, de una manera precisa, la influencia que tiene la infección del VHC en el curso de la infección por el VIH y viceversa.

Otro aspecto importante en la coinfección es la posibilidad de resultados falsos negativos en los pacientes tamizados para el VHC. A pesar de que las pruebas de diagnóstico serológico para la infección por el VHC han mejorado su sensibilidad y especificidad, se han informado diagnósticos serológicos falsos negativos en pacientes VIH positivos con recuentos bajos de linfocitos CD4+. Además, también se ha informado de la reactividad a pruebas diagnósticas serológicas para el VHC después del inicio de la terapia antiretroviral altamente efectiva, asociado a la recuperación en el conteo de linfocitos CD4+. Lo anterior sugiere que en pacientes VIH positivos con un bajo recuento de linfocitos CD4+, debe considerarse la prueba de reacción en cadena de la polimerasa ARN-VHC (PCR ARN-VHC) como de tamización (4, 29).

### Conclusiones

Debido a sus características, el VHC se ha convertido en una epidemia silenciosa, llegando a ser más prevalente que la infección por el VHB en ciertos lugares del mundo. La enfermedad hepática crónica secundaria a la infección por el VHC es la primera causa de trasplante hepático en los EE.UU. y Europa occidental. En Colombia, no se conoce la verdadera situación epidemiológica a pesar de contar con estudios que informan prevalencias altas en poblaciones de riesgo.

Las características microbiológicas del VHC, como su alta replicación y variabilidad genética, explican en parte la capacidad de persistir en el hospedero infectado, convirtiéndose la gran mayoría de ellos en portadores asintomáticos

por un gran período de tiempo. Además, la identificación del genotipo infectante es fundamental tanto para la epidemiología local, como para establecer el pronóstico y el tratamiento.

Se ha establecido plenamente que el principal factor de riesgo para adquirir la infección por el VHC, es el intercambio de agujas y jeringas utilizadas entre usuarios de drogas IV. Sin embargo, debido al desconocimiento de los principales factores de riesgo locales para adquirir la infección por el VHC, no podemos asumir que éstos tengan igual importancia en diferentes áreas geográficas. En Colombia, a partir de 1994 se comenzó a implementar la prueba de tamización para el VHC en los bancos de sangre y donantes de órganos, lo que ha disminuido a un mínimo el riesgo de adquirir la infección a nivel hospitalario.

La evidencia de transmisión sexual del VHC es indirecta, es decir, los datos epidemiológicos cada vez lo sugieren con mayor fuerza, a pesar de que la información virológica no permite sustentar plenamente esta posibilidad.

La prevalencia del VHC en pacientes positivos para el VIH/SIDA es alta, pero la influencia que ejerce un virus sobre el otro y viceversa durante la infección y en el curso de cada una de las enfermedades continúa siendo tema de estudio, a pesar de que los estudios sugieren un efecto negativo de ambos virus en la coinfección.

### Summary

**Objective:** to review the epidemiology of the Hepatitis C Virus (HCV) in Colombia and to revisit some clinical epidemiological issues of the infection.

**Data sources:** we used data bases such as Medline and Lilacs, web searchers as Google, APIC and Scirus, the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) web site and the Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). The search was limited to the keywords "Hepatitis C + Colombia" and "Update + Hepatitis C" in Spanish and English. We reviewed cited references of the retrieved papers associated with hepatitis C and manually looked for all the paper linked to the subject in the main Colombian medical journals, abstracts and national congresses published in the last ten years,

**Selection of the articles:** we selected all the original publications linked to HCV epidemiology in Colombia and the most representative review articles as well as some original papers from the main international medical journals fulfilling the objective of this study. 65 articles were analyzed and 42 were selected for this work.

**Data extraction:** the original papers and review articles were classified according to their methodology. Each one of the original papers was analyzed for its design, results, conclusion and its bias and the review articles were compared for their congruencies and divergences.

**Data synthesis:** once gathered and analyzed all the data we concluded that no prevalence value for HCV infection in the Colombian general population could be ascertained.

We found only studies which inform seroprevalences in small risk groups and blood donors. This information does not represent the real epidemiological situation.

**Conclusions:** the Colombian data suggest that the HCV infection may be a serious problem. It is necessary to undertake a population study to determine the prevalence and some risk factors in the general population because the data reported in other geographic areas of the world can not definitely be extrapolated to our conditions.

**Key words:** hepatitis C virus, screening, prevalence, risk factors, genotype, coinfection.

## Referencias

1. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:223-235.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Hepatitis C - Frequently asked questions. 2001:1-5. [www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/faq.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/faq.htm) 10/Abril/2001.
3. Ramadori G, Meier V. Hepatitis C virus infection: 10 years after the discovery of the virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**:465-471.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; **345**:41-52.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;**47** (RR-19): 1-40.
6. De la Hoz F. Epidemiología de la Hepatitis C en América y Colombia. *Biomédica* 2000;**20**:65-72.
7. Echavarría E. Estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes de sangre y grupos de alto riesgo. *Acta Med Colomb* 1992;**17**:11-15.
8. Botero RC, Sirutis D, Sierra F, Alvarado J, Camacho B, Jaramillo C, et al. Seroprevalencia de la infección con el virus de la hepatitis C en grupos de alto riesgo en Colombia. *Acta Med Colomb* 1992;**17**(supl):301. Abstract.
9. Jaramillo AC, Rodgers B, Figueroa A, Velásquez LS. Subtipos del VHC en personal de salud del Seguro Social, Colombia, 1996. *Revista Escuela Colombiana de Medicina ECM* 1996;**2**:77-86.
10. Jaramillo AC, Rodgers B, Charry NJ, García MC, Garnica SV, Velásquez LS. Subtipos del virus de la hepatitis C en San Andrés Isla (informe preliminar). *Revista Escuela Colombiana de Medicina ECM* 1996;**2**:87-105.
11. Buelvas AC, Mena M, López A. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes voluntarios de sangre. *Colombia Med* 1992;**23**:21-23.
12. Cortés A, García M. Prevalencia de marcadores para infecciones transmisibles por transfusión en donantes voluntarios. *Colombia Med* 1996;**27**:3-10.
13. Egea E, Garvito G, Páez O, Blanco A, Blank A, Angel L, et al. Prevalencia de marcadores de infección por VHB, VHA, VHC y coinfección por retrovirus en indígenas Wayúu. *Biomédica* 1995; Noviembre (supl. 1): 111-112. Abstract.
14. Beltrán M, Raad J, Ayala M, Ching R. Tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, Colombia, 1995. *Biomédica* 1997; **17**:137-142.
15. Zapata R, Ospina S, Ospina MC, Gutiérrez MC, Arias S, Valencia G, et al. Prevalencia de infección por los virus de la hepatitis B, hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes con síndromes hemorrágicos hereditarios en Antioquia, 1996. *Infectio* 2000;**4**:26. Abstract.
16. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;**132**:297-299.
17. Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. *Clin Liver Dis* 2001 ;**5**:1-16. [das/journal/view/15137692/L/12041013?ja=245457&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=01/Diciembre/2001](http://das/journal/view/15137692/L/12041013?ja=245457&PAGE=1.html&ANCHOR=top&source=01/Diciembre/2001).
18. Talal A, Jacobson I. Current review on hepatitis C virus in HIV/HCV coinfection. 2001:1-6. [www.natap.org/hepc.htm](http://www.natap.org/hepc.htm) 8/Septiembre/2001.
19. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechet JT, et al. Second international conference of HCV and related viruses. *Hepatology* 1994;**19**:1321-1324.
20. Ebeling F. Epidemiology of the hepatitis C virus. *Vox Sanguinis* 1998;**74** (suppl.2): 143-146.
21. Botero RC, Rojas E, Idrovo V, Ponce de León E, Sierra F, De Medina M. Genotipos del virus de la hepatitis C (VHC) en Bogotá. *Rev Col Gastroenterología* 1997;**12**:15-20.
22. Santamaría C, De Lima E, Holguín J. Hallazgos histológicos en infección crónica por el virus de la hepatitis C y su correlación con el genotipo viral, en Cali. *Colombia Med* 1998;**29**:20-23.
23. Viral hepatitis C. En: Chin J, ed. Control of Communicable Diseases Manual 17<sup>th</sup>. APHA, Washington, DC. 2000:251-253.
24. Alter JM. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;**26**(Suppl.):62s-65s.
25. Rooney G, Gilson RJ. Sexual transmission of hepatitis C virus infection. *Sex Transm Inf* 1998;**74**:399-404.
26. Garassini MA. Grupo internacional AIGE para el estudio de las hepatitis virales. Hepatitis C: presencia de factores de riesgo en Colombia, Cuba, República Dominicana y Venezuela. *Rev Colomb Gastroent* 1998;**13**:19-24.
27. Bonkovsky H, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;**44**:159-179.
28. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *The Lancet* 1998;**351**:351-355.
29. Bartnof HS. Hepatitis virus infections, including HIV co-infection, Part III. 8<sup>th</sup> Annual Retrovirus Conference, Lake Breakers, Chicago, Feb 4-8 2001:1-5 [www.natap.org/hepc.htm](http://www.natap.org/hepc.htm) 8/Septiembre/2001.
30. Schreiber GB, Bush MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;**334**:1685-1690.
31. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shin JW, Galai N, Carella A, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore. An analysis of 309 sex partnerships. *J Inf Dis* 1995;**171**:768-775.
32. New Jersey Health Department & Senior Service. What you should know about Hepatitis C. [www.state.nj.us/health/cd/f\\_hepac.htm](http://www.state.nj.us/health/cd/f_hepac.htm) 10/Abril/2001.
33. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, Rasko JE, Forsberg AD, Rumi MG et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 1992;**80**:540-543.
34. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infection among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *J Inf Dis* 1994;**169**:990-995.
35. Lissen E, Alter HJ, Abad MA, Torres Y, Pérez-Romero M, Leal M, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;**12**:827-831.
36. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, and Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatology* 1997;**27**:18-24.
37. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Cozzi A, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Inf Dis* 1995;**172**:1503-1508.
38. HIV and hepatitis C co-infection. New Jersey Aidsline 2001;13:1-3. [www.state.nj.us/health/njaidline/index.html](http://www.state.nj.us/health/njaidline/index.html)10/Abril/2001.
39. Sulkowski MS. Hepatitis C virus and HIV co-infection: a sleeping giant awakes. The Hopkins HIV report. Johns Hopkins AIDS service 1999;**6**:295-305.
40. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Doto B, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;**14**:949-953.
41. Romeo R, Rumi MG, Donato MF, Cargnel NA, Vigano P, Mondelli M, et al. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepatitis* 2000;**7**:297-301.
42. Piroth L, Grappin M, Cruzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepatitis* 2000;**7**:302-308.