



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**TRANSMISSIÓ VERTICAL DEL VIRUS DE L'HEPATITIS C.
FACTORS DE RISC, HISTÒRIA NATURAL DELS NENS
INFECTATS I EVOLUCIÓ A LLARG TERMINI**

Tesi doctoral

Maria Viñolas Tolosa

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona

**TRANSMISSIÓ VERTICAL DEL VIRUS DE L'HEPATITIS C.
FACTORS DE RISC, HISTÒRIA NATURAL DELS NENS
INFECTATS I EVOLUCIÓ A LLARG TERMINI**

Tesi Doctoral presentada per la llicenciada

Maria Viñolas Tolosa

Per optar al grau de Doctora en Medicina

Director:

Professor Antoni Mur Sierra

Programa de doctorat:

Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública.

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i
Salut Pública

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut
Pública

Facultat de Medicina

Antoni Mur Siera, Professor Titular de Pediatria de la Universitat Autònoma de
Barcelona

Certifica:

Que **Maria Viñolas Tolosa**, llicenciada en Medicina i Cirurgia, ha realitzat sota la meva direcció la Tesis Doctoral sobre el tema: **Transmissió vertical del virus de l'hepatitis C. Factors de risc, història natural dels nens infectats i evolució a llarg termini**, que reuneix els requisits per ser defensada davant del tribunal oportu per a la obtenció del títol de Doctora en Medicina i Cirurgia.

A Barcelona, 30 d'octubre de 2015.

Antoni Mur Sierra

FINANÇAMENT

Aquest estudi s' ha pogut realitzar gràcies al finançament aportat pel Fondo de Investigación Sanitaria (Expedient FIS N° 94-1220. IP: A. Mur. IC: M. Viñolas).

DEDICATÒRIA

A la Marissol, per tot, com sempre. Sense tu res seria possible.

Als nostres fills i filles: Jordi, Rita, Míriam i Ricard, el millor projecte que desenvolupem.

A la meva mare i el meu pare, que em van ensenyar a esforçar-me i m'han estimat tal com sóc.

A tots els nens i nenes, pares i mares, avis i àvies, oncles i cuidadors que estan en contacte amb el virus de l' hepatitis C i han participat a l'estudi.

AGRAÏMENTS

Al professor Antonio Mur, per haver confiat en les meves capacitats i haver tingut la paciència d'esperar fins ara. I per haver-me donat suport, consell i guia per fer aquest treball. Per l'amistat i moments meravellosos compartits

A les meves residents petites: Eli Esteban, Susana Herrero i Núria López. Per haver compartit amb mi la seva vida i la seva formació en uns anys bellíssims. I per haver fet el dispensari múltiples vegades.

A tot el servei de pediatria de l'Hospital del Mar: pediatres, administratives, infermeres i auxiliars, per tot el suport en la recollida de dades i en el seguiment dels malalts.

Al Dr. Hosni, per haver iniciat l'estudi amb les PCR del VHC i la seroteca. I a la Dra. Margarita Salvadó que va continuar-ho.

Al Marco Pavesi, per iniciar el treball estadístic de l'estudi. I al Dr. Marrugat, per ensenyar-me estadística.

Al servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital del Mar, pel seu ajut en la recollida de dades i pel treball conjunt.

Al Dr. Pere Domènech per haver-me donat temps i ànims per acabar aquesta tesi, però sobretot, per la seva amistat.

A la Dra. Núria Roger, per haver assumit part de la meva feina mentre jo escrivia aquest treball.

A l' Emma Puigoriol pel seu ajut en el treball estadístic final.

A la Montse Torres, per ajudar-me en la confecció del treball i aconseguir-me espai.

Als meus proveïdors de la bibliografia: Lúdia Solerdelcoll i Julio Basulto, per fer-ho senzill.

Als meus companys pediatres del Consorci Hospitalari de Vic: Anna López de Aguilera, Eudald Sellarès, Txell Torrabias, Alba Costa, Nati Esteva i Tània Nunes. Treballar amb vosaltres és un gran goig.

A la meva mare, Josefa Tolosa, que hagués estat feliç de veure aquest llibre. Recordar-la em fa feliç a mi. Al meu pare Joan Viñolas, sempre ajudant-me. Als meus sogres Joan Galobardes i Antònia Pujals; als meus tiets Pilar Tolosa i Quico Clarà, per suplir-me quan ha fet falta.

Al Jordi Viñolas Galobardes, que ha repassat la bibliografia. A la Rita Viñolas Galobardes i la Míriam Viñolas Galobardes, que han dissenyat la portada i al Ricard Viñolas Galobardes, que va triar els colors i dibuixos. M'encanta compartir la vida amb vosaltres.

I a la Marissol Galobardes, la millor interlocutora d'aquesta tesi (i de la meva vida), que n'ha fet els gràfics i que ha adequat l'entorn perquè hagi estat possible malgrat tots els entrebancs, amb paciència i amor del bo.

A tots els investigadors de la bibliografia. Sense l'estímul de llegir-los, no hauria arribat a fer mai aquesta tesi.

Gràcies

SUMARI

SUMARI:

1	INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ.....	21
2	REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA	25
2.1	EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	25
2.1.1	Estructura genòmica del VHC	25
2.1.2	Cicle vital del VHC	27
2.1.3	Variabilitat genètica del VHC.....	28
2.2	DETERMINACIONS DE LABORATORI	32
2.2.1	Proves de laboratori	32
2.2.2	Diagnòstic de laboratori de la infecció per VHC	34
2.2.3	Utilització de les proves de laboratori en el seguiment	37
2.3	EPIDEMIOLOGIA:.....	38
2.3.1	Prevalença.....	39
2.3.2	Prevalença segons sexe	44
2.3.2.1	Prevalença en infectats per VIH.....	45
2.3.2.2	Prevalença en gestants.....	45
2.3.2.3	Prevalença en l'edat infantil	47
2.3.2.4	Prevalença en immigrants.....	48
2.3.3	Mortalitat i qualitat de vida.....	49
2.3.4	Càrrega econòmica i social	49
2.4	VIES DE TRANSMISSÓ	50
2.4.1	Grups de població de risc	56
2.5	EVOLUCIÓ NATURAL DE LA INFECCIÓ PER VHC EN ADULTS	56
2.5.1	Factors que influeixen en la guarició espontània	58
2.5.2	Evolució natural de la coinfecció VIH i VHC	59
2.5.3	Hepatitis C i gestació	60
2.6	INFECCIÓ PER VHC EN L'EDAT PEDIÀTRICA.....	61
2.6.1	Seguiment dels nens infectats per VHC	63
2.7	TRACTAMENT	65
2.7.1	Indicacions i contraindicacions del tractament.....	67
2.7.2	Resultats de les noves teràpies.....	68
2.7.3	Tractament del VHC en dones embarassades	70
2.7.4	Tractament del VHC en pediatria	71
2.8	TRANSMISSIÓ VERTICAL	73

2.8.1	Taxa de transmissió vertical	73
2.8.2	Factors de risc	77
2.8.2.1	Càrrega viral	78
2.8.2.2	Coinfecció VIH.....	81
2.8.2.3	Us de drogues via parenteral (UDVP).....	82
2.8.2.4	Malaltia hepàtica materna.....	83
2.8.2.5	Tipus de part	83
2.8.2.6	Ruptura de membranes	86
2.8.2.7	Exposició a sang materna	86
2.8.2.8	Amniocentesi.....	87
2.8.2.9	Lactància materna:	87
2.8.2.10	Sexe del nadó.....	88
2.8.2.11	Altres factors	89
2.8.3	Moment de la infecció:.....	89
2.8.4	Història natural de la infecció VHC per TV	91
2.8.5	Tractament dels nens infectats	93
2.8.6	Cribratge de les gestants.....	93
2.8.7	Seguiment del nen fill de mare infectada per VHC.....	94
3	HIPÒTESI I OBJECTIUS	97
3.1	HIPÒTESI.....	97
3.2	OBJECTIUS PRINCIPALS	97
3.3	OBJECTIUS SECUNDARIS	98
4	PACIENTS I MÈTODES	101
4.1	GENERALITATS	101
4.2	RECLUTAMENT I SEGUIMENT DELS PACIENTS	101
4.3	TÈCNiques DE LABORATORI.....	103
4.3.1	Determinació d'Ac VHC	103
4.3.2	Determinació de l' ARN-VHC i quantificació.....	103
4.4	DEFINICIONS	105
4.5	ANÀLISI ESTADÍSTIC.....	105
4.6	ASPECTES ÈTICS	106
5	RESULTATS	109
5.1	CARACTERÍSTIQUES DE LES MARES I NOUNATS	110
5.2	TAXA DE TV DEL VHC	118
5.3	TAXA DE TV DEL VIH.....	119

5.4	NEGATIVITZACIÓ DELS AC VHC I AC VIH	119
5.5	FACTORS DE RISC DE LA TRANSMISSIÓ	119
5.5.1	Presència d' ARN-VHC al part	121
5.5.2	Càrrega viral materna del VHC al part	123
5.5.3	Coinfecció materna VIH i VHC	129
5.5.4	Serotipus VHC	132
5.5.5	Antecedents d'hepatitis crònica.....	132
5.5.6	Elevació d'ALT materna al part	135
5.5.7	Característiques obstètriques i perinatals.....	135
5.5.8	Mecanisme de contagi matern	137
5.5.9	Sociopatia	137
5.5.10	Edat materna	141
5.5.11	Estudi multivariant.....	141
5.6	VALIDESA DE LES PROVES	142
5.7	EVOLUCIÓ CLÍNICA I ANALÍTICA DELS NENS INFECTATS.....	143
5.7.1	GRUP 1	143
5.7.1.1	Descripció dels casos.....	146
5.7.2	GRUP 2	151
5.7.2.1	Descripció del casos:.....	153
5.7.3	GRUP 3	157
5.7.3.1	Descripció dels casos:.....	157
5.8	EVOLUCIÓ SOCIAL DELS NENS INFECTATS.....	159
5.9	FACTORS RELACIONATS AMB LA GUARICIÓ ESPONTÀNIA.....	160
5.9.1	Factors materns i perinatals	160
5.9.2	Factors evolutius dels nens infectats.....	163
6	DISCUSSIÓ	169
6.1	Característiques de la població d'estudi	169
6.2	Taxa de TV del VHC	171
6.3	Taxa de TV del VIH.....	175
6.4	Factors de risc de la TV del VHC	175
6.4.1	Virèmia materna.....	175
6.4.2	Càrrega viral materna	176
6.4.3	Hepatitis crònica materna.....	178
6.4.4	Sociopatia i pare ADVP.....	179
6.4.5	Edat materna	181

6.4.6	Coinfecció VIH, ADVP i SAD del nadó.....	181
6.4.7	Tipus de part, lactància materna i sexe del nadó.....	183
6.5	Moment de la transmissió.....	184
6.6	Evolució a llarg termini dels nens infectats	185
6.7	Limitacions de l'estudi.....	188
7	CONCLUSIONS	191
7.1	Confirmació i negació de les hipòtesi.....	191
7.2	Conclusió general.....	191
7.3	Conclusions específiques	192
7.3.1	Taxa de transmissió vertical del VHC al nostre entorn.....	192
7.3.2	Taxa de TV del VIH en mares coinfectades per VHC	192
7.3.3	Factors de risc de la transmissió vertical del VHC	193
7.3.3.1	Són factors de risc de la TV del VHC.....	193
7.3.3.2	No són factors de risc per la TV del VHC:	194
7.3.4	Història natural de la infecció per VHC	195
7.3.5	Sensibilitat de les tècniques de PCR i ELISA	196
8	BIBLIOGRAFIA.....	199
9	INDEX DE FIGURES.....	243
10	INDEX DE TAULES	245
11	ACRÒNIMS I ABREVIATURES	247
12	ANNEXES.....	249
12.1	ANNEX 1. Fulls de recollida de dades	249
12.2	ANNEX 2. Cronograma de visites i proves	251

1. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ

1 INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ

L'any 1989, Choo i els seus col·laboradors ^(Choo et al, 1989) van identificar un nou virus, present en la majoria dels pacients afectats de la fins llavors anomenada hepatitis no-A no-B, que van anomenar Virus de l' Hepatitis C (VHC).

Vint-i-sis anys més tard d'aquest descobriment -i malgrat els avanços en el coneixement de la biologia, el diagnòstic i el tractament-, la infecció pel VHC encara representa un problema de salut pública important, afectant el 3% de la població mundial. Es creu que 185 milions de persones estan infectades pel VHC ^(WHO 2014), (les estimacions són entre 130 i 210 milions segons els autors), 130 milions de les quals són portadores cròniques del virus. Donat que la infecció per VHC és sovint asimptomàtica, moltes persones infectades ignoren el seu estat. Així, és possible que a Europa entre el 50 i el 90% de les persones infectades no hagin estat encara diagnosticades. Malgrat els últims 10 anys ha disminuït dràsticament la incidència de la infecció aguda per VHC, es preveu que la càrrega global de la malaltia seguirà augmentat fins l'any 2020

La història natural de la infecció per VHC és variable ja que hi ha factors virològics, metabòlics i immunològics que poden modificar-la. En general el 20% dels portadors crònics desenvolupen cirrosi i el 4% hepatocarcinoma, constituint la principal indicació de transplantament hepàtic a l'actualitat. El temps de durada de la infecció sembla ser un factor clau per l'evolució de la malaltia i aparició de complicacions. En general s'estima que el 27% de les cirrosi i el 25% de les hepatitis cròniques de la població mundial es donen en infectats per VHC ^(Perz 2006).

El canvi més important, i que ha capgirat l'escenari dels infectats per VHC, ha estat l'aparició de nous tractaments a partir del 2011, els agents virals d'acció directa, que arriben a taxes de guarició del 95-100%. Malauradament el seu preu és massa alt per poder establir un tractament universal.

En aquest context, la infecció per transmissió vertical (TV) del VHC en nens és un tema d'interès en salut pública. D'una banda el cribratge dels donants de sang iniciat a principis de la dècada dels anys 90 deixa la transmissió vertical com la principal via de contagi en nens en l'actualitat. La indicació de cribratge universal a totes les gestants pot reduir el nombre d'infectats que desconeixen el

seu estat. El coneixement de la taxa de transmissió, dels factors de risc i de la història natural de la infecció pot ser motiu per recomanar noves pautes de seguiment i de tractament en nens. I finalment, la infecció per transmissió vertical parteix del moment zero en la vida de l'infectat i és la de més llarga durada i per tant la que més complicacions pot assolir durant la seva evolució. El coneixement de la història natural a llarg termini de la infecció en nens infectats per transmissió vertical, els adults infectats del futur, és vital per indicar pautes de tractament innovadores i agosarades en aquest grup d'edat.

Aquest estudi va gestar-se el 1993 i va iniciar-se el 1994 amb els objectius de conèixer la taxa de transmissió vertical del VHC i els seus factors de risc així com la història natural de la infecció en els nens infectats. El pas del temps no ha fet perdre vigència als dos primers plantejaments doncs, com ja veurem a la revisió bibliogràfica, encara ara es discuteix sobre aquests temes en els estudis publicats en revistes de prestigi. Tanmateix, el coneixement de la història natural a llarg termini, amb un seguiment dels nens infectats per transmissió vertical entre 17 i 21 anys, és una novetat que ens encoratja en aquesta presentació.

2. REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

2 REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

2.1 EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

2.1.1 Estructura genòmica del VHC

El VHC fou reconegut com a causa de l'hepatitis no-A, no-B i clonat per Choo i col·laboradors al 1989 ^(Choo,1989). No s'ha pogut fer créixer en cultius cel·lulars i l'únic animal d'experimentació útil és el ximpanzé.

El VHC és un virus d'ARN de simple cadena d'uns 9500 nucleòtids que durant el seu cicle cel·lular no passa per fase d'ADN. Està envoltat per una càpside icosaèdrica (core) i un embolcall que conté dues glicoproteïnes, E1 i E2. Les partícules virals tenen 50nm de diàmetre i el core 30nm (Figura 1).

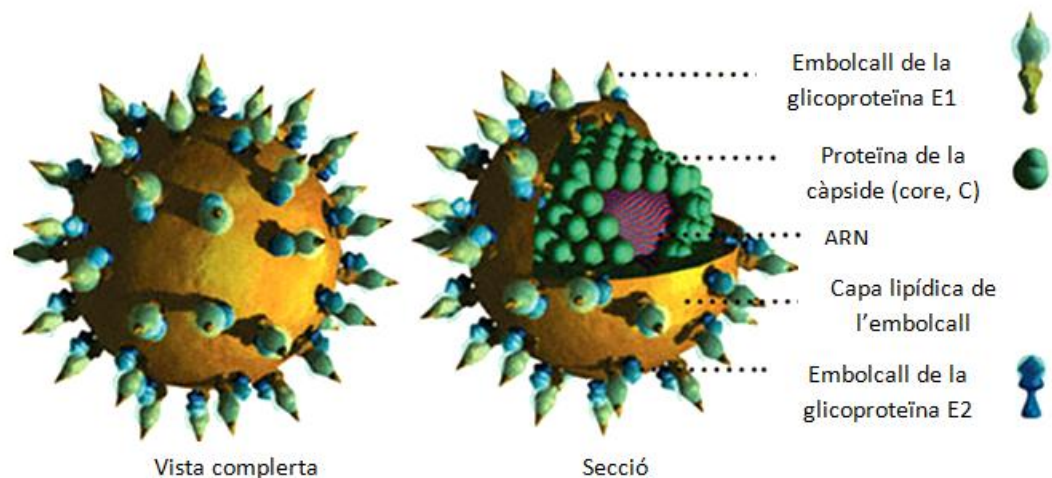


Figura 1. Estructura del VHC (Font: Louis E. Henderson, Frederick Cancer Research Center).

Es considera l'únic representant del gènere *Hepacivirus*, que pertany a la família dels *Flaviviridae* ^(Penin, 2004) (que inclou el virus de la febre groga, el Virus de l'Est del Nil, el virus del dengue i altres).

El seu genoma (Figura 2) conté una única cadena senzilla d'ARN que codifica una poliproteïna precursora d'uns 3000 aminoàcids, flanquejada per dues regions no codificants als dos extrems: 5' i 3'.

Les tres proteïnes estructurals (core, E1 i E2), que formen les partícules virals, estan localitzades a la regió 5' i estan separees de les proteïnes no estructurals (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) per un petit pèptid de membrana, el p7.

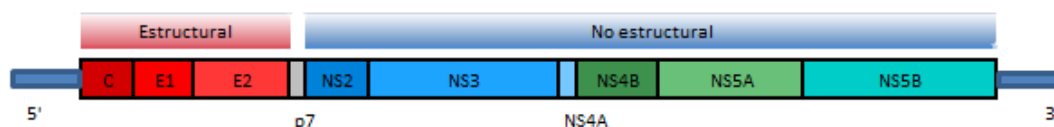


Figura 2. Genoma del VHC

La regió no codificant de l'extrem 5' és molt estable, amb 90% d'estabilitat en els diferents cultius. Té una gran importància en l'inici de la traducció de les proteïnes virals essent reconeguda pels ribosomes de l'hoste ^(Ali 2000, Preciado 2014). Per la seva estabilitat, és utilitzada per molts tests diagnòstics com a diana per a l'amplificació.

La regió de l'extrem 3' consta d'una seqüència poc conservada amb un paper important en l'inici de la replicació viral i l'encapsidació de l'ARN ^(Kato,2001). La pirimidina i l'autoantigen LA s'uneixen específicament a les dues regions.

Les proteïnes codificades del VHC tenen diferents funcions: El gen C codifica una proteïna de la nucleocàpsida que juga un paper important en la patogènesi ^(Khaliq 2011). Els gens E1 i E2 codifiquen l'embolcall del virió format per proteïnes altament glicosilades que participen a l'entrada a la cèl·lula ^(Drummer 2003). L'E2 conté tres regions hipervariables que estan sotmeses a selecció continua pel sistema immune de l'hoste ^(Troesch 2006). p7 és un polipèptid amb un paper important per l'acoblament de les partícules virals i l'alliberament de virions infecciosos. Els gens NS2 i NS3 són components de la proteasa NS2-3 que té una acció sobre l'interferó de l'hoste ^(Li 2005; Meylan 2005). NS2 és una proteïna transmembrana necessària per a la replicació viral. NS3 és component també de la proteasa-serina, NTPasa i helicasa. La proteïna codificada pel NS4A actua com a cofactor de la proteasa-serina de NS3. NS5A és una fosfoproteïna necessària per a la replicació viral i NS5B és una ARN-polimerasa que no té mecanismes de correcció d'errors, la qual cosa provoca una replicació del virus amb múltiples errors i quasiespècies ^(Moradpour 2007).

2.1.2 Cicle vital del VHC

El VHC es replica preferentment al citoplasma dels hepatòcits però també és capaç d'infectar altres cèl·lules com ara les cèl·lules dendrítiques i les cèl·lules B (Bain 2001; Sung 2003).

Al sèrum, el VHC pot trobar-se lliure, unit a immunoglobulines o associat a lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) i de baixa densitat (LDL). Les glicoproteïnes de l'embolcall viral són capaces d'unir-se a múltiples proteïnes de membrana que podrien servir com receptors, entre elles el receptor de LDL, el receptor *scavenger* de classe B tipus I (SR-BI), la molècula d'adhesió intercel·lular 3 no integrina específica de cèl·lules dendrítiques (Dc-SING, CD209) i la tetraspanina (CD81) (Scarselli 2002; Lozach 2004).

L'entrada del virus a la cèl·lula hoste ocorre per la unió a un receptor cel·lular i endocitosi i no per fusió directa a la membrana (mecanisme pH dependent) (Brass 2006). Les vesícules maduren a endosomes dins dels quals es produirà la fusió de l'embolcall viral amb la membrana de l'endosoma i l'alliberament del genoma viral al citoplasma, on es traduirà i replicarà, tancant així el seu cicle vital sense passar mai per fase d'ADN tal i com mostra la figura 3.

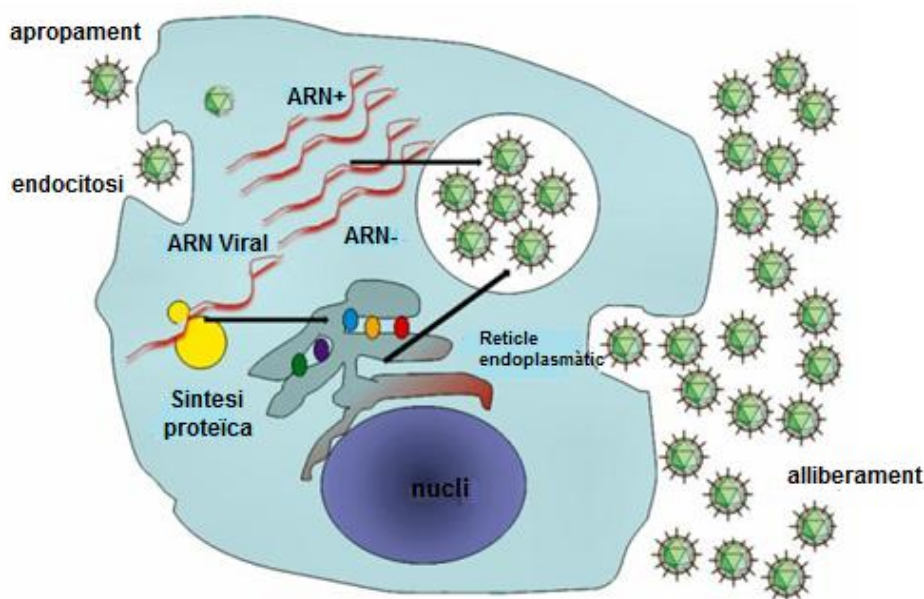


Figura 3. Esquema de la replicació viral (Font: Preciado 2014)

2.1.3 Variabilitat genètica del VHC

El VHC és un virus d'ARN i com a tal evoluciona ràpidament degut a les altes taxes de mutació (entre $1,1$ i $1,5 \times 10^{-3}$ mutacions per nucleòtid/any) (Esteban 2008) i replicació (10^{11} noves partícules de VHC/dia) que presenta i a la manca de mecanismes de correcció d'error de la seva ARN-polimerasa (Quer 2005).

Aquesta variabilitat es concentra en certes regions del genoma viral, com la regió hipervariable del gen E2, codificant de la proteïna de l'embolcall del virus. En canvi, el gen de la proteïna del core és el més conservat, així com les regions 5' i 3', tal i com es mostra a la figura 4.

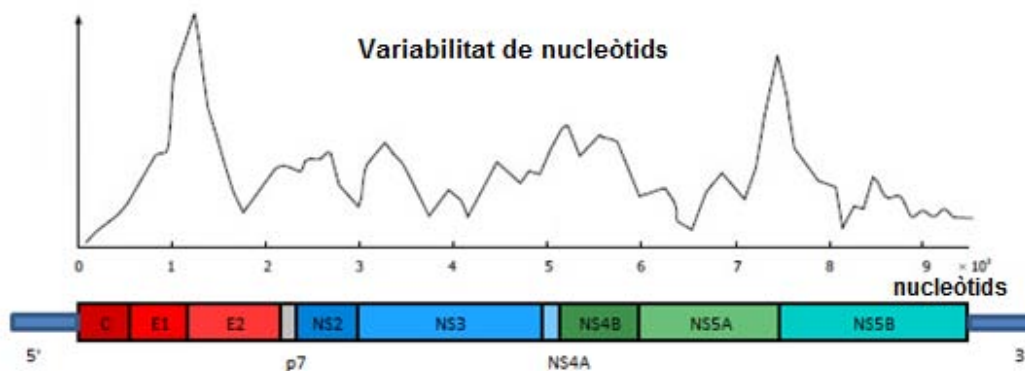


Figura 4. Genoma del VHC i nivell de variabilitat dels nucleòtids (Font: Preciado 2014).

Com a conseqüència, en un pacient infectat, la població viral circula com una **quasiespècie**, una barreja complexa de mutants que es diferencien per petits canvis o mutacions puntuals (amb homologia dels nucleòtids superior al 98%). Cada mutant pot tenir major o menor capacitat de replicació i tots ells competeixen per produir nous genomes, estant sotmesos a una selecció natural. Els mutants apareixen i desapareixen i cooperen entre ells. Això els dona un gran avantatge selectiu per adaptar-se a condicions ambientals canviants. També s'ha descrit en el VHC variants producte de recombinació (intercanvi de fragments de genoma viral entre dues soques diferents).

Degut a aquestes mutacions del genoma es produeixen partícules virals diferents genèticament que constitueixen un mecanisme ràpid i eficient del virus per escapar a la resposta immune. Això explica l'alta proporció d'infeccions

cròniques pel VHC i és el principal obstacle pel desenvolupament d'una vacuna (Jonas 2000). També explica la resposta deficient al tractament amb interferó.

L'anàlisi de seqüències de nucleòtids del VHC procedents d'arreu del món i l'anàlisi filogenètic ha revelat l'existència de set **genotipus** (G1 a G7) (Bukh 1995, Simmonds 1993), cada un amb subtipus (subtipus 1a, 2c, 3a...) amb una divergència genètica entre genotipus entre el 30 i 40% i entre subtipus del 15 al 30% (Smith 2014) (figura 5).

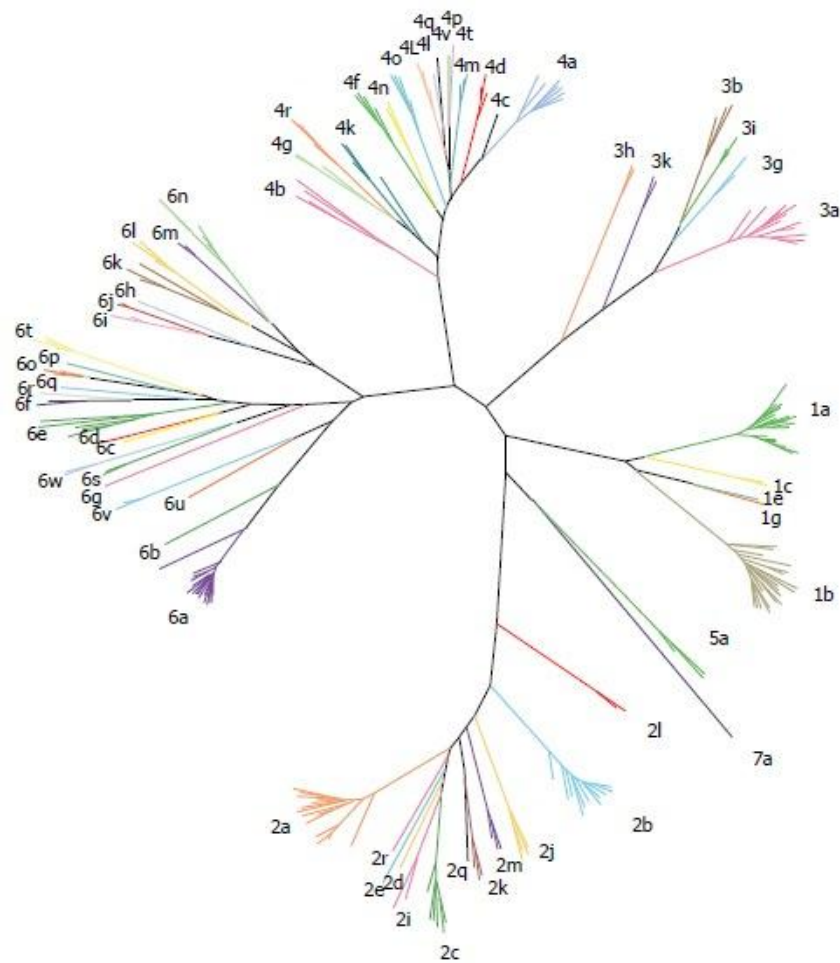


Figura 5. Genotipus i subtipus del VHC (Font: Preciado 2014)

En una metanàlisi realitzada a 2014 (Goweri 2014) de publicacions sobre distribució de genotipus per països s'observa que només disposem de dades de 74 països (67% del total de les infeccions per VHC al món).

Quant a freqüència, el genotipus 1 és el més habitual a nivell mundial (42% dels casos d'infecció), seguit del genotipus 3 (26%) i del genotipus 4 (17%). El subtipus 1b és el més comú (27% de les infeccions).

Respecte a la distribució els genotipus 1, 2 i 3 mostren una distribució mundial encara que els genotipus 1 i 2 són endèmics a Àfrica occidental i el 3 és endèmic al subcontinent indi. Els genotipus 4 i 5 es troben principalment a l'Àfrica i el 4 és endèmica Egipte i Àfrica central (75%), encara que quan s'exclou Egipte la distribució en aquesta regió és similar a Europa amb 54% d'infecció per genotipus 1. El genotipus 1 és el responsable de la majoria d'infeccions a Nord-Amèrica, Amèrica llatina i Europa (60-75%), sobretot el G1b. Tanmateix el subtipus G1a està àmpliament distribuït al nord d'Europa i Estats Units i s'ha associat a toxicòmans per via intravenosa. El genotipus 2 s'ha associat a pacients d'edat avançada infectats pel VHC als països mediterranis i d'Extrem Orient. El genotipus 3 està àmpliament distribuït en toxicòmans per via intravenosa europeus. El genotipus 5 s'ha trobat sobretot a Sud-àfrica i el 6 està associat a toxicòmans per via intravenosa de Hong Kong, Vietnam i Austràlia. La distribució geogràfica del genotipus 7 no ha estat avaluada encara. (McOmish 1994, Kao 1995, Agha 2004, Lavanchy 2011, Simmonds 2013)

A la figura 6 es mostren els diferents genotipus i la seva distribució geogràfica.

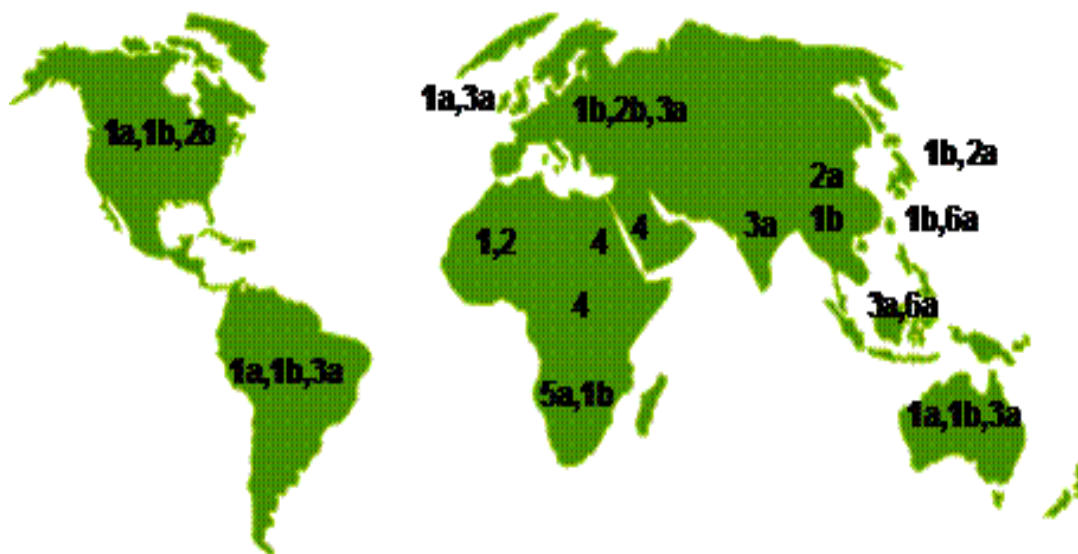


Figura 6. Diferents genotipus i la seva distribució geogràfica

A Espanya el genotipus 1 és el més freqüent (65%). El subtipus 1a està present en el 25,5% dels infectats i l'1b en el 44%. El genotipus 3 està present en el 20%, sobretot entre els UDVP. S'han notificat increments en el genotipus 4, fins a un 8% de prevalença en infectats, lligat amb els UDVP i l'augment de la immigració. El genotipus 4 afecta només al 3,1% dels portadors del VHC ^(Libro Blanco 2015, Plan estratégico 2015, Gower 2014).

El genotipus 2 és filogenèticament més antic, seguit pels genotipus 3, 5 i 6. L'1 i el 4 han aparegut més recentment. Les soques epidèmiques han tingut una ràpida difusió a l'últim segle, fet atribuïble a les vies de transmissió emergents (UDVP, nosocomial i transfusions de sang) i presenten menys heterogeneïtat genètica. Les soques endèmiques solen tenir un alt grau de variabilitat genètica i estan presents en zones geogràfiques reduïdes ^(Simmonds 2013).

Els diversos genotipus difereixen poc en la seva expressió clínica i no estan associats a troballes clíniques o severitat de la malaltia però sí amb la resposta al tractament amb interferó (IFN)-alfa-pegilat combinat amb ribavirina. Els genotipus 2 i 3 responen millor. En canvi hi ha més resistència al tractament en genotipus 1 i 4 (taxa de resposta a llarg termini 70-80% vs 40-50% respectivament i períodes de tractament de 6 mesos vs 1 any respectivament) ^(Liang 2000).

Implicació en la història natural del virus. La forma de transmissió del VHC i la quantitat de virus transmès podria ser un dels factors clau per l'evolució d'una infecció aguda a una persistent. Així quan en una transfusió o després d'un transplantament hepàtic es fa una transmissió massiva de partícules virals, la infecció es converteix en persistent en el 80-100% dels casos. En canvi, quan l'inòcul és petit, -com en l'exposició accidental a punxades amb agulla infectada, relacions sexuals o la transmissió vertical -, l'evolució a infecció persistent és menor. Això s'ha relacionat amb un fenomen de *coll d'ampolla* genètic (figura 7): es transmeten un número limitat de partícules virals i això es relaciona amb una reducció dràstica i a l'atzar de la diversitat genòmica, fent que el virus tingui dificultats per generar un número suficient de mutants que li permetin adaptar-se al nou medi i superar la resposta immune antiviral de l'hoste ^(Quer 2005).

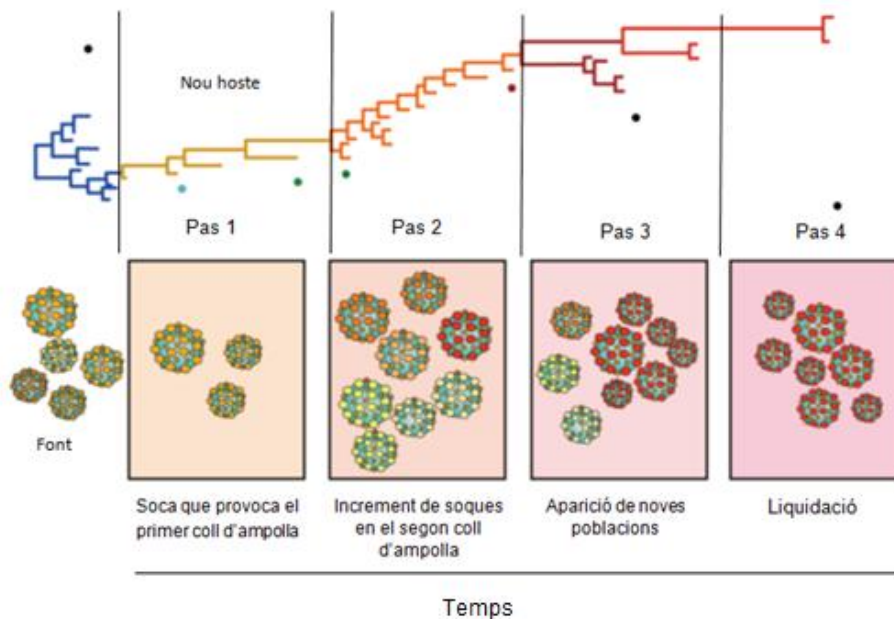


Figura 7. Evolució molecular del VHC (Font: Preciado 2014)

Així, s'ha detectat que el 40% de les parelles de portadors crònics del VHC tenen resposta immune CD4 de memòria específica contra NS3 en absència de clínica, serologia i partícules virals en sang. Això suggereix que s'ha produït en elles una infecció subclínica i el resultat ha estat l'eliminació completa del virus ^{(Bronowicki (2) 1997)}. Una troballa similar s'ha fet en fills de mares amb infecció per VHC ^(Della 2005).

2.2 DETERMINACIONS DE LABORATORI

2.2.1 Proves de laboratori

Segons la informació que ens aporten, les proves de laboratori pel diagnòstic de la infecció per VHC poden classificar-se en proves indirectes (mètodes serològics dirigits a estudiar la resposta immune específica contra el VHC per la detecció d'Anticossos (Ac) circulants) i directes (detecten la presència de diferents components dels virus i ens informen de l'existència de replicació vírica qualitativament o quantitativa i del seu genotipus).

Les proves indirectes detecten Ac anti VHC tipus IgG. Són tècniques immunoenzimàtiques. La tècnica d'elecció és l'enzimoimmunoanàlisi (ELISA) i actualment s'utilitza un ELISA de tercera generació que detecta Ac contra antigens recombinants del core, NS3, NS4 i NS5. Té una especificitat del 99% i sensibilitat del 97% i és ideal pel cribratge en poblacions de risc. Pot presentar falsos positius en el cas de gran presència en sèrum d'immunoglobines circulants com passa en algunes malalties autoimmunes o en poblacions de baixa prevalença d'infecció per VHC. Els falsos negatius es donen sobretot en malalts immunodeprimits (pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), trasplantats, en diàlisi o tractats amb immunosupressors). Tenen un període finestra entre 6 i 7 setmanes. Pot haver-hi encara disponibles alguns tests de segona generació amb menor sensibilitat i especificitat i període finestra de fins a 10 setmanes. També s'han comercialitzat tests ràpids per detectar Ac anti VHC, amb bona sensibilitat i especificitat i que poden ser utilitzats en diferents mostres (sang, sèrum, plasma, exsudat bucal) proporcionant resultats en menys de 30 minuts. Encara que existeix un test per detectar IgM anti VHC té poca sensibilitat i especificitat. Això fa difícil el diagnòstic d'hepatitis C aguda (Baker 2015).

Les proves serològiques de confirmació són tècniques d'enzimoimmunoassaig en tira (RIBA). S'utilitzen per detectar falsos positius en cribratge de poblacions de baixa prevalença d'infecció pel VHC (Alter, 2003). Avui en dia, el RIBA només té sentit per diferenciar, en els pacients amb ELISA positiu i ARN negatiu, entre un fals positiu (RIBA també negatiu) i una infecció resolta (RIBA positiu).

Les proves directes detecten les partícules virals. Als inicis del descobriment del VHC es van desenvolupar en diversos laboratoris virològics mètodes de detecció de l'ARN del VHC per **Reacció en Cadena de la Polimerasa (PCR)** de fabricació pròpia. Diferien en la sensibilitat, especificat i en les unitats de mesura i feia difícil la comparació dels resultats. Posteriorment es va crear un estàndard internacional que permet la quantificació homogènia d'ARN viral: les unitats internacionals (UI), estandarditzades per la Organització mundial de la Salut (OMS). El número en UI és 0.8 log menor que el número de còpies/ml (Saldanha, 1999). La PCR és utilitzada per nombrosos kits i pot detectar ARN del VHC en sèrum i en plasma. Els resultats poden ser qualitius (detecció o no de l'ARN) o quantitius (quantitat d'ARN viral en UI/ml). La detecció plasmàtica d'ARN del VHC suposa infecció activa i per tant, capacitat infecciosa. La tècnica de la PCR

presenta falsos positius (sobretot per contaminació) i negatius (normalment per escassa mostra viral, perquè el virus podria trobar-se als hepatòcits o als limfòcits o per defectes en el processament). Generalment s'utilitzen tècniques de PCR en temps real, amb sondes fluorescents.

La detecció de l'**Antigen (Ag) del core del VHC** és una prova innovadora, amb una relació cost-eficàcia més ajustada que la PCR i lliure de contaminacions, però sense cap avantatge diagnòstic respecte a la PCR. Es una prova poc utilitzada per la menor sensibilitat amb càrregues virals baixes i perquè la tècnica de referència a la majoria de guies és la PCR. La seva utilització podria oferir avantatges als estudis de donants d'òrgans per transplantament en cas de sospitar una infecció molt recent o en cas de serologies dubtoses. També es podria utilitzar en el seguiment de pacients virèmics.

La determinació del **genotipus del VHC** pot fer-se amb tècniques serològiques (serotipat) basats en la cerca d' Ac dirigits contra epítops específics del genotipus del VHC; i moleculars (genotipat). Aquesta tècnica és necessària per l'avaluació del pacient, la realització del pronòstic i per decidir el tractament.

Actualment es poden utilitzar alguns marcadors per predir tant l'evolució de la infecció com l'eficàcia del tractament amb interferó pegilat i ribavirina. Són els denominats **polimorfismes del gen de la interleuquina IL28B**. Els pacients amb certs genotipus considerats favorables (CC i TT) responen millor al tractament i tenen menys probabilitat de cronificació i major probabilitat d'aclariment espontani del virus ^(Aguilera 2014).

2.2.2 Diagnòstic de laboratori de la infecció per VHC

La primoinfecció per VHC sol ser asimptomàtica i només en un 15% dels pacients es presenta com hepatitis aguda. Durant les dues primeres setmanes després del contagi es comença a detectar ARN viral. La concentració de virus circulants és molt alta i es manté així fins a l'aparició dels Ac tipus IgG, entre les 6 i 12 setmanes, coincidint amb l'elevació de transaminases en el 80% dels casos. Aquest període de temps, en el qual la detecció del virus es basa exclusivament en tècniques moleculars per l'absència d'Ac es denomina període finestra i sol durar 4 setmanes. La seroconversió (aparició d'Ac) va associada a

un descens de 2-3 logaritmes la virèmia i en el 15-45% dels casos a la negativització de la mateixa durant els sis primers mesos de la infecció. Durant la fase aguda l'ARN del VHC pot ser indetectable durant setmanes i pot reaparèixer posteriorment amb evolució a l' hepatitis persistent. Tanmateix la majoria (55-85%) de pacients mantenen una infecció persistent amb virèmies fluctuants i alteracions en la biòpsia. El 15-30% dels pacients amb infecció crònica evolucionen a cirrosi hepàtica en un termini de 20 anys ^(WHO2014).

La figures 8 mostra l'evolució d'una hepatitis C aguda amb resolució espontània.

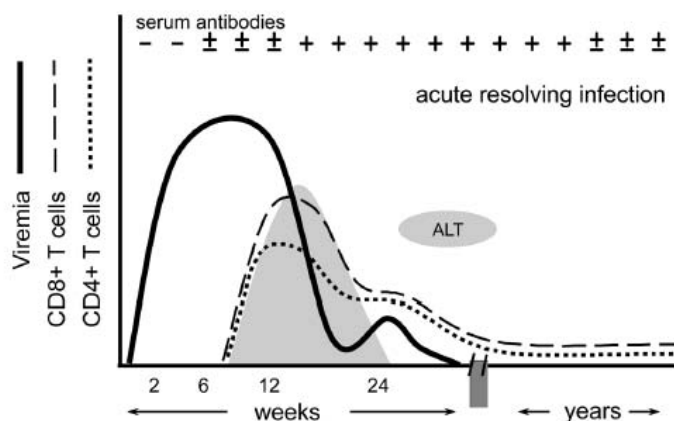


Figura 8. Hepatitis C aguda amb resolució espontània (Font: Prasad 2014)

La figura 9 mostra l'evolució d'una hepatitis C aguda amb evolució a la cronicitat, amb les alteracions de la gestació ^(Prasad 2013)

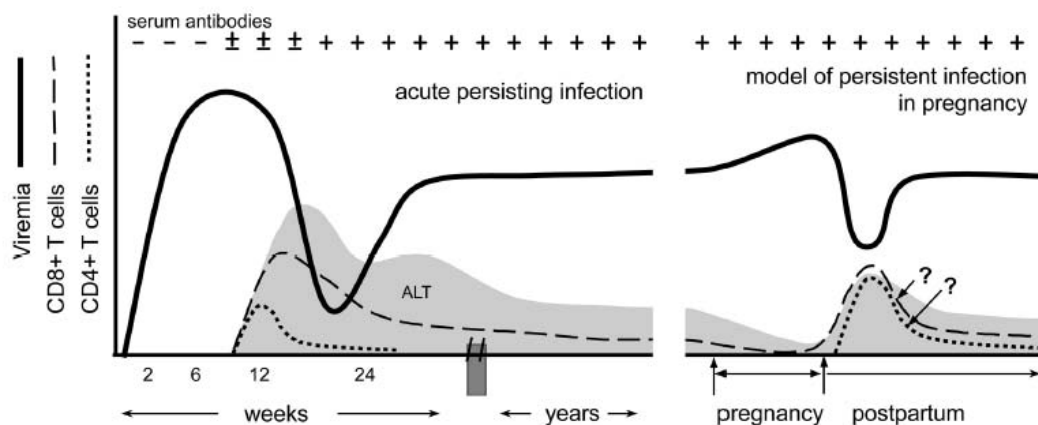


Figura 9. Hepatitis C aguda amb evolució a la cronicitat i evolució a la gestació (Font: Prasad 2013)

Segons el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud de 2015, coordinat per Rodés, el diagnòstic de laboratori de la infecció per VHC s'ha de fer de forma seqüencial i segons l'algoritme que mostra la figura 10

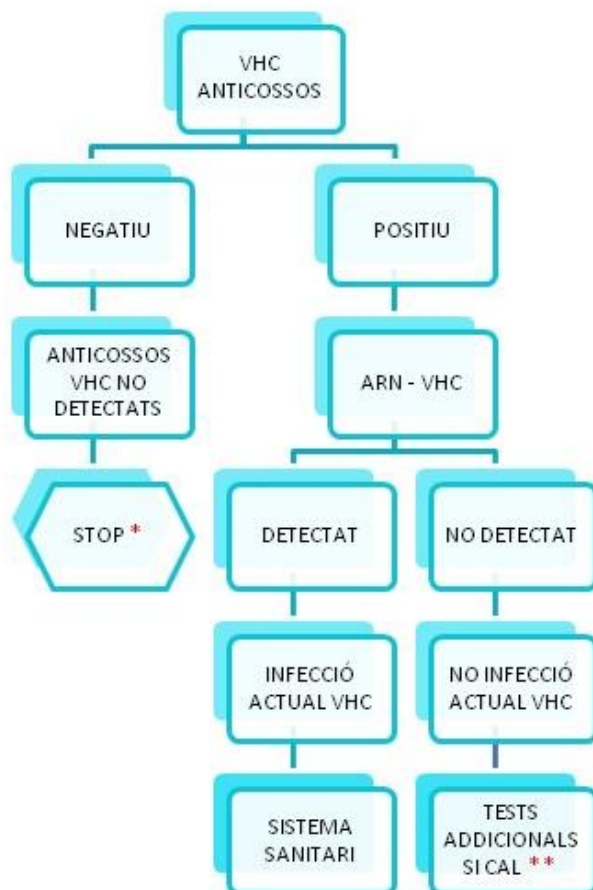


Figura 10. Algoritme diagnòstic de la infecció per VHC (Font:Plan estratègic 2015)

*En pacient que pugui haver estat exposat al VHC en els 6 mesos previs i en immunodeprimits s'hauria de determinar l'ARN viral i, en el primer cas, repetir la serologia per si hi hagués seroconversió.

**Per diferenciar entre infecció resolta i falsos positius caldria realitzar un test suplementari per determinar AcVHC. S'hauria de repetir la PCR si es sospita que el pacient va estar exposat a VHC durant els 6 mesos previs, presenta clínica de malaltia per VHC o hi ha hagut incidències en el processament i emmagatzemament de la mostra.

2.2.3 Utilització de les proves de laboratori en el seguiment

Els perfils virològics en hepatitis aguda per VHC es mostren a la Taula 1.

Taula 1. Perfils virològics de l'hepatitis C aguda ^(Font: Chevaliez 2005)

AcVHC	ARN-VHC	Interpretació
-	-	No hepatitis aguda
-	+	Hepatitis aguda C
+	-	Probablement, no hepatitis aguda (repetir ARN)
+	+	Diagnòstic diferencial amb hepatitis crònica C

En absència de tractament, els marcadors virals (PCR) no tenen valor pronòstic i no han de repetir-se rutinàriament durant el seguiment, doncs no permeten predir la història natural de la malaltia ni l'aparició de manifestacions extra hepàtiques ^(WHO 2014).

La gravetat de la malaltia i l'evolució de la fibrosi s'ha de reavaluar cada 3-4 anys per biòpsia hepàtica, ecografia, o l'elastografia de transició hepàtica (fibroscan).

La biòpsia hepàtica proporciona informació sobre la quantitat i el patró de distribució del col·lagen al fetge. La quantitat de col·lagen hepàtic es classifica utilitzant l'escala de fibrosis METAVIR que compren 5 estadis: FH-0 (no fibrosi), FH-1 (fibrosi portal sense septes), FH-2 (augment de tractes portals amb rara formació de septes), FH-3 (septes nombrosos sense fibrosi), FH-4 (cirrosi histològica). Donat que la biòpsia hepàtica no està exempta de complicacions es reserva per a l'avaluació de pacients amb malalties concomitants o amb valors discordants dels mètodes no invasius ^(Plan estratégico 2015).

Així a la pràctica clínica s'utilitzen proves serològiques (índexs de fibrosis com el FIB-4, APRI, Forns) i el fibroscan (taula2) que proporciona informació instantània del grau de rigidesa del fetge i permet diferenciar amb exactitud els pacients amb probabilitat alta o baixa de fibrosi avançada o cirrosi. La sensibilitat d'aquestes proves és alta en graus baixos i alts de fibrosi (FH-0, FH-1, FH4) però no en FH-

2 i FH-3. La combinació d'aquestes proves permet evitar la biòpsia hepàtica fins a un terç de pacients amb hepatitis crònica per VHC ^(Gonzalez 2010).

Taula 2. Principals proves no invasives per valorar la fibrosis ^(Font: WHO 2014)

Test	Components	Formula
APRI	AST, plaquetes	$(AST \text{ pacient} / AST \text{ Límit normal laboratori} \times 100) / \text{plaquetes}$
FIB 4	Edat, AST, ALT, plaquetes	$\text{Edat} \times AST / \text{plaquetes} \times ALT$
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirubina, A1 apolipoproteïna, alfa2-macroglobulina	Es fa al laboratori (test especialitzat)
Fibroscan	Equip especial	Elastografia

El test d'APRI equival a Metavir F2 quan és >0,5 (però s'admet un punt de tall alt a 1,5) i equival a cirrosi (F4) quan és >1 (i s'admet fins a 2).

El FIB4 equival a F2 a 1,45 (però s'admet fins a 3,25)

El fibroscan equival a F2 quan té valors de 7-8,5 kPa i a Cirrosi (F4) a 11-14 kPa

La sensibilitat i especificitat d'APRI és baixa si el punt de tall és baix. L'especificitat és alta al punt de tall alt. La millor sensibilitat i especificitat la dona el Fibroscan.

2.3 EPIDEMIOLOGIA:

La infecció pel VHC s'ha convertit en la principal causa de malaltia hepàtica a tot el món ^(Hanafiah 2013) i la primera causa de transplantament hepàtic als països desenvolupats ^(Baden 2014). Les conseqüències tardanes de la infecció crònica per VHC, la cirrosi hepàtica i el carcinoma hepatocel·lular, són causa important de mortalitat ^(Lavanchy 2009).

2.3.1 Prevalença

La OMS ^(WHO 2014) estima que 185 milions de persones arreu del món estan infectades pel VHC (3% de la població mundial), de les quals 350.000 moren cada any i 955.000 estan de baixa per complicacions de la malaltia. Cada any s'infecten de nou entre 3 i 4 milions de persones ^(El-Shabrawi 2013).

La prevalença de la infecció per VHC en els últims 30 anys ha canviat per les estratègies utilitzades pels organismes sanitaris: utilització de material sanitari d'un sol ús, esterilització del material mèdic (1975-1980) i la determinació universal dels Ac VHC en tots els donants de sang (1990-1991). En els països desenvolupats s'ha observat una disminució progressiva de les notificacions de les hepatitis agudes C ^(Maheshwari, 2008), la qual cosa suggereix una reducció real de la incidència gràcies a les mesures preventives. A Espanya, s'ha pogut observar una disminució molt important de la prevalença d'infecció per VHC en donants de sang en el període des de 1992, en que es va iniciar les mesures de cribatge, fins el 2013 (Taula 3, Figura 11).

Taula 3. Ac VHC en donacions de sang a Espanya ^(Font: Plan Estrategiico VHC 2015)

	ANY 1991	ANY 1992	ANY 2013
Donacions de sang	1.174.397	1.217.625	1.698.097
Donacions VHC+	8.419	5.093	217
Prevalença (x 100000 donacions)	716,9	418,3	12,8
Població espanyola (milions)	38,9	39,0	46,4
Estimació de portadors d'AcVHC	278.667	163.413	5.933

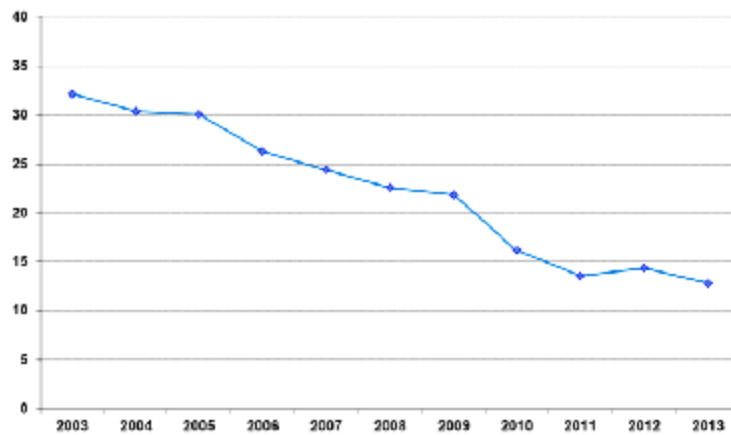


Figura 11. Evolució d'AcVHC positius per 100.000 donacions de sang a Espanya (Font: Plan estratégico, 2015)

Malgrat això una revisió sistemàtica actual (Hanafiah 2013) mostra que la prevalença de població amb Ac anti VHC entre 1990 i 2005 ha augmentat de 2,3 a 2,8% degut a l'augment sobretot en països en vies de desenvolupament.

La distribució geogràfica mundial d'infectats per VHC no és homogènia (WHO 2014; Lavanchy 2011) (Figura 12 i Figura 13). La seroprevalença del VHC varia segons les regions i, globalment, oscil·la entre el 0,01 i el 5,8%. (Figura 12)

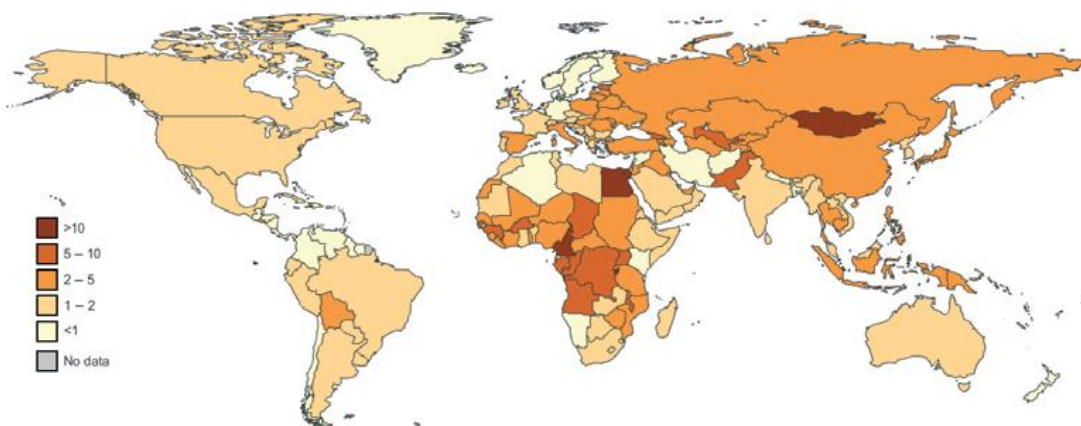


Figura 12. Prevalença global del VHC al 2010 (en %) (Font: Lavanchy 2011)

Malgrat es coneixen algunes dades hi ha pocs estudis epidemiològics, sobretot en països en vies de desenvolupament, per la qual cosa la prevalença de la infecció en algunes zones és només estimada ^(Averhoff 2012). A Espanya es considera que només s'han diagnosticat el 40% dels casos de VHC, percentatge inferior a altres països del nostre entorn com França (69%) o Alemanya (57%).

La prevalença de la infecció crònica per VHC és alta a Àfrica i Àsia (>3%) ^(Alter, 2007). A Austràlia és de l'1%, als Estats Units del 1.8% i a Canadà del 0.8%. S'estima que hi ha uns 10 milions de persones infectades a l'Amèrica Llatina però no hi ha estudis en la població general, només en donants de sang: 0.3% a Xile i 2% a Uruguai. La menor prevalença (0.01-0.1%) es dona a algunes localitats d'Anglaterra i Escandinàvia. La major prevalença (15-20%) l'han donada els estudis efectuats a Egipte ^(Esmat 2012), seguit d'Àfrica subsahariana, Amazones i Mongòlia (Taula 4).

Egipte presenta la major prevalença mundial, 15 vegades de mitjana més alta que a Estats Units. El tractament parenteral anti-esquistosomiasi portat a terme entre els anys 60 i 80 es creu que ha estat la principal via de propagació en aquest país ^(El-Shabrawi 2013). En algunes zones rurals la prevalença de la infecció arriba al 50%.



Figura 13. Distribució mundial d'infectats per VHC

A **Nord amèrica**, en un estudi publicat al 2012 sobre població de Manitoba (Uhanova, 2012) es mostra que el pic màxim d'incidència d'infecció per VHC arriba al seu màxim al 1998 i ha estat relativament estable a partir de llavors però que malgrat això la prevalença de VHC va seguir en augment (4,6 vegades durant el període de 12 anys de l'estudi). La infecció era més freqüent en homes que en dones (OR 1,7) i en centres urbans que rurals.

Taula 4. Seroprevalença del VHC per regions (Font: Adaptat de WHO 2014)

SEROPREVALENCIA GLOBAL DEL VHC PER REGIONS		
Regió	Prevalença (%)	Nombre de persones infectades (milions)
Àsia Pacífic	1,4	>2,4
Àsia central	3,8	>2,9
Àsia de l'est	3,7	>50
Àsia del sud	3,4	>50
Sud-est asiàtic	2,0	>11
Australàsia	2,7	>0,6
Oceania	2,6	>0,2
Europa central	2,4	>2,9
Europa de l'est	2,9	>6,2
Europa de l'oest	2,4	>10
Carib	2,1	>0,7
Amèrica andina	2,0	>1,0
Amèrica central	1,6	>3,4
Amèrica del sud	1,6	>0,9
Amèrica tropical	1,2	>2,3
Amèrica del nord	1,3	>4,4
Àfrica del nord i Orient mitjà	3,6	>15
Àfrica subsahariana de l'est	2,0	>6,1
Àfrica subsahariana del sud	2,1	>1,4
Àfrica subsahariana de l'oest	2,8	>8,4
Àfrica subsahariana central	2,3	>1,9

A Europa ^(Esteban 2008) es calculen uns 9 milions d'infectats, amb augment de la prevalença de nord a Sud. Al nord i centre d'Europa la prevalença no supera el 1%, afecta sobretot a adults entre 30 i 50 anys i la via principal de transmissió és l'ADVP. Al Sud d'Europa (Espanya, Itàlia, Grècia i França), la prevalença global és del 2%, afecta sobretot a pacients de més de 50 anys malgrat hi ha un grup d'afectats més joves UDVP. A l'Europa de l'Est la prevalença és alta en donants de sang (0.9-5%), en treballadors sanitaris (1-10%) i en grups de risc com hemofílics (50-92%) i sotmesos a hemodiàlisi (13-48%) però no hi ha estudis a la població general. S'ha comunicat augment dels casos d'hepatitis aguda per VHC en població jove UDVP i en homes que tenen relacions amb homes. El 2012 ^(ECDPC 2012) es van notificar 30.607 casos nous (no inclou Espanya) que significa una taxa de notificació de 7,8 casos /100.000 habitants. L' hepatitis per VHC es va notificar amb major freqüència en homes que en dones (2:1) i la meitat dels casos (54%) tenia entre 25 i 44 anys. Només 9,5% dels infectats eren menors de 25 anys. L'ADVP fou la via de transmissió més freqüent (76,7%).

A Espanya ^(Esteban 2008, Dominguez 2001, Sacristan 1996, Riestra 2001, Solà 2002, Prieto 1997, Garcia-Bengoechea 1995) hi ha estudis en la població general que estimen la prevalença entre el 1 i el 2.6% el que suposa l'existència entre 900.000 i 1 milió de persones infectades, amb major prevalença a major edat (figura 14).

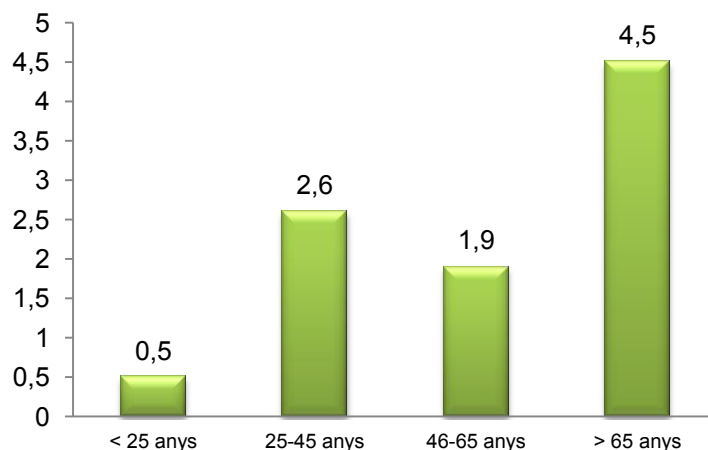


Figura 14. Prevalença d'Hepatitis C a Espanya segons grups d'edat ^(Font: adaptat de Esteban 2008)

Hi ha dos grups d'edat afectats: entre 25 i 45 anys, infectats la majoria per ser UDVP; i de més de 65 anys, infectats possiblement per transfusions abans del 1990 o per contagi de material mèdic abans del 1975. La prevalença geogràfica a Espanya mostra major número d'infectats a les comunitats més industrialitzades (Madrid amb 2.5% i Catalunya amb 2.6%) que a les zones rurals (la Rioja amb 2% i Astúries amb 1.6%). La prevalença d'infectats per VHC amb virèmia entre la població adulta és de l'1,2%, el que dóna entre 400.000 i 700.000 majors de 18 anys susceptibles de tractament.

2.3.2 Prevalença segons sexe

La prevalença en homes és superior a la prevalença en dones ^(Baden 2014). Així a Estats Units la prevalença d'Ac contra el VHC en homes és gairebé el doble que en dones (2,1 vs 1,1%) ^(Armstrong 2006). A més les dones tenen més sovint aclariment espontani del virus i menys progressió de la malaltia en els casos d'infecció crònica. A Espanya la diferència de prevalença per sexes està ben documentada ^(Dore 2014) i es mostra a la figura 15

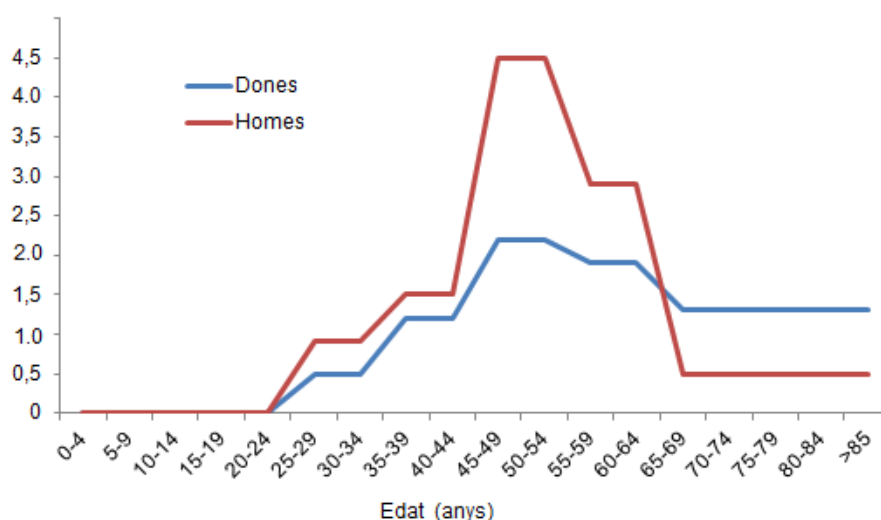


Figura 15. Prevalença d' Hepatitis C a Espanya segons edat i sexe dels pacients (Font: Adaptat de Dore, 2014)

2.3.2.1 Prevalença en infectats per VIH

La prevalença d'infecció per VHC en infectats per VIH és del 55%. A Espanya això suposa 77.000 pacients ^(González 2005, Miró 2012). La malaltia hepàtica associada al VHC és la principal causa de mort no relacionada amb el VIH en pacients coinfectats a tot el món ^(Graham 2001).

2.3.2.2 Prevalença en gestants

La prevalença en gestants s'ha estudiat en diversos estudis de transmissió vertical i poblacionals amb taxes entre el 0.5 i el 1.7% segons els estudis ^(Manzini 1995, Zanetti 1995 i 1998, Latorre 1998, Conte 2000, Ceci 2001, Resti, 2002, Ogasawara 1993, Uehara 1993, Ohto 1994, Kojima 1994, Xiong 1998, Okamoto 2000, Murakami 2012, Roudot-Thoroval, 1993, Salleras 1997, Casanovas 1997, Rubio 2001, Muñoz-Almagro 2002, Solís-Sánchez 2003, Claret 2007, Reinus 1992, Mast 2005, Ward 2000, Claret 2006, Prasad 2007, Blasig 2011, AbdulQawi 2010, Jhaveri 2015, Gardenal 2011), (Taula 5).

Així a Itàlia la prevalença mitjana de 7 estudis és de 1,56%. A Japó, l'anàlisi de 7 estudis mostra una prevalença en gestants de 0,64%. L'únic estudi publicat a França mostra prevalença d'infecció per VHC en gestants de 1,7%. A Espanya la prevalença no supera l'1,5% en cap dels 6 estudis realitzats a Catalunya i Andalusia. Hi ha disparitat en els dos estudis publicats d'Estats Units. El de Mast, en zona deprimida socialment de Nova York la prevalença és molt superior a la que s'estima de la resta del país i a Canadà. Els estudis de la resta de països europeus no arriben a una prevalença de l'1%. La prevalença més alta és als dos estudis d'Egipte: 5,4%.

Els factors de risc de la infecció en gestant estan àmpliament documentats. Així a Espanya al 1997 es descriuen com factors de risc per a la infecció pel VHC en les gestants l'antecedent de transfusió, l'ADVP i la promiscuïtat ^(Salleras 1997). Posteriorment a aquesta data el motiu principal era ser UDVP o ex-UDVP (80%) i tenir el company infectat pel VHC (6,7%). En 13% de les gestants no s'identifiquen factors de risc per la transmissió ^(Arroyo 2003), el que fa difícil detectar-les si el cribratge de les embarassades es segueix fent només en aquelles que presenten algun factor de risc (transfusions, UDVP, parelles d'UDVP, VIH, tatuatges, promiscuïtat, prostitució).

Taula 5. Prevalença de la infecció per VHC en gestants en els diferents estudis

AUTOR	VHC+/total gestants	PREVALENÇA
Itàlia		
MANZINI, 1995	35/5000	0.7%
ZANETTI, 1995	250/21516	1.2%
ZANETTI, 1998	482/40000	1.2%
LA TORRE, 1998	80/5000	1.6%
CONTE, 2000	370/15250	2.4%
CECI, 2001	78/2447	3.2%
RESTI, 2002	121/1493	8,1%
Japó		
OGASAWARA, 1993	26/1661	1,6%
UEHARA, 1993	12/2015	0,6%
OTHO, 1994	53/7698	0,7%
KOJIMA, 1994	32/2528	1,2%
XIONG, 1998	68/1941	3,5%
OKAMOTO, 2000	127/21791	0,58%
MURAKAMI 2012	190/41856	0,45%
França		
ROUDOT-THOROVAL, 1993	41/2367	1,7%
Espanya		
SALLERAS, 1997	43/4551	0,9%
CASANOVAS, 1997	59/6556	0,9%
RUBIO, 2001	35/6450	0,54%
MUÑOZ-ALMAGRO, 2002	37/2615	1,4%
SOLÍS-SÁNCHEZ,2003	30/2442	1,2%
CLARET, 2006	128/26214	0,49%
EEUU		
REINUS, 1992	29/648	4,5%
MAST, 2005	567/75909	0,75%
Irlanda		
MCMENAMIN,2008	545/74629	0,7%
Canadà		
BLASIG, 2011	553/120998	0,5%
Suïssa		
PRASAD, 2007	64/9057	0,71%
Anglaterra		
WARD, 2000	38/4729	0,8%
Egipte		
ABDULQAWI, 2010	105/1224	8,6%
JHAVERI, 2015	98/2514	3,9%
Yemen		
MURAD, 2013	34/400	8,5%
Brasil		
GARDENAL, 2011	58/31187	0,2%

Es per això que són interessants els resultats d'un estudi realitzat del 2003 al 2006 a sis comunitats autònomes espanyoles (Balears, Canàries, Castella la Manxa, Castella i Lleó, Comunitat Valenciana i Galícia) que engloba el 88% dels naixements en aquestes regions, mostrant una prevalença global de naixements de mares amb VHC del 0,15% (IC 95%0,08-0,22) i augmentava a 26,3% (IC95% 28,02-31,36) en mares VIH positiu ^(Seisdedos 2010).

Els factors de risc són diferents en països en vies de desenvolupament. En un estudi realitzat a Egipte ^(Abdulqawi 2010) els factors de risc en gestants per presentar infecció per VHC eren major edat (OR 1,16, p=0,001), transfusió (OR 2,69, p=0,016) i infecció per VHC en la parella (OR 5,47, p=0,014) o altres membres de la família (OR 229, p= 0,019). I en estudi realitzat a Yemen ^(Murad 2013) els factors de risc eren la circumcisió (OR 3,3), baixa paritat (primíparas i secundíparas) i estudis no superiors als primaris.

A Itàlia s'ha comunicat una disminució de la seroprevalença de VHC en gestants infectades per VIH entre 2001 (29,3%) i 2008 (8,6%) ^(Florida 2010) degut sobretot a la disminució de la taxa d' UDVP en aquest grup i l'augment de gestants africanes infectades per VIH i sense factors de risc per VHC.

2.3.2.3 Prevalença en l'edat infantil

La OMS estima que a tot el món entre el 0,05 i el 5% dels nens estan infectats per VHC. Aquesta prevalença oscil·la entre 0,05-0,36% en països desenvolupats i 1,8-5% en països en desenvolupament ^(Yeung 2014).

La utilització de cribratge en donants de sang ha disminuït dràsticament la transmissió de la infecció per VHC via parenteral en països desenvolupats. Com a conseqüència, la transmissió vertical (de mare a fill) és la primera via d'infecció actualment en els nens i la responsable del 60% dels casos dels nens infectats ^(Mohan 2010). En països en vies de desenvolupament la via parenteral (cribratge insuficient de les transfusions, poca esterilització dels equips d'injecció, reutilització de xeringues i agulles) segueix sent la principal ruta de transmissió ^(El-Shabrawi 2013).

Encara que la taxa de transmissió del VHC de mare a fill durant el part és baixa (5-10%) té un gran impacte en la salut infantil doncs aproximadament el 75% dels nens infectats per TV desenvoluparà hepatitis C crònica ^(Baden 2014). Segons les estimacions més conservadores entre 10.000 i 60.000 infants són infectats pel VHC cada any al món per TV ^(Yeung 2001). Aquesta dada possiblement sigui superior doncs només a Estats Units ja s'estima que entre 4000 i 8000 nens s'infecten cada any per TV ^(Khaderi 2014, Yeung 2014).

Als Estats Units es creu que hi ha entre 23.000 i 46.000 nens amb infecció crònica per VHC. Dades recents del National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES III) mostren que 0,17% dels nens de 6 a 11 anys i 0,39% dels nens de 12-19 anys tenen Ac anti VHC positius ^(Khaderi 2014).

A Egipte la prevalença és de 2-7% en nens menors de 10 anys i prop del 10% en nens de 10 a 20 anys ^(Esmat 2012). La principal via d'infecció en els nens egipcis és la parenteral

A Xina la prevalença d'infecció per VHC en nens de 1 any és del 2% ^(Wu 2014) i va en augment

2.3.2.4 Prevalença en immigrants

La immigració podria canviar el mapa epidemiològic de la infecció per VHC ^(Esteban, 2008, Sharma 2015).

A Europa viuen uns 20 milions d'immigrants, i la majoria han arribat en els últims 15 anys. Les dades de prevalença d'infecció per VHC dels seus països d'origen haurien de ser tingudes en compte a l'hora d'establir polítiques sanitàries ^(Sharma 2015).

Segons dades de l'INE a Espanya al 2013 hi havia 5 milions d'immigrants. Els països d'origen més freqüents d'aquesta població eren Romania (800.000 persones), Marroc (760.000), Regne Unit (320.000), Equador (290.000) i Colòmbia (230.000). La prevalença d'infecció per VHC a Romania és del 6% ^(Esteban 2008), a Marroc del 1,93% ^(Benouda, 2009), a Regne Unit <1% ^(HPA 2011), a Equador del 0,7% ^(Robinson 1996) i a Colòmbia del 3,2% ^(Alvarado-Mora, 2011). Es a dir, el país amb major nombre de residents a Espanya presenta una prevalença alta d'infecció

per VHC i quatre dels cinc països més representats presenten percentatges elevats de prevalença del VHC ^(Plan estratégico 2015).

2.3.3 Mortalitat i qualitat de vida

Als Estats Units les morts atribuïdes al VHC i les seves complicacions excedeixen des del 2007 a les provocades pel VIH ^(Ly 2012).

A tot el món, des de 1990 a 2013 la mort per evolució a cirrosi de la infecció per VHC s'ha incrementat un 67% i la mort per hepatitis C s'ha incrementat un 51%. ^(GBD 2013). La cirrosi ha passat de ser la 18ena causa d'anys de vida perduts al 1990 a la 13ena al 2013.

A Espanya el nombre de morts atribuïbles a VHC l'any 2000 s'estimà en 4.342 (1,2% del total de les morts) ^(Garcia Fulgueiras 2009). Extrapolant aquestes dades es pot calcular una taxa de mortalitat anual de la malaltia de 10,65 morts per cada 100.000 habitants ^(Plan estratégico 2015). Al 2013 la cirrosi ha estat la setèima causa d'anys de vida perduts ^(GBD 2013). En general, la càrrega de l' hepatitis C en la població espanyola en anys de vida perduts al 2006 estava entre 63.753 i 73.790 anys ^(Garcia Fulgueira 2009). Si li afegim els anys viscuts amb discapacitat (7.369-7.546) s'arriba a un total de pèrdua d'Anys de Vida Ajustats per Discapacitat (AVAD) a Espanya, al 2006 entre 71.122 i 81.336 AVAD ^(Garcia Fulgueiras, 2011).

La qualitat de vida dels infectats per VHC és menor que en controls sans. I entre els infectats que tenen feina remunerada la supervivència és 8 vegades més gran que en els aturats. Així mateix la supervivència dels aturats és 8 vegades superior als que reben pensió d'invalidesa ^(Omland 2013).

2.3.4 Càrrega econòmica i social

La càrrega econòmica de la infecció per VHC arreu del món és alta. A Europa es calcula que el cost en productivitat de cada pacient infectat per VHC és de 750 euros per any doncs els infectats per VHC són menys productius, fan més visites als serveis sanitaris i tenen més baixes laborals. A més cada tractament en

pacient *naïve* en l'època prèvia als nous fàrmacs es calculava en 934 euros ^(Vietri 2013).

Actualment es creu que hi ha 9.800 pacients amb infecció per VHC en tractament a Espanya i malgrat la prevalença s'ha reduït amb el temps la càrrega futura augmentarà doncs la majoria de pacients actuals presenten graus 1 y 2 de fibrosis i s'espera que progressin a estadis és avançats de malaltia hepàtica en els propers anys ^(Dore 2014).

A Dinamarca ^(Omland 2013) amb 5,4 milions d'habitants i prevalença d'infecció per VHC de 0,4%, un estudi mostra que els pacients infectats per VHC tenen més probabilitats d'ingrés hospitalari (50,1 vs 11,7%) de ser pensionistes per incapacitat (46 vs 7,9%), d'haver completat només l'educació bàsica (60,7 vs 29,2) i de presentar conductes d'abús de substàncies (55,3 vs 2,4%).

A Estats Units es calcula que el cost mitjà d'un pacient infectat per VHC l'any següent de ser diagnosticat de malaltia hepàtica avançada secundària al VHC és de 4.965 dòlars ^(Menzin, 2012) i que la despesa mèdica pels adults infectats per VHC durant la dècada 2010-2019 serà de 10,7 bilions de dòlars.

No hi ha estimacions segures del cost econòmic de la infecció en l'edat pediàtrica però als Estats Units es creu que la despesa en cribratge, monitorització i tractament del VHC en nens durant la mateixa dècada estarà entre 199 i 336 milions de dòlars ^(Jhaveri 2006).

La càrrega emocional pels nens i les seves famílies no es pot mesurar ^(El-Shabrawi 2014).

2.4 VIES DE TRANSMISSÓ

El VHC es transmet sobretot per **via parenteral**. Tanmateix, a la majoria d'estudis epidemiològics realitzats els anys després del descobriment del VHC, només la meitat dels pacients amb infecció crònica per VHC tenien antecedents de transfusió sanguínia o d'UDVP. A la resta de pacients no s'identificaven factors de risc percutanis i es va anomenar *hepatitis C esporàdica, d'origen desconegut o adquirida a la comunitat* ^(Maheshwari 2008). Alguns autors ^(Meisel 1995, Novati 1992) han elucubrat si la transmissió vertical és la causa de gran part de les

hepatitis esporàdiques i altres han cercat el paper de la transmissió sexual (Salleras 1997, Wu 1993)

Alguns casos concrets d'hepatitis esporàdica podrien ser deguts a **transmissió nosocomial**: exposició a material no d'un sol ús com xeringues de vidre, agulles o algun procediment mèdic, diagnòstic i terapèutic amb material contaminat. S'estima que uns 2 milions d'infeccions per VHC són adquirides anualment per injeccions contaminades i que aquesta via és la responsable del 40% de totes les infeccions del món (Hauri 2004). De fet la utilització reiterada de xeringues de vidre a Egipte durant la campanya de tractament de l'esquistosomiasi sembla ser la responsable de la major epidèmia via nosocomial o iatrogènica mai enregistrada d'un patògen per via sanguínia (Frank 2000)

La **transfusió sanguínia** era, fins el 1990-1991 -anys en que es va establir a tots els països industrialitzats la obligatorietat de determinar els Ac VHC en tots els donants de sang- la primera causa d'hepatitis C (80-90% de les hepatitis noA-noB després de transfusió). L'aplicació del cribratge dels donants va reduir el risc residual d'hepatitis C post-transfusional a <1: 200.000 unitats de sang transfoses (Yen 2003, Esteban 2008). Aquest número és degut a l'existència del *període finestra* (interval entre la infecció i l'aparició d'Ac VHC en els infectats) que pot durar entre 2 i 12 setmanes (Barrera 1995) i pot fer encara de la transfusió sanguínia una via de contagi del VHC. A Espanya, des del 2003, per reduir el risc residual durant el període finestra, s'ha introduït la determinació d'ARN del VHC per tecnologia d'amplificació d'àcids nucleics i això ha disminuït el risc d'infecció a 0,1-2,33: 1.000.000 de donacions (Laperche 2005). En alguns països les transfusions sanguínies continuen essent una important font d'infecció (Hladik 2006) doncs utilitzen donants retribuïts, no han considerat la seguretat del material sanguini una prioritat i /o no tenen els recursos suficients per implementar el cribratge.

El tractament amb hemoderivats és la causa de l'alta prevalença d'infecció per VHC en els hemofílics (44% a Marroc (Bejjelloun 1996) i Brasil (Carmo 2002), 59% a Anglaterra (Bray 1994), 66% a França (Yen 2003)) i malalts afectes d'hipogammaglobulinèmia. El cribratge dels donants de sang i plasma i la incorporació de tecnologies d'inactivació viral (pasteurització i rentat amb detergents) va reduir la transmissió del VHC en hemofílics dràsticament i actualment ha desaparegut gràcies a la utilització de factors de coagulació obtinguts per recombinació genètica.

Entre 1983 i 1994 es van produir brots epidèmics d'hepatitis C per la contaminació de lots d'Ig intravenosa antiD, utilitzada per prevenir la incompatibilitat RH feto-materna, que van afectar a centenars de persones ^(Björö 1994, Dittmann 1991). Des del 1994 no se n'ha descrit més casos pel cribratge dels donants. L'administració intramuscular d'Ig no s'ha associat a la transmissió del VHC.

La drogoaddicció intravenosa és la via de transmissió principal en l'actualitat, un cop establert el cribratge dels donants de sang. A més, els UDVP són el principal reservori de la infecció per la comunitat. En alguns països europeus ha estat la via de transmissió més important del VHC durant els passats 35 anys, amb una prevalença d'infecció entre els ADVP entre 60-90%, segons el temps de durada de l'hàbit d'injectar-se ^(Esteban 2008). Aquesta via de contagi sembla que ha disminuït en els últims anys gràcies a les campanyes dirigides als UDVP.

La via intranasal associada a la cocaïna és també una possible via d'infecció. S'ha comprovat que entre els donants infectats per VHC del Banc de Sang de Nova York hi havia una proporció més alta de consumidors de cocaïna per via nasal que entre els no infectats. I a Espanya el 31% dels donants amb infecció per VHC sense causa coneguda havien consumit cocaïna i el 60% presentaven els genotipus habituals dels UDVP (1a, 3a). Sembla ser que el material utilitzat per a la inhalació, compartit per diversos usuaris en la mateixa sessió, esdevé un instrument d'inoculació parenteral per les lesions de la mucosa nasal ^(Bruguera 1998, Conry-Cantilena 1996).

La hospitalització pot ser una font d'infecció per VHC ^(Martinez-Bauer 2008) i hi ha estudis retrospectius de casos i controls que demostren una major freqüència d'antecedents d'hospitalització en els pacients amb infecció per VHC que en els no infectats ^(Spada 2001). L'ús de material mèdic no-d'un sol ús com xeringues, agulles i bisturís poc o mal esterilitzats pot ser l'origen d'un gran nombre d'infeccions adquirides abans de la generalització del material d'un sol ús ^(Hayashi 1998). Probablement aquesta sigui la causa de què la prevalença d'infecció per VHC sigui més elevada en majors de 60 anys que en els més joves tal i com mostra la Figura 6.

L'hemodiàlisi és l'exemple més evident de transmissió nosocomial del VHC. L'hepatitis C és la malaltia hepàtica més freqüent entre els pacients hemodialitzats (fins el 60%) ^(Natov 2000). La taxa d'incidència va disminuir en fer-ho el número de

transfusions administrades als pacients per la introducció de la eritropoetina recombinant i el cribratge dels donants de sang, però persistia elevada (2% anual) ^(Finelli 2005). Sembla ser que el mecanisme de contagi serien les deficiències en el compliment de les precaucions estàndard pel personal sanitari. Un estudi japonès ^(Okuda 1995) va demostrar la reducció a zero de la incidència d'hepatitis C en aplicar estrictament la obligació del canvi de guants després d'atendre a cada pacient hemodialitzat. El compliment d'aquestes normes i la separació de pacients VHC positius dels VHC negatius a les sales d'hemodiàlisi ha permès reduir la prevalença de la infecció per VHC en els hemodialitzats del 21% a l'any 1992 al 12.5% a l'any 1999.

Altres actes mèdics s'han relacionat amb l'aparició de l'hepatitis C en els pacients atesos als hospitals com la realització de **colonoscòpies** ^(Bronowicki 1997) o **intervencions quirúrgiques** ^(Esteban 1996). En tots els casos, el risc de transmissió també sembla estar relacionat amb l'incompliment de les mesures de precaució universal.

La pràctica odontològica podria ser hipotèticament una font de transmissió però mai s'ha documentat cap cas d'un malalt contagiats per un tractament odontològic. A Itàlia, però, el 9% de les hepatitis agudes per VHC només reconeixien com a possible factor de risc l'antecedent d'un tractament dental recent ^(Lauer 2001). De fet, s'ha detectat ARN del VHC en diferents instruments quirúrgics odontològics (fòrceps, mirallets, separadors, aspiradors) a les poques hores d'haver estat utilitzats en pacients amb hepatitis C crònica ^(Piazza 1995).

L'amniocentesi comporta un risc de transmetre la infecció per VHC de la mare al fill, com va suggerir en un estudi francès de 1998 ^(Cohen1998) i com va documentar-se després de practicar una amniocentesi en una gestant de bessons amb la infecció posterior d'un dels nens ^(Minola 2001).

S'ha documentat també la transmissió del VHC a dues dones en tractament per **reproducció assistida**, sotmeses a punció fol·licular immediatament després d'haver-la realitzat a una dona infectada pel VHC.

S'ha documentat la infecció per VHC en persones l'únic factor de risc de les quals era l'aplicació de **tatutges o pírcings** ^(Deschesnes 2006), però no tots els estudis casos-control han comprovat aquest efecte ^{(Alter 2002 (1), Urbanus 2011)}. Aquesta via pot ser, després de l'ADVP, la més important en adolescents, doncs els

tatuatges i pírcings són molt populars des de fa una dècada. Als Estats Units d'Amèrica, més d'un terç dels menors de 30 anys i el 8% dels alumnes de secundària porten un tatuatge (Jafari 2010). I a Espanya segons una enquesta de Sigma dos el percentatge de joves entre 18 i 29 anys que llueixen tatuatge és del 26%. (Ventura, 2006) Com en tots els supòsits anteriors l'esterilització del material és vital per evitar la transmissió.

La transmissió sexual del VHC és possible però poc freqüent, especialment en les parelles monògames de pacients amb hepatitis C. Alguns estudis demostren que la promiscuïtat sexual s'associa significativament a un major risc d'infecció per VHC (Salleras 1997, Wu 1993). Tanmateix, els estudis de seroprevalença d'Ac VHC en les parelles dels pacients infectats per VHC o en homosexuals masculins ofereixen taxes iguals o poc més elevades que en les poblacions controls (Gordon 1992, Riestra 2001). Possiblement això sigui degut al poc inòcul viral que conté aquesta font de transmissió (Bronowicki 1997 (1) (2)).

La transmissió intrafamiliar per objectes d'higiene diària com raspalls de dents, maquinetes o fulles d'afaitar sembla tenir una baixa incidència però no és nul·la doncs hi ha major prevalença d'hepatitis C en convivents d'infectats que en la població general (Indolfi 2008). En un estudi de cohorts a Egipte el factor de risc més potent per estar infectat per VHC és tenir un familiar infectat per VHC (5.8/1000 persones/any comparat amb 1.0/1000 persones/any, $p < 0.01$) (Mohamed 2005).

L'exposició ocupacional al VHC està confinada als treballadors de la salut que han rebut punxades accidentals amb material contaminat. La incidència mitjana de seroconversió després de l'exposició és de 1.8% i la transmissió s'ha associat quasi exclusivament a punxades profundes amb agulles d'injecció (Yazdanpanah 2005). La transmissió ocorre rarament quan l'exposició de la sang és sobre mucoses o pell no intacte i no s'ha documentat cap infecció de treballador de la salut que rebés exposició sanguínia sobre pell intacte (Beltrami 2003). A més, la prevalença d'infecció per VHC entre els treballadors de la salut (incloent cirurgians generals, ortopèdics i maxil·lofacials) no és major que la de la població general, entre 1-2%.

Més rarament, els treballadors de la salut infectats per VHC han transmès el virus als seus pacients, essent el risc molt baix, sobre un 0.5% i tots els casos associats a cirurgians.

La transmissió vertical del VHC, objecte d'aquesta tesi, serà àmpliament desenvolupada en el punt 2.8

Els estudis que estudien els factors de risc de la transmissió del VHC en les diferents vies senyalen que la transmissió es realitza quasi exclusivament quan el donant presenta **ARN positiu del virus en la mostra** (ARN-VHC+). Així en un estudi es detecta que la transmissió vertical és del 6.2% en mares ARN+ i del 0% de les ARN-. En el transplantament infecten el 78% dels donants ARN+ i el 0% dels donants ARN-. En les transfusions infecten el 83% dels donants ARN+ i el 0% dels ARN-. I després d'exposició accidental per punxada, transmeten el 6.1% dels agressors ARN+ i cap dels ARN- ^(Dore 1997). Cal recordar que s'ha detectat el virus en sang, semen, saliva, llet materna i pràcticament tots els fluids de l'organisme.

La **via de transmissió** es relaciona directament amb el **patró de prevalença**. Així en les zones de baixa prevalença la via de transmissió preferent ha estat l'ADVP i les transfusions. En les zones d'alta prevalença ha estat l'ús de material no d'un sol ús per la injecció im o iv de fàrmacs i les transfusions. I en zones de prevalença moderada s'afegeix a les dues anteriors l'ADVP (Taula 6). ^(Alter 2007)

Taula 6: Importància de les diferents vies de contagi en zones de baixa, moderada i alta prevalença d'infecció per VHC al món

Exposició	Prevalença		
	Baixa	Moderada	Alta
ADVP	++++	++	+
Transfusió	+++	+++	+++
Us de material de no un sol ús	+	++++	++++
Ocupacional	+	+	+
Perinatal	+	+	+
Relacions sexuals de risc	++	+	+/-

La contribució de les vies ocupacional, vertical i sexual a la incidència de la infecció per VHC és constant en el temps i te poques variacions geogràfiques ^(Alter 2002).

2.4.1 Grups de població de risc

Els grups de població més exposats al risc d'infecció per VHC són, per tant ^(WHO 2014):

- Usuaris de drogues via parenteral: són el grup amb major risc d'infecció, especialment als països més desenvolupats, amb prevalença global de VHC del 67%. Les reinfeccions per continuïtat en l'addicció són molt freqüents.
- Els receptors de productes sanguinis infectats.
- Els pacients sotmesos a intervencions invasives en centres sanitaris amb pràctiques de control de la infecció inapropiades o que incompleixen les precaucions estàndard de control de la infecció.
- Els pacients en hemodiàlisi.
- Nadons nascuts de mares infectades amb VHC.
- Els infectats per VIH. La coinfecció s'ha observat sobretot en UDVP i hemofílics.
- Les parelles sexuals de persones infectades per VHC.
- Persones que comparteixen material al consumir drogues via intranasal.
- Persones que s'hagin realitzat tatuatges, pírcings o procediments que utilitzen instrumental punxant (acupuntura, massoteràpia) sense controls sanitaris adequats.
- Treballadors sanitaris exposats a procediments que suposin risc biològic.

2.5 EVOLUCIÓ NATURAL DE LA INFECCIÓ PER VHC EN ADULTS

El VHC pot causar una infecció aguda o crònica amb manifestacions lleus o malaltia greu. El període d'incubació pot anar de 2 setmanes a 6 mesos.

La infecció aguda per VHC és autolimitada en una mitjana de 20% dels casos (15-45% segons els estudis), negativitzant l'ARN-VHC entre els 3 i 4 mesos de la infecció (curació espontània o aclariment del VHC) ^(WHO 2014). La infecció aguda generalment és asintomàtica i el 20% dels que presenten símptomes són inespecífics i lleus: febre, cansament, manca de gana, nàusees, vòmits, dolor abdominal, colúria, acòlia, dolors articulars i icterícia. Durant la infecció aguda es

fabriquen Ac contra el VHC específics i normalment resten positius tota la vida de l'individu

Tanmateix, la majoria dels pacients (55-85%) evolucionen a la cronicitat i un 16% desenvolupen cirrosi als 20 anys de la infecció. En aquests pacients pot aparèixer un carcinoma hepatocel·lular amb un incidència creixent (1,1% a l'any, 1,9% als 3 anys i 5% als 5 anys)^(Lok 2009).

L'aparició de la fibrosi pot ser ràpida (5-10 anys), mitjana (1-30 anys) o lenta (>30 anys). La progressió de la infecció crònica està augmentada quan coexisteixen alguns factors de risc com la utilització contínua de drogues via endovenosa, l'abús d'alcohol, l'obesitat i l'esteatosi, l'edat avançada, sexe masculí, factors genètics, immunosupressió i la coinfecció per VIH ^(Freeman 2012 Poynard 2010). L'evolució a cirrosi és més lenta en dones que en homes. En l'estudi d'una cohort de dones d'Irlanda contagiades per Immunoglobulina D ^(Levine 2006) la progressió a cirrosi als 24 anys de l'exposició fou del 2,1%, molt inferior a la mitjana global. Es creu que els estrògens són protectors contra la fibrosi hepàtica.

Als pacients amb hepatitis crònica les transaminases poden estar elevades (70%) o normals (30%), generalment fluctuants. Són freqüents les manifestacions extrahepàtiques com la tiroïditis, artritis, glomerulonefritis, síndrome de Sjogren, resistència a la insulina, diabetis mellitus tipus 2, alteracions cutànies com porfíria cutània i líquen pla i crioglobulinèmia mixta ^(Aguilera-Guirao 2014). Aquestes manifestacions són degudes a les alteracions immunològiques que provoca el VHC.

Els infectats per VHC de forma crònica tenen més possibilitats de desenvolupar disfunció cognitiva, fatiga i depressió ^(Fletcher 2012) i malgrat s'ha hipotetitzat en que aquestes serien manifestacions de la replicació del virus al cervell, la causa és desconeguda ^(Forton 2004).

Al punt 1.2.2 es mostren les figures 8 i 9 amb les diferències analítiques de l'evolució aguda i crònica de la infecció per VHC. A la figura 16 observem l'evolució en el temps de la infecció per VHC.

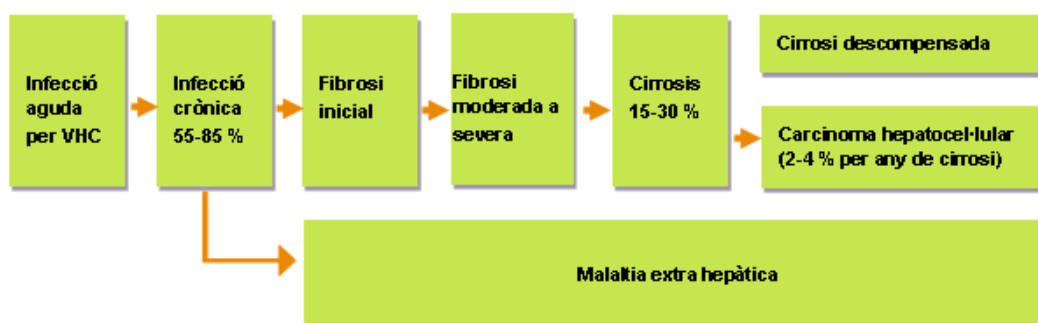


Figura 16: Història natural de la infecció per VHC (Font: adaptat de WHO 2014)

En un estudi realitzat a Xina ^(Zeng 2014), els factors que incideixen en l'evolució a la mortalitat per VHC semblen ser el diagnòstic de cirrosi (OR 8,82), de diabetis (OR 2,35), hipertensió (OR 1,7), consum d'alcohol (1,73) i coinfecció amb VHB (OR 22,3). En canvi el tractament previ amb interferó-alfa i ribavirina s'associa a un 47% de descens del risc de mortalitat de causa hepàtica.

2.5.1 Factors que influeixen en la guarició espontània

Com ja hem dit, al voltant del 20% de mitjana de persones infectades pel VHC eliminen espontàniament el virus després de la infecció inicial. Es defineix la guarició espontània o aclariment viral espontani (AVE) com dues deteccions d'ARN-VHC negatives de forma consecutiva separen per 12 setmanes o més (Choo 2014). L'estudi del factors associats a la guarició espontània és motiu de moltes publicacions ^(Grebely 2014, Thomas 2009, Wang 2007, Bakr 2006).

El **sexe femení** és un factor independent associat a la guarició espontània en diverses publicacions, independentment de la forma de contagi. Aquest efecte s'ha descrit també en dues cohorts de dones infectades al part al 1977 amb immunoglobulina anti-D contaminada amb genotip 1 del VHC, una a Irlanda (46% de guarició espontània) i l'altra a Alemanya (44%) ^(Kenny-Walsh 1999, Wiese 2005). Un estudi a Egipte amb una cohort de més de 4000 adults amb genotipus 4 va trobar una taxa de guarició espontània superior en dones (44,6%) que en homes (33,7%), $p=0,001$ ^(Bakr 2006).

El **genotipus IL28B** (rs12979860) CC vs CT/TT s'ha associat a l'AVE amb una OR 1,90 ^(Grebely 2014). Encara que l'efecte beneficiós d'aquest genotipus en la guarició espontània s'ha comprovat sobretot en caucàsians i afroamericans afectats majoritàriament per genotipus 1,2 i 3 ^(Balagopal 2010), un recent estudi a Egipte ^(Kurvanov 2011) amb el 99% de la població afectada per genotipus 4 també el relaciona amb guarició espontània. Possiblement hi ha altres genotipus que també influeixen en l'AVE ^(Mosbrugger 2010).

El **VHC genotipus 1** també s'ha descrit com a factor afavoridor de la guarició espontània en l'estudi de Grebely al 2014, amb OR 1,49 contraposat als genotipus 2,3,4 i 6. En canvi en un estudi realitzat a Korea el mateix any, en població adulta amb taxa de guarició espontània del 37,5% ^(Cho 2014) els factors predictors d'aclariment espontani eren la **virèmia baixa** ($< 8 \times 10^5$ IU/ml) (55,6 vs 14,3%) i el genotipus no-1b (comparat amb genotipus 1b) (57,1 vs 22,2%). Així en els pacients amb virèmia alta i genotipus 1b no es va observar guarició espontània. En canvi en pacients amb genotipus no-1b i baixa virèmia la guarició espontània ocorria en 85,7% (p=0,01)

2.5.2 Evolució natural de la coinfecció VIH i VHC.

La coinfecció amb VIH té efectes adversos en el curs de la infecció VHC. Les persones coinfectades tenen una acceleració de la progressió de la malaltia hepàtica a cirrosi, cirrosi descompensada i hepatocarcinoma en comparació amb les persones infectades només per VHC, sobretot els que presenten un estat avançat d'immunodeficiència (CD4<200 cells/mm³). Amb la utilització de teràpies HAART pel VIH, als països més rics la primera causa de mortalitat en infectats per VIH són les complicacions associades a la infecció per VHC ^(Martin-Carbonero 2006). Als Estats Units aquesta és la causa de prop del 47% de les morts en coinfectats VIH i VHC ^(Cohen 2002).

La influència de la coinfecció en la progressió de la malaltia per VIH és controvertida. Alguns estudis mostren una pitjor evolució de la infecció VIH en coinfectats i altres no ^(Tedaldi 2003). En infectats VIH l'aparició de carcinoma hepatocel·lular associat a VHC ocorre abans ^(Garcia-Samaniego 2001).

2.5.3 Hepatitis C i gestació

L'hepatitis aguda per VHC té poca importància epidemiològica encara que s'han comunicat alguns casos a la literatura ^(Floreani 2013).

No hi ha evidència suficient de que la gestació afecti l'evolució de la infecció crònica per VHC ^(Prasad 2013, Beste 2015) encara que alguns autors alerten sobre un efecte poc beneficiós ^(Jhaveri 2014) i la necessitat de més estudis. S'ha descrit que les dones embarassades infectades solen presentar un descens dels valors sèrics de transaminases i un augment de la càrrega viral als últims mesos de la gestació ^(Conte 2000, Gervais 2000, Wejstal 1998). Aquests canvis s'han atribuït a un augment de la síntesis hormonal de la dona gestant (progesterona, estradiol, lactògen placentari) que condicionaria una immunomodulació de la funció i diferenciació dels limfòcits T destinada a la immunotolerància per tal d'evitar el reconeixement per part del sistema immunitari matern dels antígens paterns expressats a l'embrió i que podrien provocar el rebuig del fetus ^(Morán-Sánchez 2005).

Després del part les transaminases i la càrrega viral tornen als valors basals però en alguns estudis s'ha descrit progressió de l'hepatopatia durant el primer any post gestació en el 20% de les dones ^(Conte 2000) i fins i tot en algun cas deteriorament brusc hepàtic ^(Chen 2001, Morán-Sánchez 2005). En un estudi realitzat a l'estat espanyol ^(Ruiz Extremera 2013) observen dos patrons d'evolució de les ALT post part: les mares tipus A (66%) augmenten l'ALT sis mesos després del part i disminueixen simultàniament la càrrega viral; les mares tipus B (34%) no presenten variacions de la càrrega viral ni de l'ALT. Les mares tipus A, a més, tenien major càrrega mitjana viral durant l'embaràs. Curiosament les mares tipus A eren les que més transmetien el VHC als seus fills, independentment de si tenien la càrrega viral alta o baixa.

En l'estudi anterior el 4,4% de les mares presenten guarició espontània després de la gestació. Un estudi a Japó presenta una guarició espontània post gestació del 9% ^(Hattori 2003).

Hi ha controvèrsia sobre l'efecte que la gestació té sobre l'histopatologia de la infecció crònica per VHC. Les biòpsies hepàtiques de dones gestants semblen presentar un augment de la necrosi i la inflamació en alguns estudis ^(DiMartino 2004) i millorar en altres ^(Pergam 2008).

D'altra banda, l'hepatitis C tampoc sembla afectar negativament l'evolució de la gestació excepte a les mares amb cirrosi. Al seguiment de les dones irlandeses contagiades per Ig anti-D a la seva primera gestació ^(Jabeeen 2000) no es va observar més avortaments, parts prematurs o complicacions obstètriques en les gestacions posteriors respecte a la població general. En canvi, en un altra estudi en 506 dones de Washington infectades per VHC ^(Pergam 2008), el 25% de les quals era UDVP, es mostra un augment de la taxa de baix pes al néixer, de baix pes per l'edat gestacional i de complicacions que requerien cures intensives o ventilació assistida respecte als dos grups controls (un de mares sense infecció per VHC i l'altra de mares UDVP sense infecció per VHC). Les gestants infectades per VHC mostraven també més risc de diabetis gestacional (OR 2,5), troballa no observada en un estudi posterior realitzat a Canadà en 84 dones ^(Buresi 2010). Un altra estudi trobà més anomalies congènites (OR 1,55) en fills de mares amb VHC ^(Connell 2011) i Berkley observà major risc de colestasi en les gestants infectades per VHC ^(Berkley 2008).

2.6 INFECCIÓ PER VHC EN L'EDAT PEDIÀTRICA

Als països d'alt nivell econòmic, abans del 1992 la majoria de nens s'infectaven del VHC per transfusions de sang, derivats sanguinis o transplantament d'òrgans. Des de la instauració de cribratge dels donants la via més important de transmissió del VHC als nens és la transmissió vertical, de mare a fill. La segona via de transmissió, sobretot en adolescents, és l'ADVP. En països en vies de desenvolupament la transfusió de sang i hemoderivats, i pràctiques amb instruments contaminats continua essent la principal forma de transmissió, seguida de la transmissió vertical ^(Slowik 2005, Mohan 2010, El-Shabrawi, 2013, Baker 2015).

Es considera infectat per VHC el nen que presenta AcVHC o ARN del VHC, excloent els fills de mare infectada per VHC durant els primers 18 mesos de vida, tenint en compte que la PCR del VHC pot ser positiva de forma intermitent en infectats crònics i que els AcVHC després de la primoinfecció poden tardar entre 4 i 12 setmanes a positivitzar.

La presència d' AcVHC mostra que ha estat exposat al virus però no discrimina si presenta infecció activa o resolta (guarició espontània de la infecció). S'ha

descriu un cas de nen infectat per TV que fou seronegatiu durant tot el seguiment (sense estar coinfectat per VIH ni presentar immunodeficiència ni agammaglobulinèmia) i que tenia càrregues virals altes^(Larouche 2012).

Es considera que presenta infecció activa aquell nen a qui es detecta ARN-VHC determinat per PCR i es considera que presenta infecció crònica aquell que presenta dues PCR del VHC positives separades per 6m.

La guarició espontània en nens sembla ser alta però hi ha divergències entre els diferents estudis i oscil·la entre el 0 i el 75%^(Farmand 2012). S'han donat xifres del 28%^(Yeung 2007), 25%^(Posthouwer 2006) i 45%^(Vogt 1999). Al capítol 1.8.4 s'esmenten els factors associats a l'aclariment viral espontani en nens infectats per TV del VHC.

L'evolució a la cronicitat depèn de factors genètics de l'hoste (menys en presència de IL28B), del genotipus del VHC (menys en genotipus 3)^(Bortolotti 2008), de la via de contagi (menys en transmissió vertical)^(Bortolotti 2008), i de factors demogràfics.

Així, en un estudi realitzat a Egipte en nens contagiats majoritàriament per via parenteral 68% presentaven infecció crònica i els factors que es van associar a la cronicitat foren el sexe masculí (OR 7,5), l'elevació fluctuant d'ALT (OR 8,1), l'elevació persistent d'ALT (OR 4,9) i els tractaments dentals (OR 16,9). En països en vies de desenvolupament, l'esterilització de material mèdic és cara i sol guardar-se per membres de la mateixa família, que es van reinfectant^(Esmat 2012).

Segons la majoria d'estudis el curs clínic de l'hepatitis C crònica a la infància sembla ser lleu. La majoria dels nens estan asimptomàtics, com els adults. El desenvolupament pondoestatural no es veu afectat^{(EPHCVN 2005(3), Garazzino 2014)}. La histopatologia mostra canvis mínims similars als trobats en adults^(Kage 1997, Badizadegan 1998, Goodman 2008) i, en un seguiment a llarg termini de 15 anys de nens infectats per TV, només 5% progressaven a cirrosi^(Mohan 2007, Guido 2003).

Malgrat això, la infecció per VHC a la infància no és tant benigna. És la causa més freqüent d'hepatitis crònica en els nens de països desenvolupats. Alguns estudis han descrit hepatomegàlia per exploració física i ecogràfica i en un altra^(Garazzino 2014) l'elastografia va mostrar alteracions en el 25% dels pacients.

Una sèrie de 121 biòpsies de nens infectats per VHC ^(Goodman 2008) mostrava fibrosi periportal en 89% dels nens, *briding* fibrosis en 4% i cirrosis en 2%, sense correlació de l'edat amb la gravetat de la biòpsia.

En un estudi egipci ^(El-Raziky 2004) es va realitzar biòpsia hepàtica en els nens ARN-VHC positius i 19 (73%) presentaven hepatitis crònica amb fibrosi, 1 (3,8%) presentava cirrosi i 7 (27%) van tenir biòpsies hepàtiques normals.

En el seguiment fet a Itàlia durant 15 anys ^(Bortolotti 2008) de 332 nens infectats, l'1,8% dels pacients va desenvolupar cirrosi descompensada a una edat mitjana de 9,6 anys.

S'ha descrit un cas d'evolució fatal d'un nen amb infecció crònica per VHC de transmissió vertical que va rebre 3 trasplantaments de fetge per cirrosi ^(Roy 2012).

I, Segons la United Network for Organ Sharing, des de gener de 1988 fins novembre de 2009, 133 nois menors de 22 anys van rebre un trasplantament de fetge a Estats Units per hepatitis C crònica ^(OPTN 2010).

La prevalença de marcadors autoimmunes en els nens amb malaltia del VHC també està descrita ^(Garazzino 2014), havent-se reportat presència de crioglobulines, Ac antinuclears, Ac anti-múscul llis i Ac anti-microsòmals tipus 1 en gairebé la meitat dels pacients virèmics estudiats, sortosament sense manifestacions clíniques.

La fatiga, la depressió i el deteriorament cognitiu que es descriuen en adults són poc freqüents en els nens però s'ha descrit una percepció de qualitat de vida disminuïda en les mares de nens infectats ^(Nydegger 2008).

2.6.1 Seguiment dels nens infectats per VHC.

Per ara, no hi ha guies sobre el seguiment clínic dels nens infectats per VHC.

El nen infectats per VHC ha de ser avaluat mèdicament per detectar la presència de malaltia hepàtica o les seves seqüeles i excloure altres causes de disfunció hepàtica concomitant ^(Mohan 2010).

En nens amb infecció crònica per VHC es recomana seguiment periòdic ^(Shneider 2006). El cribratge de carcinoma hepatocel·lular pot fer-se per ecografia cada 3-5 anys. Aquells que tenen elevació de transaminases, fibrosi hepàtica o cirrosi cal que siguin avaluats per ecografia i nivells sanguinis d'alfa-fetoproteïna periòdicament, possiblement cada any ^(Mohan 2010 Baker 2014). De fet, en adults amb infecció crònica, el cribratge per a carcinoma hepatocel·lular es fa per ecografia cada 6-12 mesos ^(Bruix 2005).

La necessitat i el moment de fer la biòpsia hepàtica en nens és un tema controvertit però el seu resultat pot ajudar al metge a prendre decisions. La biòpsia hepàtica permet detectar malaltia histològica en nens amb funció hepàtica (ALT, AST) normal, informa del grau de fibrosi i d'inflamació hepàtica i exclou possibles malalties intercurrents, a més de poder ser utilitzada de base per comparar amb futures biòpsies. Tanmateix és un procés invasiu, i en el cas d'infecció per genotipus 2 i 3, amb taxes de resposta sostinguda al tractament entre 80 i 100%, no sembla necessària per a iniciar la teràpia ^(Khaderi 2014).

En tots els nens infectats per VHC s'ha de realitzar la vacunació completa vigent, incloent contra les hepatitis A i B.

La infecció pel VHC no es transmet per contacte casual a les llars, a la guarderia o a l'escola. Per tant, els nens amb VHC no han de limitar l'assistència a la guarderia o a l'escola. Tampoc han de limitar la seva pràctica esportiva ^(Baker 2015). Cal explicar al nen infectat per VHC, segons les seves capacitats de comprendre-ho, les vies de transmissió del virus i les implicacions de la infecció. Tots els nens han de ser informats de la importància de no compartir raspalls de dents, navalles i altres objectes domèstics que poden estar contaminats pel virus ^(Mohan 2010). Els adolescents, sobretot, han de ser informats de la necessitat d'abstinència d'alcohol doncs accelera la progressió de la malaltia hepàtica en infectats per VHC ^(Peters 2002). En cas de que l'adolescent sigui UDVP cal proporcionar-li suport psicosocial adequat per a poder deixar la seva addicció.

2.7 TRACTAMENT (Pawlostky 2014, EASL 2015, Consenso 2015, Devesa 2015, Crespo-Casal 2015)

El tractament antiviral pretén curar la infecció per VHC per prevenir el desenvolupament de cirrosi hepàtica que pot portar a la descompensació, l'hepatocarcinoma i la mort. Diferents estudis demostren que, un cop eliminada la infecció per VHC, disminueix la mortalitat de causa hepàtica i no hepàtica per la qual cosa el benefici de tractar els pacients infectats per VHC és indubtable.

L'objectiu de la teràpia antiviral és aconseguir la "resposta viral sostinguda" (RVS) que es defineix com ARN-VHC indetectable a les 12 setmanes (RVS12) i 24 setmanes (RVS24) un cop finalitzat el tractament. Després d'haver obtingut la RVS, la situació es manté en el 99% dels pacients com demostren diversos estudis de seguiment a llarg termini.

El tractament estàndard de l'hepatitis C s'ha basat fins fa 4 anys en la combinació d'interferó pegilat (PegIFN) i ribavirina (RBV) durant 24-48 setmanes segons el genotipus viral amb percentatges de resposta de 40-50% en genotipus 1 i 75% en genotipus 2 i 3, i amb múltiples efectes secundaris i contraindicacions que limitaven la seva aplicació.

Sortosament, en els últims 4 anys s'han desenvolupat noves línies terapèutiques contra el VHC que aconsegueixen eliminar la replicació viral en el 80-100% dels casos, amb menys efectes adversos i amb menys durada del tractament. Per desgracia el preu d'aquests nous tractaments els fa inviables en els països en vies de desenvolupament. Aquests nous agents s'anomenen agents antivirals d'acció directa (AAD) perquè cada un d'ells és inhibidor d'una proteïna del genoma viral tal i com es mostra en la figura 17

A la Taula 7 es mostren quins d'aquests nous fàrmacs s'han comercialitzat a Europa. S'han elaborat unes recomanacions europees, escrites per la EASL (European Association for the Study of the Liver) ^(EASL 2015) i un Document de Consens Español elaborat per la Asociación Española para el Estudio del Hígado ^(Consenso 2015).

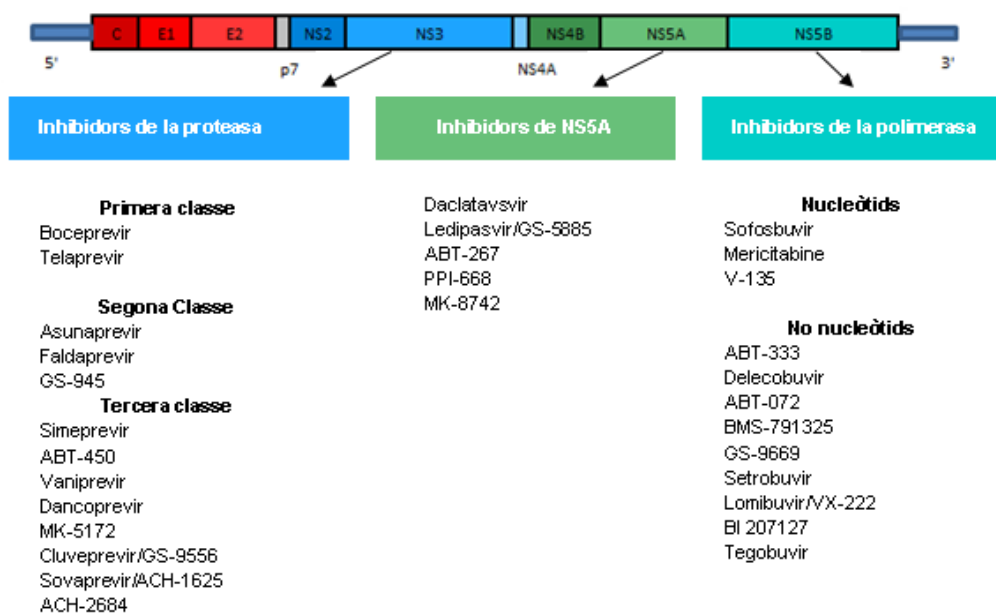


Figura 17. Agents antivirals d'acció directa contra el VHC

Taula 7: Fàrmacs contra el VHC aprovats el 2015 a Europa (Font: adaptat de EASL 2015)

FÀRMAC	POSOLOGIA
PegINF-alfa2a	180 µg/ setmana, subcutani
PegINF-alfa2b	1,5 µg/kg/setmana, subcutani
Ribavirina	600mg/12 hores, oral
Sofosbuvir	400mg/dia, oral
Simeprevir	150mg/dia, oral
Daclatasvir	30-60mg/dia, oral
Sofosbuvir/Ledipasvir	400mg sofosbuvir + 90mg ledipasvir, /dia, oral
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	150mg paritaprevir + 25 mg ombitasvir + 100mg ritonavir /dia, oral
Dasabuvir	250mg//12 hores, oral

La determinació del genotipus viral i l'estadi de fibrosis hepàtica són essencials per individualitzar la pauta terapèutica en cada pacient ^(Baker 2015). La determinació del genotipus IL28B no te gaire importància en els nous tractaments.

2.7.1 Indicacions i contraindicacions del tractament

Les indicacions de tractament es mostren a la Taula 8 ^(EASL 2015) i són molt més àmplies que en el tractament amb interferó i ribavirina.

Taula 8. Prioritat de tractament segons grups de pacients (Font: adaptat de EASL 2015)

Prioritat de tractament	Grup de pacients
INDICAT	Tots els pacients sense tractament previ o amb tractament previ amb malaltia hepàtica compensada o descompensada
PRIORITARI	Pacients amb fibrosi significativa (F3) o cirrosi (F4), incloent cirrosi descompensada Pacients amb coinfecció VIH Pacients amb coinfecció VHB Pacients amb indicació de transplantament hepàtic Pacients amb infecció per VHC recurrent post transplantament Pacients amb clínica per manifestacions extrahepàtiques Pacients amb fatiga debilitant Pacients amb risc de transmetre el VHC (ADVP, hemodialitzats, empresonats, homes i dones amb pràctiques sexuals de risc, dones en edat fèrtil que desitgin embaràs.
JUSTIFICAT	Pacients amb fibrosi moderada (F2)
POT SER AJORNAT	Pacients amb poca o cap fibrosi (F0-F1) i sense manifestacions extrahepàtiques
NO RECOMANAT	Pacients amb expectatives limitades de vida degudes a comorbiditats no hepàtiques

Les contraindicacions del tractament amb INF-alfa i ribavirina són absolutes en pacients amb depressió major no controlada, psicosis, epilèpsia, dones

embarassades, parelles en edat fèrtil que no prenguin mesures anticonceptives, malaltia concomitant severa, retinopatia, tiroïditis autoimmune i malaltia hepàtica descompensada. El PegIFN-alfa no està recomanat tampoc en pacients amb neutròfils perifèrics <1500/mm³ i/o plaquetes <90.000/mm³.

No existeixen contraindicacions absolutes pels antivirals d'acció directa però en malalts amb funció renal compromesa s'ha d'utilitzar el sofosbuvir amb precaució. La combinació de paritaprevir, ombitasvir, ritonavir i el dasabuvir estan contraindicats en pacients amb cirrosi descompensada.

2.7.2 Resultats de les noves teràpies.

A diferència del tractament amb PegIFN i RBV, els nous antivirals no ha trobat diferències significatives en els resultats del tractament segons el sexe ^(Kumada 2014, Lawitz 2014).

La combinació de **PegIFN i RBV amb simeprevir** en pacients amb genotipus 1 no tractats prèviament aconsegueix percentatges de RVS global de 80%. Aquesta resposta disminueix al 60% en pacients cirròtics i a 58% en pacients infectats amb genotipus 1a amb la mutació Q80K3. En pacients prèviament tractats amb PegIFN i RBV amb recidiva aconsegueix taxes de RVS del 80%. En pacients prèviament tractats amb PegIFN i RBV amb resposta parcial o nul·la la RVS és del 65% i del 53% respectivament.

Aquesta mateixa combinació (PegIFN i RBV amb simeprevir) en genotipus 4 en pacients naive i recidivant te RVS del 80% i en pacients ja tractats del 40-60%. En cirròtics ja tractats sense resposta és del 36%.

El tractament amb **PegIFN i RBV amb sofosbuvir** durant 12 setmanes en genotipus 1 en pacients no tractats prèviament aconsegueix una RVS del 90% (80% en cirròtics). En prèviament tractats la RVS és de 72-85% i en cirròtics 70%.

En genotipus 2 sense resposta al tractament previ amb PegIFN i RBV s'aconsegueix RVS de 96% amb aquesta pauta i en cirròtics del 93%. En genotipus 3 la RVS és del 83% independentment de l'existència de cirrosi. Pel genotipus 4 la RVS és del 96%.

L'associació de **PegIFN i RBV amb daclatasvir** en pacients sense tractament previ amb genotipus 1b aconseguix RVS en 87%. En canvi en genotipus 1a la RVS és només del 58%. Pel genotipus 4 la RVS és del 82%.

La combinació de **sofosbuvir amb simeprevir** durant 12 setmanes en pacients sense tractament previ amb genotipus 1 té una RVS de 92-96% independentment de la durada del tractament de 12 o 24 setmanes. En pacients prèviament tractats amb PegIFN i RBV la RVS és del 80% i en cirròtics descompensats del 75%.

El tractament amb **sofosbuvir i daclastavir** durant 12 setmanes en genotipus 1 sense tractament previ té una RVS del 95% i del 100% si s'afegeix *RBV*. En pacients prèviament tractats s'aconsegueix iguals resultats allargant la teràpia 24 setmanes. Els pacients cirròtics tenen els mateixos resultats. En genotipus 3 s'aconsegueixen taxes de RVS similars excepte en cirròtics que disminueix a 58%.

La combinació de **sofosbuvir i RBV** no té bona resposta en genotipus 1 però sí en genotipus 2 amb RVS del 97%. En prèviament tractats s'aconsegueixen iguals taxes de RVS en allargar el tractament de 12 a 16 setmanes. En genotipus 3 la RVS en naive és del 93% i en tractats prèviament disminueix a 86% en no cirròtics i a 60% en cirròtics. En genotipus 4 la taxa de RVS és de 92% en naive, 89% en pretractats i 78% en cirròtics.

La combinació de **sofosbuvir i ledipasvir** en genotipus 1 durant 12 setmanes obté taxes de RVS del 97-100% en naive i de 94-99% en pretractats, disminuint en cirròtics a 82-96%. Tanmateix, allargant la teràpia a 24 setmanes s'aconsegueix RVS en 99-100%. En naive no cirròtics l'escurçament de la teràpia a 8 setmanes obté els mateixos resultats. En genotipus 3 aquest tractament aconseguix RVS en 64% en pacients naive que augmenta a 100% si se li afegeix *RBV*. En pretractats, la combinació de sofosbuvir, ledipasvir i *RBV* aconseguix RVS del 82%, més baixa en cirròtics (73%). En genotipus 4 aquesta combinació obté RVS del 95%.

El tractament amb **ombitasvir, paritaprevir i ritonavir amb dasabuvir i RBV** durant 12 setmanes en genotipus 1 naive aconseguix taxes de RVS de 96% sense cirrosi i del 91% en cirròtics. En pacients pretractats la RVS fou del 96%. En genotipus 4 la combinació de ombitasvir, paritaprevir i ritonavir amb *RBV* i

sense dasabuvir obté RVS del 100% en pacients no cirròtics tant naive com pretractats.

2.7.3 Tractament del VHC en dones embarassades

El tractament del VHC durant la gestació està limitat per la manca de dades de seguretat i d'eficàcia. Cap dels fàrmacs contra el VHC estan aprovats durant la lactància. A la taula 9 es mostren els efectes secundaris i la seguretat dels fàrmacs antivirals contra el VHC durant l'embaràs i la lactància ^(Beste 2015).

Taula 9. Efectes secundaris i seguretat dels fàrmacs contra el VHC durant la gestació i la lactància
(Font: adaptat de Beste 2015)

FÀRMAC	EFFECTES SECUNDARIS	CATEGORIA GESTACIÓ*	SEGURETAT LACTÀNCIA
PegIFN-alfa	Síndrome gripal, fatiga, depressió, insomni, irritabilitat, pèrdua de pes, nàusees, diarrea, supressió de moll d'ós, retinopatia	C	Desconeguda
Ribavirina	Anèmia hemolítica, rash	X	Desconeguda
Telaprevir	Anèmia, rash, pruíja, hemorroides, diarrea, disgeusa, fatiga, vòmits, dolor anorrectal	B	Desconeguda
Boceprevir	Anèmia, neutropènia, trombocitopènia reaccions d'hipersensibilitat, disgeusia, sequedat de boca, nàusees, vòmits, diarrea,	B	Desconeguda
Sofosbuvir	Nàusees, pancitopènia, depressió	B	Desconeguda
Simepreir	Fotosensibilitat, rash, nàusees, pruíja	C	Desconeguda
Ladipasvir/ sofosbuvir	Fatiga, mal de cap, nàusees, diarrea, insomni	B	Desconeguda

***Categoria A:** estudis adequats i ben controlats en dones embarassades no mostren risc pel fetus. **Categoria B:** estudis de reproducció en animals no van mostrar un risc per al fetus però no hi ha estudis en dones embarassades. **Categoria C:** estudis de reproducció en animals mostren efectes adversos en el fetus però no

hi ha estudis en dones embarassades. **Categoria D:** evidència demostrada de risc fetal humà basat en les dades d'estudis. **Categoria X:** estudis en animals o éssers humans mostren alteracions fetals ^(Ramos 2014)

La ribavirina està contraindicada a la gestació ja que es embiotòxica i s'ha d'evitar l'embaràs fins a sis mesos després d'haver-ne estat exposat (tant en dones com homes). El PegINF-alfa provoca alteracions fetals en animals i també està contraindicat. Els nous agents antivirals no han estat estudiats en dones embarassades i encara que no presenten alteracions en estudis animals la decisió de tractar les gestants ha de ser individualitzada i ha de superar àmpliament el risc pel fetus ^(Beste 2015).

El telaprevir i boceprevir interaccionen amb els anticonceptius hormonals per la inducció del citocrom P450 disminuint la concentració d'estrògens circulants i reduint l'eficàcia de l'anticoncepció. El sofosbuvir i ledipasvir no tenen interaccions amb els anticonceptius hormonals.

2.7.4 Tractament del VHC en pediatria

No existeixen guies de tractament en nens. El fet de que el curs de la infecció crònica per VHC sigui asimptomàtica, que els nivells d'ALT siguin habitualment normals o lleument elevats i fluctuants, que les biòpsies hepàtiques realitzades mostrin en la majoria de casos fibrosi lleu (F0-F1-F2) i que la resposta al tractament no és òptima fa que en la majoria de casos no sembli necessari tractar el nen i s'ajorni la decisió fins a l'edat adulta.

Tanmateix la principal raó per iniciar el tractament dels nens infectats és la possibilitat, impossible de predir, d'una mala evolució de la malaltia hepàtica i prevenir la fibrosis hepàtica, la cirrosi i el carcinoma hepatocel·lular ^{(Pawlowska 2015 (1))}.

L'únic tractament aprovat en nens fins el moment actual és el PegIFN i la RBV durant 24 o 48 setmanes i només en majors de dos anys. Comparat amb els adults aquesta combinació sol obtenir RVS en 57% de nens infectats amb genotipus 1 (en comparació amb el 40% dels adults). Els factors que en els adults prediuen una bona resposta al PegIFN i RBV (càrrega viral baixa, poca durada de la infecció, bon compliment, menys fibrosi) són presents de forma natural en el nen i podrien explicar la millor resposta ^(Sokal 2010).

Encara que el tractament està aprovat només per nens majors de dos anys s'han comunicat casos de tractament durant el primer any de vida amb bona resposta i sense efectes secundaris remarcables (Pawlowska 2012)

La dosis de PegIFN-alfa-2b és de 60mg/m² per setmana, subcutània. La de ribavirina és de 15mg/kg/dia (repartit en dues dosis). S'aconsellen 48 setmanes pel genotipus 1 i 4, i 24 setmanes pels genotipus 2 i 3.

Al 2013 es va publicar una metanàlisi (Druyts 2013) avaluant la eficàcia i seguretat del tractament amb PegIFN i RBV en nens, que engloba vuit estudis i 438 nens. La RVS final fou del 58% amb millor resposta en infectats per genotipus 2 i 3 que en genotipus 1 o 4. Només 4% dels nens van suspendre la teràpia per efectes adversos i 15% per manca de resposta. Els efectes secundaris més freqüents foren leucopènia, neutropènia, reaccions locals i lleugera disminució de la velocitat de creixement que es va recuperar als 6 mesos d'haver finalitzat el tractament.

Un any abans un altra metanàlisi (Wirth 2012) de cinc estudis prospectius que sumaven 318 nens amb hepatitis crònica per VHC i genotipus 1, 2, 3 i 4 mostrava RVS en 60,7% dels nens (93% en genotipus 2 i 3, 55% en genotipus 4 i 51% en genotipus 1).

Aquests resultats milloren significativament en un estudi (Eltayeb 2015) realitzat a Egipte en 66 nens a qui s'afegeix vitamina D al tractament amb PegIFN i RBV.

Encara que els nous agents antivirals directes estan aprovats des del 2011 en adults, no estan disponibles per a nens fora dels assajos clínics (El-Shabrawi 2013, Serranti 2014). Una assaig pediàtric amb boceprevir per pacients naive es va iniciar als Estats Units i Polònia al 2012 però es va aturar al 2013. Per ara les dades d'adults només es poden extrapolar a nens i seria convenient que els organismes oficials es pronunciessin sobre el tema doncs les noves teràpies amb les altes taxes de RVS que presenten podrien ser l'inici del final de la infecció per VHC en l'edat pediàtrica.

2.8 TRANSMISSIÓ VERTICAL

La transmissió vertical és la primera causa mundial d'infecció per VHC a la infància en el moment actual i quasi la única en països desenvolupats ^(Cottrell 2013) des de la introducció del cribratge en els donants de sang. Es considera que és la primera causa de malaltia hepàtica crònica en nens ^(WHO 2014)

En els punts anteriors ja s'ha realitzat un repàs de la bibliografia existent sobre la prevalença en gestants i en nens, les vies d'infecció més habitual en les gestants, la influència del VHC en la gestació i la de la gestació en la història natural de la infecció, així com el tractament en embarassades i nens.

2.8.1 Taxa de transmissió vertical

En una metanàlisi realitzada al 2014 ^(Benova 2014) sobre 25 estudis de transmissió vertical (2.512 nens fills de mares amb Ac VHC i ARN-VHC positius durant la gestació o el part), la taxa de TV fou de 5,8% (IC 95% 4,2-7,8). En dones VIH negatives fou entre 1,1% i 10,7%. En dones VIH positives oscil·lava entre 4,2 i 28,5%.

La figura 18, publicada en aquest mateix estudi, mostra gràficament les diferents taxes de TV del VHC segons els estudis, recollits entre els anys 1997 i 2012.

La taxa de TV varia segons la definició de nen infectat, la presència de virèmia o no en la gestant, el tipus de mares infectades de l'estudi, la mida de la mostra, la durada del seguiment i el mètode utilitzat per a la detecció virològica tal i com han remarcat molts autors ^(Thomas 1998, Yeung 2001, Benova 2014, Tosone 2014)

En la metanàlisi de Benova ^(Benova 2014) totes les mares presentaven virèmia positiva i la definició de nen infectat incloïa la presència d'ARN-VHC (4 estudis), o d'AcVHC més enllà dels 18 mesos i ARN-VHC (2 estudis requerien la presència d'ambdós i 19 la presència d'un o altra). La majoria dels estudis (19/25) requerien la presència de més de 2 ARN-VHC en el nen per determinar la infecció. A les conclusions, els autors insisteixen en que la taxa de TV del VHC és més baixa com més rigorosa és la definició utilitzada de nen infectat per VHC.

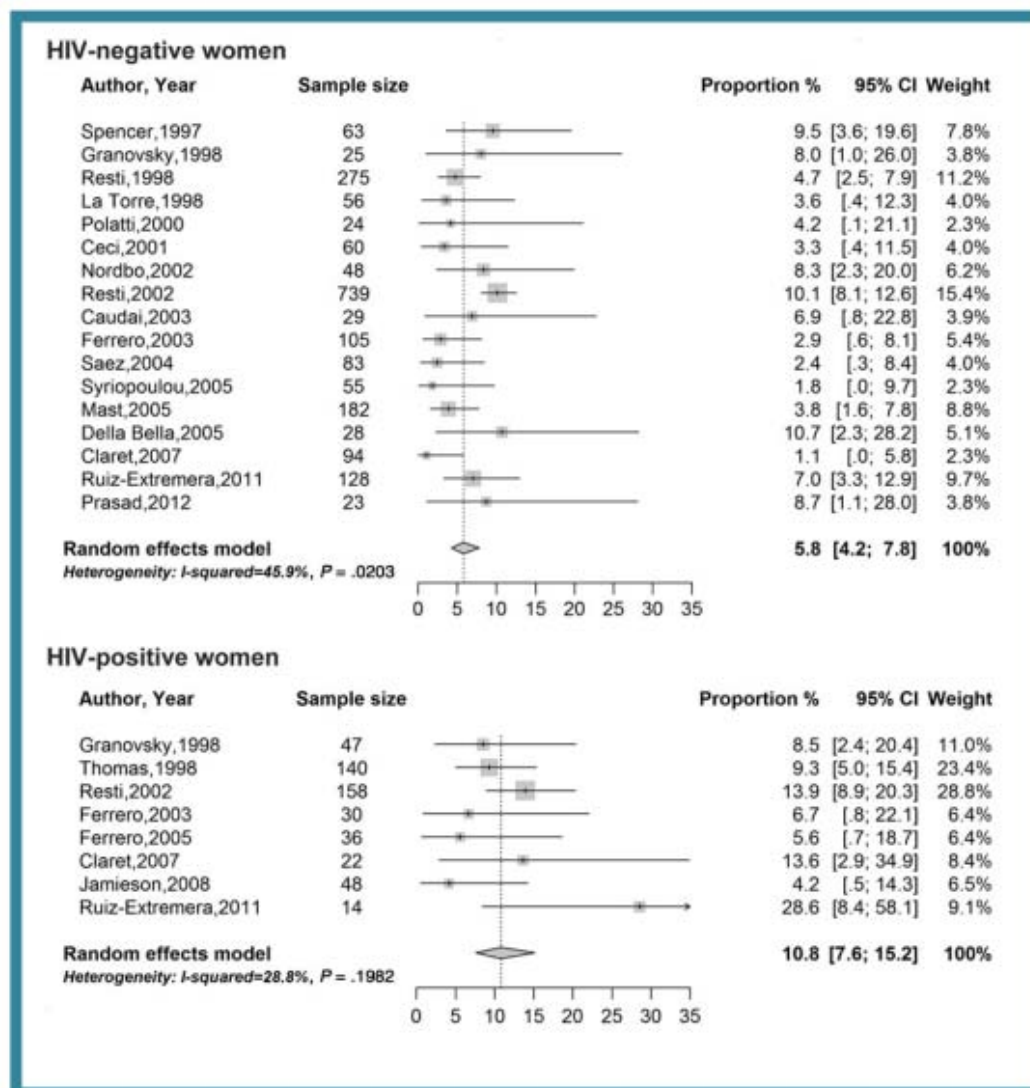


Figura 18: Taxa de TV del VHC (en nens ≥ 18 mesos nascuts de mares AcVHC positius i ARN-VHC positives) segons coinfecció materna per VIH en la dècada 1997-2012 (Font: adaptat de Benova 2014)

Al 2001 es va publicar la primera metanàlisi sobre aquest tema (Yeung 2001) que recollia estudis de TV del VHC de la dècada anterior (1990-2000). Molts estudis foren exclosos de la metanàlisi per les diferents definicions de nen infectat que utilitzaven i per les proves de laboratori amb què diagnosticaven la infecció per TV. Yeung i col·laboradors van definir la TV del VHC com la persistència d'AcVHC en sèrum en nens després dels 12 mesos de vida o la detecció d'ARN-VHC en almenys una ocasió. El diagnòstic de mare infectada es realitzava per AcVHC positius (detectats amb ELISA de primera generació o RIBA sense

necessitat de detectar ARN-VHC matern per PCR). La guarició espontània en el nen es definia com la desaparició de l'ARN-VHC.

La taxa de TV del VHC en aquesta dècada (Yeung 2001) variava entre 0% i 35,2% en fills de mare amb AcVHC amb una taxa crua de TV del VHC del **5,6%** (ponderada 1,7%). La taxa de TV del VHC en mares virèmiques (ARN-VHC positiva) oscil·lava entre 0% i 100% amb taxa crua de TV del VHC de 8,1% (ponderada 4,3%). Aquestes taxes diferien segons les definicions de nen infectat, com mostra la taula 10.

Taula 10: Taxes de TV del VHC en diferents subgrups en la dècada 1990-2000 (Font: adaptat de Yeung 2001)

Taxa de TV VHC	Taxa crua	Taxa ponderada
Segons tipologia materna		
Mares VHC+	5,3%	1,7%
Mares ARN-VHC+	8,1%	4,3%
Segons definició de nen infectat		
Dos o més ARN-VHC+	9,3%	7,1%
Un o més ARN-VHC+	5,8%	3,8%

Les diferents revisions realitzades posteriorment donen taxes de transmissió entre 3 i 10% (Yeung 2014). La taula 11 mostra la taxa de TV segons els estudis que s'han revisat per aquesta introducció.

La definició actual de nen infectat varia segons els estudis però la majoria d'autors segueixen la que va introduir Roberts a l'any 2002: (Roberts 2002, Resti 2003, EPHCVN 2005 (1) (2), Davison 2006, Indolfi 2009). .presència d'ARN-VHC detectable en sèrum en 2 ocasions separades per 3-4 mesos durant el primer any de vida del nen i /o AcVHC detectats després que el nen tingui 18 mesos. Un autor allarga aquest últim criteri remarcant que per definir nen infectat els AcVHC han de ser positius després del segon any de vida o repositivitzar si han negativitzat (Indolfi 2008). Malgrat tot, algun estudi actual fa servir el criteri d'una sola determinació positiva d'ARN-VHC durant el seguiment (Jhaveri 2015) i Ac VHC positius en el nen més enllà dels sis mesos de vida (AbdulQawi 2010).

Taula 11. Taxa de TV de VHC de la majoria d'estudis revisats (Font: revisió M. Viñolas)

Autor		Mares Ac VHC+		Mares ARN-VHC+		Mares sense coinfecció VIH		Mares amb coinfecció VIH	
		Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %
Giovannini	1990	11/ 25	44%			11/25	44%		
Reesink	1990	1/17	5,8%					1/17	5,8%
Rouzioux	1990	1/42	2,4%			1/42	2,4%		
Kuroki	1991	11/13	85%	11/13	85%			11/13	85%
Thaler	1991	8/8	100%	8/8	100%	3/3	100%	5/5	100%
Weitrub	1991	4/43	9,3%			4/43	9,3%		
Novati	1992	4/8	50 %	4/6	63%	4/8	80%		
Reinus	1992	1/6	6,2%	1/16	6,2%				
Wejstal	1992	3/21	14,3%	3/21	14,3%			3/21	14,3%
Lam	1993	4/66	6%			3/58	5%		
Kuroki	1993	7/64	11%						
Ogasawara	1993	0/10	0%					0/10	0%
Uehara	1993	3/7	43%	3/7	43%				
Roudot-Thoraval	1993	0/17	0%						
Ercilla	1994	21/143	14,7%			19/105	18%	2/38	5,2%
Ohto	1994	3/54	5,6%	3/31	9,7%				
Kojima	1994	2/30	6,7%	4/29	38%			2/30	6,7%
Manzini	1995	1/45	2,2%			1/18	5,5%	0/45	0%
Zannett	1995	8/116	7%			8/22	36%	0/94	0%
Paccagnini	1995	14/70	20%	9/23	39%	12/53	23%	1/17	12%
Meisel	1995	2/231	1,3%					2/231	1,3%
Zuccotti	1995	6/37	16%	6/21	28%	4/13	31%	2/8	25%
Lin	1995	0/15	0%					0/15	0%
Maccabruni	1995	17/53	32%	17/41	41,5%	14/29	48%	3/24	12,5%
Roca	1996	5/40	12,5%						
Casanovas	1997	6/50	12%	11/745	18,6%				
TOTAL		80/261	11,6%						
Xiong	1998	4/65	6,2%	4/65	6,2%				
Kumar	1998	2/65	3%	2/65	3%				
La Torre	1998	2/80	2,5%	2/56	3,6%				
Zannetti	1998	17/482	5,8%				22,5%		
Thomaa	1998	7/122	6%	13/140	9,3%	45/153	20%		

Autor		Mares Ac VHC+		Mares ARN-VHC+		Mares sense coinfecció VIH		Mares amb coinfecció VIH	
		Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %	Infectats/ total	Taxa TV %
Granowsky	1998	7/122	6%	6/72	8%	5/73	7%	2/49	4%
Giacchino	1998	4/70	85,7%	4/45	9%			4/45	9%
Papavangelou	1998	9/63	16,4%			9/63	16,4%		
Conte	2000	8/155	5,1%						
Ruiz-Extremera	2000	8/67	12%						
EPHCVN	2001	130/1474	8,8%			70/503	14	60/916	6,6
Ceci	2001	8/60	13%	8/60	13				
Rubio-Quevedo	2001	8/35	5,7%			1/9	11	1/26	4
Muñoz-Almagro	2002						11,25		4
Resti	2002	78/1372	7,1%		10,8				
Dal Molin	2002	5/76	6,6%	5/76	6,6				
Arroyo-Carrera	2003	2/45	4,9%			2/28	7,1		
Solís-Sanchez	2003	1/30	3,3%						
EPHCVN ***	2005	83/1479	6,2%	25/403	6,2	18/208	8,7	65/1183	5,5
Mast	2005	9/242	3,7%		4,6		25		3,8
Syriopoulou	2005		2,3%	2/56	3,6	1/2	50	1/55	1,8
Claret	2006	4/144	2,8%			3/22	16,7	1/22	0,8
Mariné-Barjoan	2007	12/214	5,6%	12/137	8,8	6/55	10,9	6/157	3,8
McMenamin	2008	18/441	4,1%	18/225	7,1	1/14	5,9		4,9
Abdoulkawi	2010	7/43	13%	7/43	13				
Checa-Cabot	2013	4/47	8,5%	4/47	8,5	4/47	8,5		
Gardenal	2011	3/23	13%			1/2	50		
Jhaveri	2015	7/49	14,3%	7/49	14,3				
Snijdewin	2015	1/24	4%	1/24	4	1/24	4		
TOTAL		635/8402	7,6%						

2.8.2 Factors de risc

Molts factors de risc s'han estudiat per explicar la TV del VHC. Els estudis mostren dades contradictòries de la majoria d'ells ^(Yeung 2014)

A la taula 12 es mostren les variables esmentades a la literatura amb el seu grau d'evidència com a factor de risc ^(Versace 2008)

Taula 12. Variables relacionades amb al TV del VHC i el seu grau d'evidència (Font: adaptat de Versace 2008)

VARIABLE	GRAU D'EVIDÈNCIA
FACTOR DE RISC	
Coinfecció VIH	Forta
Càrrega viral	Suficient
Sexe	Suficient
ALT a la gestació	Insuficient
Monitorització intrapart interna	Insuficient
Laceracions perineals o vaginals	Insuficient
Ruptura perllongada de membranes	Insuficient
NO FACTOR DE RISC	
Cesària electiva	Suficient
Part vaginal	Suficient
Lactància materna	Suficient
Amniocentesi	Insuficient
Episiotomia	Insuficient
Tabac, alcohol	Insuficient
Edat materna	Insuficient
Genotipus VHC	Insuficient
Nº gestacions	Insuficient
Prematuritat	Insuficient
INDETERMINAT	
Factors genètics	Insuficient
UDVP	Insuficient

2.8.2.1 Càrrega viral

Un dels factors de risc fonamentals en la TV del VHC és la presència d'ARN-VHC en sang perifèrica en la gestant (Thomas 1998).

Alguns estudis han publicat dades de nens infectats les mares dels quals tenien ARN-VHC negatiu a la gestació. A un estudi d'Estats Units del 1998 ^(Granovsky 1998) 1 mare amb ARN-VHC negativa (però VIH positiva) transmetia el VHC al seu fill i a l'estudi europeu EPHN ^{(EPHN 2000, EPHN 2005(1))} 5 nens (3,3%) eren fills de mares no virèmiques. En una revisió realitzada el 2010 ^(Galoppo 2010) s'indica una taxa de TV del VHC en mares amb ARN-VHC negatiu del 0,3%. El mateix any es publica un estudi a Egipte ^(AbdulQawi 2010) en que 2 nens infectats per TV eren fills de mares amb virèmia negativa. La última metanàlisi realitzada dels factors de risc de TV del VHC ^(Benova 2014) considera que el risc de transmissió en mares ARN-VHC negatives es pot obviar i ho atribueix a error de laboratori en l'anàlisi materna o a virèmia intermitent en la gestant. Tanmateix en un estudi fet a Estats Units ^(Checa Cabot 2013) troben ARN-VHC positius en el 4,4% de les mares coinfectades per VIH però amb AcVHC negatius i CD4<200 cells/mm³. En aquest estudi només feien TV les mares virèmiques.

En la majoria dels estudis ^(AbdulQawi 2010, Indolfi 2008, McMenamin 2008, Plancoulaine 2008, EPHN 2000), la taxa de gestants amb AcVHC i ARN-VHC positius (mares virèmiques) està entorn del 75%, a l'alça si les mares són UDVP o HIV i a la baixa si no ho són.

Els estudis mostren un augment de la taxa de TV en mares AcVHC positius i virèmiques respecte a mares amb només AcVHC positius ^(Novati 1992, Ohto 1994, Kojima 1994, Paccagnini 1995, Zuccotti 1995, Maccabruni 1995, Casanovas 1997, La torre 1998, Granovsky 1998, Resti 2002, Marine Barjoan 2007, McMenamin 2008), que una revisió fixa en el 22% ^(Galoppo 2010). Indolfi ^(Indolfi 2008) dona una OR per aquest factor de risc de 19,15 (p<0,01). Aquest efecte es pot comprovar a la taula 10.

S'ha intentat determinar el nivell quantitatiu de la càrrega viral materna que determini el risc de TV del VHC (Taula 13). Alguns estudis no han pogut relacionar una major TV en mares amb alta càrrega viral ^{(Conte 2000, Resti 2002, Mast 2005, EPHN 2005 (1), Mariné-Barjoan,2007, Indolfi 2008, Jhaveri 2015)}. Altres han demostrat que una alta concentració d'ARN-VHC en sèrum de la gestant està associada a una major transmissió però el límit específic que predigui la TV no ha estat definit ^{(Casanovas 1997, Thomas 1998, Giacchino 1998, Papaevangelou 1998, Ruiz Extremera 2000, Ceci 2001, Dal Molin 2002, Syriopoulou 2005, Claret 2006, Gardenal 2011, Murakami 2012, Checa-Cabot2013, García-Tejedor 2015).}

Taula 13. Mitjana de CV en mares transmissores i no transmissores i la seva significació estadística segons els estudis (Font: revisió per M. Viñolas)

AUTOR	ARN-VHC (mares transmissores vs mares no transmissores)	Sign. Estad.
Casanovas, 1997	11,2 x10 ⁵ vs 4,5 x10 ⁵	si
Thomas, 1998	20 x10 ⁵ vs 3,5 x10 ⁵	si
Giacchino 1998	57,6 x10 ⁵ vs 11,1 x10 ⁵	si
Papaevangelou, 1998	3,5 x10 ⁵ vs 4,1 x10 ⁵	si
Conte, 2000	21 x10 ⁵ vs 20 x10 ⁵	no
Ruiz Extremera, 2000	23 x10 ⁵ vs 3,1 x10 ⁵	si
CECI, 2001	69 x10 ⁵ vs 29 x10 ⁵	si
Mast, 2005	3 x10 ⁵ vs 7 x10 ⁵	no
EPHN 2005	4,7 x10 ⁵ vs 4,1 x10 ⁵	no
Indolfi, 2008	5,3 x10 ⁵ vs 4,9 x10 ⁵	no
Jhaveri,2015	1,5 x10 ⁵ vs 4,5 x10 ⁵	no

Casanovas ^(Casanovas 1997) dóna com a punt de tall 9,0 x10⁵ còpies/ml. A l'any 2000, Ruiz-Extremera ^(Ruiz-Extremera 2000) informa que la majoria de les mares transmissores tenen sobretot càrregues virals >10⁵ còpies/ml (87,5% de les transmissores vs 38 % de no transmissores) i en un treball posterior ^(Ruiz Extremera 2011) posa el punt de tall en 6 x10⁵ còpies/ml, similar a Mariné-Barjoan que el posa a > 6,0 log.IU/ml amb OR 4. Claret ^(Claret 2006) parla de càrregues virals superiors a 7,5 x10⁵ còpies /ml en totes les mares que fan TV, Dal Molin ^(Dal Molin 2002) mostra el punt de tall en 10⁷ còpies/ml i Gardenal ^(Gardenal 2011) en 25 x10⁵. Murakami ^(Murakami 2012) mostra que cap dels nens nascuts de mares amb càrrega viral <6,0 x10⁵ IU/mL infecta el seu fill (p<0,001). Checa-Cabot ^(Checa-Cabot 2013) parla de TV només en mares amb >35 x10⁵ còpies/ml. Finalment García-Tejedor ^(García Tejedor 2015) senyala una OR de 9,3 (IC 95%: 1,11-78,7) per les mares amb ARN-VHC > 615 còpies/ml.

Casanovas i Mast ^(Casanovas 1997, Mast 2005) mostren major càrrega viral en coinfectades per VIH. Mast, a més, troba major CV després del part que a la gestació (89 vs 22 x10⁵, p=0,02). Les diferents tècniques utilitzades pels autors anteriors per mesurar la càrrega viral del VHC en la gestant així com les diferents

mesures utilitzades pels estudis estadístics (Jhaveri utilitza la mediana i la majoria utilitzen la mitjana) no ha permès fer inferències.

2.8.2.2 Coinfecció VIH

Els nens nascuts de dones coinfectades per VIH i VHC tenen un 10,8% (IC 95%: 7,6% -15,2%) de risc de ser infectats pel VHC per TV amb OR 2,56 (IC 95%, 1,50-4,43) segons la última metanàlisi realitzada ^(Benova 2014). Aquesta taxa de TV és el doble que en no coinfectats en la mateixa metanàlisi (figura 17).

Molts estudis previs demostraven que la taxa de TV del VHC es multiplicava per 2 i fins i tot per 4 en coinfectades per VIH ^(Ohto 1994, Manzini 1995, Paccagnini 1995, Zanetti 1995, Tovo 1997, Granovsky 1998, Thomas 1998, Gibb 2000, EPHN 2001, Polis 2007, Mariné Berjoan 2007, Ruiz-Extremera 2011, Gardenal 2011, Cottrell 2013). Polis ^(Polis 2007) en una metanàlisi anterior confirma que les mares coinfectades tenen una OR de 1,9 (IC del 95%: 1.36- 2,67) de transmetre el VHC als seus fills que augmenta a 2,82 (IC 95%: 1.17-6,81) en les virèmiques.

El motiu pel qual la coinfecció per VIH augmenta la taxa de TV del VHC no és clar però es remenen diverses raons. Una és el coneixement de que la infecció VIH facilita l'entrada i la replicació del VHC a les cèl·lules mononucleades de la sang perifèrica. Una revisió recent ^{(Indolfi 2015 (2))} creu que aquest efecte és superior en les mares VIH i UDVP. L'altra és la immunodepressió que indueix el VIH en la mare, que podria resultar en una resposta immunitària materna defectuosa que augmentés la càrrega viral del VHC i facilités la entrada del VHC al nounat. Finalment, el VIH pot infectar els trofoblasts compromentent la integritat de la barrera placentària i augmentant el pas del VHC per aquesta barrera cap al nadó ^(Polis 2007, Le Campion 2012).

Varis estudis han comprovat que la càrrega viral del VHC en mares coinfectades per VIH és superior que en mares no coinfectades ^(Casanovas 1997). En les mares coinfectades s'ha determinat que la OR de TV del VHC augmenta significativament 1.05 vegades per cada 10^5 d'augment de la càrrega viral del VHC ^(Dowd 2008). Altres estudis no troben diferències ^(Conte 2000). La mateixes dades contradictòries s'han observat en associar els CD4 i l'estadi CDC de la mare i la TV ^(Granovsky 1998, Papaevangelou 1998).

El tractament antirretroviral d'alta eficàcia (TARGA) en mares infectades per VIH sembla reduir el risc de TV del VHC a la mateixa taxa que en mares no coinfectades (Valladares 2010). McMenaarmin (McMenarmin 2008) dóna una taxa de 5,9% en mares coinfectades i amb teràpia TARGA, similar a la de 4,9% en no coinfectades del mateix estudi. I Checa-Cabot (Checa-Cabot 2013) presenta una taxa de TV del VHC en coinfectades tractades amb TARGA de 8,2%. Finalment, a Holanda, Snijdewind (Snijdewind 2015), presenta una taxa de TV del VHC en coinfectades tractades amb TARGA de 4%, raonant que si la mare coinfectada presenta un bon estat immunitari, la taxa de TV és la mateixa que en mares no coinfectades per VIH.

L'evolució dels nens coinfectats per VIH i VHC per TV sembla millor en alguns estudis (Micheloud 2007): menor progressió a SIDA (OR 3,16), majors valors de CD4 totals i menor càrrega viral durant els primers anys de vida. En altres l'evolució és pitjor (Toussi, 2007) amb estadi clínic més avançat i proves de laboratori més alterades.

VIH i el VHC es transmeten de forma independent en les mares coinfectades. La transmissió conjunta dels dos virus és baixa (3,6-9,5%) (England 2006, EPHN 2001).

2.8.2.3 Us de drogues via parenteral (UDVP)

Molts estudis ben dissenyats mostren que l'addicció a drogues via parenteral augmenta el risc de TV del VHC (Resti 2002, Syriopoulou 2005, Indolfi 2008, Azzari 2008, Gardenal 2011, Checa-Cabot 2013) amb una OR entre 1,91 (Indolfi 2008) i 109 (Checa-Cabot 2013). Altres estudis no troben associació estadística (Granovsky 1998, EPHN 2005(1), Mast 2005, Mariné-Barjoan 2007).

En la seva metanàlisi, Yeung (Yeung 2001) mostra una taxa de TV del VHC en mares UDPV del 10,8% i en mares no UDVP de 4,2%. I Resti i Madurga (Resti 2002, Madurga 2012) asseguren que malgrat l'associació de infecció VIH i UDVP, aquesta última és un factor de risc independent per la TV del VHC. Tanmateix, la última metanàlisi sobre el tema (Benova 2014) no recull aquesta variable perquè la força dels estudis amb majoria de mares UDVP és baixa pel biaix que suposa el poc seguiment de les mares UDVP en els estudis.

La infecció per VHC de les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica ocorre més freqüentment en dones UDPV que en les que no i això pot explicar l'augment de la taxa de TV del nounat (Resti 2002, Azzari 2008, Valladares 2010).

El consum de cigarretes o d'alcohol no s'ha relacionat amb augment de la taxa de TV del VHC (Versace 2008).

2.8.2.4 Malaltia hepàtica materna

L'augment de transaminases en la gestant durant els 12 mesos previs al part i durant el part ha demostrat ser, en alguns estudis, un factor de risc de la TV (Indolfi 2006, Hayashida 2007, Checa-Cabot 2013). En una revisió, Indolfi (Indolfi 2009) proposa dos motius possibles. D'una banda l'augment d'ALT i AST al part suposa major malaltia hepàtica en la mare i major càrrega viral (Resti 1998, Le Campion 2012) i d'altra banda suposa major heterogeneïtat del virus i per tant més possibilitats de TV (Galli 1993, Resti 2002).

En un dels últims estudis ben realitzats (Checa-Cabot 2013), amb una mostra de 70 nens infectats i 669 no infectats l'augment d'ALT suposa una OR de 4,24 per la TV i l'augment d'AST una OR de 11,98.

L'evolució de les transaminases després del part en les gestants fa definir a Ruiz-Extremera (Ruiz-Extremera 2013) dos grups: tipus A, amb augment d'ALT entre 3 i 6 mesos després del part, major càrrega viral i disminució de la virèmia al puerperi i tipus B, sense augment d'ALT post-part, menor càrrega viral i sense descens de la mateixa. El 80% dels nens infectats són fills de mare tipus A, independentment de si tenien càrrega viral alta o baixa. Les mares tipus B amb càrrega viral baixa presentaven els nivells més baixos de TV del VHC.

2.8.2.5 Tipus de part

La influència del tipus de part en la TV del VHC és encara desconeguda. Al 2006 es va publicar una revisió Cochrane (McIntyre, 2006) que conclouia que no hi ha estudis randomitzats per poder avaluar l'efecte de la cesària en la TV del VHC.

La millor revisió del tema, feta al 2013 per Cottrell ^(Cottrell 2013) aplega 14 estudis observacionals de 16 publicacions.

Quatre estudis ^{(Gibb 2000, EPHN 2005(1), Mast 2005, McMenamin 2008)} que recullen dades de 2.080 parelles mare-fill, 2 de bona qualitat ^{(EPHN 2005(1), Mast 2005)} i 2 de mitjana qualitat ^(Gibb 2000, McMenamin 2008), comparen el risc de TV del VHC després de cesària electiva abans de treball de part vs cesària urgent (després d'iniciat el treball de part) o part vaginal. Tres dels estudis ^(Gibb 2000, Mast 2005 i McMenamin 2008) reporten major TV del VHC després de part vaginal o cesària urgent però els resultats només són significatius en l'estudi de Gibb ^(Gibb 2000), de mitjana qualitat, que mostra 0% de TV del VHC en cesària electiva i 7,4% en parts vaginals o per cesària urgent. L'altra estudi, de mitjana qualitat ^(McMenamin 2008), sobre 441 parelles mare fill mostra taxes de TV del VHC de 3% en cesària electiva i 4,5% en part vaginal o cesària urgent. L'estudi de bona qualitat ^(Mast 2005), reporta TV del VHC del 0% en cesària electiva i 4,1% en cesària urgent amb RR de 1,1 però no és estadísticament significatiu. Curiosament, l'altra treball d'aquesta sèrie ^{(EPHN(1) 2005)}, de bona qualitat, que aplega 1.034 parelles mare-fill, reporta un augment del risc de TV del VHC en les mares que tenen una cesària electiva (OR:1,57) (Taula 14).

Taula 14. Taxa de TV del VHC segons cesària electiva vs part vaginal/cesària urgent ^(Font: adaptat de Cottrell 2013)

Autor	Parelles mare-fill	Taxa TV del VHC
		Cesària electiva vs part vaginal-cesària urgent
Gibb, 2000	424	0% vs 7,4% (sign)
EPHCVN (1), 2005	1.034	7,3% vs 5,4% (no sign)
Mast, 2005	181	0% vs 4,1% (no sign)
McMenamin,2008	441	3% vs 4,2% (no sign)

En resultats preliminars d'aquest treball publicats al 2001 ^(EPHN 2001) els autors informaven que la cesària en mares coinfectades per VIH i VHC protegia contra la transmissió del VHC, conclusió que no es mantenia en ampliar l'estudi al 2005 ^{(EPHN 2005(1))}.

Onze estudis ^(Spencer 1997, Resti 1998, Garland 1998, La Torre 1998, Zanetti 1998, Okamoto 1999, Conte 2000, EPHN 2001, Tajiri 2001, Ceci 2001, Syriopoulou 2005) que apleguen 2.308 parelles mare-infant

comparen la taxa de TV del VHC després de part vaginal vs cesària (sense especificar si és urgent o electiva). Només un dels estudis ^(Okamoto 1999), de baixa qualitat, troba augment estadísticament significatiu del risc de TV del VHC en el part vaginal en el grup de mares amb càrrega viral alta (>2,5x10⁶ còpies/ml) (taula 15).

Taula 15: Taxa de TV del VHC segons cesària vs part vaginal ^(Font: adaptat de Cottrell 2013)

Autor	Parelles mare-fill	Taxa TV del VHC Cesària vs part vaginal
Spencer 1997	63	14% vs 9,1% (no sign)
Resti 1998	275	6,5% vs 4,2% (no sign)
Garland 1998	83	0% vs 4,9% (no sign)
La Torre 1998	80	7,1% vs 1,5% (no sign)
Zanetti 1998	251	1,7% vs 3,6% (no sign)
Okamoto 1999	59	0% vs 44% (sign)
Conte 2000	365	0,9% vs 2,7% (no sign)
EPHN 2001	884	6,9% vs 5,9% (no sign)
Tajiri 2001	114	4,2% vs 8,8% (no sign)
Ceci 2001	78	No relació (però no aporta dades)
Syriopoulou 2005	56	0 5% vs 5,1 (no sign)

A la vista de que la majoria de publicacions ^(Ghamar 2011, Yeung 2014, Tosone 2014, Jhaveri 2015) afirmen que el tipus de part no influeix en la TV del VHC les guies oficials ^(WHO 2014, CDC 2015) no proposen la cesària electiva a les gestants infectades per VHC. Només la Societat japonesa d'obstetrícia i ginecologia ^(Shiraki 2008, Minakami 2011) recomana informar a les dones amb càrrega viral alta que el risc de TV del VHC pot ser reduït amb cesària electiva. Tanmateix, el part per cesària ha estat recomanat per les dones coinfectades per VIH i VHC en guies de maneig de la infecció VIH en gestants ^(Coll 2002).

Al 2012, Murakami ^(Murakami 2012) publica un estudi fet a Japó en que informa que la cesària electiva en el seu grup redueix la TV de 41% a 0% i que la ruptura de membranes superior a 4 hores és més freqüent en el nens infectats per TV, i

conclou que la contaminació del fetus en el canal del part per la sang infectada de la mare és el major factor de risc per la TV del VHC després de la càrrega viral materna.

2.8.2.6 Ruptura de membranes

Cottrell ^(Cottrell 2013) analitza dos estudis que troben associació entre major temps de ruptura de membranes (RM) i augment de risc de la TV del VHC. En el primer ^(Mast 2005), que aplega 182 parelles mare fill, es mostra que la RM de > 6 hores suposa una OR de 9,3 (IC95%:1,5-180) per a la TV del VHC. El segon ^(Spencer 1997) mostra una durada significativament superior de la RM en mares transmissores que en mares no transmissores (18 hores vs 16 hores, $p=0,03$).

Un tercer treball ^{(EPHN 2005(1))}, sobre 466 parelles mare-fill la RM era de 4,5 hores en mares que transmetien el VHC i de 2,6 en mares que no transmetien ($p=0,03$).

I finalment, un treball més recent ^(Murakami 2012) mostra que el nens nascuts després de 4 hores de RM són més freqüentment infectats del VHC per TV que els que neixen abans de les 4 hores de RM ($p=0.019$), que la ruptura prematura de membranes és més freqüent en els nens infectats ($p< 0,001$) i que la durada de la RM és més llarga en els nens infectats que en els no infectats ($p=0,008$).

Altres articles comuniquen manca de relació significativa entre el temps de RM i la TV del VHC ^(Healy 2001, Mariné-Barjoan 2007).

2.8.2.7 Exposició a sang materna

Les principals vies d'exposició a sang materna són la monitorització intrapart i les laceracions vaginals.

De nou Cottrell ^(Cottrell 2013) analitza tres estudis ^(EPHN 2001, Mast 2005, McMenamin 2008) que mostren resultats conflictius sobre la relació de l'ús de monitorització interna intrapart i augment del risc de la TV del VHC. Un d'ells ^(Mast 2005) mostra una relació significativa entre la monitorització i l'augment de la taxa de TV del VHC

(OR 7,7; IC 95%: 1,9-31,6). Un altra ^(EPHN 2001) mostra més risc (11,8% vs 9,2%) però sense significació estadística (RR 1,24; IC95% 0,7-2,2). L'últim ^(McMenamin 2008) no troba significació estadística doncs dels 23 nens que van tenir monitorització interna cap es va infectar (però la meitat van ser pèrdues de seguiment).

Steininger ^(Steininger 2003) va determina que els nens nascuts per via vaginal les mares dels quals van tenir laceració vaginal o perineal tenien 6 vegades més risc d'infectar-se del VHC per TV. Mes tard Mariné-Barjoan ^(Mariné-Barjoan 2007) tampoc no troba relació entre TV i monitorització interna. I l'últim estudi aparegut ^(García-Tejedor,2015) realitzat a Espanya sobre una mostra de 711 parells mare-fill mostra com a factor de risc de TV del VHC els procediments invasius intrapart (OR 10,1 (IC 95% 2,6-39,0) i l'episiotomia (OR 4,2 (IC 95% 1,2-14,6), després de la càrrega viral.

L'estudi de 4 bessons discordants en que el segon bessó estava infectat i el primer no, considera també que la via de contagi del segon bessó és la major exposició a la sang materna (per la separació de la placenta) ^(Inui 2002, Boxall 2007). De fet Giorlandino ^(Giorlandino, 1995) ja havia comunicat la TV del VHC al fill d'una gestant a qui es fa una cesària i en l'acte es fa incisió accidenta a la calota del fetus. El nadó mostrà ARN-VHC positiva al 4art dia de vida.

2.8.2.8 Amniocentesi

S'ha detectat ARN del VHC en líquid amniòtic ^(D'Alamare 1999) en el 6,6% de les mares infectades per VHC i ARN-VHC positiu en sang perifèrica i s'ha comunicat algun cas de bessons discordants un dels quals fou infectat per VHC després d'amniocentesis ^(Minola 2001). Encara que les dades actuals indiquen que l'amniocentesi no augmenta el risc de TV del VHC, aquesta evidència és limitada ^(Prasad 2013).

2.8.2.9 Lactància materna:

El VHC ha estat detectat en la llet materna i el calostre ^(Lin 1995, Bernard 1998, Ruiz-Extremera 2000). Teòricament les mares poden infectar els seus fills però la quantitat

d'ARN-VHC present a la llet és molt més baixa que la trobada en sang perifèrica (Ruiz-Extremera 2000) i la majoria d'estudis no relacionen l'alletament matern amb augment de la TV del VHC (Lin 1995, Spencer 1997; Polywka 1999, Gibb 2000, Ruiz-Extremera, 2000, Conte 2000, EPHN 2001, Tajiri 2001, Dal Molin 2002, Resti 2002, Madurga 2012) tot i que s'han comunicat casos aïllats d'infecció perinatal atribuïbles a la lactància materna (Kumar 1998). La majoria d'estudis tenen factors de confusió que impedeixen valorar acuradament el paper de la lactància materna en la TV del VHC.

Sempre s'havia pensat que el VHC de la llet materna era inactivat pels sucus gàstrics però l'estudi de Pfaender (Pfaender 2013) demostra que el VHC és estable fins a 24 hores després de ser incubat amb sucus gàstrics i confirma que el VHC tolera pH molt baixos. Aquests autors incuben el VHC amb llet de mare sana trobant que la llet humana redueix la infectivitat del VHC, independentment del genotipus, doncs perjudica la integritat de l'embolcall viral. Aquest mateix efecte es va comprovar en els altres virus amb embolcall com l'influenza, herpes virus simple, estomatitis vesicular però no en els que no tenen embolcall (norovirus, rotaviurs, VIH). Aquest efecte sembla ser exclusiu de la llet humana i no s'observa amb la llet de cavalls, vaques o llets comercials de fórmula i sembla estar produït pels àcids grassos lliures de la llet materna.

En aquest moment, totes les guies de pràctica clínica recomanen no prohibir la lactància materna en mares infectades per VHC en absència de mugrons sagnants, clivellats o lacerats (CDC 2015).

La lactància materna està contraindicada en les mares coinfectades per VIH i VHC (GeSida, 2013)

2.8.2.10 Sexe del nadó

Dos estudis senyalen un major risc de TV del VHC en nenes que en nens (EPHN 2005(1), Granovsky 1998). En un, la taxa de TV en nenes era de 8,2% vs el 4,2% en nens (OR 2,02; IC 95% 1,3-3,15). En l'altra, les nenes eren infectades en un 8% i els nens en un 3%. Altres estudis no troben diferències (Hayashida 2007, Garcia-Tejedor 2015)

2.8.2.11 Altres factors

No s'ha pogut relacionar el **genotipus** del VHC i la TV del VHC (Zuccotti 1995, Resti 1998, Zanetti 1999, Mast 2005, Syriopoulou 2005, Indolfi 2006, Ruiz-Extremera 2011).

En un estudi de 2008 (Indolfi 2008) es relacionava la **infecció per VHC del pare** amb la TV del VHC. Aquest efecte sembla depenent de la història materna d'ADVP.

L'**edat** o l'**ètnia** materna, el nombre d'**embarassos previs**, la **prematuritat** no semblen contribuir a augmentar la taxa de TV del VHC.

Alguns **factors genètics** de la mare i del nen s'han estudiat en la TV del VHC. Martinetti (Martinetti 1997) relaciona la presència d'HLA-DRB1*1101 i 1104 en el nen amb la TV: l'al·lel 1101 està associat amb major positivitat de TV. Azzari (Azzari 2007) en un estudi relaciona els al·lels HLA-DQB1*06, -G*0105N, -Cw*0602, DRB1*1104 amb protecció contra la TV del VHC. Un altre estudi (Martinetti 2006) hi relaciona el -DRB1*1302. Són necessaris més estudis per comprovar aquestes troballes. Dos estudis han estudiat la relació de l'**IL28B** (rs12979860) amb la TV del VHC sense trobar-hi cap efecte (Ruiz-Extremera 2011, Jhaveri 2015). El IL28B en el nen però, sembla relacionat amb major taxa de guarició espontània de la infecció per TV.

2.8.3 Moment de la infecció:

El moment i la ruta en que es produeix la infecció per TV del VHC és encara una hipòtesis (Prasad 2013).

S'han descrit dos moments de la transmissió: intrauterina i perinatal, basant-se en la presència o absència d'ARN-VHC en sang de cordó a les primeres 48 hores o primera setmana de vida en el nounat o a partir del mes de vida.

Les definicions d'infecció intraúter, però, no són clares. Giorlandino (Giorlandino 1995) detecta ARN-VHC en nens al quart dia de vida i ho atribueix a infecció intraúter. Kurauchi (Kurauchi 1993) troba ARN-VHC en sang de cordó en 4 de 10 fills de mare infectada per VHC. Cap dels nens te virèmia en sang perifèrica. Giacchino (Giacchino 1998), en un estudi de 45 fills de mare VHC, troba 5 nadons amb virèmia

positiva al néixer que posteriorment no tenen virèmia en sang i els considera no infectats. En el seu estudi els 4 nens infectats positivitzen la virèmia més enllà del mes de vida. Casanovas ^(Casanovas 1997) en el seu treball conclou que si la virèmia és positiva a sang de cordó i primeres 48 hores de vida, la TV ocorre intraúter.

Xiong ^(Xiong 1998) teoritza que si l'ARN-VHC es detecta al primer mes de vida, la TV és perinatal. Mok ^(Mok 2005) utilitzant les dades de l'estudi col·laboratiu europeu EPHCVN, defineix infecció intrauterina com la presència d'ARN-VHC entre el naixement i el tercer dia de vida i infecció perinatal con aquella en que la virèmia es detecta més enllà del tercer dia de vida. En el seu estudi sobre 50 fills de mare VHC, el 31% presenten infecció intraúter i el 50% perinatal. En 17% dels casos la virèmia no es pot realitzar durant l'època neonatal i si a partir del tercer mes de vida. Considera factors associats a la transmissió intraúter el genotipus 1 (OR 9,8) i menor pes al néixer; i no associats la coinfecció VIH, el tipus de part, el sexe del nadó, l'edat gestacional, el baix pes per l'edat gestacional i la lactància materna. En un estudi posterior ^(Ruiz-Extremera, 2011) cap nadó presenta ARN-VHC positiu al néixer però si més enllà dels dos mesos de vida i conclouen que la transmissió intraúter deu ser baixa i que la majoria de nens presenten transmissió intrapart.

En un revisió més actual ^(Le Campion 2012) es descriuen diverses rutes que el VHC podria utilitzar per travessar la placenta i fer infecció intraúter del fetus, incloent el pas de cèl·lules mononucleades maternes infectades, infecció dels trofoblasts i lesions de la barrera placentària. Es considera que entre 10^{13} i 10^{14} virions circulen cada dia per la placenta per la qual cosa, el pas transplacentari seria possible en el cas de fallida dels seus sistemes de protecció. Respecte a la transmissió perinatal, la hipòtesi més considerada és el pas de sang placentària a la circulació fetal durant el part i el contacte del nadó amb la sang materna infectada, sobretot en casos de lesions cutànies com laceracions al cuir pilós fetal en la monitorització interna.

La baixa taxa de TV del VHC malgrat totes les possibilitats de pas transplacentari del virus s'ha relacionat amb el paper antiviral actiu de les cèl·lules immunes de la placenta ^(Hurtado 2010), amb els canvis del sistema immune fetal quan les partícules virals entren a la circulació fetal ^(Babik 2011, Attallah 20015) i amb la selecció genòmica de l'inòcul de la soca (fenòmen de coll d'ampolla) que el fa poc adaptat per conquerir el seu nou hoste ^(Preciado 2014).

2.8.4 Història natural de la infecció VHC per TV

El nen infectat per TV del VHC sol restar asimptomàtic (Resti 2003, Guido 2003, Galoppo 2010). Es detecta hepatomegàlia al 10-20% dels infectats i no hi ha publicacions en que es comuniquin casos d'icterícia, acòlia o colúria com tampoc malalties autoimmunes associades. Fins ara no s'han declarat casos d'hepatitis fulminant (Yeung 2014).

L'estudi del grup col·laboratiu europeu (EPHN(3) 2005) que recull la informació del creixement de 1.203 fills de mare VHC, mostra que la infecció per TV del VHC no afecta el creixement del nen durant el primer any de vida a excepció dels prematurs i fills de mare UDVP que tenen menor pes i talla durant el seguiment. Ruiz-Extremera (Ruiz-Extremera 2011) comunica que els nens infectats de la seva cohort tenien menor pes que els no infectats però la diferència no fou significativa.

Els AcVHC són positius en la majoria (97%) de nens al naixement (Mast 2005) i la negativització en no infectats és del 85% als 12 mesos, 95% als 15 mesos, 98% als 18 mesos i 99% als 24 mesos. Un altre autor (Syriopoulou 2005) mostra negativització del 20% ja als 6 mesos, 70% als 9m i 100% als 12 mesos. L'estudi col·laboratiu Europeu (England 2005) dona taxes de negativització del 57% abans dels 6 mesos i del 95% abans dels 12 mesos. En aquest estudi, que aplega 1104 fills de mare VHC no infectats, la negativització dels AcVHC de pas transplacentari es realitza de mitjana als 5,8 mesos (significativament més d'hora pels fills de mares coinfectades per VIH i més tard pels fills de mares amb virèmia detectable).

La virèmia es detecta habitualment entre els 0 i els 3 mesos (Shiraki 2008) i pot ser intermitent (Galoppo 2010). L'estudi col·laboratiu europeu (EPHN (2) 2005) que segueix 266 nens infectats per VHC (10% coinfectats per VIH) durant 4,2 anys descriu tres patrons d'infecció: A) nens que guareixen espontàniament (20%), B) nens que presenten infecció crònica asimptomàtica: ARN-VHC positiu de forma intermitent, ALT normal i sense símptomes (50%) i C) nens amb infecció crònica activa: ARN-VHC sempre positiu, alteració ondulant d'ALT i hepatomegàlia intermitent (30%).

El patró d'ALT en els nens infectats també és estudiat en aquest treball de seguiment: 25% dels nens infectats tenen les transaminases normals, 33% les

tenen elevades més del 75% del temps i 26% les tenen sempre elevades. Mohan ^(Mohan 2007), en un estudi de seguiment de nens infectats per VHC per TV i/o transfusió sanguínia observà que existia una excel·lent correlació entre l'elevació d'ALT i pitjor grau histològic de la biòpsia hepàtica.

Els estudis mostren que la infecció per TV del VHC es cronifica en el 70-80% dels casos ^(Resti 2003, Mast 2005, Claret 2006, Yeung 2007), més sovint que en nens infectats per transfusions de sang o derivats, que cronifiquen només el 55% ^(Vogt 1999).

La guarició espontània del virus o aclariment viral ha estat estudiat en diversos treballs. Es defineix com la desaparició de l'ARN-VHC en dues mostres consecutives separades per 6 mesos ^(Bortolotti 2008). Yeung ^(Yeung 2007) observa que el 25% dels nens infectats per TV guareixen espontàniament als 7,3 anys. A l'estudi col·laboratiu europeu ^{(EPHN(2) 2005)} l'aclariment viral es documentava al 17% dels nens als 2 anys, al 24% als 3 anys i el 2,6% cada any a partir dels 3 anys. En la majoria de nens (81%) que guarien espontàniament també es negativitzaven els Ac VHC. La taxa de guariment espontani en un altra estudi ^(Ruiz-Extremera 2011) que seguia els nens fins els 6 anys és del 65%, molt més alta que al EPHN. Els factors de risc per la cronificació en aquesta sèrie foren presentar la primera virèmia abans (2,3 vs 4,1 mesos), presentar elevació d'ALT, ser portadors del genotipus ILB28 CC (82 vs 22%, $p=0,04$) i ser fill de mare coinfectada pel VIH (RR 5,3).

Encara que els estudis reporten un curs benigne durant les tres primeres dècades ^(Mohan 2007, Galoppo 2010) l'estudi de les biòpsies realitzat per Goodman ^(Goodman 2008) en 121 nens, el 78% dels qual s'havia infectat per TV, mostra inflamació al 63% de les mostres, fibrosi al 95% i esteatosi al 41%. Sorprenentment el 2% dels nens presentaven cirrosi i hi havia relació significativa, en els caos de TV, entre la durada de la infecció i el grau d'esteatosi. En la revisió de les troballes de la histopatologia dels nens infectats feta per Indolfi ^{(Indolfi (1) 2015)} es conclou que, en comparació amb els adults, els nens tenen més sovint activitat lleu de la malaltia i baix grau de fibrosi però que la majoria dels nens tenen canvis inflamatoris lleus, fibrosi periportal i en alguns casos apareix cirrosi. No hi ha estudis que hagin estudiat la incidència de cirrosi o carcinoma hepatocel·lular en adults que han adquirit la infecció per VHC per TV.

Malgrat la lenta evolució de la malaltia hepàtica i els pocs símptomes de l' infecció crònica per VHC a l'època neonatal, l'impacte en la qualitat de vida és alt (Nydegger 2008).

2.8.5 Tractament dels nens infectats

El tractament del nen infectat per TV del VHC no difereix del tractament realitzat en nens infectats per altres vies i està descrit al punt 1.7.4.

2.8.6 Cribratge de les gestants

Cap de les recomenacions oficials ^(WHO 2014, CDC 2015) inclou el cribratge universal de les gestants per VHC. Les recomenacions del CDC ^(CDC 2015) insisteixen en que el cribratge de rutina de la infecció per VHC no està recomenada en les dones gestants però afageix que s'ha d'oferir a les dones amb factors de risc coneguts.

Estudis de prevalença arreu del món senyalen que la infecció per VHC és una infecció "silent", doncs més del 50% dels infectats desconeix la seva malaltia. (WHO 2014).

En una revisió als Estats Units, Beste ^(Beste, 2015) indica que les dones només han de ser estudiades pel VHC si tenen factors de risc per l'exposició (any de naixement entre 1945 i 1965, transfusió, múltiples parelles sexuals) doncs el VHC no confereix riscos a la gestació excepte en dones amb cirrosi, no existeix cap tractament recomenable durant la gestació i no hi ha recomenacions obstètriques ni perinatals que disminueixin el risc de TV del VHC.

I Selvapatt ^(Selvapatt 2015) realitza un cribratge prenatal de 35.355 dones durant 10 anys a Londres (Anglaterra). D'elles, 136 presentaven AcVHC i d'aquestes, 78 presentaven ARN-VHC. Més de la meitat d'aquestes mares virèmiques no coneixia la seva infecció i el 6,8% van transmetre el VHC als seus fills. El cost del cribratge i tractament de les mares diagnosticades de nou amb peg-IFN i RBV o, fins i tot amb els nous tractaments antivirals d'acció directa, era clàrament inferior que el cost que hauria d'assumir el sistema de salut en el futur

per les complicacions i tractament de les dones i els seus fills no diagnosticats. Els autors conclouen que el cribratge prenatal i el tractament de les dones és factible, efectiu i d'un cost econòmic acceptable pel sistema de salut del país.

2.8.7 Seguiment del nen fill de mare infectada per VHC

El seguiment aconsellat del fill de mare VHC difereix segons els diferents documents.

L'estudi col·laboratiu Europeu ^(England 2005) recomanava al 2005 realitzar AcVHC als nadons als 9 i 15 mesos doncs valorava que a aquesta edat el 95% són ja negatius. Ruiz-Extremera ^(Ruiz Extremera 2000) afirmava que l'únic seguiment vàlid pel fill de mare VHC era la detecció de l'ARN-VHC de forma monitoritzada durant el primer any de vida.

Al 2008 Shiraki ^(Shiraki 2008) recomanava pels fills de mare ARN-VHC negativa un test d' AcVHC a l'entorn dels 18 mesos de vida per confirmar la seva negativització. Si és positiu es considera que està infectat per VHC i se li ha de practicar ARN-VHC i ALT per valorar si la infecció està guarida o és activa. Pels fills de mare ARN-VHC positiva s'ha de practicar ARN-VHC, AST i ALT als 3 o 4 mesos de vida. Si ARN-VHC és positiu les proves s'han de repetir cada sis mesos per determinar la persistència de la infecció. Si ARN-VHC és negatiu als 3 o 4 mesos de vida, s'ha de repetir l'ARN-VHC als 6 i 12 mesos per confirmar la negativitat.

Les guies CDC ^(CDC 2015) només recomanen realitzar als fills de mares infectades per VHC una determinació d' AcVHC als 12 mesos de vida. Afegeixen que si es vol fer detecció precoç per neguit dels pares es pot practicar ARN-VHC als 1-2 mesos de vida. Si les determinacions són positives per AcVHC o per ARN-VHC s'ha d'avaluar la malaltia hepàtica i derivar a l'especialista. Si la determinació d'ARN-VHC és negativa només cal fer AcVHC als 18 mesos del nen, i si són negatius ja no cal més seguiment.

3.HIPÒTESI I OBJECTIUS

3 HIPÒTESI I OBJECTIUS

3.1 HIPÒTESI

Hipòtesi 1: La taxa de TV del VHC al nostre entorn és >10%

Hipòtesi 2: El factor de risc principal de la TV del VHC és la coinfecció per VIH

Hipòtesi 3: Els nens infectats per VHC per TV evolucionen majoritàriament a la cronicitat i segueixen un curs clínic favorable.

3.2 OBJECTIUS PRINCIPALS

1. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC al nostre entorn
 - 1.1. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC en mares amb Ac contra el VHC
 - 1.2. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC en mares que presentin genoma del VHC determinat per PCR
 - 1.3. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC en mares coinfectades per VIH
 - 1.4. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC en mares no coinfectades per VIH
2. Determinar els factors de risc de la transmissió vertical del VHC
 - 2.1. Determinar els factors de risc materns de la transmissió vertical del VHC
 - 2.2. Determinar els factors de risc obstètrics de la transmissió vertical del VHC
 - 2.3. Determinar els factors de risc perinatals de la transmissió vertical del VHC
3. Determinar la història natural de la infecció per VHC en els nens infectats per transmissió vertical a curt i a llarg termini

3.3 OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Analitzar a sensibilitat de les tècniques de PCR i ELISA en el diagnòstic d'infecció per VHC en fills de mares amb AcVHC.
2. Descriure la problemàtica durant la gestació de les dones amb infecció per VHC
 - 2.1. Descriure els factors socials
 - 2.2. Descriure els factors mèdics
 - 2.3. Descriure els factors obstètrics
3. Descriure la problemàtica durant el part de les gestants amb infecció per VHC
4. Descriure la problemàtica del nونات i del lactant fill de mare amb infecció per VHC
 - 4.1. Descriure la patologia associada a drogues
 - 4.2. Descriure la patologia mèdica
 - 4.3. Descriure la situació social
5. Descriure la problemàtica social del nen i adolescent infectat per VHC

4. PACIENTS I MÈTODES

4 PACIENTS I MÈTODES

4.1 GENERALITATS

Aquest treball és un estudi prospectiu de cohorts amb seguiment clínic, serològic, bioquímic i social durant 36 mesos dels fills de les gestants amb AcVHC que pertanyen a l'àrea d'influència de l'Hospital del Mar (Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Espanya). La recollida de casos es va iniciar el gener de 1994 fins el desembre de 1997 i els nens infectats s'han seguit fins l'agost de 2015 (17-21 anys).

La zona d'influència de l'Hospital del Mar presenta unes característiques especials: és una zona econòmicament i socialment deprimida, amb alta taxa d'atur, d'immigració, de delinqüència i d'ADVP. Així, l'any anterior al començament de l'estudi el 20% de les gestants que acudien a donar a llum a l'Hospital del Mar eren addictes a opiacis (heroïna o metadona) i d'aquestes el 35% presentaven infecció per VIH i el 81% per VHC. La majoria (67%) no controlaven la gestació.

4.2 RECLUTAMENT I SEGUIMENT DELS PACIENTS

Totes les gestants que van donar a llum a l'Hospital del Mar entre gener de 1994 i desembre de 1997 i que presentaven AcVHC van ser convidades a participar a l'estudi. Van acudir 153 gestants d'aquestes característiques (5,4% dels parts de l'Hospital) i van acceptar participar-hi 113 (78.4%).

A totes les mares se'ls va aplicar una enquesta epidemiològica on estaven incloses dades biogràfiques: edat, situació familiar, estat civil, estudis; dades mèdiques: factors de risc pel VHC (transfusions, ADVP, punxades accidentals, visites al dentista, prostitució, promiscuïtat, parelles sexuals ADVP o infectades per VHC, realització de tatuatges), clínica d'hepatitis (icterícia, colúria, acòlia, astènia), tractaments previs de l'hepatopatia, consum de drogues durant la gestació (tipus i quantitats) i dades de la parella si n'hi havia (edat, estat civil, consum anterior o actual de drogues via parenteral, serologies pel VIH, VHB i VHC).

A les gestants que controlaven prèviament la gestació al servei d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Hospital del Mar se'ls practicava analítica al **3er trimestre de la gestació** amb PCR per VHC qualitativa i quantitativa, ALT, AST, CD4, CD8, hemograma i Immunoglobulines. A totes les gestants es realitzava cribatge per VIH i VHB (a més de les serologies TORCH habituals).

Les gestants que no havien seguit control del seu embaràs i que arribaven a l'hospital en treball de part eren informades de l'estudi i se'ls determinava l'estat serològic per VHC i VIH.

A totes les gestants, les controlades prèviament i les que no, se'ls realitzava analítica al **part** amb PCR per VHC qualitativa i quantitativa, ALT, AST, CD4, CD8, hemograma, Immunoglobulines i serologies per VIH i VHB. A més es recollien les dades de la gestació i part: paritat, control de la gestació actual, diabetis gestacional, HTA gestacional, tipus de part, edat gestacional, temps de ruptura de membranes, tipus de líquid amniòtic, serologies per a CMV, rubèola, lues i toxoplasma, consum de drogues durant la gestació (alcohol, tabac, heroïna, metadona, marihuana, cocaïna i benzodiazepines).

Als seus **nounats** se'ls recollia sang de cordó i a les 48 hores (24-72h) de vida per determinar PCR per VHC qualitativa i quantitativa, ALT, AST, CD4, CD8, hemograma, Immunoglobulines i serologies per VIH i VHB. En els VIH positius se'ls efectuava Elisa, Western Blot i PCR-VIH a les 48 hores de vida. Així mateix es recollien les dades de filiació: data de naixement, nom, sexe, permanència amb la família o centre social i les dades perinatals: APGAR, test de Parkin o Usher, existència de risc d'infecció, sospita d'infecció o sèpsia neonatal, icterícia, lactància materna o artificial, síndrome d'abstinència a drogues, disfunció neuronal aguda neonatal, pes, talla, perímetre cranial, hepatomegàlia, esplenomegàlia, incidències clíniques.

Els **nens** eren seguits als 3,6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 i 36 mesos de vida. El seguiment clínic incloïa pes, talla, perímetre cranial, hepatomegàlia, esplenomegàlia, incidències clíniques. Es feia també seguiment social: evolució familiar i detecció dels cuidadors del nen. En cada visita es realitzava analítica amb PCR per VHC qualitativa i quantitativa, ALT, AST, CD4, CD8, hemograma, Immunoglobulines i serologies per VIH i VHB.

Cap dels nens va rebre derivats sanguinis i només un d'ells fou sotmès a intervencions quirúrgiques per atrèsia esofàgica.

Els **nens infectats** per VHC han estat seguits semestralment a partir dels 3 anys de vida fins el moment actual si ha estat possible.

En totes les extraccions sanguínies de les mares i els fills es reservava 5mL des sèrum que es congelava a -80°C per a estudis posteriors.

A l'**annex 1** es mostren els fulls de recollida de dades clíniques i analítiques i a l'**annex 2** es mostra el cronograma del seguiment.

L'estadiatge clínic per al VIH s'efectuà segons la classificació de la infecció per VIH i criteris de definició de SIDA per a adults proposada pels Center for Disease control (CDC) d'Atlanta ^(CDC, 1992)

4.3 TÈCNIQUES DE LABORATORI

4.3.1 Determinació d'Ac VHC

La determinació d' AcVHC es realitzà per ELISA de tercera generació (Sorin Diagnostics) y es comprovà amb RIBA (Inno-Lia HCV AbIII, Innogenetics).

4.3.2 Determinació de l' ARN-VHC i quantificació

La determinació qualitativa de l' ARN-VHC al nostre estudi es va dur a terme, fins a finals de 1995, mitjançant el mètode de transcripció inversa i amplificació de la regió 5'UTR per reacció en cadena de la polimerasa (RT-PCR) que no requereix extracció prèvia de l'ARN del sèrum ^(Ravaggi 1992). Després de la seva desnaturalització (30 segons a 92°C) s'afegeixen 3µl de sèrum a la barreja de retrotranscripció (50 mM Tris-HCl, pH 8.2; 70 mM KCl; 10 mM MgCl; 4 mM DTT; 12 unitats de RNA sense inhibidor; 0.4% de Nonidet p-40; 50 pmols de cebador antisense; 250 µM dNTP; 6 unitats d'AMV-RT) en un volum final de 25µl. La retrotranscripció es realitza a 42°C durant 60 minuts. Després d'una desnaturalització a 100°C durant 5 minuts l'ADN complementari obtingut es barreja directament amb 75µl de solució d'amplificació (10 mM Tris-Hcl, pH 8.2;

50 mM KCl; 1.5 mM MgCl; 50 pmoes de cebador sense; 2.5 unitats d'ADN polimerasa de *Thermus aquàtiques*).

S'efectuen 35 cicles d'amplificació utilitzant cebadors de la regió no codificada de l'extrem 5' (5'UTR) (sense: 5'- GAT GCA CGG TCT ACG AGA CCT C-3'; antisense: 5'- AACTAC TGT CTT CAC GCAGAA-3') que generen un fragment d'ADN de 289 parells de bases ^(Garson 1990). Cada cicle de PCR consta d'un període de desnaturalització a 94°C d' 1 minut, un període d'anellat dels cebadors a 45°C d'1 minut i un període d'extensió de l'ADN a 72^aC de 2 minuts.

Acabada la primera amplificació es procedeix a una segona, en les mateixes condicions anteriors, usant cebadors interns (sense: 5'- GCG ACC CAA CAC TAC TCG GCT-3'; antisense: 5'- ATC GCG TTA GTA TGA GTG-3') que generen un fragment de 187 parells de bases.

La identificació de l'ADN amplificat s'efectua mitjançant electroforesis en agarosa al 2%, comparant els fragments amplificats amb les bandes d'un marcador de mides d'ADN.

S'han complert estrictament totes les normes recomanades per a evitar contaminacions: les diferents fases del procés s'han efectuat en habitacions independents, s'han utilitzat puntes de pipeta anti-aerosols, al·lquotat i irradiat amb rajos UV tots els tampons i s'han inclòs controls negatius a cada tanda d'amplificació. A més, totes les determinacions s'han efectuat per duplicat, en dies separats.

La sensibilitat del mètode d'amplificació directa és similar a la dels procediments en els quals s'extreu prèviament l'ARN del sèrum, si es parteix de quantitats equivalents de mostra ^(Ravaggi). De totes maneres, s'ha confirmat el resultat de la prova de l'ARN-VHC en totes les mostres de nens en els quals s'havia detectat virèmia en algun moment de l'estudi, mitjançant el kit comercial Amplicor HCV Detection kit (Roche Diagnostic Systems).

La quantificació de l'ARN del VHC en el sèrum de las mares positives s' ha efectuat mitjançant el kit Amplicor HCV-Monitor (Roche Diagnostic Systems).

Es van determinar els serotipus del VHC amb el kit Murex HCV serotipaje 1-6 HCo2 (Murex), basat en enzimo-immunoassaig i que classifica els serotipus de l'1 al 6 segons la classificació de Simmonds ^(Simmonds 1993).

4.4 DEFINICIONS

ES van establir les següents definicions:

- El límit normal superior d'**ALT** es fixà en 35 UI/L.
- Es diagnostica **hepatitis aguda** quan l'ALT és >1.5 vegades el normal (>53 UI/L).
- L'elevació persistent d'ALT més de 6 mesos és criteri d'**hepatitis crònica**.
- El diagnòstic de **nen infectat per VHC per TV** requereix la presència d'un dels següents criteris:
 - ARN-VHC + en dues o més determinacions de sang perifèrica separades per més de 15 dies,
 - Persistència d' AcVHC després dels 18 mesos de vida,
 - Evidència de seroconversió, inclús després dels 18 mesos de vida.

Aquests criteris van ser utilitzats posteriorment per a definir la TV del VHC en un article de revisió^(Thomas SL, 1998).

- Es defineix com **mare transmissora** aquella que transmet el VHC al seu nou-nat per transmissió vertical.
- **Mare amb càrrega viral alta del VHC** és la que presenta ARN-VHC > 1.0×10^5 copies/ml en el moment del part.
- Es defineix com **sociopatia** la presència en la gestant d'un o més dels següents factors: empenonament, prostitució, addició a heroïna o cocaïna durant la gestació i parella addicta a drogues.

4.5 ANÀLISI ESTADÍSTIC

L'anàlisi estadístic s'ha realitzat amb el software IBM SPSS Statistics 19. Prèviament a l'anàlisi de les dades es va realitzar la depuració de les dades, l'etiquetatge de les variables i els seus valors, i la detecció i etiquetatge dels valors perduts.

El nivell de risc acceptat per a tots els contrastos d'hipòtesi és de 0.05 i els contrastos es plantegen a nivell bilateral, la qual cosa equival a identificar la hipòtesi nul·la a la igualtat de mitjanes o percentatges i la hipòtesi alternativa a la desigualtat.

Anàlisi descriptiva: la descripció de les variables qualitatives es presentaran amb la freqüència absoluta i percentatges i per a la descripció de variables quantitatives es presentarà la mitjana, la desviació estàndard sempre que la variable segueixi una distribució normal, sinó es presentarà la mediana, mínim i màxim.

Anàlisi inferencial: per estudiar l'associació entre dues variables categòriques es realitza la prova de Chi-Quadrat mentre que per estudiar la relació entre una variable categòrica i una de continua es realitza la prova de T-Student (variable dicotòmica) o anàlisi de variància (variable policotòmica). Quan la distribució de les dades per a cada grup no s'ajusti a la normal s'emprarà la prova no mètrica U de Mann Whitney (variable dicotòmica) o prova de Kruskal Wallis (variable policotòmica).

Per estudiar la correlació entre dues variables contínues es realitzarà el coeficient de correlació de Pearson però si les variables no es distribueixen normalment s'emprarà el coeficient de correlació de Spearman. També, s'ha realitzat un anàlisi logístic univariant i multivariant introduint les variables sociodemogràfiques i clíniques com a factors de risc o de protecció de la variable dependent.

Per estudiar la normalitat de les variables quantitatives s'ha utilitzat la prova de Kolmogorov-Smirnov.

4.6 ASPECTES ÈTICS

Aquest estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital. S'informa a les gestants de l'estudi i es sol·licita la seva acceptació així com la participació dels seus nadons.

5. RESULTATS

5 RESULTATS

La recollida de casos es va iniciar el gener de 1994 i va finalitzar el desembre de 1997.

Van acceptar participar a l'estudi 113 mares, de les quals 7 van donar a llum dos fills durant el període de reclutament, resultant 120 parelles mare-fill.

Dels nadons, 56 eren homes (46,7%) i 64 dones (53,3%).

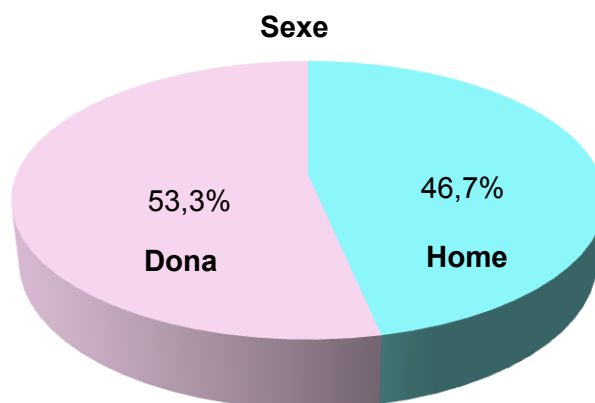


Figura 19. Proporció de noutats de l'estudi segons el sexe

La recollida de dades va acabar l'any 2000 pels no infectats. Aquest grup va seguir-se una mitjana de 32,79 mesos \pm 6,6 mesos.

Només 8 nens van ser seguits menys de 24 mesos, entre ells, dos dels infectats.

Els nens infectats van seguir-se fins el 2015, amb una mitjana de temps de seguiment a consultes externes de pediatria de l'hospital del Mar de 12,6 anys \pm 6,7 anys. En alguns casos s'han consultat les dades dels nens infectats a la història clínica de l'e-cap (Institut Català de la Salut) i a la història compartida de Catalunya fins l'agost de 2015.

5.1 CARACTERÍSTIQUES DE LES MARES I NOUNATS

Les principals característiques de les mares i nadons de l'estudi es mostren a les taules 16 i 17.

Taula 16. Característiques de les mares de l'estudi.

	Mares (n=120) n(%)
Edat (anys), mitjana ± DE	28,2 ± 5,0
Sociopatia	55 (46,0%)
Consum d'heroïna a la gestació	34 (28,8%)
Infecció VIH	50 (41,7%)
SIDA ^(CDC 1992)	9 (18,0%)
Protocol 076 complet ^(Connor 1994)	31 (62%)
HBsAg+ (n=118)	5 (4,2%)
Via de contagi pel VHC	
ADVP	79 (65,8%)
Heterosexual	24 (20%)
Transfusió	15 (12,7%)
Desconeguda	12 (10%)
Augment d'ALT al part	29 (24%)
ARN-VHC+ al part (n=112)	86 (76,8)
Càrrega viral VHC al part (còpies/ml), mitjana ± DE	3,2 x10 ⁵ ± 5,7 x10 ⁵
Mediana (mínim i màxim)	0,09 x10 ⁵ (0,01-37,2 x10 ⁵)
Hepatitis crònica activa	22 (18,3%)
Factors obstètrics	
Control de la gestació	103 (85,8%)
Durada de la gestació (setmanes), mitjana ± DE	38,7 (± 2,1)
Part vaginal	86 (71,6%)
.....Cesària electiva	13 (10,8%)
Ruptura prematura membranes (n=115)	13 (11,3%)

Taula 17. Característiques dels nounats de l'estudi

	Nounats (n=120) n(%)
Pes (gr.), mitjana \pm DE	2926 (\pm 548.4)
Talla (cm), mitjana \pm DE	48 (\pm 2.7)
Perímetre cranial (cm), mitjana \pm DE	33.5 (\pm 1.9)
Prematuritat	13 (11%)
Baix pes per l'edat gestacional	12 (10.0%)
Síndrome d' abstinència	40 (33.3%)
Lactància materna	0

L'edat mitjana de les mares era de $28,21 \pm 5,0$ anys. El 76% eren caucasianes (91/120). La procedència ètnica-geogràfica de les mares es mostra a la figura 20.

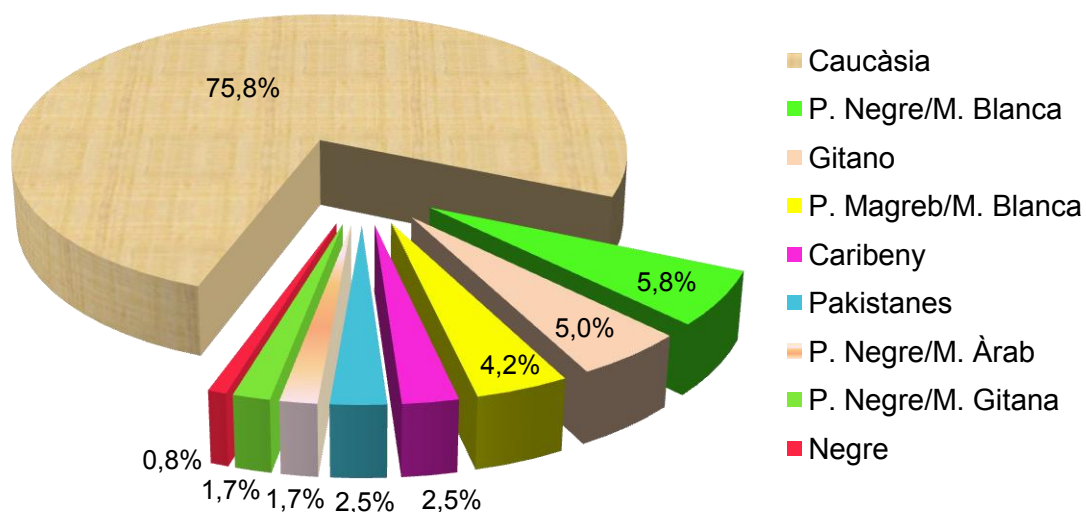


Figura 20. Proporció de nounats de l'estudi segons ètnia dels seus pares

D'elles, el 38% havien acabat els estudis primaris i 29,2% tenien estudis mitjans. Només 7 (6%) tenien estudis superiors (figura 21).

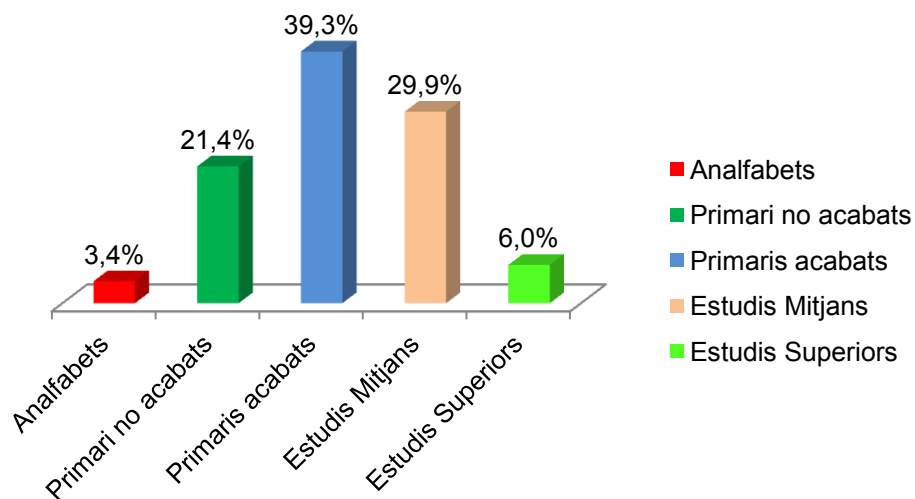


Figura 21. Proporció de mares de l'estudi segons el nivell d'estudis

Per a la meitat (49%), aquest era el seu primer fill. El 32% d'elles tenien ja un altre fill i el 12% tenien un tercer fill (figura 22).

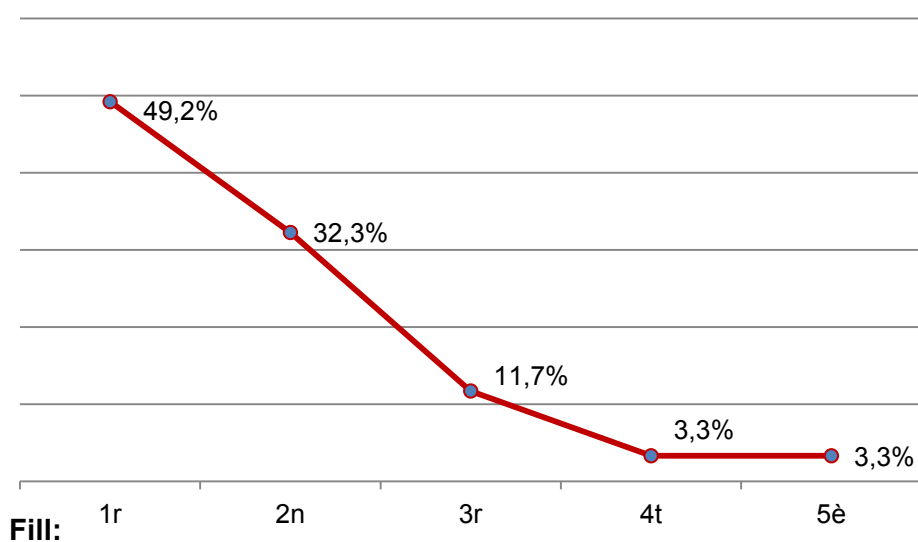


Figura 22. Proporció de nens i nenes de l'estudi segons la paritat materna

La majoria, 66%, havien consumit drogues per via parenteral. De la resta, el 9,2% les havia consumit per altres vies (esnifada, fumada). Així doncs, el percentatge d'antecedents de consum de drogues en aquestes dones fou del 75%. La mitjana d'edat d'inici de l'addicció a drogues era de $18,7 \pm 3,8$ anys i la mitjana de temps de consum era de $6,5 \pm 4,45$ anys.

Presentaven signes de sociopatia (empresonament, prostitució, addició a heroïna o cocaïna durant la gestació i parella addicta a drogues) el 46% de les mares (55/120) i havien estat a la presó 13 d'elles (11,3%).

La majoria d'elles (85%) consideraven que formaven parelles afectives estables amb el pare del seu nounat. La mitjana del temps de durada de la parella era de 4,4 anys (rang 1-15 anys).

La via de contagi del VHC va ser registrada en tots els 120 casos (figura 23). La majoria, 65,8% (79/120), admetien contagi per via parenteral, en ser o haver estat usuàries de drogues via parenteral. El 12,7% (15/118) d'elles havien rebut una transfusió com a única via possible de contagi. La majoria (64,1%, 75/117), havia mantingut relacions sexuals amb altres UDVP i el 7,7% (9/117) admetien promiscuïtat sexual. El 27,1% (32/118) d'elles havia exercit la prostitució. La via de contagi heterosexual es va establir en 24 dones (20%). Finalment, 12 (10%) de les mares infectades per VHC del nostre estudi no tenien cap via de contagi coneguda. Lluïen algun tatuatge el 33% (29/89) de les gestants i el 64% (55/86) d'elles havia acudit al dentista abans de l'any 1992.

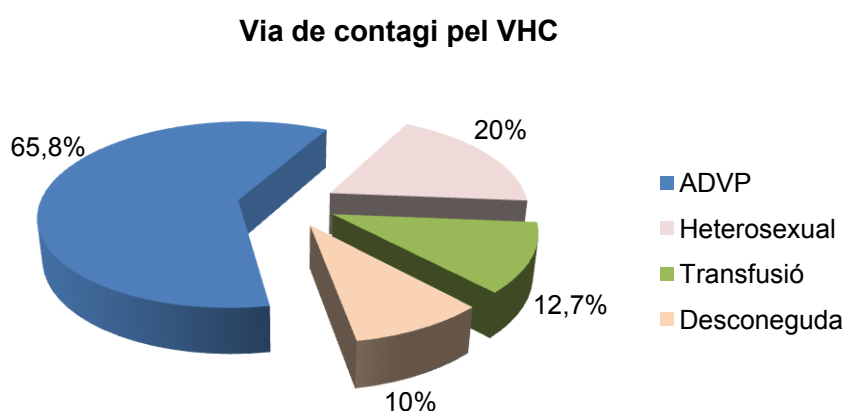


Figura 23. Proporció de mares de l'estudi segons la via de contagi pel VHC

Infecció per VHC. El 100% de les mares presentava AcVHC positius. 27 d'elles (24%) havien presentat una hepatitis aguda amb elevació de les transaminases i en 22 de les mares (18,3%) existia el diagnòstic d'hepatitis crònica per VHC. L'edat mitjana de diagnòstic d'hepatitis crònica era de $28,5 \pm 5,5$ anys.

El 26,6% (21/79) presentaven elevació de les transaminases durant la gestació i el 27% (29/108) durant el part.

Es va poder disposar de mostra per determinar la presència d'ARN-VHC al part en 112 mares (93,3%) i en 86 fou positiu (76,8%). La càrrega viral mitjana de les mares al part fou de $3,13 \times 10^5 \pm 5,7 \times 10^5$ còpies/ml (mediana $0,09 \times 10^5$; rang $0,01-37,2 \times 10^5$ còpies/ml).

Es va poder determinar el serotipus del VHC a 48 de les mares (40%). Presentaven serotipus 1 el 66,7% (32 mares), serotipus 3 el 16,7%, serotipus 4 el 14,6%. Una mare presentava serotipus 1+2.

Coinfeccions. El 4,2% de les mares (5/118) presentaven coinfecció amb el virus de l' hepatitis B (VHB) i presentaven HBsAg positiu. Només una presentava HBeAg positiu (0,9%).

Presentaven coinfecció per VIH 50 mares (42%) com mostra la figura 24. D'elles, 42% (21/50) presentaven estadi A1 d'infecció VIH segons els CDC(CDC, 1992) i 36% estadi A2 (18/50). Hi havia una mare amb estadi A3, una B1, una B2 i tres C2 (6%). Cinc mares (10%) presentaven estadi C3 (figura 25)

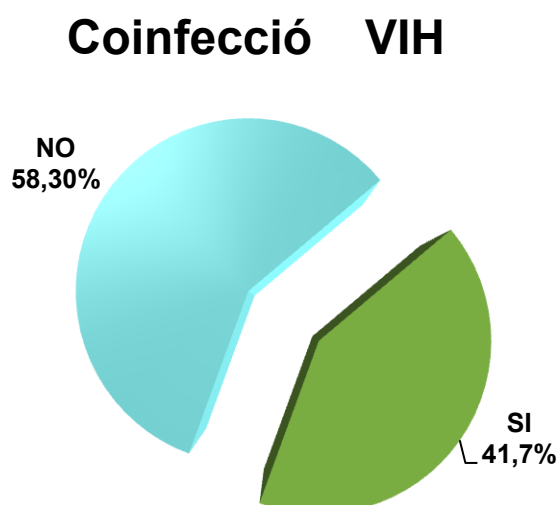


Figura 24. Proporció de mares de l'estudi segons la coinfecció per VIH

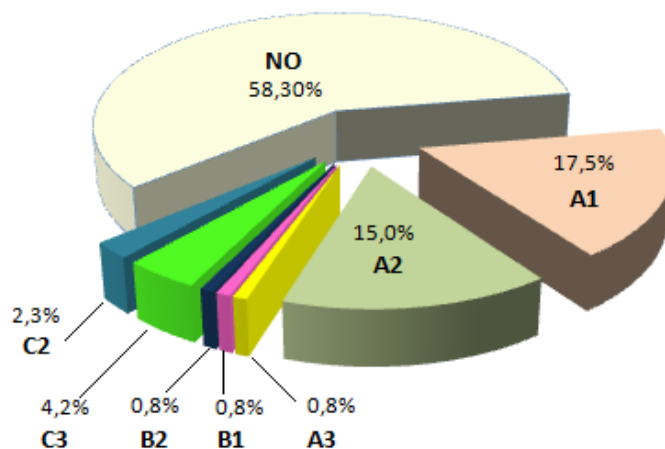


Figura 25. Proporció de mares coinfectades per VIH segons l'estadi d'infecció VIH

Van rebre tractament antirretroviral (protocol 076) 31 mares (62%) durant la gestació i 29 (57%) durant el part. El 53% de les mares coinfectades per VIH van seguir tractament antirretroviral post part.

La mitjana de limfòcits CD4 de les mares coinfectades per VIH al part fou de $523,6 \pm 330,0$ ($29,5 \pm 10,5\%$).

Consum matern de tòxics durant la gestació (figura 26). El 74% de les mares era fumadora amb una mitjana de $20 \pm 15,3$ cigarretes al dia. El 16% va consumir alcohol de forma habitual a la gestació amb consum mitjà de $43,7 \pm 48,2$ gr. alcohol al dia. El 25% va consumir cànnabis amb consum mitjà de $2,1 \pm 1,6$ porros al dia. El 20% va consumir cocaïna amb mitjana de $1,2 \pm 0,4$ ratlles al dia. Consumien heroïna el 29% (34/119) de les gestants amb mitjana de $1,6 \pm 0,9$ gr/dia i 34.5% (41/119) estaven en programa de metadona (amb un consum mitjà de $53,2 \pm 40,1$ mg/dia. Deu d'elles van prendre benzodiazepines (11%).

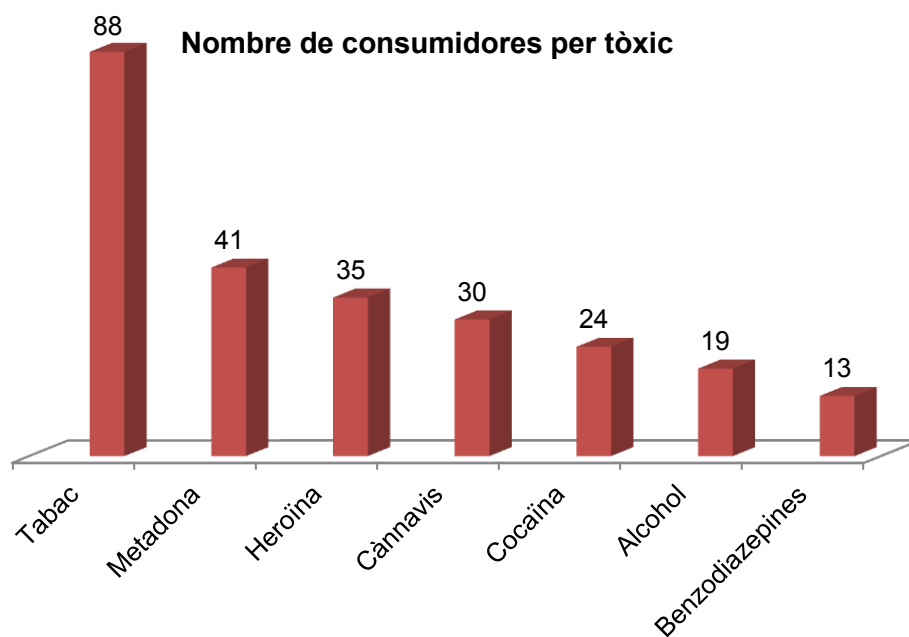


Figura 26. Nombre de mares segons consum de tòxics

El 41,3% de les mares consumien dues o més drogues, exclouent tabac. La majoria en consumien 2 (20,2%) però hi havia mares que en consumien 3 (11,8%), 4 (7,6%) o 5 (1,7%) (figura 27).

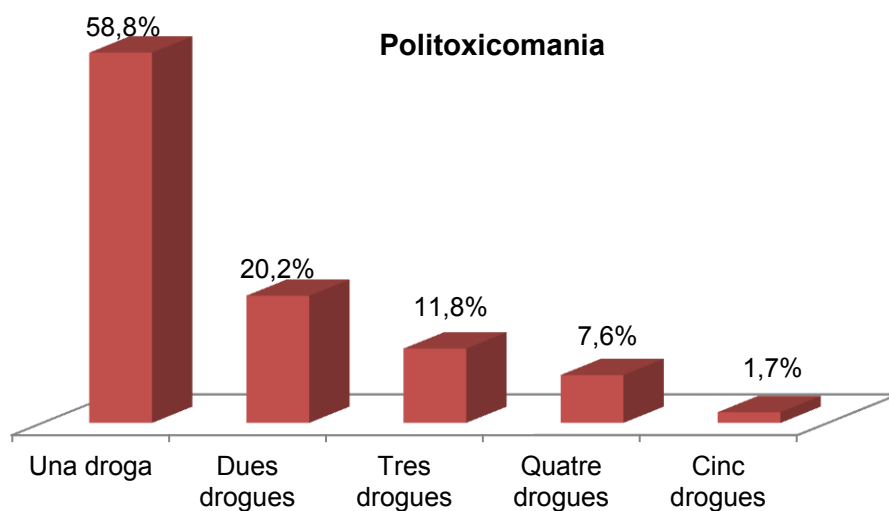


Figura 27. Consum d'un o més tòxics en les mares de l'estudi

Es van registrar els antecedents infecciosos i de consum de tòxics de 114 pares. Així 10 (8,8%) dels pares admetien ser usuaris de drogues per via parenteral i 36 (32%) admetien haver-ho estat anteriorment.

Gestació i part. El 86% de les gestacions foren controlades. Tretze de les gestacions (11%) van presentar ruptura prematura de membranes de més de 18 hores, tenint risc infecció. La mitjana de temps d'amniorrèxi, tanmateix, fou de 6,3 hores (rang 0-72 hores). La majoria, 81%, presentaven líquid amniòtic clar encara que el 15% presentaven líquid meconial i en dos casos fètid (2,6%). El 71,7% de les gestacions van finalitzar amb part vaginal (86/120) i el 28,3% amb cesària (34/120). Es van detectar signes de pèrdua de benestar fetal en 32 nadons (27,4%) i 3 van presentar signes d'anòxia neonatal (2,6%).

Nadons. Tretze dels nadons (11%) van ser prematurs. L'edat gestacional mitjana fou de $38,7 \pm 2,1$ setmanes. La mitjana del pes al néixer fou de $2.927 \pm 543,8$ gr., de la talla $48 \pm 2,7$ cm i del perímetre cranial $33,5 \pm 1,93$ cm. Divuit (15%) presentaven baix pes i 12 (10%) baix pes per l'edat gestacional. Quatre (3,3%) dels nounats presentava pes superior a 4.000gr.

Van presentar síndrome d'abstinència neonatal a drogues 40 dels 120 nadons (33,3%), essent tots tractats amb fenobarbital. En un cas es va afegir tintura d'opi. Vint-i-tres dels nadons van presentar símptomes de disfunció neuronal aguda neonatal sense arribar a ser diagnosticats de síndrome d'abstinència neonatal. L'inici de la síndrome d'abstinència estigué compresa entre les 2 i les 48 hores de vida amb una durada mitjana de 15 dies (rang 6-35 dies).

Cap dels nadons va realitzar lactància materna.

Es va detectar retard del creixement en 13 (11%) dels nens durant el seguiment.

Evolució social: als 3 anys de vida (figura 28), la meitat dels nens vivien amb la mare i el pare (65/120, 54,2%) i el 22,5 % (27/120) només amb la mare. La resta (28 nens, 23,3%) estaven tutelats per altres persones diferents a la mare o pare biològics. En el 14,2% (17/120) la custòdia del nen era per la família extensa (avis o tiets). 7 dels nens (5,9%) foren adoptats i 4 (3,3%) eren tutelats per la DGAIA. Durant el seguiment, 7 (5,9%) de les mares varen morir per complicacions de la seva addicció a drogues via parenteral o per les infeccions derivades del VIH i/o VHC.

Evolució social: On viuen als 3 anys?

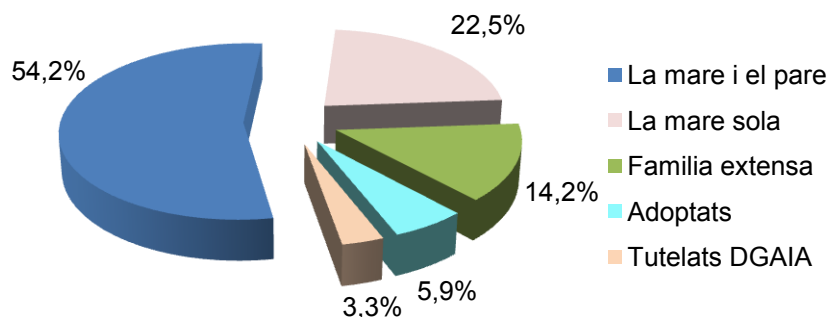


Figura 28. Destí dels nens als 3 anys de vida

5.2 TAXA DE TV DEL VHC

Catorze dels nens compliren els criteris d'infecció per VHC, el que representa una taxa de TV del VHC global del 11,7% (IC 95%: 6,0-17,5).

La taxa de transmissió vertical en mares coinfectades per VIH fou del 16% (8/50, IC 95%: 11,9-20,2) i en mares no coinfectades per VIH fou del 8,6% (6/70, IC 95%: 2,0-15,2). La diferència no és estadísticament significativa.

Inicialment es van considerar infectats 5 nens més. Dos van presentar ARN-VHC només en una ocasió, en un cas als 24 mesos i l'altre als 3 mesos. Els altres tres no van presentar ARN-VHC en cap determinació però van negativitzar tardanament els AcVHC (als 28, 33 i 36 mesos). És per això que en els primers resultats d'aquest treball la taxa de TV del VHC global va ser del 15,8% (IC 95%: 7,1-23,9%), amb taxa de TV del VHC en mares coinfectades per VIH del 20,0% (IC 95%: 7,3-35,2) i en mares no coinfectades per VIH del 12,9% (IC 95%: 3,0-24,8). Aquesta diferència tampoc era significativa.

5.3 TAXA DE TV DEL VIH

Tres dels 50 fills de mare coinfectada per VIH i VHC presentaren infecció per VIH. Això representa una taxa de TV del VIH del 6,0%, IC 95%: 0.1-12,6%. Cap d'ells va ser coinfectat pel VHC.

5.4 NEGATIVITZACIÓ DELS AC VHC I AC VIH

Tots els 120 nens tenien AcVHC al néixer.

Els nens no infectats els van negativitzar en una mitjana de $10,7 \pm 4,2$ mesos.

Dels 14 nens infectats per VHC, 7 (50%) van negativitzar els AcVHC al final del seguiment: un als 10,5 anys i els altres 6 en una mitjana de 15,5 mesos (rang 6-36 mesos). Tres dels nens infectats van negativitzar transitòriament els AcVHC durant el primer any de vida i els van repositivitzar, un permanentment i els altres per tornar-los a negativitzar més enllà dels 24 mesos.

Dels 50 nens fills de mares coinfectades per VIH, 47 van negativitzar els Ac VIH (94%) i la mitjana de temps de negativització dels Ac VIH fou de $12,1 \pm 3,0$ mesos.

5.5 FACTORS DE RISC DE LA TRANSMISSIÓ

S'han estudiat els factors de risc per a la transmissió vertical del VHC de forma univariant i multivariant.

A la Taula 18 es mostren aquests factors i la seva significació estadística. Van ser factors de risc la presència d'ARN-VHC al part, la major càrrega viral, la categoria de SIDA en les mares coinfectades per VIH i VHC, l'existència de diagnòstic matern previ d'hepatitis crònica i la menor edat en diagnosticar-la, la joventut de la mare, l'existència de sociopatia en la gestant, el pare UDVP i l'existència de síndrome d'abstinència en el nadó.

Taula 18.- Factors de risc materns, obstètrics y somatomètrics per a la TV del VHC a les gestants amb AcVHC positius, n=120

	TV n(%)	No TV n(%)	p
ARN-VHC positiu	12 (100,0%)	74 (86,0%)	0,035
Càrrega viral VHC (còpies/ml), mitjana ± DE	9,9x10 ⁵ (±11,2 x10 ⁵)	2,1x10 ⁵ (±3,4 x10 ⁵)	0,044
ARN-VHC >3,9 x10⁵ còpies/ml	8 (72,7%)	12 (16,7%)	0,002
Coinfecció VIH	8 (57,1%)	42 (39,6%)	NS
Infecció VIH categoria SIDA⁽¹²⁾	3 (37,5%)	2 (4,8%)	0,024
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	27,0 (12,9%)	31,5 (8,1%)	NS
Hepatitis crònica per VHC	7 (50,0%)	17 (16,0%)	0,007
ALT > 35 UI/L	6 (46,2%)	23 (24,2%)	NS
Edat de diagnòstic d'hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,3 ± 3,7	30,1 ± 5,4	0,027
Serotipus 4	42,9%	9,8%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	25,0 ± 4,7	28,6 ± 4,9	0,010
Sociopatia	12 (85,7%)	43 (40,6%)	0,003
Mare UDVP	10 (71,4%)	69 (65,1%)	NS
Pare UDVP	4 (28,6%)	8 (6,0%)	0,020
Tatuatge mare	6 (60,0%)	23 (29,1%)	0,072
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,3 ± 2,0	38,7 ± 2,1	NS
Part vaginal	11(78,6%)	75 (70,8%)	NS
Cesària electiva	14 (13,1%)	0 (0%)	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2831,0 ± 488,1	2949,8 ± (551,6)	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47,6 ± 2,9	48,0 ± 2,7	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	32,7 ± 2,4	33,6 ± (1,8)	NS
Síndrome abstinència nadó	8 (57,1%)	32 (30,2%)	0,047

5.5.1 Presència d' ARN-VHC al part

Fou el factor de risc principal i necessari per a la TV del VHC.

Les característiques de les gestants segons si presentaven o no genoma víric al part es mostren a la Taula 19.

Taula 19.- Característiques de les mares segons la presència de genoma víric al part (n=86)

	ARN-VHC+ (n=86)	ARN-VHC- (n=26)	p
Coinfecció VIH	41,9%	38,5%	NS
Infecció VIH categoria SIDA ⁽¹²⁾	8,3%	10,0%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	38,0 ± 12,0	38,7 ± 10,8	NS
Hepatitis crònica per VHC	27,9%	0,0%	0,002
ALT > 35 UI/L	31,6%	12,5%	0,065
Edat materna (anys), mitjana ± DE	28,3 ± 4,9	27,9 ± 5,7	NS
Sociopatia	39,5%	57,7%	NS
Mare UDVP	65,1%	65,4%	NS
Pare UDVP	7,4%	11,5%	NS
Tatuatge mare	27,9%	43,5%	NS
Control gestació	89,5%	80,8%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,8 ± 0,7	38,6 ± 2,3	NS
Prematuritat	9,3%	19,2%	NS
Part vaginal	66,3%	84,6%	0,072
Baix pes	14,0%	23,1%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2937,2 ± 537,5	2839,8 ± 615,3	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	48,0 ± 2,5	47,6 ± 3,4	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33,5 ± 1,9	33,5 ± 2,0	NS
Síndrome abstinència nadó	33,7%	30,8%	NS

Es va detectar ARN-VHC al part en 86 de las 112 (76,8%) gestants a les quals es va poder determinar. Dotze d'elles van infectar els seus fills (taxa de TV del VHC en mares ARN-VHC positives: 14,0% (IC 95%: 6,7-21,3). Malgrat hi ha dos nens infectats a qui no es va poder determinar l' ARN-VHC de la mare al part, cap de les mares ARN-VHC negatives al part fou transmissora amb la qual cosa es dedueix que la presència d' ARN-VHC a la mare al part és condició necessària per a la TV del VHC, **p: 0,035**.

No es trobà relació significativa entre la presència d' ARN-VHC en les gestants al part i elevació o no d'ALT (47,1% vs 24,3% respectivament, $p=0.062$). En canvi totes les mares diagnosticades prèviament d'hepatitis crònica per VHC tenien ARN-VHC positiu al part (**$p=0,002$**).

La proporció de mares amb ARN-VHC positiu al part en les gestants coinfectades per VIH no era major que la de les no coinfectades (78,3% vs 74,2%). No existiren diferències entre la presència d' ARN-VHC a la gestant i la immunitat cel·lular o el diagnòstic de SIDA en la gestant.

La presència de genoma del VHC al part tampoc es va relacionar amb la via de contagi matern, el serotipus del VHC, el mal control de la gestació, la prematuritat o el baix pes del nadó.

En el grup de mares amb ARN-VHC+ al part ($n= 87$), es van estudiar els factors de risc de la TV del VHC. Aquests resultats es mostren a la Taula 20.

Els resultats coincidien amb els del grup general de mares amb AcVHC+ excepte en la presència en el nadó de síndrome d'abstinència

D'altra banda, en aquest grup la prematuritat i el menor perímetre cranial presentaven tendència a ser factor de risc. La categoria SIDA de la infecció VIH no és factor de risc estadísticament significatiu en aquest grup.

Taula20. Factors de risc de la TV en mares amb genoma del VHC detectat al part (n=86).

	TV (%) (n=12)	No TV (%) (n=74)	P
Coïnfecció VIH	50,0%	40,5%	NS
Infecció VIH categoria SIDA⁽¹²⁾	33,3%	3,3%	0,066
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	32,7 ± 15,3	38,8 ± 11,4	NS
Hepatitis crònica per VHC	58,3%	23,0%	0,032
ALT > 35 UI/L	50%	28,4%	NS
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,3 ± 3,7	30,0 ± 5,4	0,027
Serotipus 4	33,3%	9,8%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	25,0 ± ,0	28,8 ± 4,7	0,011
Sociopatia	83,3%	32,4%	0,001
Mare UDVP	66,7%	64,9%	NS
Pare UDVP	25,0%	4,3%	0,039
Tatuatge mare	50,0%	24,5%	NS
Control gestació	75,0%	91,9%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,2 ± 2,1	38,8 ± 2,2	NS
Prematuritat	25,0%	6,8%	0,079
Part vaginal	75,0%	64,9%	NS
Cesària electiva	16%	0%	NS
Baix pes	16,7%	13,5%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2822,0 ± 525,4	2956,0 ± 540,1	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47,2 ± 3,1	48,2 ± 2,5	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	32,5 ± 2,4	33,7 ± 1,8	0,059
Síndrome abstinència nadó	50,0%	31,1%	NS

5.5.2 Càrrega viral materna del VHC al part

En l'estudi univariant, la major càrrega viral és factor de risc per la TV del VHC. En l'estudi multivariant aquest és el factor de risc principal.

Es va quantificar la virèmia en 83 de les 87 mares amb ARN-VHC positiu al part.

Les mares UDVP presentaren major càrrega viral mitjana que les no UDVP ($3,6 \times 10^5$ vs $2,2 \times 10^5$ còpies/ml) però una mediana similar ($0,8 \times 10^5$, rang 0.01- $37,2 \times 10^5$ vs $1,2 \times 10^5$, rang 0.01- $9,5 \times 10^5$) i la diferència no és significativa. Tampoc hi ha diferències en les medianes de la càrrega viral segons el control de la gestació, la prematuritat, la presència de tatuatges en les mares, el serotipus de VHC o l'elevació d'ALT matern al part.

Les mares diagnosticades d'hepatitis crònica activa per VHC si que presentaren de forma significativa major càrrega viral (mediana $1,9 \times 10^5$, rang 0.03- $23,4 \times 10^5$ vs $0,7 \times 10^5$, rang 0.01- $37,2 \times 10^5$), **p=0,022**.

Presentaren de forma significativa major càrrega viral les mares coinfectades per VIH i VHC (mediana $1,9 \times 10^5$, rang 0.01- $37,2 \times 10^5$ vs $0,5 \times 10^5$, rang 0.01- $12,3 \times 10^5$, **p=0,003**) i les mares amb sociopatia ($4,8 \times 10^5 \pm 8,0 \times 10^5$ vs $2,1 \times 10^5 \pm 3,4 \times 10^5$, **p=0,035**) (Taula 21).

La càrrega viral mitjana de les mares transmissores fou significativament més gran que la de les no transmissores: $9,9 \times 10^5 \pm 11,2 \times 10^5$ vs $2,1 \times 10^5 \pm 3,4 \times 10^5$ còpies/ml, **p=0,044**, mantenint-se aquesta significació pel grup de no coinfectades per VIH (**p=0,019**).

Taula 21. Càrrega viral mediana i rang segons l'existència o no de diferents factors de risc.

	Càrrega viral (Mediana i rang)	p
Coinfecció VIH	$1,9 \times 10^5$, (0.01- $37,2 \times 10^5$) vs $0,5 \times 10^5$, (0.01- $12,3 \times 10^5$)	0,003
Hepatitis crònica per VHC	$0,5 \times 10^5$, (0.01- $12,3 \times 10^5$) vs $1,9 \times 10^5$, (0.03- $23,4 \times 10^5$)	0,022
Sociopatia	$4,8 \times 10^5 \pm 8,0 \times 10^5$ vs $2,1 \times 10^5 \pm 3,4 \times 10^5$	0,035
ALT > 35 UI/L	--	NS
Mare UDVP, mediana i rang	--	NS
Control gestació	--	NS
Prematuritat	--	NS
Tatuatges mare	--	NS
Serotipus	--	NS

Estudi de la càrrega viral per quartils. Hem subdividit la quantificació del genoma del VHC en quartils. El primer quartil són mares amb càrrega viral < 0,089 x10⁵ còpies/ml. El segon quartil tenen càrrega viral entre 0,089 x10⁵ i 0,9 x10⁵ còpies/ml; el tercer quartil entre 0,9 x10⁵ i 3,9 x10⁵ còpies/ml. Finalment l'últim quartil te càrrega viral >3,9 x10⁵ còpies/ml.

S'han analitzat les mares de l'últim quartil (càrrega viral >3,9 x10⁵ còpies/ml) respecte a altres factors de risc, tal i com es mostra a la Taula 22.

Taula 22.- Característiques de les mares segons la pertinença o no a l'últim quartil (càrrega viral >3,9 x10⁵ còpies/ml), n=20

	PCR> 3,9 x10 ⁵	PCR< 3,9 x10 ⁵	p
Transmissió vertical VHC	40,0%	14,4%	0,002
Coinfecció VIH	65,0%	31,7%	0,008
Infecció VIH categoria SIDA⁽¹²⁾	23,1%	0,0%	0,052
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	31,5 ± 11,2	40,8 ± 11,3	0,040
Hepatitis crònica per VHC	40,0%	20,6%	0,083
ALT > 35 UI/L	36,8%	29,3%	NS
Edat hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,7 ± 1,9	31,5 ± 5,5	0,006
Serotipus 4	14,3%	12,5%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	27,8 ± 4,9	28,8 ± 4,9	NS
Sociopatia	60%	30,2%	0,016
Mare UDVP	75,0%	61,9%	NS
Pare UDVP	21,1%	3,4%	0,029
Tatuatge mare	30,0%	28,6%	NS
Control gestació	80,0%	93,7%	0,091
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,7 ± 2,1	38,7 ± 2,1	NS
Prematuritat	15%	6,3%	NS
Part vaginal	60%	69,8%	NS
Baix pes	15,0%	12,7%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2842,4 ± 485,4	2972,2 ± 560,4	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	48,0 ± 2,5	40,0 ± 2,5	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33,4 ± 2,1	33,5 ± 1,9	NS
Síndrome abstinència nadó	60,0%	27,0%	0,007

Les mares de l'últim quartil (càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml) presentaven major proporció d'infecció VIH (65%, $p=0,008$), major percentatge d'elles havien estat diagnosticades de SIDA (23,1%, $p=0,052$) i menor %CD4 al part ($31,5 \pm 11,2$, $p=0,040$). També major diagnòstic de sociopatia (60%, $p=0,016$) i de parella UDVP (21,1%, $p=0,029$). Els seus nadons tenien més sovint síndrome d'abstinència a drogues (60%, $p=0,007$).

Encara que no es va relacionar la càrrega viral al part $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml amb l'existència d'hepatopatia crònica (40%, $p=0,083$), les mares d'aquest quartil que tenien aquest diagnòstic havien adquirit la cronicitat més joves que les mares dels altres quartils ($24,7 \pm 1,9$ vs $31,5 \pm 5,5$, $p=0,006$).

Dels nens infectats per TV del VHC, la majoria (72,7%) tenen la mare amb càrrega viral a l'últim quartil. A la taula 26 es mostren els factors de risc per la TV del VHC en les mares amb càrrega viral al part $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml.

La taxa de TV del VHC augmentà progressivament en fer-ho la càrrega viral: 4,8% al primer quartil, 9,6% si afegíem el segon quartil, 14,4% si afegíem el tercer quartil i 54,4% si afegíem el quart quartil. La taxa de TV del VHC en les mares del 4art quartil (càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml) era del 40,0% i aquesta diferència és estadísticament significativa, $p=0,002$, amb Odds ratio de 13,3.

Aquest efecte es mostra a les figures 29 i 30 i fou independent del tipus de part (vaginal, o cesària).

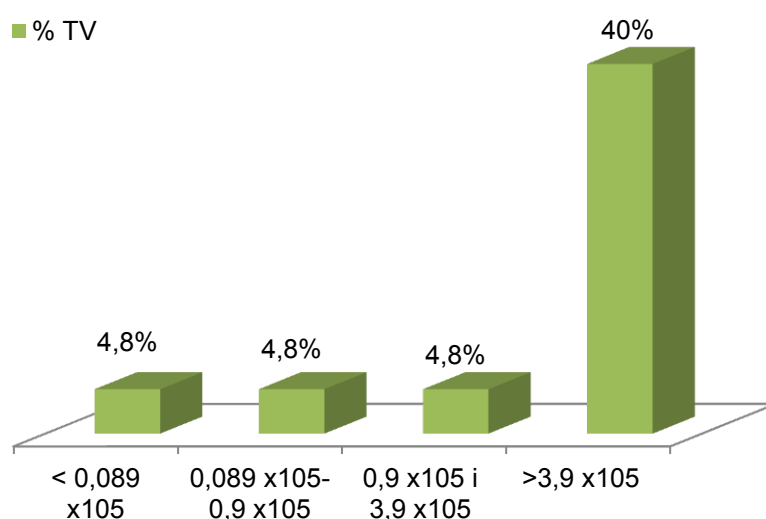


Figura 29. Progressió de la taxa de TV del VHC segons la càrrega viral.

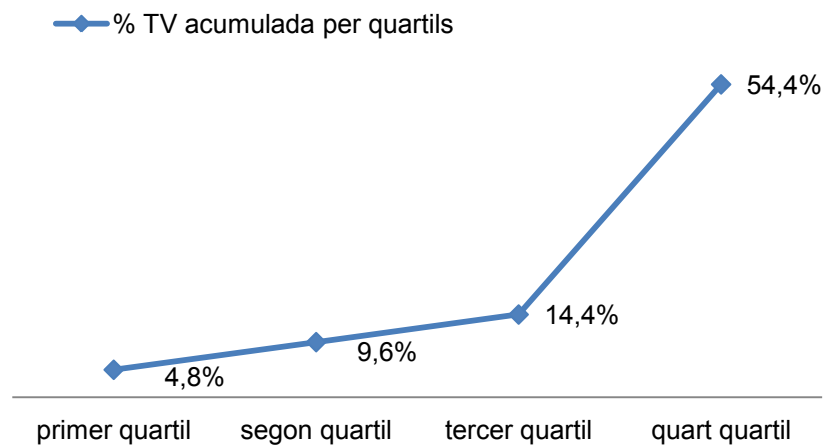


Figura 30. Progressió de la taxa de TV del VHC acumulada per quartils

Es van estudiar els factors de risc de la transmissió en les 20 mares amb càrrega viral $> 3,9 \times 10^5$. Els resultats es mostren a la Taula 23. En aquest grup només va influir significativament en la TV del VHC l'edat materna ($25,0 \pm 5,5$ vs $29,7 \pm 3,5$, **p=0,031**), l'existència de tatuatges en la mare (75,0% vs 0,0%, **p=0,033**), i la prematuritat (37,5% vs 0,0%, **p= 0,049**).

Altres factors de risc van mostrar una tendència a ser significatius com la sociopatia (p=0,070), la menor edat gestacional (p=0,089) i la menor talla (p=0,070) i perímetre cranial del noutat (p=0,094).

Taula 23. Factors de risc de la TV en mares amb càrrega viral > 3,9x10⁵ (n=20).

	TV (%)	no TV (%)	P
Coinfecció VIH	62,5%	66,7%	NS
Infecció VIH categoria SIDA ⁽¹²⁾	40%	12,5%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	29,1 ± 15,3	33,0 ± 8,3	NS
Càrrega viral VHC* (còpies/ml); mediana,rang	7,5 x10 ⁵ , (5,2-37,2 x10 ⁵)	8,5 x10 ⁵ (3,9-12,3 x10 ⁵)	NS
Hepatitis crònica per VHC	62,5%	25%	NS
ALT > 35 UI/L	37,5%	36,4%	NS
Edat hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,0 ± 2,3	25,7 ± 0,6	NS
Serotipus 4	25,0%	10,0%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	25,0 ± 5,5	29,7 ± 3,5	0,031
Sociopatia	87,5%	41,7%	0,070
Mare UDVP	75,0%	75,0%	NS
Pare UDVP	37,5%	9,1%	NS
Tatuatge mare	75,0%	0,0%	0,033
Control gestació	62,5%	91,7%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	37,7 ± 2,5	39,4 ± 1,6	0,089
Prematuritat	37,5%	0,0%	0,049
Part vaginal	62,5%	58,3%	NS
Cesària electiva	0%	44,4%	NS
Baix pes	25,0%	8,3%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2714,2 ± 567,6	2927,9 ± 426,7	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	46,7 ± 3,6	48,8 ± 1,0	0,070
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	32,4 ± 2,7	34,0 ± 1,4	0,094
Síndrome abstinència nadó	62,5%	58,3%	NS

5.5.3 Coinfecció materna VIH i VHC

La coinfecció per VIH no és un factor de risc estadísticament significatiu de la TV del VHC però la seva presència dobla la taxa de transmissió.

Les característiques de les mares segons la coinfecció VIH i VHC es mostren a la Taula 24.

Les mares coinfectades per VIH presentaven una càrrega viral mediana del VHC significativament superior a les no coinfectades ($1,9 \times 10^5$, rang $0,01-37,2 \times 10^5$ vs $0,5 \times 10^5$, rang $0,01-12,3 \times 10^5$ còpies/ml, **p=0.003**). I una proporció major tenien càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml, **p= 0,008** i hepatitis crònica per VHC (28,0% vs 14,3%, p=0,064, no significativa). L'edat de diagnòstic d'hepatitis crònica en les mares coinfectades era significativament inferior a la de les mares no coinfectades (**p=0,013**).

Així mateix en les mares coinfectades hi havia més usuàries de drogues via parenteral (**p<0,000**) i més mares que lluien tatuatges (**p=0,003**). L'edat mitjana d'inici del consum era inferior (18,0 vs 19,6 anys, **p=0,025**)

Entre els dos grups (coinfectades i no coinfectades) no hi havia diferències en l'edat, en la proporció de parts vaginals (64,0 vs 77,1%) ni en les mitjanes de pes (2867,1 vs 2969,1 gr.), talla (47,9 vs 48,1 cm) ni perímetre cranial (33,2 vs 33,7 cm) del nounat.

La taxa de TV del VHC en mares coinfectades fou del 16,0% (8/50; IC 95%: 11,9-20,2), sense diferències degudes a l'aplicació o no del protocol 076. Encara que la coinfecció VIH i VHC no fou un factor de risc estadísticament significatiu per a la TV del VHC, clínicament van transmetre el VHC al seu fill el doble de mares coinfectades per VIH que de no coinfectades (16,0 vs 8,6% respectivament).

Taula 24. Característiques de les mares segons la coinfecció VIH

	VIH+ (n=50)	VIH- (n=70)	P
Transmissió vertical VHC	16,0%	8,6%	NS
ARN-VHC positiu	78,3%	75,8%	NS
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mediana, rang	1,9 x10 ⁵ , (0,01-37,2 x10 ⁵)	0,5 x10 ⁵ , (0.01-12,3 x10 ⁵)	0,003
ARN-VHC >3,9 x10 ⁵ (còpies/ml)	39,4%	14,0%	0,008
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	30,8 ± 8,9	43,9 ± 10,8	0,000
Hepatitis crònica per VHC	28,0%	14,3%	0,064
ALT > 35 UI/L	27,3%	26,6%	NS
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	26,1 ± 3,7	31,9 ± 6,2	0,013
Serotipus 4	12,5%	16,7%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	27,6 ± 3,9	28,6 ± 5,6	NS
Sociopatia	48,0%	44,3%	NS
Mare UDVP	84,0%	52,9%	0,000
Pare UDVP	14,9%	4,5%	0,053
Tatuatge mare	51,5%	21,4%	0,003
Control gestació	84,0%	87,1%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,8 ± 1,8	38,7 ± 2,31	NS
Prematuritat	10,0%	11,4%	NS
Part vaginal	64,0%	77,1%	NS
Cesària electiva	18,0%	5,7%	NS
Baix pes	18,0%	12,9%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2867,1 ± 520,3	2970,0 ± 559,8	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47,9 ± 2,9	48,1 ± 2,5	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33,2 ± 1,7	33,7 ± 2.1	NS
Síndrome abstinència nadó	40,0%	28,6%	NS

A la Taula 25 es mostren els factors de risc de la TV del VHC en les 50 mares coinfectades per VIH.

La major taxa de TV del VHC ocorregué en mares en estadi C3 (3/5; 60,0%) i aquesta diferència si fou significativa (**p=0,024 i Odds ratio 12**). La resta de mares transmissores estaven en estadis A1 o A2 de la infecció VIH.

Taula 25. Factors de risc de la TV en mares amb coinfecció VIH (n=50)

	TV	no TV	P
ARN-VHC positiu	100%	75%	NS
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mediana, rang	3,3 x10 ⁵ ± 4,3 x10 ⁵	16,5 x10 ⁵ ± 13,7 x10 ⁵	0,000
ARN-VHC >3,9 x10 ⁵ (còpies/ml)	100%	28,6%	0,028
Infecció VIH categoria SIDA(%) ⁽¹²⁾	37,5%	4,8%	0,024
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	31,5 ± 8,1	27,0 ± 12,9	NS
Hepatitis crònica per VHC	62,5%	21,4%	0,03
ALT > 35 UI/L	42,9%	24,3%	NS
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	22,5 ± 2,5	27,8 ± 2,9	0,013
Serotipus 4	40,0%	5,3%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	24,5 ± 3,4	28,2 ± 3,8	0,016
Sociopatia	87,5%	40,5%	0,021
Mare UDVP	75,0%	85,7%	NS
Pare UDVP	25,0%	12,8%	NS
Tatuatge mare	83,3%	44,4%	NS
Control gestació	75,0%	85,7%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,5 ± 2,1	38,8 ± 1,7	NS
Prematuritat	25%	7,1%	NS
Part vaginal	87,5%	59,5%	NS
Cesària electiva	0%	19,5%	NS
Baix pes	12,5%	19,0%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2945,6 ± 410,7	2852,1 ± 541,6	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47,8 ± 3,0	48,6 ± 2,2	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33,1 ± 2,1	33,3 ± 1,7	NS
Síndrome abstinència nadó	50,0%	38,1%	NS

Així mateix, les mares coinfectades per VIH que van transmetre el VHC al seu fill presentaven valors d' ARN-VHC superiors a les coinfectades no transmissores (16,5 x10⁵ vs 3,3 x10⁵ còpies/ml, p=0,097), i totes estaven a l'últim quartil (càrrega viral >3,9 x10⁵ còpies/ml), **p= 0,015**.

La proporció de CD4 no fou un factor de risc per la TV del VHC en aquest grup com tampoc ho fou la detecció d'antigen VIH.

5.5.4 Serotipus VHC

El serotipus del VHC no fou un factor de risc per la transmissió vertical.

El serotipus del VHC es va detectar en 48 mares, entre les quals hi havia 7 de les transmissores. La taxa de TV en el serotipus 1 fou de 9,4%, en el serotipus 3 de 12,5% i en el serotipus 4 de 42,9%. Les diferències no foren significatives. En el grup de mares coinfectades per VIH i VHC, la taxa de TV del VHC en mares del serotipus 4 fou de 66,7% ($p=0,07$).

L'anàlisi de la variància no mostrà associació entre la càrrega viral del VHC i els serotipus: $4,9 \times 10^5 \pm 8,2 \times 10^5$ còpies/ml en el serotipus 1; $1,7 \times 10^5 \pm 3,0 \times 10^5$ còpies/ml en el serotipus 3 i $2,9 \times 10^5 \pm 4,4 \times 10^5$ còpies/ml en el serotipus 4.

Les mares UDVP van presentar major proporció de serotipus 1 (78,1%, $p=0,0056$).

5.5.5 Antecedents d'hepatitis crònica

L'antecedent d'haver estat diagnosticada d'hepatitis crònica és un factor de risc matern per la transmissió vertical.

Així la taxa de TV del VHC en mares diagnosticades d'hepatitis crònica per VHC és del 29,2% i en les mares sense aquest diagnòstic és del 7,3% ($p= 0,007$) amb una **Odds ratio de 5,23**.

Aquesta relació es manté en el grup de mares ARN-VHC positives (taxa de TV del VHC 29,2%, $p=0,032$) i en el de coinfectades per VIH i VHC (taxa de TV del VHC 35,7%; $p=0,03$) però no és significativa en el de mares no coinfectades per VIH (taxa de TV del VHC de 20%).

En l'anàlisi multivariant, aquest diagnòstic matern també és estadísticament significatiu.

A la Taula 26 veiem les característiques de les mares segons aquest factor. Les mares amb hepatitis crònica per VHC tenen totes genoma víric detectable ($p=0,002$) i presenten major càrrega viral al part ($p=0,022$).

Taula 26. Característiques de les mares segons la presència d'hepatitis crònica (n=24)

	Hepatitis crònica (n=24)	No hepatitis crònica (n=96)	P
Transmissió vertical VHC	29,2%	7,3%	0,007
ARN-VHC positiu	100%	70,5%	0,002
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mediana, rang	1,9 x10 ⁵ , (0.03-23,4 x10 ⁵)	0,5 x10 ⁵ , 0.01-12,3 x10 ⁵)	0,022
ARN-VHC >3,9 x10 ⁵ (còpies/ml)	38,1%	19,4%	0,083
Coinfecció VIH	58,3%	37,5%	0,064
Infecció VIH categoria SIDA(%) ⁽¹²⁾	14,3%	8,3%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	32,7 ± 16,1	39,0 ± 10,3	0,034
ALT > 35 UI/L	36,4%	24,4%	NS
Serotipus 4	9,1%	16,2%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	29,5 ± 5,2	27,9 ± 4,9	NS
Sociopatia	33,1%	49,0%	NS
Mare UDVP	62,5%	66,7%	NS
Pare UDVP	12,5%	7,8%	NS
Tatuatge mare	21,4%	34,7%	NS
Control gestació	85,7%	85,4%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	39,0 ± 2,2	38,6 ± 2,1	NS
Prematuritat	12,5%	10,4%	NS
Part vaginal	62,5%	74,0%	NS
Baix pes	12,5%	15,6%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	3019,2 ± 616,6	2904,1 ± 525,1	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	48,0 ± 3,0	48,1 ± 2,6	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33,4 ± 2,2	33,6 ± 1,9	NS
SAD	29,2%	34,4%	NS

La coinfecció VIH sembla augmentar la possibilitat d'hepatitis crònica VHC però aquest no és un factor estadísticament significatiu (58,3 vs 37,5%, p=0,064). Si que ho és la menor proporció de CD4 d'aquestes mares (**p= 0,034**).

No hi ha relació entre tenir hepatitis crònica per VHC i l'augment de les transaminases, el serotipus del VHC, la sociopatia, ser UDVP o les característiques del part i les somatomètriques del nadó.

A la taula 27 veiem els factors de risc per a la TV del VHC en mares amb hepatitis crònica.

Taula 27. Factors de risc de la TV en mares amb hepatitis crònica (n=24)

	TV (n=7)	no TV (n=17)	P
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mitjana ± DE	9,5 x10 ⁵ ± 7,6 x10 ⁵	2,6 x 10 ⁵ ± 3,4 x 10 ⁵	0,009
ARN-VHC >3,9 x10⁵ (còpies/ml)	62,5%	37,5%	0,094
Coinfecció VIH	62,5%	21,4%	0,030
Infecció VIH categoria SIDA(%)⁽¹²⁾	40,0%	0,0%	0,040
%Limfòcits CD4 , mitjana ± DE	25,6 ± 15,6	35,1 ± 16,1	NS
ALT > 35 UI/L	57,1%	26,7%	NS
Edat hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,3 ± 3,7	30,1 ± 5,4	0,027
Serotipus 4	33,3%	0,0%	0,017
Edat materna (anys), mitjana ± DE	26,4 ± 5,5	30,7 ± 4,7	0,067
Sociopatia	71,4%	17,6%	0,021
Mare UDVP	57,1%	64,7%	NS
Pare UDVP	28,6%	5,9%	NS
Tatuatge mare	50,0%	10,0%	NS
Control gestació	71,4%	94,1%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	37,3 ± 2,3	39,7 ± 1,7	0,010
Prematuritat	42,9%	0,0%	0,004
Part vaginal	85,7%	52,9%	NS
Cesària electiva	0%	33,3%	NS
Baix pes	28,6%	5,9%	NS
Pes (gr.) , mitjana ± DE	2777,1 ± 661 5	3118,8 ± 588,5	NS
Talla (cm) , mitjana ± DE	47,0 ± 3,8	48,3 ± 2,5	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	31,6 ± 2,1	34,1 ± 1,8	0,008
SAD	28,6%	29,4%	NS

Són estadísticament significatius: la presència de genoma víric, la càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ (còpies/ml), la coinfecció VIH, i d'aquesta la categoria C3, el serotipus 4, la sociopatia, l'edat gestacional, la prematuritat i el menor perímetre cranial.

L'edat de diagnòstic d'hepatitis crònica també és un factor de risc per a la TV: les mares a qui se'ls diagnostica l'hepatitis crònica més joves, transmeten més el VHC als seus fills ($24,3 \pm 3,7$ vs $30,1 \pm 5,4$ anys, $p=0,027$).

L'antecedent d'haver passat una hepatitis aguda, en canvi, no va tenir significació estadística.

Dels 5 fills de mares amb infecció crònica per VHB (HBsAg positiu) cap s'infectà per VHC.

5.5.6 Elevació d'ALT materna al part

L'elevació d'ALT materna al part o durant la gestació no fou un factor de risc per la TV.

Es va determinar ALT al part a 108 gestants, entre elles 13 de les que van infectar per VHC al seu fill. D'aquestes últimes 7 tenien xifres d'ALT > 35 UI/L.

No es trobaren diferències entre nivells elevats d'ALT i presència d'ARN-VHC al part o coinfecció VIH i VHC de les gestants.

La taxa de TV del VHC a les gestants amb elevació d'ALT fou de 20,7% mentre que la taxa en mares amb ALT normals fou 8,9% ($p>0,05$).

L'elevació d'ALT durant la gestació tampoc es va relacionar de forma significativa amb la TV del VHC.

5.5.7 Característiques obstètriques i perinatals

Encara que la majoria de nens infectats eren el primer fill (71,4%), aquesta variable no va presentar diferències significatives ($p=0,085$).

El consum de tòxics durant la gestació no fou factor de risc. Tanmateix el consum d'alcohol a la gestació tendeix a augmentar la transmissió (21,1 vs 9,3%) de forma no significativa ($p=0,062$). El consum d'heroïna a la gestació en mares no coinfectades també mostra aquesta tendència (19,0 vs 4,1%; $p=0,062$).

L'edat gestacional fou semblant als dos grups però es marca una tendència a augmentar la TV del VHC en els nounats prematurs fills de gestants amb ARN-VHC al part (37,5 vs 11,5%, $p= 0,079$).

El no **control de la gestació** tampoc és un factor de risc per la TV del VHC. Tanmateix la TV és major en mares que no es controlen la gestació (23,5 vs 9,7%; $p>0,05$).

No hi ha relació entre la TV del VHC i el temps de **ruptura de membranes** amniòtiques, la ruptura prematura de les mateixes o el tipus de líquid amniòtic.

La finalització de l'embaràs via vaginal o per cesària no fou un factor de risc per la TV del VHC. La taxa de TV del VHC en parts vaginals fou 12,8% i en cesàries 8,8%. I encara que aquestes taxes augmentaren diferències en mares coinfectades per VIH i VHC (21,9 vs 5,6% respectivament), tampoc foren estadísticament significatives.

En separar els parts per cesària electiva i altres (part vaginal i cesària urgent) observem que cap de les 13 mares que van presentar cesària electiva va transmetre el VHC. Les mares que van presentar part vaginal o cesària urgent van tenir una taxa de TV del VHC del 13,1%. Aquesta diferència no és estadísticament significativa. La mediana de les càrregues virals de les mares d'un i altra grup tampoc presenten diferències significatives ($0,8 \times 10^5$ amb rang $0,3-8,5 \times 10^5$ en mares amb cesària electiva i $0,9 \times 10^5$ amb rang $0,01-37 \times 10^5$ en mares amb part vaginal o cesària urgent). Tampoc hi ha diferències en la pertinença o no al quart quartil (càrrega viral $> 3,9 \times 10^5$).

El sexe del nadó no té relació amb la infecció vertical per VHC, així dels infectats 5 són homes (35,7%) i 9 són dones (64,3%) i la diferència no és estadísticament significativa.

No hi ha diferències entre el **pes, la talla o el perímetre cranial** dels nens infectats i els no infectats. Tampoc sembla influir en la taxa de TV que els

nadons tinguin baix pes, que presentin pèrdua de benestar fetal o anòxia neonatal.

Si que és factor de risc significatiu que el nadó presenti **síndrome d'abstinència a drogues (SAD)**, amb taxa de TV del VHC 20,0% vs 7,5% ($p=0,047$, Odds ratio 3,0). No hi ha diferències en el temps d'inici, durada o tractament de la SAD.

5.5.8 Mecanisme de contagi matern

El mecanisme de contagi matern no ha estat un factor de risc significatiu en la TV del VHC.

L'addició a drogues via parenteral durant la gestació tampoc s'establí com factor de risc doncs aquestes mares van transmetre el VHC als seus fills amb una taxa de 12,7% vs un 9,8% de les que no ho eren.

En canvi, en l'estudi univariant, les mares que portaven un tatuatge semblaven transmetre més que les que no el portaven (20,7 vs 6,7%) amb odds ratio de 3,65 encara que la diferència no era significativa ($p: 0,06$). En l'estudi multivariant aquesta variable fou desestimada.

5.5.9 Sociopatia

Es va definir com sociopatia aquell conjunt de característiques que causaven distòcia social en les gestants: empresonament, prostitució, addició a heroïna o cocaïna durant la gestació i parella addicta a drogues. Es va realitzar un estudi multivariant per saber quina d'aquestes variables aportava més informació a la sociopatia resultant ser el consum d'heroïna durant la gestació (OR 7,7, $p<0,001$) i la prostitució (OR 4,63; $p=0,004$). Les altres variables van quedar excloses del model doncs la informació que aportaven ja quedava recollida en aquestes dues variables.

A la Taula 28 mostrem les característiques de les mares segons si presenten o no la variable sociopatia.

Taula 28. Característiques de les mares segons la presència de sociopatia (n=55)

	Sociopatia (n=55)	No sociopatia (n=65)	P
Transmissió vertical VHC	21,8%	3,1%	0,003
ARN-VHC positiu	64,4%	82,5%	NS
Càrrega viral VHC (còpies/ml) mitjana ± DE	4,8 x10 ⁵ ± 8,0 x10 ⁵	2,1 x10 ⁵ ± 3,4 x10 ⁵	0,035
ARN-VHC >3,9 x10 ⁵ còpies/ml	38,7%	15,4%	0,032
Coinfecció VIH	43,6%	40,0%	NS
Infecció VIH categoria SIDA(%) ⁽¹²⁾	12,5%	7,7%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	36,9 ± 11,6	38,5 ± 12,2	NS
Hepatitis crònica per VHC	14,5%	24,6%	NS
ALT > 35 UI/L	34,0%	20,7%	NS
Edat hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,3 ± 3,7	30,0 ± 5,4	0,027
Serotipus 4	25,0%	14,6%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	27,1 ± 4,7	29,1 ± 5,1	0,026
Mare UDVP	83,6%	50,8%	0,000
Pare UDVP	20,0%	0,0%	0,000
Tatuatge mare	45,9%	23,1%	0,023
Control gestació	72,7%	96,9%	0,000
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,3 ± 1,1	39,2 ± 1,5	0,007
Prematuritat	21,8%	1,5%	0,001
Part vaginal	76,4	67,7	NS
Baix pes	25,5%	6,2%	0,004
Pes (gr.), mitjana ± DE	2698,6 ± 545,2	3120,5 ± 465,1	0,000
Talla (cm)*	47,2 ± 3,1	48,8 ± 2,1	0,001
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	32,9 ± 2,2	34,1 ± 1,4	0,000
Síndrome abstinència nadó	54,5%	15,4%	0,000

Bàsicament són mares més joves, amb major càrrega viral del VHC (i major proporció d'aquestes mares tenen $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml), amb menor control de la gestació i menor edat gestacional, amb més percentatge de nadons prematurs, amb baix pes i amb síndrome d'abstinència i, en general, amb nadons amb menor pes, talla i perímetre cranial.

La sociopatia es mostrà com factor de risc significatiu per a la TV del VHC, amb taxa de transmissió 21,8 vs 3,1% (**p=0,003 i Odds ratio 8,79**), tant a l'estudi univariant com al multivariant.

A la Taula 29 mostrem els factors de risc per la TV en aquestes mares: la presència de genoma víric al part, la càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml, la presència d'hepatitis crònica per VHC, el diagnòstic en edats joves d'hepatitis crònica i una edat materna baixa.

D'altra banda, l'antecedent matern de ser UDVP no va augmentar la TV del VHC però les heroïnòmanes controlaven menys la gestació (76,5 vs 90,4%; **p=0.049**). Tampoc és factor de risc l'empresonament de la mare durant la gestació o si els pares formaven parella estable.

No és factor de risc significatiu per a la TV del VHC l'ètnia de la mare ni el nivell d'estudis que han adquirit.

En l'estudi univariant, l'antecedent patern de ser UDVP en el moment del part de la mare si que fou un factor de risc, augmentant la taxa de TV del VHC a 40,0 vs 9,6% (**p=0,02; odds ratio 6,27**). En l'estudi multivariant no es va considerar aquesta variable.

El destí dels nens als tres anys podria relacionar-se amb la TV del VHC doncs els nens infectats mostraven més possibilitats de viure amb família adoptiva, en centres dependents de la DGAIA o amb la família extensa que amb els seus pares. (p 0,091)

Taula 29. Factors de risc de la TV en mares amb sociopatia, n=55

	TV	No TV	P
ARN-VHC positiu	100%	61,5%	0,021
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mitjana ± DE	11,2 x10 ⁵ ± 12,0 x10 ⁵	2,2 x10 ⁵ ± 3,7 x10 ⁵	0,003
ARN-VHC >3,9 x10 ⁵ còpies/ml	38,7%	15,4%	0,060
Infecció VIH categoria SIDA(%) ⁽¹²⁾	28,6%	5,9%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	31,7 ± 15,0	38,1 ± 10,4	NS
Hepatitis crònica per VHC	41,7%	7,0%	0,009
ALT > 35 UI/L	45,5%	30,0%	NS
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	22,5 ± 2,5	28,0 ± 2,8	0,071
Serotipus 4	42,9%	15,4%	NS
Edat materna (anys), mitjana ± DE	24,5 ± 4,8	27,8 ± 4,5	0,029
Mare UDVP	83,3%	83,7%	NS
Pare UDVP	33,3%	15,8%	NS
Tatuatge mare	65,2%	41,4%	NS
Control gestació	66,7%	74,4%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,2 ± 2,1	38,1 ± 2,7	NS
Prematuritat	25%	20,9%	NS
Part vaginal	75,0%	76,7%	NS
Baix pes	16,7%	27,9%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2791,2 ± 518,2	2672,8 ± 555,6	NS
Talla (cm),mitjana ± DE	47,2 ± 3,0	47,1 ± 3,1	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	32,7 ± 2,6	32,9 ± 2,2	NS
Síndrome abstinència nadó	66,7%	51,2%	NS

5.5.10 Edat materna

L'edat materna influeix significativament amb la TV del VHC. Així les mares transmissores eren més joves que les no transmissores ($25,0 \pm 4,7$ vs $28,6 \pm 4,9$ anys; $p=0,01$).

5.5.11 Estudi multivariant

Es va realitzar la regressió logística univariant i multivariant dels factors de risc associats a la TV del VHC (Taula 30).

En l'estudi multivariant els únics factors amb significació estadística per a la TV del VHC foren tenir una càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml, la presència de sociopatia en la mare, el diagnòstic matern d'hepatitis crònica i l'edat materna.

Així, en gestants amb AcVHC positius, la presència de càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml, l'existència d'hepatitis crònica per VHC i de sociopatia (empresonament, prostitució, addició a heroïna o cocaïna durant la gestació i parella addicta a drogues) i edat inferior a 25 anys la probabilitat de transmetre el VHC al seu fill és del 93%.

Taula 30. Regressió logística univariant i multivariant associada a la TV del VHC.

	OR (CI 95%) Univariant	OR (CI 95%) Multivariant
Càrrega viral materna al part $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml	13,3 (3,1-57,7)	6,32 (1,07-37,33)
Hepatitis crònica per VHC	5,23 (1,6-16,8)	13,01 (1,4-120,1)
Sociopatia	8,791 (1,9-41,3)	11,11 (1,3- 95,5)
Edat mare (anys)	0,853 (0,7-1)	0,794 (0,6-1,0)
Infecció VIH categoria SIDA(%)⁽¹²⁾	12,00 (1,6-90,1)	--
Pare UDVP	6,27 (1,5-26,0)	--
Síndrome abstinència nadó	3,08 (1,0-9,6)	--
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys)	0,69 (0,5-1,0)	--

5.6 VALIDESA DE LES PROVES

La progressió de la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu de les tècniques d'EIA i PCR per detectar la TV del VHC en la nostra cohort es mostren a la Taula 31.

La baixa sensibilitat de les tècniques d'EIA als 18 i 24 mesos es deu a que cinc dels pacients que estaven infectats no tenien AcVHC als als 18 ni als 24 mesos (falsos negatius).

L'especificitat, en canvi és més alta tot i que 3 dels pacients que no estaven infectats presentaven AcVHC més enllà dels 24 mesos (falsos positius, pacients del grup tres que estan descrits al punt 6.7.1.).

El VPP i VPN es veuen afectats per aquests pacients i és del 75% i 95% respectivament.

La tècnica de PCR és més vàlida però tot i això, dos casos tenen PCR positiva durant el seguiment sense estar infectats (no es va tornar a detectar). Això disminueix el seu valor predictiu positiu.

Taula 31. Característiques dels tests diagnòstics utilitzats en la detecció de la infecció per VHC en els fills de mares infectades per VHC.

	PCR	EIA (18 mesos)	EIA (24 mesos)
SENSIBILITAT	100%	64%	64%
ESPECIFICITAT	98%	97%	97%
VPP	87%	75%	71%
VPN	100%	95%	95%

5.7 EVOLUCIÓ CLÍNICA I ANALÍTICA DELS NENS INFECTATS

Es va detectar ARN-VHC en 16 nens. En un cas només en una ocasió, als 23 mesos, essent negatives totes les determinacions efectuades fins els 5.5 anys. Aquest cas s'ha considerat no infectat. Un altra cas va presentar una determinació ARN-VHC positiva als 3 mesos però es va perdre pel seguiment als 6 mesos de vida i no s'ha considerat dins del grup d'infectats.

Els altres 14 nens a qui es va determinar ARN-VHC es consideren infectats per transmissió vertical del VHC, donant una taxa de TV del VHC d'11,7% (IC 95%: 6,0-17,5).

Entre els 14 nens infectats es diferencien dos grups per les seves característiques analítiques i evolutives, tal i com es mostra en les figures 31 i 32. Cap d'ells va presentar clínica d'hepatitis. Tots tenien ARN-VHC negatives durant les primeres 48 hores de vida.

5.7.1 GRUP 1:

8 nens infectats amb ARN-VHC positius, AcVHC positius i ALT elevades.

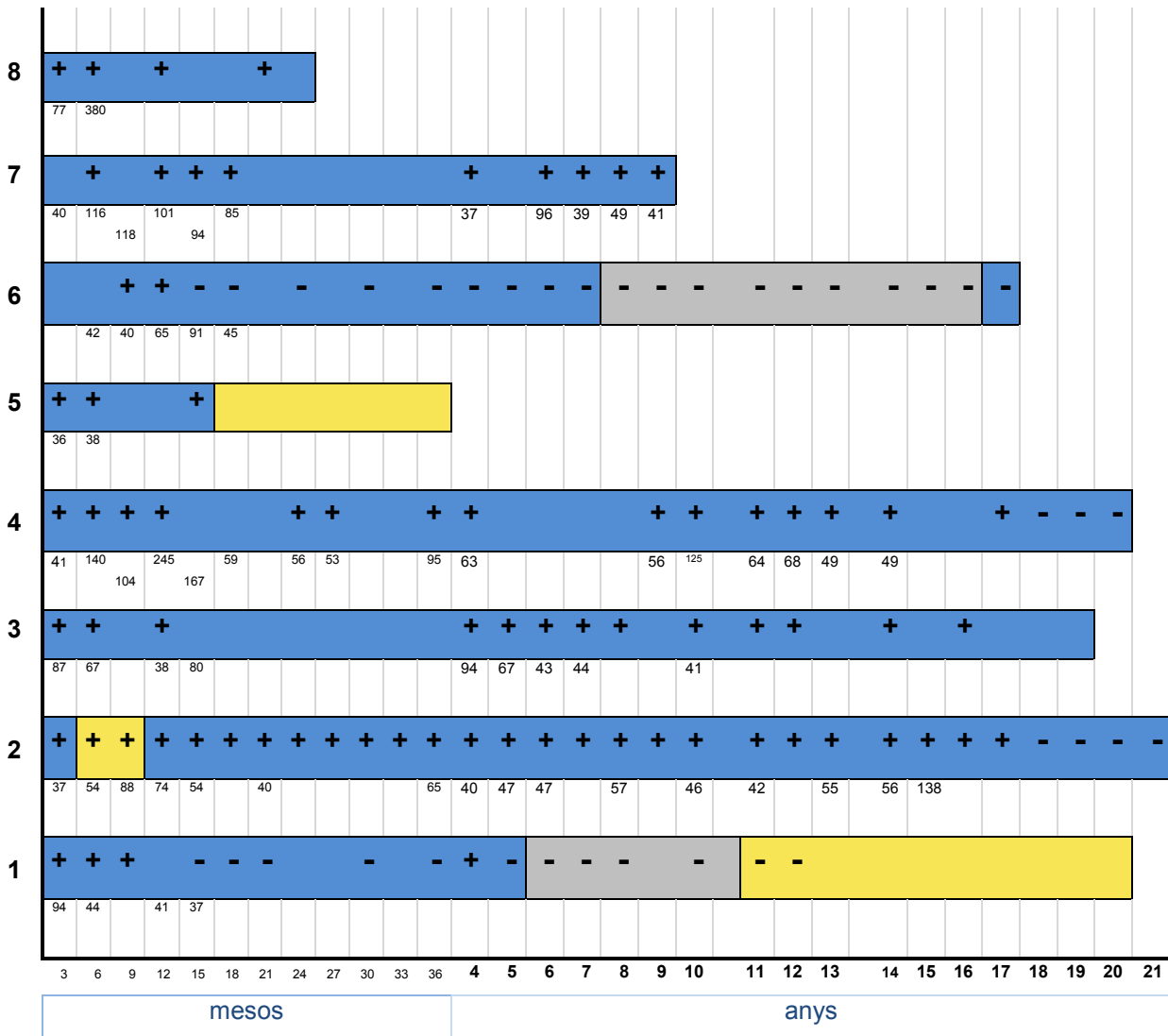
L'evolució dels AcVHC, ARN-VHC i elevació de proves hepàtiques (ALT) dels 8 nens d'aquest grup es mostra a la figura 31.

D'aquest primer grup de 8 nens infectats s'ha pogut realitzar el seguiment fins el moment actual a 5 casos (casos 1, 2, 3, 4 i 6). A 3 d'ells se'ls ha realitzat biòpsia hepàtica amb diagnòstic d'hepatitis crònica amb activitat lleu en els tres casos.

La negativització persistent de l'ARN-VHC s'ha considerat guarició espontània.

Dos d'ells (casos 1 i 6) han guarit la infecció espontàniament: en un cas es va negativitzar l'ARN-VHC als 4 anys i l'altra als 18 mesos. En ambdós casos els AcVHC han fluctuat per romandre negatius a partir dels 10,5 anys en el primer cas i positius (però en zona indeterminada) en el segon. No se'ls va realitzar biòpsia hepàtica.

GRUP 1



AcVHC Positiu
 Zona Gris
 AcVHC Negatiu

Nombres: Valors quan ALT>35

Figura 31. Evolució d' AcVHC, ARN-VHC i elevació de proves hepàtiques (ALT) dels nens del grup 1 (n=8)

Dos nens més han guarit la infecció després de tractament triple (cas 2 i 4) als 18 anys amb AcVHC positius al final del seguiment. Aquest nens presentaven ARN-VHC permanentment positiva, genotipus 1, elevació fluctuant de les transaminases i biòpsia hepàtica amb hepatitis crònica amb lleu activitat. Ambdós es van tractar amb telaprevir, peg-interferon-alfa-2a i ribavirina.

L'altre nen (cas 3) ha persistit amb la infecció el moment actual, sense voler realitzar seguiment especialitzat ni tractament des dels 16 anys. Se li va realitzar una biòpsia hepàtica que mostrava hepatitis crònica amb lleu activitat i

presentava elevació de les transaminases i ARN-VHC i AcVHC persistentment positius.

La taxa de guarició espontània en els nens seguits d'aquest grup és del 40%., que sumat als dos nens que es tracten i guareixen (taxa de guarició per tractament farmacològic: 100%) dóna una taxa de guarició total en els nens de la nostra sèrie del 80% (4/5).

Els altres tres nens (casos 5, 7 i 8) només han pogut seguir-se 24 mesos (cas 8) i 9 anys (cas 7) per canvi de residència a una altra comunitat autònoma. El cas 5 es va seguir 36 mesos. Tots tres casos persistien amb ARN-VHC i AcVHC positius al final del seguiment.

A la Taula 32 es mostren les principals dades del seguiment.

Taula 32. Característiques dels nens infectats per VHC (n=14)														
Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Guarició	Si	Si	No	Si	*ND	Si	ND	ND	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Edat al final estudi	20	20	20	20	19	17	18	17	21	21	20	18	18	18
Grup infecció VHC	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Temps de seguiment	12.5a	20 a	16 a	20 a	18m	16	9a	8m	9a	8.5a	7a	2.5a	8a	18a
Coinfecció VIH materna	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No
Genotipus	4	1b	1a	1	ND	ND	4c-4d	ND	ND	3	4	ND	ND	ND
CV mare (x10⁵ còpies/ml)	9,9	6,0	37,2	23,5	8,0	6,5	ND	ND	5,2	ND	0,14	0,01	1,25	11,0
Mecanisme contagi mare*	*D	D	D	D	&S	S	D	D	D	S	D	D	^T	D
Primera ARN-VHC+	3m	3m	6m	6m	3m	8m	6m	4m	15m	3m	6m	15m	9m	3m
Negativització ARN-VHC	4 a	18a	No	18a	ND	18m	No	ND	12m	15m	24m	12m	15m	12m
Nº ARN-VHC +	4	>20	>20	>20	5	3	10	4	2	4	2	2	2	2
ALT > 35	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	No	Si	No
Negativització AcVHC	10.5a	No	No	No	ND	No	No	ND	36m	26m	24m	9m	9m	9m
Biòpsia	No	Si	Si	Si	ND	No	No	ND	No	No	No	No	No	No
Tractament	No	Si	No	Si	ND	No	No	ND	No	No	No	No	No	No

*D: Drogues via parenteral, &S: Sexual, i ^T: Transfusió *ND: no disponible

5.7.1.1 Descripció dels casos

5.7.1.1.1 CAS 1: Nena infectada i guarida espontàniament amb negativització de l'ARN-VHC als 4 anys i dels AcVHC als 10.5 anys.

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($9,946 \times 10^5$ còpies/ml) i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral.

Genotipus de VHC: 4.

Presenta ARN-VHC positiva als 3m (càrrega viral $5,1 \times 10^5$ còpies/ml), 6m (càrrega viral $0,1 \times 10^5$ còpies/ml) i 10m (no es va poder realitzar càrrega viral), i negatives als 15, 17, 18, 21, 30, 36 i 42 mesos. Va tornar a positivitzar-se als 4 anys (càrrega viral $< 0,01 \times 10^5$ còpies/ml), essent negativa cada sis mesos fins els 12 anys.

Els AcVHC foren positius fins els 5 anys, convertint-se en zona indeterminada fins els 10,5 anys i negatius a partir d'aleshores fins el final del seguiment especialitzat als (12,5 anys). El seguiment a l'Àrea bàsica de salut no mostra positivització de nou dels AcVHC.

L'ALT va elevar-se durant els primers 15 mesos de vida: 94 als 3 mesos, 44 als 6 mesos, 41 als 12 mesos i 37 als 15 mesos.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 12,5 anys i l'Àrea bàsica de salut fins els 20 anys.

Ha viscut sempre amb avis materns amb adaptació familiar, social i escolar difícil que motivaren visites a psicologia a la infància. A l'època adolescent i actual ha precisat assistència per violència de gènere i per depressió. No ha consumit drogues via parenteral.

5.7.1.1.2 CAS 2: Nena infectada sense guarició espontània però guarida per tractament triple als 18 anys.

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($6,0 \times 10^5$ còpies/ml), no coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral.

Genotipus de VHC: 1b.

Presenta ARN-VHC positiva durant tot el seguiment amb càrregues virals altes (15,1 i 0,5 x10⁵ còpies/ml) fins al tractament als 18 anys amb telaprevir peg-interferon-alfa2a i ribavirina (protocol AI444052) durant 24 setmanes. Als 20 anys persisteix amb ARN-VHC indetectable i és donada d'alta de la consulta especialitzada.

Els AcVHC foren positius fins els 6 mesos, es van negativitzar dels 6 als 12 mesos i foren de nou positius fins el final del seguiment.

L'ALT està elevada durant els primers dos anys de vida (37-107 UI/L) per ser fluctuants posteriorment.

Es va realitzar biòpsia hepàtica als 18 anys que va mostrar hepatitis C amb activitat inflamatòria lleu i estadi de fibrosi 1 (escala d'Ishak modificada) i elastografia basal amb valor de rigidesa hepàtica de 3.7 kpa.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 20 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins els 21 anys.

Fou adoptada al néixer per una mare també infectada per VHC que va morir per hepatocarcinoma quan ella tenia 14 anys. Va presentar trastorn de conducta a la infància que requerí control psicològic i trastorn de conducta amb comportament antisocial a l'època adulta amb ingrés a hospital de dia. de psiquiatria. No ha consumit drogues via parenteral.

5.7.1.1.3 CAS 3: Nena infectada i no guarida.

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part (37,2 x10⁵còpies/ml) i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral.

Genotipus del VHC:1a.

Presenta ARN-VHC positiva amb càrregues virals altes (13,7-18,6 x10⁵ còpies/ml) durant tot el seguiment fins els 16 anys en que es deriva a unitat d'hepatologia d'adults, on no assisteix.

Els AcVHC són positius fins els 20 anys.

L'ALT està elevada (37-88 UI/L) en totes les analítiques fins els 13 mesos i posteriorment fluctuants fins el moment actual.

Es va realitzar biòpsia hepàtica als 5a que mostrà hepatitis crònica amb mínima activitat amb índex Knodell: 3.

No ha fet seguiment especialitzat des dels 16 anys (actualment en te 20) però s'ha realitzat seguiment a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual.

Socialment, va viure amb la mare fins els 3 anys i en centres d'acollida fins els 5 anys. A partir d'aleshores i fins els 15 anys viu amb família d'acollida amb múltiples problemes d'adaptació. Als 15 anys passa de nou a centre d'acollida. Gestació als 16 anys amb part als 17 anys. Consum de tabac i alcohol però no ha consumit drogues per via parenteral. Actualment viu en parella.

5.7.1.1.4 CAS 4: Nen infectat sense guarició espontània però guarit per tractament triple als 18 anys.

Fill de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($23,5 \times 10^5$ còpies/ml) i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral.

Genotipus del VHC: 1.

Presenta ARN-VHC positiva durant tot el seguiment amb càrregues virals altes ($10,2-43,2 \times 10^5$ còpies/ml) fins els 17 anys en que va iniciar tractament amb telaprevir peg-interferon-alfa2a i ribavirina (protocol AI444052). Des d'aleshores presenta ARN-VHC negatiu, ALT normal i AcVHC positius.

Els AcVHC són positius durant tot el seguiment.

L'ALT està elevada durant tot el seguiment (44-245).

Es va realitzar biòpsia hepàtica als 8 anys que mostrà hepatitis crònica amb activitat lleu, Ishak: 1-0-1-1. Es va repetir la biòpsia hepàtica als 17 anys mostrant igualment hepatitis crònica amb activitat lleu, Ishak modificat: 1-0-1-1.

Segueix en seguiment especialitzat i l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (20 anys).

Socialment, ha ostentat la custòdia del nen l'àvia materna. El pare ha estat a la presó la major part de la infància del nen i la mare va morir de SIDA quan el nen tenia 8 anys. Ha presentat trastorn de conducta a la infància, diagnòstic de TDHA i de trastorn adaptatiu i ha requerit ingrés a Unitat psiquiàtrica d'adolescents. Ha consumit tabac, cànnabis, cocaïna i alcohol però no drogues per via parenteral.

5.7.1.1.5 CAS 5: Nena infectada sense guarició durant el seguiment (36 mesos).

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($8,0 \times 10^5$ còpies/ml). No coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: heterosexual.

Genotipus VHC desconegut.

Fístula traqueo-esofàgica i atrèsia esofàgica que requerí trasllat neonatal a un altre centre als pocs dies de vida.

Presenta ARN-VHC positius durant el seguiment ($1,5 \times 10^5$ còpies/ml als 15 mesos)

En la última detecció, als 36 mesos, els AcVHC eren negatius. No es va poder realitzar ARN-VHC.

L'ALT havia presentat elevacions durant el primer semestre de vida (36-88) però era normal a la última detecció.

Fou seguida de forma intermitent a la consulta especialitzada fins els 36 mesos i ha realitzat seguiment a l'Àrea bàsica de salut fins els 18 anys sense fer cap control més de la seva possible hepatopatia. No ha respost als intents de fidelitzar-la a la consulta especialitzada.

Socialment va viure amb els pares fins els 5 anys. El pare morí de SIDA i es va retirar la custòdia a la mare. Des d'aleshores ha estat vivint amb diferents membres de la família extensa i ha presentat múltiples trastorns de conducta. No ha consumit drogues via parenteral.

5.7.1.1.6 CAS 6: Nena infectada i guarida espontàniament amb negativització de l'ARN-VHC als 18 mesos i AcVHC positius a l'alta.

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($6,5 \times 10^5$ còpies/ml) i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: heterosexual.

Genotipus VHC desconegut.

Presenta ARN-VHC desconeguts al néixer i fins els 8 mesos en que es detecta càrrega viral positiva amb ARN-VHC de $1,8 \times 10^5$ còpies/ml als 11m i de $0,01 \times 10^5$ còpies/ml als 13 mesos. Des d'aleshores ARN-VHC indetectable fins al final del seguiment, als 16 anys (2014).

L'ALT fou elevada (45-81 UI/L) als 6, 9,12,15, 18 mesos, amb normalitat posterior.

Els AcVHC foren positius fins els 7 anys amb fluctuacions a zona indeterminada fins els 16 anys. A l'alta, els AcVHC eren positius.

Va fer seguiment a consulta especialitzada fins els 16a i a l'ABS fins el moment actual (17 anys).

Ha viscut amb els pares fins el moment actual sense presentar desestructuració familiar ni consum de tòxics. No ha presentat trastorns psicològics.

5.7.1.1.7 CAS 7: Nena infectada sense guarició espontània durant el seguiment (fins 9 anys).

Filla de mare amb càrrega viral del VHC no determinada al part i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral.

Genotipus de VHC: 4c-4d.

Presenta ARN-VHC desconegut fins els 6 mesos i positiu a partir dels 6 mesos amb càrregues virals positives durant tot el seguiment amb tendència a virèmies baixes ($0,02 - 0,3 \times 10^5$ còpies/ml).

Els AcVHC foren positius durant tot el seguiment.

L'ALT era elevada ininterrompudament des del mes de vida fins els 18 mesos i pràcticament a totes les determinacions durant el seguiment (43-118UI/L).

Es va seguir a la consulta especialitzada fins els 9 anys en que va canviar de domicili a una altra comunitat autònoma.

Durant el seguiment va presentar múltiples canvis de residència i trastorn del comportament que ocasionaren controls amb serveis socials i psiquiàtrics.

5.7.1.1.8 CAS 8: Nen infectat sense guarició espontània durant el seguiment (fins els 24 mesos).

Fill de mare amb càrrega viral del VHC desconeguda al part. Coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus VHC desconegut.

Presenta ARN-VHC positiu als 4, 6, 12 i 20 mesos amb càrrega viral als 6m de $21,7 \times 10^5$ còpies/ml

Els AcVHC foren positius durant tot el seguiment.

L'ALT era elevada a 1, 4, 6 i 12 mesos (48-380 UI).

Es va fer seguiment a consulta especialitzada fins els 24 mesos en que va canviar de comunitat autònoma

Va viure a la presó amb la mare fins els 24 mesos en que va canviar de comunitat autònoma.

5.7.2 GRUP 2:

6 nens infectats amb ARN-VHC i AcVHC positius que negativitzen espontàniament durant els primers 36 mesos de vida.

D'aquest segon grup de 6 nens infectats s'ha pogut realitzar el seguiment fins el moment actual a 5 (casos 9, 10, 11, 13 i 14).

eren dels primers 15 mesos de vida. Tots ells van romandre amb determinacions d'ARN-VHC en sang negatives fins el final del seguiment.

Els AcVHC han negativitzat en tots els casos: el cas 9 als 36 mesos, el cas 10 als 26 mesos, el cas 11 als 24 mesos i els casos 12, 13 i 14 als 9 mesos.

Dos casos (cas 11 i 13) han presentat elevació d'ALT. En tots dos casos l'elevació va ser en el període neonatal (48 i 126 UI/L respectivament). Els altres han presentat elevacions d'AST que no s'han considerat específiques de malaltia hepàtica.

La taxa de guarició espontània en aquest grup és del 100%.

5.7.2.1 Descripció del casos:

5.7.2.1.1 CAS 9: Nen que negativitza l'ARN-VHC als 12 mesos i els AcVHC als 36 mesos.

Fill de mare amb càrrega viral positiva al part ($5,2 \times 10^5$ còpies/ml) i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC desconegut.

Presenta ARN-VHC positiva als 6 i 9 mesos (quantificades $<0,01 \times 10^5$ còpies/ml) i negatives la resta de seguiment fins els 9 anys.

Els AcVHC foren positius fins els 6 mesos, negatius fins els 28m en que repositivitzen per tornar a negativitzar als 36 mesos i fins el moment actual.

L'ALT fou normal tot el seguiment.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 17 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins els 21 anys.

Custodiat per la DGAIA des dels 3m, va estar primer en centre d'acollida, després amb la família extensa i dels 11 als 18 anys en centre de menors. Actualment viu amb la família extensa. Els germans foren adoptats. Diagnosticat de dèficit mental lleu i TDHA. Ingress a URPI als 13 anys. Actualment presenta

trastorn de conducta i consum actiu de cànnabis. No ha consumit drogues via parenteral.

5.7.2.1.2 CAS 10: Nen que negativitza l'ARN-VHC als 15 mesos i els AcVHC als 26 mesos.

Fill de mare amb càrrega viral desconeguda del VHC al part i coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: heterosexual.

Genotipus del VHC: 3.

Presenta ARN-VHC positiva als 3, 6, 9 i 12 mesos (quantificada $< 0,01 \times 10^5$ còpies/ml), essent negativa des dels 15 mesos fins el final del seguiment.

Els AcVHC foren negatius a partir dels 6 mesos amb una determinació a la línia gris als 26 mesos i negatius fins el final del seguiment.

L'ALT fou normal durant tot el seguiment.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 8,5 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins els 21 anys.

Ha viscut amb la família extensa i en centre d'acollida fins els 14 anys i posteriorment amb la mare i el pare. Ha estat visitat per psiquiatria per hiperactivitat. No ha consumit tòxics via parenteral.

5.7.2.1.3 CAS 11: Nena que negativitza l'ARN-VHC i els AcVHC als 24 mesos.

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($0,14 \times 10^5$ còpies/ml). No coinfectada pel VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC: 4.

Presenta ARN-VHC positiva als 6 i 16 mesos essent negativa des dels 24 mesos fins el final del seguiment.

Els AcVHC foren negatius a partir dels 24 mesos.

L'ALT fou de 48 UI/L als 18 dies de vida i normal la resta del seguiment.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 7 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins els 20 anys

Pare empresonat els cinc primers anys de vida de la nena. Ha viscut amb la família extensa i amb la mare fins els 18 anys i posteriorment amb amics. Ha presentat trastorn del comportament alimentari. No ha consumit tòxics.

5.7.2.1.4 CAS 12: Nen que negativitza l'ARN-VHC als 12 mesos i els AcVHC als 9 mesos

Fill de mare amb càrrega viral positiva al part ($0,01 \times 10^5$ còpies/ml). Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC desconegut

Presenta ARN-VHC positiva als 3 i 9 mesos (càrrega viral $<0,01 \times 10^5$ còpies/ml) essent negativa des dels 12 mesos fins el final del seguiment (2,5 anys).

Els AcVHC foren negatius a partir dels 9 mesos.

L'ALT fou normal durant tot el seguiment.

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 2,5 anys en que es va traslladar de comunitat autònoma.

Va viure amb la mare i el pare fins el trasllat de comunitat autònoma.

5.7.2.1.5 CAS 13: Nena que negativitza l'ARN-VHC als 15 mesos i els AcVHC als 9 mesos

Filla de mare amb càrrega viral positiva del VHC al part ($1,25 \times 10^5$ còpies/ml). Mecanisme de contagi matern: transfusió neonatal

Genotipus del VHC desconegut

Presenta ARN-VHC positiva als 9 i 12 mesos (desconeixem les prèvies) amb quantificació $<0,010 \times 10^5$ còpies/ml, essent negatives des dels 15 mesos fins al final del seguiment.

Els AcVHC foren negatius a partir dels 9 mesos.

L'ALT estaven elevades al període neonatal (126UI/L) i normals la resta de seguiment

Es va seguir a consulta especialitzada fins els 8 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins els 18 anys.

Viu amb la mare i el pare fins el moment actual. No ha presentat trastorns de conducta.

5.7.2.1.6 CAS 14: Nena que negativitza l' ARN-VHC als 12 mesos i els AcVHC als 9 mesos

Filla de mare amb càrrega viral positiva al part ($11,0 \times 10^5$ còpies/ml). Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC desconegut

Presenta ARN-VHC positiva als 3 i 6 mesos amb quantificació $<0,010 \times 10^5$ còpies/ml, essent negatives des dels 9 mesos fins al final del seguiment.

Els AcVHC foren negatius a partir dels 9 mesos

L'ALT fou normal durant tot el seguiment

S'ha seguit a consulta especialitzada i a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (18 anys).

Va viure en centre d'acollida fins els 2 anys que fou adoptada. No ha presentat trastorn del comportament. No consumeix tòxics fins el moment actual.

5.7.3 GRUP 3:

3 nens amb ARN-VHC negatius durant tot el seguiment i AcVHC fluctuants durant els primers 3 anys de vida

Durant el seguiment es van considerar infectats tres nens més a qui no s'havia detectat ARN-VHC en cap determinació però que seguien una evolució atípica del perfil d'anticossos, amb negativització més enllà dels 24 mesos.

S'ha pogut seguir aquests tres nens una mitjana de 7.5 anys evidenciant-ne que no hi ha hagut infecció per transmissió vertical però si una negativització tardana dels AcVHC (més enllà dels 24 mesos de vida). En els tres casos la mare presentava genotipus 1 del VHC.

5.7.3.1 Descripció dels casos:

5.7.3.1.1 CAS 1: Nena que negativitza els AcVHC als 33 mesos

Filla de mare amb càrrega viral positiva al part ($6,1 \times 10^5$ còpies/ml) Coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC: 1.

Presenta ARN-VHC negativa durant tot el seguiment.

Els AcVHC foren negatius als 12 mesos per repositivitzar als 24 mesos i tornar a negativitzar als 33 mesos.

L'ALT fou normal durant tot el seguiment però va presentar elevació d'AST fins els 24 mesos de vida (màxim 50).

S'ha seguit a consulta especialitzada fins els 7,5 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (20 anys).

S'ha seguit a consulta especialitzada fins els 7,5 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (20 anys).

5.7.3.1.2 CAS 2: Nena que negativitza els AcVHC als 9 mesos als 28 mesos.

Fill de mare amb càrrega viral positiva al part ($2,51 \times 10^5$ còpies/ml). Mecanisme de contagi matern: transfusió al 1989.

Genotipus del VHC: 1.

Presenta ARN-VHC negativa durant tot el seguiment.

Els AcVHC foren negatius als 12 mesos per repositivitzar als 15 mesos i tornar a negativitzar als 28 mesos.

L'ALT fou elevada als 3 i als 12 mesos (41-105 UI/L) i roman normal la resta de seguiment. Tanmateix, l'AST fou elevada fins els 12 mesos (rang 40-116 UI/L) i elevada de forma fluctuant des d'aleshores fins els 24 mesos.

S'ha seguit a consulta especialitzada fins els 9 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (21 anys).

5.7.3.1.3 CAS 3: Nena que negativitza els AcVHC als 36 mesos

Filla de mare amb càrrega viral positiva al part ($0,70 \times 10^5$ còpies/ml). Coinfectada per VIH. Mecanisme de contagi matern: drogues via parenteral

Genotipus del VHC: 1.

Presenta ARN-VHC negativa durant tot el seguiment.

Els AcVHC foren negatius als 6 mesos per repositivitzar als 12 fins els 24 mesos i tornar a negativitzar entre els 24 i els 36 mesos (no va haver-hi seguiment entre aquestes edats).

L'ALT fou elevada (93 UI/L) al néixer i als 3 mesos (49 UI/L) i normal la resta del seguiment. L'AST estava elevada fins els 18 mesos (rang 38-80 UI/L).

S'ha seguit a consulta especialitzada fins els 6 anys i a l'Àrea bàsica de salut fins el moment actual (20 anys).

5.8 EVOLUCIÓ SOCIAL DELS NENS INFECTATS

A la Taula 33 es mostren les principals dades socials dels nens infectats.

S'ha fet seguiment social fins el moment actual a 11 dels 14 nens infectats. Dels altres 4, una es va seguir fins els 9 anys, l'altre fins els 8m i l'altre fins els 2.5 anys.

Vuit dels 11 nens infectats seguits són noies (73%) i 3, nois (27%).

Dels 11, 7 (63%) han estat seguits per psiquiatria durant la infància. El diagnòstic més freqüent ha estat trastorn de conducta (7 casos) i hiperactivitat (3 casos).

Cinc nens (5/11, 45%) han perdut un dels dos progenitors. Quatre per infeccions derivades del VIH i l'altra per hepatocarcinoma (mare adoptant infectada per VHC).

Sis nens (6/11, 54%) han estat tutelats per avis o tiets, i en dos casos han residit durant l'adolescència en centres d'acollida (2/11: 18%). Dues nenes van ser adoptades (18%) des del primer any de vida.

Hi ha constància de consum de tòxics (alcohol, cànnabis i cocaïna ocasional) en 3 dels 11 seguits (27%) però cap d'ells presenta addicció a drogues via parenteral.

En 8 casos (8/11, 73%) es detecten conductes de risc social: embaràs adolescent, violència de gènere, nul accés al mercat laboral, manca de domicili estable, consum de tòxics, agressions).

No es detecten conductes de risc social en una de les adoptades ni en les dues filles de mare amb contagi heterosexual del VHC. L'altra nena adoptada va presentar alteracions de la conducta considerades de risc arran de la mort de la mare adoptant.

Només 2 dels 11 nens estan acudint a la universitat. Cap dels altres ha seguit els estudis més enllà de l'educació secundària obligatòria.

Taula 33: Característiques socials dels nens infectats per VHC

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Guarició	Si	Si	No	Si	*ND	Si	ND	ND	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Edat al final del seguiment	20	20	20	20	19	17	18	17	21	21	20	18	18	18
Grup	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Sociopatia	No	No	Si	No	No	No	Si	Si	Si	No	No	ND	No	No
Control psiquiàtric	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	ND	Si	Si	Si	ND	No	No
Mort mare o pare	Si	Si	Si	Si	Si	No	--	--	No	No	No	--	No	No
Tutela altres familiars	Si	No	Si	Si	Si	No	--	--	Si	No	Si	--	No	No
Tutela DGAIA	No	No	Si/ac ollida	No	No	NO	--	--	Si	No	No	--	No	No
Adopció	No	Si	No	No	No	NO	--	--	No	No	No	--	No	Si
Consum Tòxics	No	No	Si	Si	No	No	--	--	Si	No	No	--	No	No
Conductes de risc	Si	Si	Si	Si	Si	No	--	--	Si	Si	Si	--	No	No

*ND: no disponible

5.9 FACTORS RELACIONATS AMB LA GUARICIÓ ESPONTÀNIA DE LA INFECCIÓ PER TV DEL VHC.

La guarició espontània s'ha pogut estudiar en el seguiment d'11 dels nens infectats. D'ells, 8 (72,2%) han guarit de forma espontània la infecció per VHC adquirida per transmissió vertical.

5.9.1 Factors materns i perinatals relacionats amb la guarició espontània de la infecció en els nens

L'ètnia, el nivell d'estudis, la paritat o l'edat de la mare no influeixen en la guarició espontània.

Tampoc són factors associats a la guarició espontània que la mare fos UDVP, l'antecedent de transfusió materna o de portar tatuatges. Els nens les mares dels quals presentaven antecedents de prostitució tenien més possibilitats de no fer

guariment espontani (100% vs 12,5%, $p=0,067$). Totes les mares dels nens que no van guarir eren heroïnòmanes (100,0% vs 25,0%, $p=0,061$).

No influeix l'antecedent matern d'hepatitis crònica o d'estar coinfectades pel VIH ni tampoc el tenir categoria C3 de la infecció VIH o tenir major % de CD4 al part. No hi ha diferències entre la guarició dels fills de mare coinfectada que van tractar-se a la gestació i al part (protocol 076) i els que no.

Els nens que guareixen la infecció tenen mares amb menor càrrega viral mitjana del VHC al part ($4,8 \pm 4,6 \times 10^5$ vs $22,2 \pm 15,6 \times 10^5$ còpies/ml, $p=0,021$), tal i com es mostra en la figura 33. Tots els nens que no guareixen la infecció tenen mares amb càrrega viral al part $> 3,9 \times 10^5$ còpies/ml ($p>0,05$).

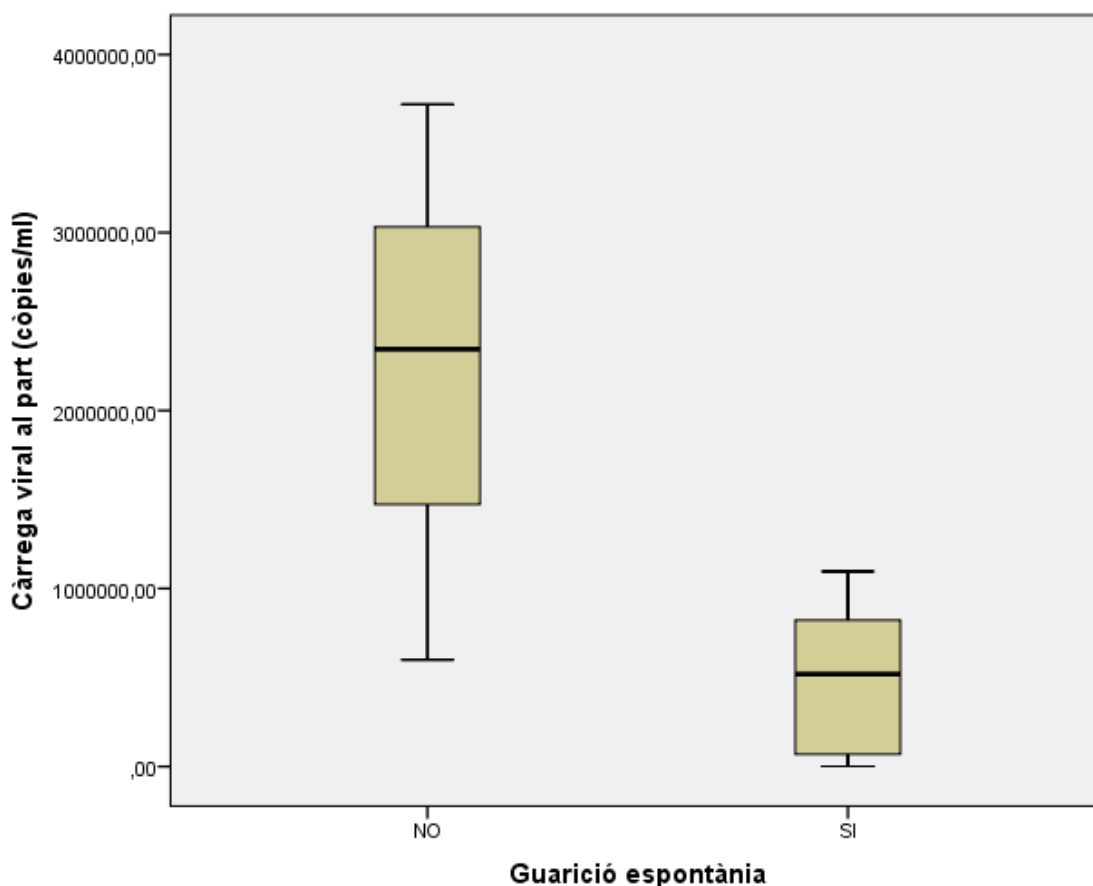


Figura 33. Càrregues virals del VHC de les mares segons la guarició espontània dels nens

Els factors relacionats amb la guarició espontània estan reflectits a la Taula 34.

Taula 34.- Factors materns i perinatals associats amb la guarició espontània de la infecció per TV del VHC

	Guarició espontània (n=8)	No guarició espontània (n=3)	P
Càrrega viral VHC (còpies/ml); mitjana ± DE	4,8 ± 4,6 x10 ⁵	22,2 ± 15,6 x10 ⁵	0,021
ARN-VHC >3,9 x10⁵ (còpies/ml)	57,1%	100,0%	NS
Coinfecció VIH	50,0% ^o	66,7%	NS
Infecció VIH categoria SIDA(%)⁽¹²⁾	25,0%	50,0%	NS
%Limfòcits CD4, mitjana ± DE	35,6 ± 11,3	22,0 ± 18,2	NS
Hepatitis crònica per VHC	75,0%	33,3%	NS
ALT > 35 UI/L	62,5%	33,3%	NS
Edat diagnòstic hepatitis crònica (anys), mitjana ± DE	24,8 ± 3,9	22,1 ± 3,1	NS
Serotipus 1	0%	100%	0,05
Edat materna (anys), mitjana ± DE	26,5 ± 5,2	23,4 ± 2,5	NS
Sociopatia	75,0%	100,0%	NS
Prostitució	12,5%	100,0%	0,067
Mare UDVP	65,2%	100,0%	NS
Mare heroïnòmana	25,0%	100%	0,061
Pare UDVP	25,0%	0,0%	NS
Tatuetge mare	40,0%	100,0%	NS
Control gestació	75,0%	66,7%	NS
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	38,0 2,0	38,0 3,0	NS
Prematuritat	25,0%	33,3%	NS
Part vaginal	87,5%	66,7%	NS
Baix pes	12,5%	33,3%	NS
Pes (gr.), mitjana ± DE	2858,7 ± 576,9	2581,7 ± 412,5	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47,5 ± 3,4	46,0 ± 2,6	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	31,8 ± 2,2	33,3 ± 2,5	NS
SAD	25,0%	100,0%	0,061
Nens que viuen amb els pares als 3 anys	62,5%	0,0%	NS

El serotipus sembla tenir relació amb la guarició espontània. Així, tots els nens que no van guarir tenien serotipus 1 i tots els serotipus 3 i 4 van guarir (**p=0,05**).

L'edat gestacional, la prematuritat, el tipus de part o el temps d'amniorrexi no són factors relacionats amb la guarició espontània. Tampoc ho són el pes, la talla o el perímetre cranial del nounat encara que hi ha tendència a menor pes i talla dels que no guareixen espontàniament.

Els nens que guareixen la infecció tenen menys proporció de síndrome d'abstinència a drogues (25,0 vs 100,0%, p=0,061) i l'inici del SAD és més tardà ($30,0 \pm 25,4$ vs $20,7 \pm 24,2$ hores, p>0,05) i dura menys dies ($15,5 \pm 4,9$ vs $20,0 \pm 13,2$, p>0,05).

Així doncs els únics factors que poden relacionar-se amb la guarició espontània dels nens infectats per TV del VHC és una menor càrrega viral materna del VHC al part i tenir un serotipus diferent a l'1.

5.9.2 Factors evolutius dels nens infectats relacionats amb la guarició espontània de la infecció per TV del VHC

S'han valorat diferents factors de l'evolució analítica dels nens infectats per relacionar-los amb la guarició espontània de la infecció per TV del VHC.

Així, tots els nens infectats tenien ARN-VHC positiu en algun moment durant el primer any de vida, detectat entre els 3 i 9 mesos. Els nens que guarien la infecció tenien un nombre inferior de deteccions d'ARN-VHC positius durant el primer any (mediana 2, rang 1-4 vs mediana 5, rang 3-5), **p=0,020**, tal i com es mostra en la figura 34.

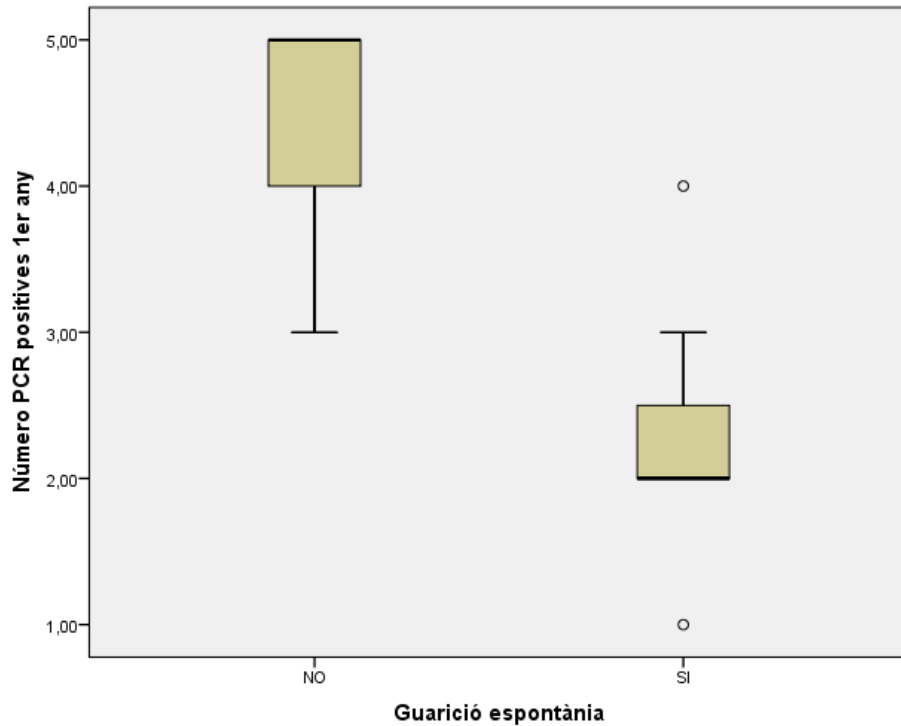


Figura 34. Mediana de deteccions d'ARN-VHC+ durant el primer any segons guarició espontània.

I la mediana de la càrrega viral màxima de les deteccions d'ARN-VHC durant el primer any de vida era inferior en els nens amb guarició espontània de la infecció per TV del VHC ($0,01 \times 10^5$, rang $0,01-5 \times 10^5$ vs 12×10^5 , rang $3-18 \times 10^5$ còpies/ml), **p=0,020**. (Figura 35).

Tots els nens amb evolució a la cronicitat tenien ARN-VHC positiva al segon any de vida. Només un nen amb ARN-VHC detectat durant el segon any va curar. Presentava ALT elevada (48UI/L) durant el període neonatal i la càrrega viral no es va poder quantificar per escassetat de la mostra (cas 11).

Dels 11 nens infectats seguits fins el moment actual el 63,6% presentaren elevació d'ALT durant el primer any de vida. Tots els infectats de forma crònica per VHC tenien les ALT elevades durant el primer any i només el 50% dels guarits espontàniament ($p > 0,05$). Tenir l'ALT normal durant el primer any de vida sembla, doncs, un factor pronòstic per a la guarició espontània. Dels que tenen l'ALT elevada durant el primer any de vida, el 57,1% curen espontàniament.

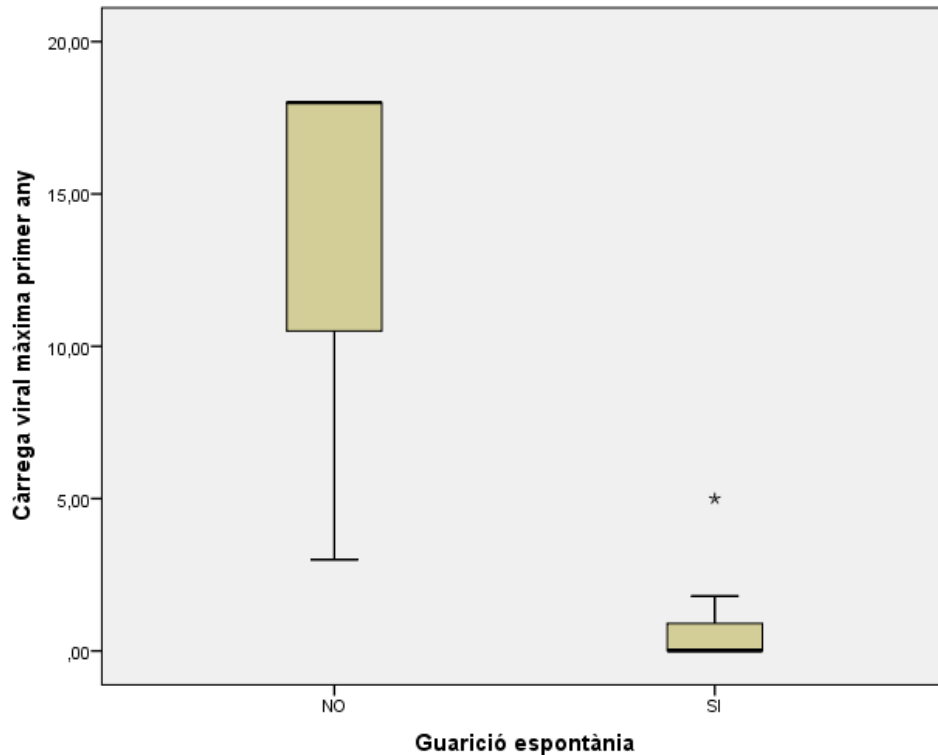


Figura 35. Mediana de la càrrega viral màxima del VHC durant el primer any de vida segons guarició espontània.

No tots els nens que curen la infecció espontàniament negativitzen els AcVHC encara que ho fan la majoria (87,5%) ($p=0,024$). La nena que no negativitza els AcVHC i guareix espontàniament va negativitzar l'ARN-VHC als 4 anys, i des d'aleshores presenta AcVHC positius o en zona gris.

S'ha estudiat també la possible influència de factors socials en la guarició espontània de la infecció per TV del VHC. Així, tots els nens que cronifiquen la infecció tenen a un dels dos progenitors morts per malalties derivades de la seva infecció VHC o coinfecció VIH ($p=0,033$). No hi ha diferències en la guarició espontània i la necessitat d'assistència psiquiàtrica a la infància i l'adolescència. Ni tampoc amb el destí del nen als 3 anys, com s'observa a la Taula 33.

6. DISCUSSIÓ

6 DISCUSSIÓ

La transmissió vertical del VHC és un tema apassionant, objecte d'estudis i revisions arreu del món. Vint-i-sis anys després del descobriment del virus no tenim encara cap mesura que disminueixi o eradiqui la TV del VHC doncs els factors de risc de la TV del VHC no són encara prou coneguts pels resultats discordants dels estudis publicats. L'aparició de nous tractaments a l'any 2011 universalitzats des del 2014, amb taxes de guarició properes al 100%, podria canviar aquesta circumstància. De fet la OMS està elaborant una directriu per disminuir la prevalença de la infecció crònica per VHC al món en el període de 2016 a 2020.

En aquest context els resultats de la tesi poden donar-nos una visió a llarg termini dels factors de risc i de l'evolució dels nens infectats per TV del VHC a casa nostra i reconèixer les mesures per posar-ne fre.

L'objectiu d'aquesta discussió és fer un recorregut crític per les dades principals dels resultats de la tesi.

6.1 Característiques de la població d'estudi

La prevalença de gestants infectades per VHC a l'Hospital del Mar en el període de l'estudi és del 5,4%, molt superior a la prevalença mundial que dona la OMS (3%), a la prevalença d'Europa de l'oest (2,4%), a la prevalença a Espanya (1-2,6%) i a la prevalença a Catalunya (2,6%). I molt superior a la prevalença trobada en gestants en els altres estudis realitzats a l'Estat Espanyol (0,49-1,4%) i a Catalunya (0,49-0,9%). (Salleras 1997, Casanovas 1997, Rubio 2001, Muñoz-Almagro 2002, Solís-Sánchez 2003, Claret 2006). El motiu d'aquesta alta prevalença és la població que utilitza els serveis de salut de l'Hospital del Mar, procedent d'una zona socialment deprimida, amb alta taxa d'ADVP.

De fet, el factor de risc més important de contagi de les gestants de l'estudi és l'ADVP (66%). Encara que el **retrat de la gestant tipus** de l'estudi és una dona jove al final de la vintena, amb antecedents d'ADVP, amb estudis primaris acabats, que estava embarassada del seu primer fill, amb una probabilitat del

40% d'estar coinfectada per VIH, amb ARN-VHC positiu i que havia controlat la seva gestació, en la nostra població la taxa de sociopatia era del 46%, la de prostitució del 27% i la d'empresonament de l'11%. A més, el 14% no havia controlat la gestació. Tots aquests factors són molt superiors que a la població general i s'han de tenir en compte per entendre els resultats d'aquest estudi, sobretot la taxa de TV i els factors de risc.

El percentatge de gestants amb AcVHC positius i ARN-VHC positiu és del 77%, similar al que s'ha descrit a la literatura tant en població general com en gestants (EPHN(1) 2005, Mast 2005, McMenamin 2008,WHO 2014) i el serotipus principal és l'1 (67%) el més freqüent al nostre entorn encara que hi ha una alta taxa de serotipus 3 i 4 tal i com s'ha descrit en les poblacions amb alta taxa d' ADVP (Lavanchy 2011). A Itàlia s'ha detectat un augment d'altres serotipus atribuït a l'augment de gestants immigrants procedents de zones africanes (Bortolotti 2007). En el nostre estudi es fa impossible valorar l'influència de la immigració en el genotipus per l'alta càrrega d' ADVP de les gestants.

L'alta prevalença trobada a les gestants de la nostra sèrie és el resultat d'un **cribratge universal** a totes les embarassades que acudien a donar a llum al centre. Les recomanacions d'aquella època i encara ara, 20 anys després, de només realitzar cribratge del VHC a les gestants amb criteris de risc, hagués deixat de diagnosticar a 10 de les 120 dones (8,3%) que no tenien cap factor de risc per estar contagiades pel VHC. Amb la nostra taxa de TV del VHC (11,7%) un dels seus nadons podria haver estat infectat sense haver-lo detectat.

La manca de mesures preventives de la TV del VHC podria justificar l'absència de cribratge universal a les gestants doncs no altera la TV del VHC en la gestació actual però la possibilitat de tractar a la dona després del part i - amb els nous tractaments -, guarir-la, deixa aquesta pràctica totalment obsoleta. La determinació d' AcVHC a totes les embarassades hauria de ser obligatori com ho és la determinació del VIH, rubèola, toxoplasma, lues o VHB amb l'objectiu d'oferir a la mare informació sobre la TV al seu nadó però sobretot per oferir-li tractament en el postpart i evitar noves transmissions verticals.

6.2 Taxa de TV del VHC

La taxa de TV en aquesta sèrie fou del 11,7%, el doble del 5% que es repeteix en les revisions publicades (Baden 2014, Benova 2014, Yeung 2014), però semblant a les comunicades en gestants de la dècada 1990-2000 amb alta incidència d'ADVP i de coinfecció VIH (Weintrub 1991, Wejstal 1992, Kuroki 1991, Ercilla 1994, Roca 1996, Casanovas 1997, Papavangelou 1998, Ruiz-Extremera 2000, Ceci 2001).

Alguns treballs mostren taxes de TV del VHC superiors: a l'estudi de Paccagnini (Paccagnini 1995) és del 20%, possiblement per que la majoria de les mares incloses estan coinfectades per VIH (76%). Zuccotti (Zuccotti 1995) publica una taxa de TV del VHC del 16% en una mostra de gestants amb 54% de coinfecció VIH, similar a la de la nostra sèrie (41,7%). L'Estudi col·laboratiu europeu EPHN que aplegà dades de 22 centres de 8 països europeus, i en el qual vam participar, va donar una taxa de TV del VHC al 2001 (EPHCVN 2001) del 8,8% que es va reduir al 2005 (EPHCV 2005(1)) al 6,2%. De fet, a la revisió que hem realitzat paral·lela a aquest treball, la taxa mitjana de TV del VHC dels treballs publicats fins el 1997 era de 11,6%, similar a la nostra. En canvi, la taxa mitjana dels treballs publicats del 1998 fins al 2015 és del 7,6% (dades pròpies, extretes de la taula 11).

Una de les causes que pot explicar la disminució a la meitat de la taxa de TV del VHC en la segona dècada del descobriment del virus és la progressiva disminució de la taxa de TV del VHC en mares VIH. Aquesta davallada s'inicia després de la utilització de la zidovudina a la gestació (Estudi 076) -que van seguir el 62% de les coinfectades del nostre treball- però sobretot a partir de la utilització de teràpies TARGA a partir del 1998-2000. Les últimes publicacions (Valladares 2010, Mcmenamin 2008, Snijdewind 2015) troben una taxa de TV similar entre mares coinfectades per VIH i tractades amb teràpia TARGA i mares no coinfectades. La taxa de TV del VHC en mares coinfectades per VIH de la nostra sèrie és del 16% i en mares no coinfectades és del 8,6% ambdues una mica superiors que les trobades a la metanàlisis de Cottrell (Cottrell 2013).

D'altra banda, la nostra taxa de TV no difereix gaire del 13% que informa al 2010 Abdoukawi a Egipte (AbdulKawi 2010), amb una prevalença alta com la nostra d'infecció VHC en gestants (8,6%). I tampoc difereix del 13% comunicat per Gardenal al 2011 (Gardenal 2011) a Brasil (en una població amb alta taxa d'ADVP)

Per tant, la taxa de TV del VHC varia segons les característiques de les gestants. Varia també segons les tècniques utilitzades en la detecció dels nens infectats, el temps de seguiment que se'ls realitzi i de la definició de nen infectat. La combinació d'aquests factors produeix diferents sensibilitats i especificitats en el diagnòstic.

Així, alguns autors donen xifres de TV del VHC molt diferents a la del nostre estudi perquè controlen només serològicament als nens o perquè utilitzen diferents criteris diagnòstics d'infecció per TV del VHC.

Thaler ^(Thaler 1991) diagnostica d'infecció per TV a un nen amb ARN-VHC positiu només en sang de cordó i a dos nens més amb ARN-VHC en sang de cordó i als 12 mesos. Casanovas ^(Casanovas 1997) considera infectats a 3 nens amb només dues deteccions d'ARN-VHC positives: en sang de cordó i a les 48 hores de vida. Encara que la recollida de la mostra de cordó sigui asèptica, la contaminació amb sang materna que contingui ARN-VHC és altament probable. Novati ^(Novati 1992) presenta com a infectats dos nens amb una única virèmia immediatament després del naixement. Reinus ^(Reinus 1992) presenta una taxa de 4,1% però realitza PCR als nens només en dues ocasions (al naixement i al segon semestre de vida). Syriopoulou al 2005 ^(Syriopoulou 2005) no compta com infectats dos nens que tenen ARN-VHC només en néixer i aconsella no realitzar ARN-VHC als nens fins al mes de vida. Alguns estudis actuals ^(Plancoulaine 2008 i AbdulQawi 2010) consideren infectats els nens amb ARN-VHC positiva a partir dels 6 mesos o amb persistència d' AcVHC a partir dels 12 mesos.

Els estudis que realitzen ARN-VHC donen taxes de TV del VHC més altes que els que només realitzen AcVHC ^(Benova 2014). I els estudis que realitzen monitorització de l' ARN-VHC durant els primer any de vida del nen tenen també major taxa de TV del VHC detectant sobretot més nens que guareixen espontàniament la infecció durant els primers 12 mesos de vida ^(Indolfi 2009).

A la nostra sèrie, es va decidir eliminar de la **definició de nen infectat** per TV del VHC als nens del grup 3 (punt 5.7.3): eren tres nens amb ARN-VHC negatiu durant tot el seguiment però AcVHC fluctuants durant els primers 3 anys de vida. Aquests tres nens havien negativitzat AcVHC mentre s'utilitzava Elisa de 2a generació i els van repositivitzar de forma intermitent quan es va iniciar la detecció amb Elisa de 3a generació. Encara que complien la definició de nen infectat inicial (AcVHC positius més enllà dels 18 mesos) el seguiment posterior

(fins els 7, 5, 9 i 6 anys segons el nen a la consulta especialitzada i fins el moment actual a la consulta de pediatria de l'ABS no han mostrat ARN-VHC ni alteració de les proves hepàtiques. Si haguéssim considerat com infectats aquests nens la taxa de TV del VHC hagués estat del 17%.

També es van considerar no infectats dos nens que van presentar només una determinació d'ARN-VHC durant el seguiment. Malgrat alguns autors ^(AbdulQawi 2010) discuteixen si els casos amb una sola determinació d'ARN-VHC positiva són nens infectats amb virèmia baixa i fluctuant que realitzen guarició espontània, el llarg seguiment dels dos nens (més de 5 anys) sense aconseguir una segona determinació de virèmia positiva ni observar augment de les transaminases fa pensar en una contaminació de la mostra. La majoria de treballs defineixen infecció per TV del VHC a la presència de dos ARN-VHC positives separades per 2-3 mesos. ^(EPHCVN 2001, Syriopoulou 2005, Claret 2007, Indolfi 2008 i 2009, galoppo 2010)

Així, al nostre treball, el valor predictiu positiu d'una PCR és només del 87% i dels AcVHC és del 75% als 18 mesos i 71% als 24 mesos.

La **monitorització de l' ARN-VHC** dels 120 nens seguits a la nostra sèrie va permetre detectar els nens del grup 2 (punt 5.7.2): 6 nens infectats que tenien l' ARN-VHC positiu només en els primers mesos de vida i considerats com nens infectats amb guarició espontània del virus.

En una revisió feta al 2010, Powell ^(Powell 2010) aconsella realitzar una primera determinació d'ARN-VHC als 2 mesos i una altra als 6 mesos i si són negatives, realitzar una determinació d' AcVHC als 15 mesos per comprovar-ne la negativització. A la nostra sèrie, això hagués detectat a tots els nens del grup 1 però possiblement no hagués detectat les virèmies fluctuants del cas 11 del grup 2.

El 2008, Shiraki ^(Shiraki 2008) aconsellava realitzar als nens nascuts de mare amb AcVHC positius i ARN-VHC negatiu una determinació d' AcVHC als 18 mesos de vida per confirmar-ne la negativització. Pels nascuts de mare ARN-VHC positiu aconsellava realitzar ARN-VHC i ALT/AST als 3 o 4 mesos de vida. Si són positius cal repetir-ho cada 6 mesos a partir dels 6 mesos de vida per determinar la guarició espontània o la cronificació. Si és negatiu cal repetir als 6 mesos i 12 mesos de vida per confirmar que el nen no està infectat. Aquestes

recomanacions dirigides als obstetres haguessin deixat de detectar un dels nens del grup 2 del nostre estudi.

A l'últim treball de TV del VHC a Egipte ^(Jhaveri 2015) realitzen ARN-VHC als nens als 12 mesos de vida com a criteri diagnòstic. Això hagués donat una taxa de TV del VHC a la nostra sèrie del 6,7 %, molt semblant a les dades que es donen actualment a la literatura doncs s'haguessin deixat de detectar a 6 dels nens infectats.

El CDC d'Estats Units, al 2015 ^(CDC 2015), aconsellen realitzar AcVHC als fills de mare infectada per VHC als 12 mesos de vida per confirmar la negativització dels Ac de transmissió passiva transplacentari. I en cas de voler realitzar-ho abans, detectar ARN-VHC al mes o dos mesos de vida. Si és positiva, caldrà fer seguiment. Si és negativa, fer AcVHC als 18 mesos. La recomanació general hauria diagnosticat a tots els nens del grup 1 i només a 1 dels nens del grup 2 amb una taxa de TV de 9%.

Altres estudis proposen fer els AcVHC als 12 mesos o fins i tot als 10 mesos ^(England 2005, Syriopoulou 2005, AbdoulQawi 2008) doncs consideren que la majoria dels nens ja han negativitzat a aquesta edat. El nostre estudi mostra negativització dels AcVHC en una mitjana de 10,7 mesos en els nens no infectats i entre els 15,5 i 36 mesos en la majoria dels infectats que guarien espontàniament.

Tanmateix, la bona evolució d'aquests nens que fan guarició espontània durant els tres primers anys vida fa plantejar la necessitat o no de monitoritzar l'ARN-VHC cada 3 mesos, per tal d'evitar-los extraccions de sang i l'alarma que es crea a la família així com una excessiva despesa dels serveis sanitaris.

Seguint les recomanacions de Benova ^(Benova 2014) aconsellàriem realitzar mínim dues determinacions d'ARN-VHC al fill de mare amb AcVHC: als 2-3 i als 5-6 mesos de vida, si són negatives, realitzar una tercera determinació als 12 mesos i AcVHC als 18 mesos. Si són positives, caldria ARN-VHC cada 6 mesos per valorar la possible guarició espontània.

6.3 Taxa de TV del VIH

La taxa de TV del VIH en mares coinfectades per VHC en aquest treball és del 6,0%, una dada que s'ha reduït per dessota del 1-2% gràcies a la bona detecció de la infecció VIH en les gestants i al tractament amb TARGA a la mare i al nadó tal i com va determinar López-Vílchez al 2006 en la seva tesi doctoral, realitzada en una cohort de mares del mateix hospital ^(López-Vílchez 2009).

6.4 Factors de risc de la TV del VHC

Els factors de risc de la TV del VHC amb significació estadística en aquest treball són la presència d'ARN-VHC en la gestant, la major càrrega viral, sobretot càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml, el diagnòstic previ d'hepatitis crònica, la distòcia social, l'edat materna < 25 anys i tenir el pare ADVP. En els nadons, la presència de síndrome d'abstinència a drogues en el període neonatal. I en les mares coinfectades per VIH i VHC, la categoria de SIDA:

La coinfecció per VIH no ha resultat, a la nostra sèrie, factor de risc amb significació estadística per la TV del VHC però dobla la taxa de TV.

6.4.1 Virèmia materna

La presència de virèmia materna és la condició sine qua non al nostre estudi. Les mares a qui no es detecta ARN-VHC al part no transmeten al seu fill. Malauradament no es va poder determinar la virèmia a tres de les mares transmissores (casos 7, 8 i 12). Alguns estudis mostren TV del VHC en mares a qui no es detecta virèmia ^{(Granovsky 1998, EPHN 2000, EPHN 2005(1))}. Malgrat Indolfi ^(Indolfi 2009) insinua que aquest fet només es descriu en estudis italians i realitzats durant la dècada de 1990 al 2000, és cert que aquest fet es comunica també en estudis més actuals ^(AlbdulQawi 2010). Granovsky comunica un cas de TV del VHC en un nen la mare del qual no presentava ARN-VHC al tercer trimestre de la gestació. A la nostra sèrie, 4 de les 60 gestants a les quals es va poder realitzar PCR per VHC al tercer trimestre i al part foren ARN-VHC negatives al tercer trimestre però

ARN-VHC positives al part. Per tant, les virèmies fluctuants durant la gestació o nivells baixos de virèmia no detectats per les proves de laboratori utilitzades podrien ser el motiu d'aquesta controvèrsia. S'ha descrit un augment de la virèmia en les mares durant la gestació (Conte 200, Gervais 2000, Wejstal 1998, Ruiz-Extremera 2013) i s'ha elucubrat que el motiu podria ser la immunodepressió provocada per l'embaràs. Nosaltres no vam observar diferències en la càrrega viral dels dos moments.

Malgrat no pot descartar-se, la TV del VHC en mares ARN-VHC negatiu durant la gestació o el part, és un fet altament improbable.

6.4.2 Càrrega viral materna

La taxa de TV del VHC augmenta en augmentar la càrrega viral materna del VHC. La major càrrega viral de la mare és factor de risc de la TV del VHC tant a l'estudi univariant com a l'estudi multivariant (en que n'és el principal) amb OR de 6,3.

L'estudi de la mitjana i la mediana de les càrregues virals del nostre estudi presenten dues limitacions: no permeten fer inferències fora de l'estudi perquè la mesura depèn del kit utilitzat i serien necessaris kits amb mesures internacionals iguals per a tots els centres que atenen gestants amb infecció per VHC per a poder fer un bon pronòstic de TV del VHC a partir de la càrrega viral materna. I en segon lloc, la dispersió de valors no permet utilitzar la mitjana de la càrrega viral com s'utilitza en altres estudis (veure Taula 13).

La divisió de la càrrega viral en quartils ens ha permès observar que la majoria dels altres factors de risc trobats ho són perquè comporten major càrrega viral materna. Així és en aquest últim quartil, de mares amb càrrega viral $> 3,9 \times 10^5$ copies/ml on hi ha més mares coinfectades per VIH, més mares diagnosticades de SIDA i amb menor percentatge de CD4 al part, més mares amb sociopatia i més mares amb parella UDVP. No hi tenen relació l'augment de transaminases ni el diagnòstic previ en la gestant d'hepatitis crònica, malgrat el nombre de mares amb hepatitis crònica a l'últim quartil és el doble que el nombre de mares amb hepatitis crònica dels altres tres quartils. Igualment, i malgrat l'edat no ha estat significativa, les mares del quart quartil eren de mitjana un any més joves

que les dels tres primers quartils. Tenir càrrega viral $> 3,9 \times 10^5$ còpies/ml suposa una OR 13,3 de TV del VHC.

Els factor de risc per la TV de les mares de l'últim quartil son l'edat materna inferior a 25 anys, l'existència de tatuatges en la mare i la prematuritat.

Malgrat la càrrega viral alta és el factor principal de risc de TV del VHC en aquest estudi, hi ha mares que transmeten al seu fill tot i tenir la càrrega viral al primer quartil (càrrega viral $< 0,089 \times 10^5$ còpies/ml). Aquest fet s'ha observat en altres estudis (EPHC 2005(1), Mariné-Barjoan 2007, Jhaveri 2015) i ha fet valorar que hi ha d'haver altres factors implicats en la TV del VHC. Un d'ells podria ser la quantitat de l'inòcul tant important en els estudis de la cinètica genètica del VHC com ens ha mostrat Preciado (Preciado 2014, Quer 2005). Així, una mare amb alta càrrega viral però que traspasa una petita quantitat de sang al seu nadó podria no fer TV. En canvi, una altra amb baixa càrrega viral però gran inòcul (per laceracions del fetus en monitorització interna, part perllongat, ruptura prematura de membranes) podria infectar al seu nadó. Un altra factor podria ser la diversitat de quasiespècies de la mare. Així, mares amb alta càrrega viral i poca diversitat de quasiespècies transmetrien poques soques al nadó i això afavoriria el sistema immune del nen que hauria de combatre poques soques i podria eradicar-les. En canvi, mares amb baixa càrrega viral i moltes quasiespècies transmetrien més varietat genètica del virus permetent a alguna quasiespècia escapar-se dels mecanismes immunes del nadó i aconseguir infectar-lo (Della 2005, Farci 2001 i 2006, Morishima 2006).

Aquesta podria ser també una explicació de perquè les mares més joves de l'últim quartil de càrrega viral tenen significativament més TV del VHC: s'ha descrit major diversitat de quasiespècies en els primers anys de la infecció per VHC (Preciado 2014) i suposadament les mares més joves tenen menys temps d'infecció i per tant més quasiespècies i més possibilitat d'escapar del sistema immune del nadó i infectar-lo.

De forma similar, la prematuritat, factor de risc de la TV del VHC en les mares de l'últim quartil suposaria un major inòcul de sang materna pel nadó i major possibilitat de TV.

La presència de tatuatges en la mare com a factor de risc de TV en les gestants amb càrrega viral a l'últim quartil possiblement sigui un factor de confusió. Observem més mares tatuades en el grup de mares amb sociopatia i entre les

coinfectades per VIH però els tatuatges només són factor de risc significatiu per la TV del VHC en les mares amb càrrega viral al quart quartil. Possiblement sigui casual que aquestes mares presentessin tatuatges doncs no es va trobar cap mare que hagués adquirit la infecció per VHC després de ser tatuada.

La càrrega viral materna al part té relació també amb l'evolució de la infecció al nen. Així els nens que guareixen la infecció són fills de mares amb càrrega viral mediana significativament més baixa i el 100% dels nens que cronifiquen la infecció són fills de mare amb càrrega viral a l'últim quartil ($>3,9 \times 10^5$ còpies/ml). Alguns treballs han discutit quins factors de l'hoste podrien estar relacionats amb la guarició espontània de la infecció per TV del VHC (Ruiz Extremera 2011, Meunier 2011, Indolfi 2014) però el nostre és l'únic que ho relaciona amb la càrrega viral materna al part.

6.4.3 Hepatitis crònica materna

El diagnòstic previ d'hepatitis crònica materna és un factor de risc a l'estudi univariant (OR 5,23; IC 95%: 1,6-16,8) i al multivariant (OR 13,01; IC 95%: 1,4-120,1). De fet, les mares amb hepatitis crònica presenten significativament major càrrega viral, que és el principal factor de risc. Aquest efecte de l'hepatopatia de la mare com a factor de risc de la TV del VHC s'ha observat en altres estudis (Indolfi 2006, Hayashida 2007, Checa Cabot 2013).

Com a la resta dels subgrups realitzats, les mares amb hepatitis crònica per VHC que transmeten al seus nadons són les que tenen major càrrega viral.

En el grup de mares amb hepatitis crònica que fan TV del VHC observem més prematuritat i menor PC del nadó infectat. Això podria explicar-se perquè en aquest subgrup de mares (hepatitis crònica i que fan TV del VHC) s'observa significativament més sociopatia i més diagnòstic de SIDA que en les que presenten hepatitis crònica i no transmeten. L'hepatitis crònica de la mare no està relacionada en el nostre estudi amb major prematuritat, alteracions del pes, talla, PC, malformacions del nadó com s'ha comunicat en altres treballs (Connell 2011, Pergam 2008, Berkley 2008). La majoria d'estudis (Prasad 2013) no semblen mostrar empitjorament de l'hepatitis crònica per VHC materna provocat per la gestació, excepte en el cas de cirrosi, que pot descompensar-se. Alguns estudis fins i tot comuniquen guaricions espontànies de la mare després de l'embaràs (Ruiz-Extremera

2013, Hattori 2003). En el nostre estudi totes les mares que van presentar empitjorament del seu estat després del part estaven també infectades per VIH i les que van morir durant el seguiment del nen ho van fer majoritàriament per les complicacions del VIH. Les mares a qui l'hepatitis crònica es va diagnosticar més joves, abans dels 25 anys, transmeten més al seus fills. La hipòtesi de la variabilitat genètica del VHC augmentada com a factor de risc d'hepatitis crònica en la població general (cita) o el fet que la càrrega viral del VHC sigui més alta durant els primers anys de la infecció explicaria aquest fenomen (Preciado 2014).

En la nostra cohort no hem observat un patró diferenciat d'elevació de les transaminases de les mares abans, durant o després de la gestació com han trobat a altres estudis (Ruiz Extremera 2011), encara que aquest no era un dels objectius de la tesi. Encara que l'elevació de l'ALT no ha estat factor de risc significatiu per la TV com han comunicat en altres treballs, la meitat de les mares transmissores presentaven elevació de les transaminases i la TV del VHC va ser el doble en mares amb elevació d'ALT.

6.4.4 Sociopatia i pare ADVP

La variable sociopatia del nostre estudi és una aportació singular que no s'ha estudiat en altres treballs. Es van definir les 5 variables que provocaven més distòcia social en la gestant: empresonament, prostitució, addicció a heroïna o cocaïna durant la gestació i parella addicta a drogues, encara que en l'estudi estadístic posterior es va observar que les variables principals eren l'addicció a heroïna o cocaïna durant la gestació i la prostitució.

La pertinença a aquest grup amb distòcia social augmentava la TV del VHC tant en l'estudi univariant (OR: 8,791; IC 95%: 1,9-41,3) com al multivariant (OR: 11,11; IC 95%: 1,3-95,5). Només una de les variables que integren la sociopatia, el pare ADVP, és factor de risc en solitari en l'anàlisi univariant, però no en el multivariant. Curiosament, la variable mare ADVP durant la gestació no és factor de risc en solitari a diferència d'altres estudis (Resti 2002, Syriopoulou 2005, Indolfi 2008, Azzari 2008, Gardenal 2011, Checa-Cabot 2013) que han relacionat l'ADVP durant la gestació amb augment de la taxa de TV del VHC. S'ha comentat la possibilitat de que aquestes mares, amb addicció activa durant la gestació presentessin reinfeccions repetitives en el moment de la punxada de la droga via endovenosa

i que això augmentaria la càrrega viral i la quantitat de quasiespècies virals, factors claus de la infecció al nadó.

Un sol estudi va comunicar, l'augment de la TV del VHC si el pare estava infectat per VHC durant la gestació ^(Indolfi 2008). En el nostre cas, el pare ADVP augmenta el risc de TV del VHC. Possiblement el mateix mecanisme de reinfecció materna per compartir xeringues amb la parella en sigui l'explicació.

Les mares amb sociopatia eren mares amb una càrrega viral mitjana significativament més alta i més joves. En aquest grup de mares amb sociopatia és on hem trobat més alteracions neonatals significatives: menor control de la gestació menor edat gestacional, major prematuritat, més nadons amb baix pes i en general nadons amb pes, talla i PC més baixos així com més nadons amb síndrome d'abstinència (54%). Molts estudis han relacionat la prostitució i l'ADVP amb menys cures durant la gestació i amb pitjors resultats obstètrics entre ells la tesi doctoral realitzada al mateix hospital que aquest estudi a la dècada dels 90 (Mur, 1993, Sanjuan 2014)

Els factors de risc per la TV del VHC en el grup de mares amb sociopatia eren els mateixos que va mostrar l'estudi multivariant pel grup general: la presència de genoma víric, la càrrega viral alta, el diagnòstic d'hepatitis crònica en la mare i la menor edat materna, el que ens fa pensar que aquest grup de mares són el grup estàndard de la TV del VHC en el nostre treball. Més encara, en estudiar els factors lligats a la guarició espontània de la infecció per VHC per TV vam observar que el 100% de les mares dels nens que cronifiquen la malaltia presentaven sociopatia. I de les variables que formen la sociopatia: el 100% presentaven prostitució, ADVP i consum d'heroïna a la gestació. Per tant és una variable lligada a la TV i, possiblement a la cronificació de la malaltia en el nen infectat.

El destí social als 3 anys dels nens infectats mostrava tendència ($p=0,091$) a estar amb altres que no fossin els pares (adopció, tutela de la DGAIA, família extensa), signe indirecte també de la sociopatia dels seus pares, que els feia poc estables per tenir-ne cura.

6.4.5 Edat materna

Cap altra estudi publicat mostra l'edat materna com a factor de risc per la TV del VHC encara que AbdulQawi ^(AbdulQawi 2010) comunica que l'edat avançada de la mare a Egipte és factor de risc per estar infectada per VHC. En aquesta tesi, l'edat materna inferior a 25 anys ($\pm 4,7$ anys) és factor de risc de la transmissió vertical amb disminució del risc 0,79 vegades per cada any de la mare (OR 0,794; IC 95% 0,6-1,0). Una possible explicació podria ser que les mares més joves presentin més variabilitat genètica del VHC, més quasiespècies, fent al sistema immunitari del nou-nat ineficaç davant la infecció. Una segona hipòtesi seria que les mares més joves fa menys temps que s'han contagiats i per tant tenen càrregues virals més altes en sang perifèrica. No podem obviar, però, que potser es tracta d'un factor de confusió.

6.4.6 Coinfecció VIH, ADVP i SAD del nadó

En aquest treball la coinfecció per VIH no és un factor de risc estadísticament significatiu de la TV del VHC però la seva presència dobla la taxa de transmissió. Aquest resultat és semblant al que va trobar Pappalardo al 2003 ^(Pappalardo 2003) en el seu metanàlisi, en que la OR per la TV del VHC en mares coinfectades de 10 estudis era 2,82 (IC 95% 1,78-4,45). Més recentment, al 2014, en una metanàlisi de 8 estudis (2 d'ells inclosos en la metanàlisi de Pappalardo) Benova ^(Benova 2014) dóna una OR similar, de 2.56 (IC 95%: 1.50–4.43).

Possiblement la falta de significació estadística de la coinfecció VIH com factor de risc per la TV del VHC sigui pel bon estat immunitari de les mares de l'estudi i perquè la majoria realitzaven teràpia antirretroviral amb zidovudina durant la gestació, fet que en disminuir la càrrega viral del VIH, millora la immunitat i disminueix la càrrega viral del VHC. Aquesta suposició ve avalada pel fet de que la categoria C3 de SIDA si és factor de risc significatiu en les mares coinfectades per VIH que transmeten el VHC als nadons.

De fet, les mares coinfectades per VIH presentaven càrrega viral mediana significativament superior a les no coinfectades i totes les que van transmetre el VHC al seu nadó estaven al quart quartil. Els estudis actuals ^{(Snijedewind 2015, Valladares}

2010, Mcmenamin 2008) mostren una TV del VHC en mares coinfectades per VIH tractades amb teràpia TARGA similar a la que tenen les mares no coinfectades per VIH i ho atribueixen a la disminució de la càrrega viral pel restabliment de la funció immune de les mares tractades.

Seguint el fil de les troballes anteriors, podríem disminuir la TV del VHC disminuint la càrrega viral del VHC de la mare. Fet possible d'aconseguir en les mares coinfectades per VIH seguint teràpies TARGA durant la gestació. Malauradament cap dels tractaments actuals pel VHC són 100% segurs durant la gestació i calen més estudis per tractar les gestants infectades per VHC durant la gestació amb la seguretat de que els riscos seran menors que els beneficis.

La coinfecció VIH tampoc sembla tenir relació amb la cronificació de la infecció al nen. Tanmateix els nens que cronifiquen tenen la mare amb categoria C3 de SIDA en una proporció que és el doble de la que tenen els que guareixen espontàniament

Indolfi (Indolfi 2015) a la última revisió sobre la coinfecció VHC i VIH en nens explica que la coinfecció materna per VIH no és per se un factor de risc per la TV del VHC i que l'increment del risc depèn d'haver estat prèviament UDVP doncs tant l'ús de drogues via parenteral com el VIH faciliten l'entrada del VHC a les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica que és el major risc de la TV del VHC segons Azzari (Azzari 2000 i 2008).

En aquest sentit, val a dir que al nostre estudi les mares coinfectades per VIH tenien significativament més antecedents de ser o d'haver estat UDVP però, en canvi, no relacionem l'ADVP ni amb major taxa de TV del VHC, ni amb la detecció de virèmia en mares, ni amb major càrrega viral ni amb la pertinença a l'últim quartil de càrrega viral, cosa que contradiu les asseveracions dels dos autors. Tampoc s'ha trobat relació entre l'ADVP i la joventut de la mare en aquesta sèrie .

Si que es relaciona significativament la TV del VHC amb l'aparició de la síndrome d'abstinència a drogues en el nadó. Aquest factor de risc tradueix una ADVP activa de la mare al part per la qual cosa creiem que és dependent de la variable ADVP i sobretot de la variable sociopatia. Seguint la teoria d'Azzari, les mares amb addició activa durant la gestació i part, - que comporta tenir nadons

amb SAD -, i amb pitjor estat de salut, - condicionat per la seva distòcia social -, podrien presentar més infecció per VHC en les cèl·lules mononucleades de sang perifèrica i transmetre més el VHC als seus nadons.

Si aquesta observació es confirma, una bona praxi per disminuir la TV del VHC seria aconseguir que les mares UDVP deixessin durant la gestació la seva addicció. Els programes de metadona i l'ajut dels serveis de psicologia, atenció primària i social serien preventius.

6.4.7 Tipus de part, lactància materna i sexe del nadó

Al nostre estudi el tipus de part no ha estat factor de risc per la TV del VHC, ni diferenciant entre part vaginal vs cesària, ni diferenciant entre cesària electiva vs altres tipus de part, a diferència d'alguns estudis que han demostrat un factor protector de la cesària en la TV (Okamoto 1999, Gibb 2000, EPHN 2001).

Tanmateix cap de les 13 mares que va presentar una cesària electiva va transmetre el VHC al seu fill, i les 5 mares que van presentar TV del VHC i cesària van tenir cesària urgent, no electiva. La taxa de TV del VHC en mares amb cesària electiva és del 0% i en mares amb part vaginal o cesària urgent és del 13,1%. Aquests resultats coincideixen amb els de Mast (Mast 2005) que mostra una taxa de TV del VHC en mares amb cesària electiva del 0% sense ser estadísticament significatiu. Gibb presenta taxa de TV en cesària electiva de 0% i en altres tipus de part de 7,4% amb significació estadística.

Cap de les guies clíniques actuals d'actuació al part, excepte la japonesa, aconsellen la cesària en mares infectades per VHC perquè els estudis no són conclouents (Ghamar 2011, Benova 2014, Cottrell 2013). En la Guia obstètrica Japonesa (Shiraki 2008) s'aconsella informar a les gestants amb alta càrrega viral del VHC de la possibilitat de disminuir la TV del VHC practicant una cesària electiva. De fet alguns autors japonesos informen de que la cesària electiva al seu grup redueix la TV del VHC del 41% al 0% (Murakami 2012).

En les guies obstètriques per prevenir la TV del VIH s'aconsella la cesària electiva si la mare presenta càrrega viral malgrat el tractament TARGA. Amb aquesta acció s'ha aconseguit una TV del VIH inferior a 1%. Seguint l'exemple,

hauríem de realitzar estudis ben dissenyats per tal de valorar l'efectivitat real de la cesària electiva en mares infectades per VHC.

Alguns estudis relacionen el temps de ruptura de membranes, la monitorització intrapart i altres situacions del part que posen en contacte la sang materna i fetal amb un augment de la TV del VHC (Spencer 1997, mast 2005, EPHN2005(1), Cottrell 2013). En la nostra sèrie no hem trobat relació entre el temps de ruptura de membranes ni la ruptura perllongada de membranes amb la TV del VHC. No es van registrar les monitoritzacions internes.

Cap dels nens de la nostra sèrie van seguir lactància materna doncs estava desaconsellada en la majoria dels casos (mares coinfectada per VIH, ADVP actives, renuncia materna del nadó) o la mare havia decidit lactància artificial. Les guies del CDC d'Estats Units (CDC 2015) aconsellen no retirar la lactància materna excepte en els casos en que hi hagi ferides o erosions als mugrons. Aquesta recomanació pot crear situacions estressants doncs més de la meitat de les mares presentaran clivelles als mugrons en iniciar la lactància.

Només un estudi (EPHN 2005 (1)) ha relacionat el sexe femení amb major TV del VHC. El nostre treball, com tots els altres publicats posteriorment, contradiu aquesta informació, malgrat alguns nens de la nostra sèrie formen part de la cohort de l'estudi col·laboratiu europeu en que es va publicar aquesta dada.

6.5 Moment de la transmissió

El fet de que cap de les mostres de sang de cordó i de les 48 hores de vida del nadó fossin positives per ARN-VHC fa pensar en que la TV del VHC ha estat intrapart. Alguns estudis troben virèmia positiva en sang de cordó (Kurauchi 1993) però en les metanàlisi no s'utilitzen les seves dades perquè la contaminació de la sang de cordó amb sang materna és molt probable. S'ha teoritzat sobre que la TV del VHC pot ser tant intraúter com intrapart, sobretot per la infecció de nadons a qui s'havia practicat prèviament amniocentesi (Minola 2001) i per haver trobat ARN-VHC positiu en mostres de sang a les 48 hores de vida (Giorlandino 1995, Giacchino 1998) però la majoria de treballs mostren transmissió intrapart.

6.6 Evolució a llarg termini dels nens infectats

El seguiment a molt llarg termini dels nens infectats és una de les característiques singulars d'aquest estudi. El descobriment del VHC data només de fa 26 anys i el seguiment dels nostres nens és entre 18 i 21 anys, quasi tota la història del virus. Alguns estudis publicats només han seguit els nens infectats per TV entre 8 i 10 anys i la majoria menys, motiu pel qual Benova en la seva metanàlisi ^(Benova 2014) es planteja si quan parlem de la història natural del nen infectat i de la guarició espontània d'alguns d'ells estem donant dades precipitades i que existeixi la possibilitat de que aquests nens repositivitzin l'ARN-VHC més tard en la seva vida.

Dels 14 nens infectats, s'ha pogut realitzar seguiment a llarg termini a 10. Els altres quatre s'han seguit entre 2 i 9 anys i malgrat es descriuen als resultats no es consideren en aquesta discussió.

Segons els patrons analítics s'han dividit en dos grups. El grup 1 aplega 8 nens amb ARN-VHC positives més enllà de l'any de vida, seroconversió i elevació de les transaminases. Aquest grup és el més típicament descrit en tots els treballs de TV del VHC doncs la persistència de les virèmies durant tot el primer any de vida i més enllà els fa fàcilment detectables.

El grup 2 el formen 6 nens amb ARN-VHC positius durant el primer any de vida (encara que un d'ells presenta alguna determinació més enllà dels 12 mesos), amb AcVHC fluctuants però la majoria negatius a partir dels 18 mesos i amb elevacions d'ALT només en alguns casos i de forma puntual. Aquest grup podria no ser detectat si el seguiment analític amb ALT, ARN-VHC i AcVHC no és exhaustiu durant el primer any de vida. El cas 12, malgrat només va ser seguit 2,5 anys s'ha considerat entre els nens amb guarició espontània perquè va negativitzar AcVHC i ARN-VHC als 9 mesos i no ho va repositivitzar en els 21 mesos següents.

Ens vam plantejar la pertinença a un o altra grup del cas 5, decidint finalment incloure'l al grup 1. Malauradament no se n'ha pogut fer seguiment especialitzat més enllà dels 36 mesos i la seva evolució analítica és desconeguda.

La dada més rellevant del seguiment és l'alta taxa de guaricions espontànies: 8 dels 11 nens seguits guareixen de forma espontània la infecció per VHC contreta

al néixer. Això representa 72,7% de guaricions espontànies. Aquesta dada és molt superior a la majoria dels estudis publicats (Yeung 2007, EPHCVN 2005 (2)) que aporten dades entre 17 i 24%. Només un estudi realitzat a Espanya que seguia els nens fins els 6 anys (Ruiz Extremera 2013) aporta una taxa de guarició del 65%, més similar a la nostra.

Creiem que la nostra taxa de guarició espontània és deguda al seguiment a llarg termini i a la exhaustivitat del seguiment durant els tres primers anys de vida dels nadons. Si no s'hagués monitoritzat l'ARN-VHC dels fills de mare VHC cada tres mesos, la majoria dels nens del grup 2 no s'haguessin detectat o s'hagués detectat una sola determinació de virèmia, considerant-los falsos positius, tal i com observa Abdulkawi en la seva discussió al 2010.

D'altra banda, el seguiment a llarg termini ha permès observar guarició espontània més enllà dels 3 anys de vida com és el cas 1 i confirmar que les guaricions espontànies no tornen a positivitzar l'ARN-VHC durant el seguiment.

El seguiment a llarg termini permet també discutir el terme de "portador crònic seronegatiu" utilitzat per Thaler Novati, Kuroki i Ceci (Thaler 1991, Kuroki 1991, Novati 1992 i Ceci 2001), per referir-se a nens a qui es detecta ARN-VHC però no produeixen AcVHC, suggerint que podrien ser el reservori per la perpetuació de la infecció per VHC a la població general. En el nostre estudi, la majoria dels nens del grup 2 no fan seroversió malgrat haver detectat ARN-VHC en la seva sang perifèrica, però negativitzen les virèmies i per tant no són portadors crònics, en tot cas passen per una fase de portador seronegatiu transitòria. I en el grup 1, tots els nens menys el 5 (que no es va poder seguir) fan seroversió i mantenen els AcVHC positius durant tot el seguiment, excepte el cas 1 que negativitza també els AcVHC a partir dels 10,5 anys.

La taxa de TV del VHC amb evolució a la cronicitat seria del 2,6% (2/117) o del 5% (6/120) en el cas de considerar infectats crònics als 3 nens del grup 1 que no es van poder seguir fins el moment actual.

L'estudi dels factors de risc materns, obstètrics i perinatals relacionats amb la guarició espontània és una dada novedosa en el nostre treball doncs es relaciona la guarició espontània de la malaltia amb la menor càrrega viral materna al part. Així mateix tots els nens que cronifiquen tenen mares amb càrrega viral a l'últim quartil ($> 3,9 \times 10^5$ còpies/ml). No s'ha publicat aquesta

dada en cap altra treball. Relacionat amb les dades cinètiques del VHC que comunica Preciado ^(Preciado 2014), possiblement la raó de la influència de la càrrega viral en la cronificació sigui deguda a major quantitat de quasiespècies existents en les mares amb càrrega viral a l'últim quartil que no permet al sistema immune del nadó neutralitzar la infecció. Com ja s'ha publicat en altres treballs els nens que evolucionen a la cronicitat presenten major nombre de determinacions d'ARN-VHC positives i elevació d'ALT en major proporció.

La infecció per serotipus 1 és un factor de risc per la cronificació de la infecció com han demostrat altres treballs. ^(Ruiz Extremera 2013). La relació de la guarició amb genotipus de l'hoste com ILB 28 no ha estat objecte d'aquesta tesi.

Una altra dada del seguiment a llarg termini dels nens infectats és la guarició de dos dels 3 nens amb infecció crònica gràcies al tractament amb les noves teràpies antivirals en arribar als 18 anys. Això situa la taxa de guarició (espontània i farmacològica) en els nens seguits de la nostra sèrie en el 81,8%.

Malgrat es parla sempre del curs benigne de la infecció per TV del VHC, tots els nens als quals es va realitzar biòpsia hepàtica mostraren signes d'hepatitis crònica lleu amb inici de fibrosi fins i tot als 8 anys del seguiment. És per això que els nens infectats per TV del VHC i que mantenen la seva infecció més enllà dels 4-5 anys de vida, haurien de ser tractats abans d'arribar a l'edat adulta, amb els fàrmacs més adequats pel seu genotipus evitant així la seva progressió a cirrosi i hepatocarcinoma.

L'evolució social dels nens infectats de la nostra sèrie també està marcada per la distòcia social dels seus progenitors. Així el 45% han perdut un dels dos pares, 54% han estat tutelats per avis, tiets o la DGAIA i 18% foren adoptats. El 63% han estat seguits per psiquiatria durant la infància i el 27% han consumit tòxics però cap presenta addicció a drogues via parenteral encara que en el 73% dels casos es detecten conductes de risc social. Aquests resultats són semblants als trobats per Mur i col·laboradors ^(Sanjuan 2014) en el seguiment a llarg termini d'una cohort de nens fills de mares ADVP. Cal remarcar la millor adaptació social dels nens adoptats, doncs poden permetre als organismes competents establir directrius per intervenir en la filiació d'aquests nens.

6.7 Limitacions de l'estudi

Malgrat la mostra és adequada i el seguiment ha estat exhaustiu i a llarg termini l'estudi té una sèrie de limitacions.

Una d'elles és que per poder fer inferències, la mostra hauria de ser de 1505 parelles mare-fill ^(La Torre 1998). Alguns estudis col·laboratius han obtingut major mostra però no s'ha seguit en tots el mateix protocol ni les mateixes determinacions analítiques.

L'altra és el nombre de pèrdues de seguiment tant en resultats analítics com en el seguiment dels nens infectats. Així només es va poder determinar l'ARN-VHC al part a 112 (93%) de les mares. I només es va poder quantificar la virèmia a 83 de les ARN-VHC positives (95,4%) i entre les no quantificades hi havia 3 de les que van transmetre el VHC al seu nadó.

La tècnica analítica realitzada per a la quantificació de l'ARN-VHC de les mares tampoc està estandaritzada, amb la qual cosa es fa difícil establir una probabilitat universal d'infecció segons el nombre de còpies/ml.

El seguiment dels nens ha estat dificultós pel perfil social de les famílies de la mostra, amb altes taxes de distòcia social i incompliment del protocol de seguiment establert. Dels 14 nens infectats, 4 (28,6%) no s'han pogut seguir fins el moment actual i per tant desconeixem la seva evolució.

7. CONCLUSIONS

7 CONCLUSIONS

7.1 Confirmació i negació de les hipòtesis

La primera hipòtesi afirmava que la taxa de TV del VHC al nostre entorn era >10%. Al nostre estudi la taxa de TV del VHC ha estat del 11,7%, molt semblant. Aquesta dada està influida, possiblement, per les característiques de la població estudiada amb 41,6% de mares coinfectades per VIH, 65,8% UDVP i 45,8% amb sociopatia. En altres poblacions possiblement la TV del VHC sigui menor.

La segona hipòtesi, que afirmava que el factor de risc principal de la TV del VHC era la coinfecció materna per VIH i VHC, no es confirma en aquest estudi. Malgrat la coinfecció materna dobla la taxa de TV del VHC, aquesta dada no és estadísticament significativa

La tercera hipòtesi: els nens infectats per VHC per TV evolucionen majoritàriament a la cronicitat i segueixen un curs clínic favorable, no es confirma en aquesta tesi. La majoria dels nens infectats que es va seguir (8/11, 72,7%) presenten guarició espontània. Tots els que evolucionen a la cronicitat (3/11, 27,3%) presenten biòpsia hepàtica amb signes d'hepatitis crònica lleu amb inici de fibrosi.

7.2 Conclusió general

Les dades del nostre estudi mostren que la TV del VHC ocorre en el 11,7% de les ocasions, es realitza intrapart, sobretot en mares amb càrrega viral alta (>3,9 x10⁵ còpies/ml), diagnosticades d'hepatitis crònica, amb sociopatia (sobretot ADVP al part), menors de 25 anys, infectades per VIH amb categoria C3 i amb part vaginal o cesària urgent.

L'evolució dels nens infectats mostra guarició espontània en el 72,7% dels casos, evolucionant a la cronicitat els nens fills de mares amb càrrega viral alta i genotipus 1. L'evolució social dels nens infectats està estretament relacionada amb la distòcia social dels seus pares.

7.3 Conclusions específiques

7.3.1 Taxa de transmissió vertical del VHC al nostre entorn

La taxa de TV del VHC en mares amb AcVHC positius és del 11,7% (IC 95%: 6,0-17,5).

La taxa de TV del VHC en mares amb ARN-VHC positiu al part és del 14,0% (IC 95%: 6,7-21,3)

La taxa de TV del VHC en mares coinfectades per VHC i VIH és del 16,0% (IC 95%: 11,9-20,2)

La taxa de TV del VHC en mares diagnosticades de SIDA és del 60,0% (IC 95%: 17,11-103,0)

La taxa de TV del VHC en mares sense coinfecció per VIH és 8,6% (IC 95%: 2,0-15,2)

La taxa de TV del VHC en mares amb hepatitis C crònica activa és del 29,2% (IC 95%: 11,0-47,4)

La taxa de TV del VHC en mares amb càrrega viral superior o igual al quart quartil (>390 000 còpies/ml) és del 40,0% (IC 95%: 18,5-61,5)

La taxa de TV del VHC en mares UDVP és del 13,3 % (IC 95%: 5,6-20,4)

La taxa de TV del VHC en mares amb sociopatia és del 21,8% (IC 95%: 11,0-32,7)

La taxa de TV del VHC en mares amb cesària electiva és del 0%.

7.3.2 Taxa de TV del VIH en mares coinfectades per VHC en el nostre entorn

La taxa de TV del VIH en mares coinfectades per VHC és del 6,0% (IC 95%: 0.1-12,6%)

7.3.3 Factors de risc de la transmissió vertical del VHC

7.3.3.1 *Són factors de risc de la TV del VHC*

1. Càrrega viral:

- a. Només transmeten el VHC als seus fills les mares amb ARN-VHC positius al moment del part ($p=0,035$)
- b. Les mares que transmeten el VHC als seus fills tenen major càrrega viral que les que no transmeten: $9,9 \times 10^5$ ($\pm 11,2 \times 10^5$) vs $2,1 \times 10^5$ ($\pm 3,4 \times 10^5$) còpies/ml, $p=0,044$, estiguin o no coinfectades per VIH i VHC.
- c. Les mares amb càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml (4art quartil) transmeten més el VHC als seus fills, $p=0,002$, amb Odds ratio de 13,3.
- d. La taxa de TV del VHC augmenta segons augmenta la càrrega viral materna al part del VHC, de forma independent al tipus de part.

2. Hepatitis crònica materna.

L' hepatitis crònica materna per VHC és un factor de risc per a la TV del VHC ($p=0,007$) però no ho és l'elevació de les transaminases de la mare en la gestació o en el part. Quan més jove es diagnostica l' hepatitis crònica a la mare, més transmissió ($p=0,027$).

3. Edat materna.

En general, la joventut de la mare és un factor de risc per la TV del VHC (edat de la mare inferior a $25,0 \pm 4,7$, $p=0,010$)

4. Sociopatia.

La distòcia social és un factor de risc de la TV del VHC ($p=0,003$) però no ho és que la mare sigui UDVP i si que ho sigui el pare ($p= 0,020$).

5. Síndrome d'abstinència a drogues del nadó.

Els nadons infectats per TV del VHC tenen més síndrome d'abstinència que els que no estan infectats, $p=0,047$.

6. Categoria C3 (SIDA) en les mares coinfectades per VIH i VHC

La major taxa de TV del VHC ocorregué en mares en estadi C3 (3/5; 60,0%, $p=0,024$ i Odds ratio 12

7.3.3.2 No són factors de risc per la TV del VHC:

1. Coinfecció VIH.

La coinfecció per VIH no és un factor de risc estadísticament significatiu de la TV del VHC però la seva presència dobla la taxa de transmissió.

2. El serotipus del VHC.

Les mares UDVP van presentar major proporció de serotipus 1 (78,1%, $p=0,0056$).

3. El mecanisme de contagi.

4. L'edat gestacional.

5. Paritat materna.

6. El consum de tòxics a la gestació.

7. Ruptura prematura de membranes o el temps de ruptura de membranes.

8. El tipus de part.

Tanmateix, cap mare amb cesària electiva fa TV del VHC.

9. El sexe del nadó.

10. El pes, la talla i el perímetre cranial del nadó.

7.3.4 Història natural de la infecció per VHC en els nens infectats per transmissió vertical a curt i a llarg termini

La infecció per TV del VHC presenta bona evolució clínica sense hepatitis aguda ni esdeveniments adversos durant els 17-20 primers anys de vida.

Els nens infectats a qui s'ha fet biòpsia mostren hepatitis crònica de lleu activitat.

La taxa de guarició espontània en els nens infectats per TV del VHC de la nostra sèrie és de 72,7% (8/11). Si sumem la guarició per tractament farmacològic és de 90,9 % (10/11).

Els factors que influeixen en la guarició espontània són la menor càrrega viral mitjana materna del VHC al part ($4,8 \pm 4,6 \times 10^5$ vs $22,2 \pm 15,6 \times 10^5$ còpies/ml, $p=0,021$) i tenir serotipus del VHC diferent a l'1 ($p=0,05$).

Els nens que guareixen espontàniament la infecció tenen un nombre inferior de deteccions d'ARN-VHC positives durant el primer any que els nens que la cronifiquen (mediana 2, rang 1-4 vs mediana 5, rang 3-5, $p=0,02$).

Els nens que guareixen espontàniament la infecció presenten càrrega viral menor durant el primer any de vida ($0,10 \times 10^5$, rang 0,01-5 $\times 10^5$ vs 12×10^5 , rang 3-18 $\times 10^5$ còpies/ml, $p=0,02$).

El 87,5% dels nens que curen la infecció espontàniament negativitzen els AcVHC ($p=0,024$).

Els nens infectats per VHC tenen més risc de ser tutelats per altres que no són els pares biològics (família extensa, DGAIA, adopció), $p>0,05$.

El 63% dels nens infectats que han estat seguits fins l'edat adulta han precisat seguiment per psiquiatria a la infància.

Malgrat el 27% dels nens infectats seguits han consumit tòxics (alcohol, cànnabis i cocaïna ocasional), cap d'ells presenta addició a drogues via parenteral.

El 73% d'ells presenten conductes de risc social (embaràs adolescent, violència de gènere, nul accés al mercat laboral, manca de domicili estable, consum de tòxics, agressions).

7.3.5 Sensibilitat de les tècniques de PCR i ELISA en el diagnòstic d'infecció

La sensibilitat dels AcVHC (fets per tècnica EIA) als 18 mesos és del 64%. I l'especificitat del 97%. El VPP és de 75% als 18 mesos i 71% als 24 mesos.

La sensibilitat de la PCR és alta (100%) però el VPP és només del 87%.

8. BIBLIOGRAFIA

8 BIBLIOGRAFIA

Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J, Brown RM, Brundler MA, Davies P, Kelly DA. Chronic hepatitis C in children- -review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: e535-e540 [PMID: 21914074 DOI: 10.1111/ j.1365-2893.2011.01456.x

AbdulQawi K, Youssef A, Metwally MA, Ragih I, AbdulHamid M, AbdulAziz S. Prospective Study of Prevalence and Risk Factors for Hepatitis C in pregnant Egyptian Women and Its Transmission to Their Infants. *Croat Med J.* 2010; 51: 219-28

Agha S, Tanaka Y, Saady N, Kurbanov F, Abo-Zeid M, El- Malky M, Khalaf M, Ohta N, Yoshizawa H, Mizokami M. Reliability of hepatitis C virus core antigen assay for detection of viremia in HCV genotypes 1, 2, 3, and 4 infected blood donors: a collaborative study between Japan, Egypt, and Uzbekistan. *J Med Virol* 2004; 73: 216-222 [PMID: 15122795 DOI: 10.1002/jmv.20078]

Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnostico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014

Albi MV, Pereira I, merino MT et al La vigilancia del embarazo en gestantes con Hepatitis B y C. *Actualidad Obstétrico-ginecológica.* 2002; 14: 36-40

Ali N, Pruijn GJ, Kenan DJ, Keene JD, Siddiqui A. Human La antigen is required for the hepatitis C virus internal ribosome entry site-mediated translation. *J Biol Chem* 2000; 275: 27531-27540.

Alter MJ. Transmission of hepatitis C virus: route, dose and titer. *N Engl J Med* 1994; 30:784-786

Alter MJ (1). Hepatitis C: fact versus fiction. IN: Margolis HS, Alter MJ, Liang J, Dienstag J, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease.* Atlanta: international Medical Press, 2002 (a): 310-315

Alter MJ (2). Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002 (b); 36: S93-8

Alter MJ, Kuhnert WL, Finell L. Guidelines for laboratory testing and results reporting of antibodies to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003; 52: 1-13

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007, 13: 2436-41

Alvarado-Mora MV, Botelho L, Nishiya A, Neto RA, Gomes-Gouvêa MS, Gutierrez MF. Frequency and genotypic distribution of GB virus C (GBV-C) among Colombian population with Hepatitis B (HBV) or Hepatitis C (HCV) infection. Virol J. 2011;8:345

Álvarez-Hernández G, Sotelo-Cruz N, Cano-Rangel MA. Epidemiología del virus de la hepatitis C en niños. Revista Mex de Ped. 2007; 74:161-170

Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. World J Gastroenterol 2014; 20(29): 9633-9652

Armstrong GL, Perz JF, Alter MJ. Perinatal Hepatitis C Virus Transmission-Role of Human Immunodeficiency Virus Infection and Injection Drug Use (correspondence). JID 2003:187

Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006; 144:705–14.

Arroyo Carrera I, Martínez Sapiña A, García García MJ. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C. Vox Paediatrica, 2003; 11:7-11.

Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? J Viral Hepat. 2011 Apr; 18(4):229-36.

Attallah AM, Abdallah SO, El Far M, Omran MM. Perinatal transmission of hepatitis C antigens: envelope 1, envelope 2 and non-structural 4. . Infectious Diseases, 2015; 47: 568–57-

Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 1: S10-S15 [PMID: 22715208]

Azzari C, Resti M, Moriondo M, et al. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000;96:2045–8.

Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L, Gambineri E, de Martino M, Resti M. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J Med Virol*. 2008 Jan;80(1):65-71.

Babik JM , Cohan D , Conto A , Hartigan-O' Connor DJ ,McCune JM. The human fetal immune response to hepatitis C virus exposure in utero. *J Infect Dis* 2011; 203:196-206.

Baden R, Rockstroh J, Buti M. Natural History and Management of Hepatitis C: Does Sex Play a Role? *JID* 2014;209 (Suppl 3)

Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, et al. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998; 28:1416–1423.

Bain C, Inchauspe G. Dendritic cells and hepatitis C virus. *Pathol Biol (Paris)* 2001;49:464-5

Baker R. Viral Hepatitis. In: Pohl JF, editor. *Pediatric gastroenterology*. Baton Rouge, FL: CRC Press; 2014. pp. 313–327

Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Oct;27(5):614-8.

Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut* 2006; 55:1183–7.

Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139:1865–76.).

Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP, del Valle Honorato M, Rodés J. Persistent hepatitis C viraemia after acute self-limiting post transfusion hepatitis. *Hepatology* 1995; 3: 639-44

Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013;59:972-977.

Bejjeloun S, Bahbouhi B, Bennani A, Had N, Benslimane A. Anti-HCV Seroprevalence and risk factor of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res Virol* 1996; 147: 247-55.

Beltrami EM, Kozak A, Williams IT, Saekhou AM, Kalish ML, Nainan OV, Stramer SL, Fucci MC, Frederickson D, Cardo DM. Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patients to a health care worker. *Am J Infect Control* 2003; 31: 168-175

Benova L, Mohamoud YA, Clavert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *CID* 2014;59 (15 September)

Benova L, Awad SF, DeWolfe Miller F, Abu-Raddad LJ. Estimation of Hepatitis C Virus Infections Resulting From Vertical Transmission in Egypt. *Hepatology*, 2015; 61:3

Benouda A, Boujdiya Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M. Prevalence of hepatitis C virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:368-72.

Berkley EM, Leslie KK, Arora S, Qualls C, Dunkelberg JC. Chronic hepatitis C in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2008; 112:304–10. [PubMed: 18669727

Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg*. 1998 Apr-Jun;61(2):192-4. Review

Beste LA, Bondurant HC, Ioannou JN. Prevalence and Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Women. *Med Clin N Am* 2015;99:575–586 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.009>

Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? *Arch Dis Child* 2007, 92: 365-366

Birnbaum AH, Scheider BL, Moy L. Hepatitis C in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 290

Bj ro K, Frolan S, Yun Z, Sandal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after Treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-611.

Blasig A, Wagner EC, Pi D, Bigham M, Remple VP, Craib KJ, Doyle P, Dobson S, Yoshida EM, Patrick D, Krajden M, Money DM; BC HCV Vertical Transmission Study Group. Hepatitis C infection among pregnant women in British Columbia: reported prevalence and critical appraisal of current prenatal screening methods. *Can J Public Health*. 2011 Mar-Apr; 102(2):98-102

Bortolotti F, Tagger A, Giacchino R, Zuccotti G, Crivellaro C, Balli F, Barbera C, Vajro P, Nebbia G, Ribero ML. Hepatitis G and C virus coinfection in children. *J Pediatr* 1997;131:639-640

Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivellaro C, Barbera C, Mannelli F, Zancan L, Bertolini A. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997;130:990-993

Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari C, Gussetti N, Tasso L, Faggion S. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children, *J Pediatr* 1998;133:378-381

Bortolotti F, Resti M, marcellini M, Giacchino R et al. Hepatitis C virus genotypes in 373 italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut* 2005, 54: 852-857

Bortolotti F, Iorio R, resti M et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol* 2007; 46: 783-790

Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, et al Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900-1907

Bowen DG, Walker CM. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005;436:946-952.

Boxall E, Baumann K, Price N, Sira J, Brown M, Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2007; 38:91-5.

Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *Int J Med Sci* 2006;3 (2): 29-34

Bray CI, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83: 2428-435

Bronowicki JP (1), Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240.

Bronowicki JP (2), Vetter D, Uhl G, Hudziak H, Uhlacher A, Vetter JM et al. Lymphocyte reactivity to hepatitis C virus (HCV) antigens shows evidence for exposure to HCV in HCV-seronegative spouses of HCV-infected patients. *J Infect Dis* 1997; 176: 518-22.

Bruguera M. Hepatitis C esporádica: importancia relativa de la transmisión vertical, sexual y parenteral inaparente del virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:658-659

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36

Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 41-63 [PMID: 7597443 DOI: 10.1055/s-2007-1007262]

Buresi, M.C.; Lee, J.; Gill, S.; Kong, J.M.; Money, D.M.; Yoshida, E.M. Hepatitis C vertical Transmission Study Group. The prevalence of gestational diabetes mellitus and glucose abnormalities in pregnant women with hepatitis C virus infection in British Columbia. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010, 32, 935–941.

Butt S, Idrees M, Akbar H, ur Rehman I, Awan Z, Afzal S, Hussain A, Shahid M, Manzoor S, Rafique S The changing epidemiology pattern and frequency distribution of hepatitis C virus in Pakistan. *Infect Genet Evol.* 2010 Jul; 10(5):595-600. Epub 2010 May 9

Canadian Paediatric Society (CPS). Infectious Diseases and Immunization committee. Vertical transmission of the hepatitis C virus: current knowledge and issues. *Paediatr Child Health* 2008; 13 (6):529-534.

Carmo RA, Oliveira GC, Guimaraes MS, Lima AA, Buzek SC, Correa-Oliveira R, Rocha MO. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J med Biol Res* 2002; 35: 589-98

Casanovas J, Silva G, Vargas J, Nogales MC, Aguayo J, Cruz G, González J. Transmission vertical del virus de la hepatitis C. *An Esp Pediatr* 1997;47:627-632

Ceci O, Margiotta M, Mareello F, Francavilla R, Loizzi P, Frnacavilla A, Mautone A, Impedova L, Ierardi E, Mastroianni M, Bettocchi S, Selvaggi L. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus in a Cohort of 2447 HIV-Seronegative pregnant Women: A 24-Month Prospective Study. *JPGN* 2001, 33: 570-575.

Centers for Disease Control and prevention, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17):1-19

Centers for Disease Control an Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)*. VI 64. N° 3. June5, 2015

Checa-Cabot CA, Stoszek SK, Quarleri J, Losso MH. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HV-Coinfected Women. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Vol. 2, No. 2, pp. 126–35, 2013

Chen JD, Cheng JL, Kao JH, Chen DS. Post-partum acute exacerbation of chronic hepatitis in a hepatitis C-carrier mother. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:705-8.

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Use of virological assays in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 371-82.

Cho Y-K, Kim YN, Song B-C. Predictors of spontaneous viral clearance and outcomes of acute hepatitis C infection. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014;20:368-375

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62

Claret G, Noguera A, Esteva C, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2006, DOI 10.1007/s00431-006-0392-9

Cohen J, Dusaix E, Bernard O. Transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant: une étude de 44 enfants. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: A179.

Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, et al. Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2002;113(2):91–8.

Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Worner I, Guiliano M, Lindgren S, Lyall H, Mandelbrot L, Newell ML, Peckham C, Rudin C, Semprini AE, Taylor G, Thorne C, Tovo PA. Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *AIDS* 2002; 16 Suppl 2: S1-18

Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Worner I, Guiliano M, Lindgren S, Lyall H, Mandelbrot L, Newell ML, Peckham C, Rudin C, Semprini AE, Taylor G, Thorne C, Tovo PA. Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *AIDS* 2002; 16 Suppl 2: S1-18

Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Wörner Yeung CY et al. Vertical transmission of hepatitis C virus *WJH*|www.wjgnet.com 650 September 27, 2014|Volume 6|Issue 9|

Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011; 31:1163–70. [PubMed: 21745298]

Conry-Cantilena C, Vanrade M, Gible J, Melpolder J, Shakil O, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-6.

Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (II). Asociación española para el estudio del hígado. Abril 2015. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>

Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-5

Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2013; 158:109–13

Crespo-Casal M. Treatment guidelines for Hepatitis C in Spain. *Rev Esp Sanid Penit* 2015; 17: 37-47

Cuarterolo M, Lopez S, Ciocca M. Infección por virus de la hepatitis C en niños. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109:245–50

Dalamare C, Carbonne B, Heim N, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416-420

Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, et al. Mother-to-Infanti Transmission of Hepatitis C Virus: Rate of Infection and Assessment of Viral Load and IgM Anti-VHC as Risk Factors. *J Med Virol* 2002, 67: 137-142

Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J et al. Perinatal Hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91 (9):781-5

Degos F, Maisonneuve P, Thiers V, Noël L, Erlinger S, Bréchet C, Benhamou JP. Neonatal transmission of HCV from mother with chronic hepatitis. *Lancet* 1991; 338:758

Della BS, Riva A, Tanzi E, Nicola S, Amendola A, Vecchi L et al. Hepatitis C virus-specific reactivity of CD4+ lymphocytes in children born from HCV-infected women. *J Hepatol* 2005; 43: 394-402.

Deschesnes M, Demers S, Fines P. Prevalence and characteristics of body piercing and tattooing among high school students. *Can J Public Health* 2006; 97:325–329

Devesa MJ, Cuenca F, Izquierdo S et al. Actualización terapéutica en la hepatitis C. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (Suppl. 1): 48-51

Di Marco V. Chronic hepatitis C in children is a mild and curable liver disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 266-267

Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40:1426-33.

Dittmann S, Roggendorf M, Dürkop J et al. Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. *J Hepatol* 1991; 13: 323-27

Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Planes P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001; 65: 688-93

Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997; 315:333-337

Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:1-4

Dowd KA, Hershov RC, Yawetz S, LaRussa P, Diaz C, Landesman SH, Paul ME, Read JS, Lu M, Thomas DL, Netski DM, Ray SC. Maternal Neutralizing Antibody and Transmission of HCV to her Infant. *J Infect Dis* 2008 Dec 1; 198 (11): 1651-1655.

Drummer HE, Maerz A, Pountourios P. Cell surface expression of functional hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins. *FEBS Lett* 2003; 546: 385-390 [PMID: 12832074]

Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56(7):961—7

EASL (European Association for the Study of the liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 199-236.

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe.2012. Stockholm: ECDC; 2014.

El-Kamary SS, Hashem M, Saleh DA, et al. Hepatitis C Virus-Specific Cell-Mediated Immune Responses in Children Born to Mothers Infected with Hepatitis C Virus. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(1-3):148-154.

El-Raziky MS, El-Hawary M, El-Koofy N, et al. Hepatitis C virus infection in Egyptian. *J Vira Hepat*. 2004; 11:471–6.

El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; 19(44): 7880-7888

Eltayeb AA, Abdou MAA, Abdel-aa AM, Othman MH. Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children. *World J Gastroenterol* 2015 January 28; 21(4): 1284-1291

England K, Pembrey L, Tovo PA, Newel ML. European Paediatric HCV Network. Excluding hepatitis C virus infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94: 444-450.

England K, Thorne C, Newel ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 83-90

England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jul;49(1):71-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818fc63b.

England K, Thorne C, Harris H, Ramsay M, Newell ML. The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2011 Aug; 18(8):533-41

EPHN 1999: European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network. Antenatal hepatitis C virus screening and management of infected women and their children: policies in Europe. *Eur J Paedr* 1999; 158:842-846

EPHN 2000: European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infections. *J Infect Dis* 2000; 181:419 -424

EPHN 2001: European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2001; 108: 371-377

EPHN 2005 (1): European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex- but not elective cesarean-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872-1879

EPHN 2005 (2): European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45-51

EPHN 2005 (3): European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Growth in the first 5 years of life is unaffected in children with perinatally-acquired hepatitis C infection. *J Pediatr* 2005; 147: 227-232

EPHN 2005 (4): European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Pædiatrica*, 2005; 94: 444–450

Ercilla G, Fortuny C, Roca A, Celis R, Coll O, Torné A, Gil C, Bruguera M, Barrera JM, Jimenez R, Rodés J. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. *Viral Hepatitis and Liver Disease* (1994) pp 474-477

Escobar-Gutiérrez A, Soudeyns, H, Loarouche A, Carpio-Pedroza C, Martinez-Guarneros A, Vazquez-Chacon A et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: A tale of multiple outcomes. *Infection, Genetics and Evolution* 20 (2013) 465–470

Esmat G, Hashem M, El Raziky M, El-Akel W, El Naghy S. Risk Factors for Hepatitis C Virus Acquisition and Predictors of Persistence among Egyptian Children. *Liver Int.* 2012 March ; 32(3): 449–456

Esteban JL, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-60

Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-62

Etani Y, Tajiri H, Tada K, Sawada A, Kozaiwa K, Okada S. Molecular diagnosis and liver histology of children with mother-to-child-transmitted hepatitis C virus infection. *J Pediatr* 1998;:588

Farci P, Munoz SJ, Shimoda A, Govindarajan S, Wong DC, Coiana A, Peddis G, Rubin R, Purcel RH. Experimental Transmission of HCV-associated Fulminant Hepatitis to a chimpanzee. *J Infect Dis* 1999; 179:1007-1011

Farmand S, Wirth S, Löffler H, Woltering T et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* (2012) 171:253–258

Feuth T, Arends JE, Fransen JH, et al. Complementary role of HCV and HIV in T-cell activation and exhaustion in HIV/HCV coinfection. *PLoS One* 2013; 8:e59302

Finelli L, Millar JT, Tokars L, Alter MG, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated disease in the United States. *Sem Dial* 2005; 18: 52-61

Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat.* 2012;19(5):301–6

Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013 October 28; 19(40): 6714-6720

Florida M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Muggiasca ML, Guaraldi G, Fisco M, Vimercati A, Martinelli P, Donisi A, Dalzero S, Ravizza M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Declining HCV seroprevalence in pregnant women with HIV. *Epidemiol Infect.* 2010 Sep;138 (9):1317-21. Epub 2010 Jan 25

Forns X, Bruguera M. nosocomial transmission of HCV. *Hepatology Reviews* 2004; 1: 52-6

Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol.* 2004;78(10):5170–83

Frank C Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchi D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355:887-891

Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10:285–93 65. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat.* 2012;19(5):301–6.

Gale M, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005;436:939-945.

Galoppo M, Galoppo C. Management of hepatitis C virus infection in childhood. *Ann Hepatol*. 2010; 9 Suppl:98-102

Garazzino S, Calitri C, Versace A , Alfarano A , Scolfaro C, Bertaina C, et al, Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014;173:1025 – 31.

García-Bengoechea M, Emparanza JI, Sarriugarte A, Cortés A, Vega JL, Gonzalez F, Arenas JI. Antibodies of hepatitis C virus: a cross-sectional study in patients attending a trauma unit or admitted to hospital for elective surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 237-41

García-Ferrera WO, López Menéndez J. Hepatitis C y embarazo. *Med Int Mex* 2007;23(6):524-31

García-Fulgueiras A, et al. Hepatitis C and hepatitis B related mortality in Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 21(8):895-901

García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, de Larrea-Baz NF, Alvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat*. 2011;18:e453-60.

García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):179–83.

García-Tejedor A, Marqués-Montesinos V, Diago-AlmelaVJ. Risk factors for vertical transmission of Hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 194 (2015) 173–177

Gardenal RVCM, Figueiro-Filho EA, Luft JL et al. Hepatitis C and pregnancy: an analysis of factors associated with vertical transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; 44(1):43-47.

Garland SM, Tabrizi S, Robinson P, Hughes C, Markman L, Devenish W, et al. Hepatitis C—Role of Perinatal Transmission. 4th ed. Melbourne,

Victoria,Australia: Microbiology Department, The Royal Women's Hospital; 1998: 424-7.

Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JA, Trute A, Parker , Barbara JA, Contreras M, Aloysius S. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by 'nested' polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet*. 1990; 335: 1419-22.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. Published Online December 18, 2014. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)

Gervais A, Bacq Y, Bernuan J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32:293-9.

GeSIDA, SPNS, SEGO, SEIP. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. 2013

Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, et al. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCVRNA1/ HIV- mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(2):255–60.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C:An Update. *Hepatology*, Vol. 49, No. 4, 2009

Giacchino R, Tasso L, Timitilli A, Castagnola E, Cristina E, Sinelli N, Gotta C, Ciambartolomei G et al.. Vertical transmission of hHCV infection: Usefulness of viremia detection in HIV-seronegative HCV-seropositive mothers. *J Pediatr* 1998; 132:167169

Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904-907

Giorlandino C, Gambuzza G, D'Alessio P, Morgani AR. Neonatal blood tests exclude caesarean section as a cause of maternal-fetal transmission of hepatitis C. *Lancet* 1995;346:908

Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, Zuccotti G, Pogliani L, Grossi A, Ferroni P, Fiocchi A. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990; 335:1166

Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jan; 44(1):20-9.

González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:340-8.

Gonzalez Guilabert MI, Hinojosa Mena-Bernal C, del Pozo González J del Pozo Pérez MA. Estudio retrospectivo de la capacidad de evaluación de fibrosis hepática del FibroScans, APRI, FIB-4 y FORNS con referencia a la biopsia hepática de pacientes con hepatitis crónica C, mono y coinfectados con VIH. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(6):425–432

Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836-843

Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, Barnes RE, Silverman AL. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1992 Dec;87(12):1849-51.

Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61:S45-57.

Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-9.

Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C Virus infection in the Mothers and Infants Cohort Study. *Pediatrics* 1998; 46:355-359

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014;59:109-120.

Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:660–663.

Gumucio JJ. Transmission of hepatitis C: sexual, vertical or exclusively blood-borne? *Hepatology* 1992; 16:1497-1499

Haber BA, Maller ES, Watkins JB. Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took illicit drugs intravenously. *J Pediatr* 1991; 119:929-931

Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman A, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342

Hattori Y, Orito E, Ohno T, Sugauchi F, Suzuki S, Sugiura M, Suzumori K, Hattori K, Ueda R, Mizokami M. Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection. *J Med Virol.* 2003 Oct;71(2):205-11.

Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C et al. The State of Hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan Countries: Report from a Summit Conference. *Journal of Viral Hepatitis*, 2013, 20 (Suppl. 2), 1–20

Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 7-16

Hayashi J, Kishihara Y, Yamafi K, Yoshimura E, Kaeakami Y, Akazawa K et al. Transmission of hepatitis C virus by healthy care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 1998; 90: 794-9

Hayashida A, Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Hayashida S, Negishi M, Inaba F, Inaba M, Fukasawa I, Watanabe H, Takamizawa H. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk

factors based on our two prospective studies. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 417-422 [PMID: 17688606]

Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, Clarke TA, White MJ, Gorman WA, Butler KM.. Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci* 2001,170:103-106

Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K, Landesman S, Cotton D, Hanson IC, Hillyer GV, Tang HB, Thomas DL. Increased vertical transmission of HIV from HCV-coinfected mothers. *J Infect Dis* 1997; 176:414-420

Hladik W, Kataaha P, Mermin J, Purdy M, Otekat G, Lackritz E, Alter MJ, Downing R. Prevalence and screening costs of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. *Trop Med Int Health* 2006; 11: 951-4

Honegger JR, Kim S, Price AA, Kohout JA. Loss of immune escape mutations during persistent HCV infection in pregnancy enhances replication of vertically transmitted viruses. *Nat Med*. 2013 November 19(11)

HPA (Health Protection Agency). Hepatitis C in the UK, 2011 report. London, UK: HPA;2011

Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J (2010) Treatment of Hepatitis C in Children: A Systematic Review. *PLoS ONE* 5(7): e11542.

Hurtado CW, Golden-Mason L, Brocato M, Krull M, Narkewicz MR, Rosen HR. Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C-seropositive mother-infant dyads. *PloS one*. 2010; 5:e12232

Indolfi G, Azzari C, Moriondo M, Lippi F, de Martino M, Resti M. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus vertical transmission. *J Med Virol*.2006;78(7):911-4.

Indolfi G, Bartolini E, Azzari C, Becciolini L, Moriondo M, de Martino M, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: infection of the father predicts the risk of perinatal transmission. *J Med Virol*. 2008 Nov; 80(11):1907-11

Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009; 81: 836-843 [PMID: 19319981 DOI: 10.1002/jmv.21437

Indolfi G (1), Azzari Ch, Resti M . Polymorphiss in the IFNL3/IL28B gene and hepatitis C. From adults to children. *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9245-9252

Indolfi G (2), Mangone G, Bartolini E, Nebbia G, Calvo PL, et al. Comparative Analysis of rs12979860 SNP of the IFNL3 Gene in Children with Hepatitis C and Ethnic Matched Controls Using 1000 Genomes Project Data. *PLoS ONE* 2014 9(1): e85899. doi:10.1371/journal.pone.0085899

Indolfi G (1), Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.*2015 Oct;13(10):1225-35

Indolfi G(2), Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M Hepatitis C in Children Co-infected With Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2015 Oct;61(4):393-9.

INE (Instituto nacional de estadística). En: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/p277/prov/e01/&file=pcaxis>

Inoue Y, Miyamura T. Maternal transfer of HCV. *Nature* 1991;353:609

Inui A, Fujisawa T, Sogo T, KomatsuH, Isozki A, Sekine I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterolo Hepatol* 2002, 17: 617-619

Jabeen T, Cannon B, Hogan J, et al. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM* 2000;93(9):597–601

Jafari S, Copes R, Baharlou S, et al. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e928–e940

Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Guideline for Obstetrical Practice in Japan 2008. Available from: URL: <http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/FUJ-FULL.pdf>

Jara P, Resti M, Hierro L et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. *Clinical Infectious Diseases* 2003: 36:275-280

Jenke AC, Moser S, Orth V, Zilbauer M, Gerner P, Wirth S. Mutation frequency of NS5A in patients vertically infected with HCV genotype 1 predicts sustained virological response to peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat.* 2009 Dec;16(12):853-9.

Jhaveri R, Grant W, Kauf TL, McHutchison J. The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical costs over a 10-year period. *J Pediatr* 2006; 148: 353-358.

Jhaveri R, Swamy GK. Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood Current Understanding and Knowledge Deficitis. *J Pediatric Infect Dis Soc.*2014 Sep;3(Suppl 1):S13-S18

Jhaveri R, Hashem M, El-Kamary S et al. Hepatitis C Virus (HCV) Vertical Transmission in 12-Month-Old Infants Born to HCV-infected Women and Assessment of Maternal Risk Factors. *Open Forum Infect Dis.*2015 Jun 26;2(2).

Jonas MM. Hepatitis C infection in children. *N Engl J Med* 1999; 341:912-913

Jonas, MM. Viral hepatitis. From prevention to antivirals.. *Clin.Liver Dis* 2000; 4: 849-877

Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. *Hepatology* 1997; 26:771–775

Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sheu JC, Wang TH , Chen DS. Genotypes of hepatitis C virus in Taiwan and the progression of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 233-237.

Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med.Okayama* 2001; 55:133-159

Keiserman DR, Both CT, Mattos AA, Remiao J, Alexandre CO, Sherman KE. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Am J Gastroenterol.* 2003 Apr;98(4):878-83.

Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1228–33.

Khaderi S, Shepherd R, Gross JA, Leung DH. Hepatitis C in the pediatric populations: Transmission, natural history, treatment and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014 August 28; 20(32): 11281-11286

Khaliq S, Jahan S, Pervaiz A. Sequence variability of HCV Core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 543-556.

Koff RS. The low efficiency of Maternal-Neonatal transmission of Hepatitis C Virus: How certain are we? *Ann Intern Med* 1992; 117:967-969

Kojima T, Yamanaka T. Transmission routes of hepatitis C virus: analysis of anti-HCV-positive pregnant women and their family members. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994;4:573-580

Kubo Y, Takeuchi K, Boonmar S, Katayama T et al. A cDNA fragment of hepatitis C virus isolated from an implicated donor of post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Japan. *Nucleic Acids Research*: 10367-10372

Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014.

Kumar RM, Shahul S. Role of breastfeeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998, 29: 191-197

Kurauchi O, Furui T, Itakura A, Ishiko H, Sugiyama M, Ohno Y, Ando H, Tanamura A, Ishida T, Nawa A et al. Studies on transmission of hepatitis C virus from mother-to-child in the perinatal period. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 253:121-126

Kurbanov F, Abdel-Hamid M, Latanich R et al. Genetic Polymorphism in IL28B Is Associated With Spontaneous clearance of Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection in an Egyptian Cohort. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:1391-4

Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K, Shiomi S, Monna T, Murata R, Isshiki G, Hayashi N, Shikata T, Kobayashi K. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus. *J Infect Dis* 1991; 164:427-428

Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K, Ikeoka N, Murata R, Isshiki G, Tomoda S, Ogita S, Monna T, Kobayashi K. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) detected by HCV-RNA analysis. *Gut* 1993; suppl: S52-S53.

Kwon YC, Ray RB, Ray R. Hepatitis C Virus Infection: Establishment of Chronicity and Liver Disease Progression. *EXCLI Journal* 2014;13:977-996

Lam JPH, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JYQ, Simmonds P. Infrequent vertical transmission of hepatitis C Virus. *J Infect Dis* 1993; 67:572-576

Laperche S. Blood safety and Nucleic acid testing. *Euro Surveill* 2005; 10: 3-4

Larghi A, Zuin M, Crosignani A, Ribero ML, Pipia C, Battezzati PM, Binelli G, Donato F, Zanetti AR, Podda M, Tagger A. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002; 36: 993-1000.

Larouche A, Gaëtan G, El-Bilali N, Quesnel-Vallières M, Martin SR, Alvarez F, Shoukry NH, Soudeyns H. Seronegative hepatitis C virus infection in a child infected via mother-to-child transmission. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2515-9.

LaTorre A, Biadaoli R, Capobianco T, Colao MG, Monti M, Pulli F, Visioli CB, Zignego AL, Rubaltelli F. Vertical transmission of HCV. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:889-892

Lauer GM, Walter BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001; 345: 41-52

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:74-81

Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:107–15. 5.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in nonresponders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384(9956):1756–65

Le Champion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses* 2012; 4: 3531-3550.

Lee A, Rajanayagam J, Abdel-Hady M. Chronic Hepatitis C Infection in Children: Current Treatment and New Therapies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015 vol. 3 | 36–41

Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(10):1271–7.

Li XD, Sun L, Seth RB, Pineda G, Chen ZJ. Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102.

Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):296-305.

Libro blanco de la Hepatología en España. Asociación española para el estudio del Hígado. Coordinadores: Calleja-Panero JL, Crespo-García J. 1ª ed. Madrid; 2015.

Lim TR, Tan BH, Mutimer DJ. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 43 (2014) 17– 25

Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, Hwang LH, Chen PJ, Chen DS. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126:589-591

Liu L, Fisher BE, Thomas DL, Cox AL, Ray SC. Spontaneous clearance of primary acute hepatitis C virus infection correlated with high initial viral RNA level and rapid HVR1 evolution. *Hepatology* 2012;55:1684-1691.

Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136:138-48

López-Vilchez MA. Tesis doctoral. Transmisión vertical del VIH en nuestro medio en la época de las posibilidades terapéutico-preventivas para minimizarla. Fuente. <http://ddd.uab.cat/pub/tesis/2006/tdx-0629107-145410/malv1de1.pdf>

López-Vílchez MA, Guxens Junyent M, Mur Milà E, Mur Sierra A. HIV-mother-to-child transmission in a tertiary hospital in the era of generalization of preventive interventions. *Med Clin (Barc)*. 2009 Apr 11;132(13):487-94.

Lozach PY, Amara A, Bartosch B, et al. C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *J Biol Chem* 2004;279:32035-45

Ly KN, Xing J, Monina Klevens R, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012; 156:271-8

Maccabruni A, Bossi G, Caselli D, Cividini A, Silini E, Mondeli MU. High efficiency of vertical transmission of hepatitis C virus among babies born to human immunodeficiency virus-negative women. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:921-922

Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D et al. NASPGHN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *JPGN* 2012;54: 838–855

Madurga P, Augar M, Pereda A, Modesto V et al. Estudio retrospectivo de factores de riesgo de transmisión vertical de infección por virus hepatitis C. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(6):336-342

Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372: 321-32

Manzin A, Solfrosi L, Debiaggi M, Zara Fm, Tanzi E et al. Dominant Role of Host Selective Pressure in Driving Hepatitis C Virus Evolution in Perinatal Infection *Journal of Virology* 2000:4327–4334

Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A et al. HIV infection as risk factor for mother-to-child HCV transmission; persistence of Anti-HCV in children is associated with the Mother's anti-HCV Immunoblotting Pattern. *Hepatology* 1995; 21:328-332

Mariné-Barjoan E, Berrébi A, Giordanengo V, Favre SF, Haas H, Moreigne M, Izopet J, Tricoire J, Tran A, Pradier C, et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*. 2007 Aug 20; 21(13):1811-5.

Martin-Carbonero L, Sanchez-Somolinos M, Garcia-Samaniego J, Nunez MJ, Valencia ME, Gonzalez-Lahoz J, et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in HIV-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepat.* 2006;13(12):851–7

Martinetti BS, Pacati I, Daielli C, Salvaneschi L, Maccabruni A. Critical role of Val/Gly86 HLA-DRB dimorphism in the neonatal resistance or susceptibility to maternal hepatitis C Virus Infection. *Pediatr Infect Dis.* 1997; 16:1001-1002

Martinetti M, Pacati I, Cuccia M, et al. Hierarchy of babylinked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19(2):369- 378

Martinez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008; 48: 20-7.

Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005, 192: 1880-1889

McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art.No.:CD005546. DOI: 10.1002/14651858.CD005546.pub2

McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K, Coulter-Smith S, McAuliffe FM. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep; 199(3):315.e1-5

McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen R. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 884-892.

Meisel H, Reip A, Faltus B, Lu M, Porst H, Wiese M, Roggendorf M, Krüger DH. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;345: 1209-1211

Menzin J, White LA, Nichols C, Deniz B. The economic burden of advanced liver disease among patients with hepatitis C virus: a large state Medicaid perspective. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 459 [PMID: 23241078 DOI: 10.1186/1472-6963-12-459]

Meunier JC, Bukh J, Diaz G, Tovo PA, Casadi AM, Quinti I et al. Neutralizing Antibodies to Hepatitis C Virus in Perinatally Infected Children Followed Up Prospectively. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:1741–5

Meylan E, Curran J, Hofmann K, Moradpour D, Binder M, Bartenschlager R, Tschopp J. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 437: 1167-1172 [PMID: 16177806 DOI: 10.1038/nature04193]

Micheloud D, Jensen J, Bellón JM, Gubindo D et al. Slow progression of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus disease in a cohort of coinfecting children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007, 26: 846-849

Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan. :Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Sep;37(9):1174-97

Minola E, Maccabruni A, Martinetti M. Amniocentesis as a Possible Risk Factor for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2001, 33: 1341-1342

Miró JM, Blanes M, Norman F, Martín-Dávila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl 2:76-85.

Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Mikhail NN, Abdel-Aziz F, Medhat A, Magder LS, Fix AD, Strickland GT. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology* 2005; 42: 683-7

Mohan P, Colvin C, Glymph C, Chandra RR, Keiner DE, Patel KM et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr* 2007; 150: 168-74

Mohan N, González.Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, Mieli-Vergani G, ShahU, Murray KF. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children. *JPGN* 2010; 50: 123-131

Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML, EPHN. When does mother-to-child transmission of hepatitis C virus occurs? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90: 156-160.

Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 453-463,

Morán-Sánchez S, Pons-Miñano JA, Baños-Madrid R, Ramirez P, Parrilla-Paricio P. Fallo hepático agudo por el virus de la hepatitis C en el puerperio. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(8):447-9.

Mosbruguer T, Duggal P, Goedert JJ et al. Large-Scale Candidate Gene Analysis of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201(9):1371–1380

Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillen JJ et al. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en embarazadas y transmisión vertical de este virus. *Med Clin* 2002, 118:452-454

Mur Sierra, A: Estudio del Recién Nacido de madre adicta a opiáceos. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1993

Murad EA, Babiker SM, Gasim G et al. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana'a, Yemen. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:127

Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, Matsuda R, Kanzaki S, Shiraki K, Suyama A, Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res* 2012; 42: 648-657

Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K, Harada Y, Tanaka Y, Okada T. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 1992; 120:432-434

Natov SN, Pereira B. Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Sem Dial* 2000; 13: 393-98

Newel ML, Pembrey L. Mother –to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs of Today* 2002; 38: 321-337

Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Siriungsi W, Decker L et al. Human immunodeficiency virus–hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2010 July ; 14(7): e602–e607. doi:10.1016/j.ijid.2009.09.002.

Nesrine F, Saleh H. Hepatitis C virus (HCV) status in newborns born to HCV positive women performing intracytoplasmic sperm injection. *African Health Sciences* Vol 12 No 1 March 2012

Novati R, Thiers V, Monforte AA, Maisonneuve P, Principi N, Conti M, Lazzarin A, Brechot Ch. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus Detected by Nested Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis* 1992; 165:720-723

Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb; 23(2):226-30

Ogasawara S, Kage M, Kosai K-I, Shimamatsu K, Kojiro M. Hepatitis C virus RNA in saliva and breast milk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341:561

Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujhe N, endo C, Matsui A, Okamoto H, Mishiro S and the VT of HCV CSG. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-750

Omland LH, Osler M, Jepsen P, Krarup H et al. Socioeconomic status in HCV infected patients-risk and prognosis. *Clinical Epidemiology* 2013;5 163–172

ONT: Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. Madrid: ONT c2012. Memoria 2012 Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.

Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Hino S, Shiraki K. Shift in the buoyant density of hepatitis C virus particles in infants infected by mother-to-infant transmission. *Pediatr Int*. 1999;41:369-73.

Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511-1544

Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28-31

Omland LH, Osler M, Jepsen P, Krarup H, Weis N, et al. Socioeconomic status in HCV infected patients – risk and prognosis. *Clinical Epidemiology* 2013;5 163–172

OPTN. Organ Procurement and Transplantation Network. optn. transplant. hrsa.gov/organdatasource/about.asp?display=liver. Accessed February 5, 2010.

Paccagnini S, Principi N, Massironi E, Tanzi E, Romano L, Muggiasca ML, Ragni MC Salvaggio L. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:195-199

Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, Kokka R, Hou Z, Chernoff D, Hanna B, Krasinski K, Borkowsky W. Increase transmission of Vertical HCV infection to HIV -infected infants of HIV- and HCV- coinfecting women. *J Infect Dis* 1998; 178:1047-1052

Pappalardo BL: Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003, 32: 727-734

Pawlotsky JM. New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192

Pawlowska M, Halota W, Smukalska E. Vertical genotype 1 HCV infection treated successfully in the second year of life: A case report *Med Sci Monit*, 2012; 18(12): CS113-116

Pawlowska M (1). Pegylated IFN- α -2a and ribavirin in the treatment of hepatitis C infection in children. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015;14:3, 343-348

Pawlowska M (2), Domagalsky K, Pniewska A et al. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World J Gastroenterol* 2015 October 14; 21(38): 10783-10789

Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, van Drimmelen H, Quinti I, Furlini G, Galli S, Meliconi MG, Burns S, Hallam N, Sönnnerborg A, Cilla G, Serrano E, Laccetti P, Portella G, Polywka S, Icardi G, Bruzzone B, Balbo L, Alfarano A; European

Paediatric Hepatitis C Virus Network. Inter-laboratory comparison of HCV-RNA assay results: implications for multi-centre research. *J Med Virol*. 2003 Feb;69(2):195-201

Pembrey L, Newell ML, Tobo P. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. The management of HCV infected pregnant women and their children. *J Hepato* 2005, 4: 515-525

Pembrey L, Newell ML, Tovo PA; European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Sep;27(9):800-7.

Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39 (1). 5-19.

Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A, Labarga P, Pineda JA, Vidal F, Berenguer J, Moreno S; Cohorts of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS and CoRIS-MD). Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1467-70.

Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):38.e1-9.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45:529-538

Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): 220-5

Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek S. Inactivation of Hepatitis C Virus Infectivity by Human Breast Milk. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1943-52

Piazza M, Borgia G, Picciotto L, Cicciarello S, oriando R. Detection of hepatitis C virus RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. *J Med Virol* 1995; 45: 40-2

Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Febrero 2015. <http://static.diariomedico.com/docs/2015/02/25/borrador-planestrategicohepatitisc.pdf>

Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N, Bakr I, Rekecewicz C, Trégouët DA, Obach D, El Daly M, Thiers V, Féray C, Abdel-Hamid M, Abel L, Fontanet A. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1268-74

Polis CB, Snehal N, Johnson KE. Impact of Maternal HIV Coinfection on the Vertical Transmission of Hepatitis C virus: A meta-analysis. *CID* 2007; 44: 1123-1131

Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1327-9

Posthouwer D, Fischer K, van Erpecum KJ, et al. The natural history of childhood-acquired hepatitis C infection in patients with inherited bleeding disorders. *Transfusion*. 2006; 46:1360–6.

Powell M, Bailey J, Maggio LA. Clinical inquiries. How should you manage children born to hepatitis C-positive women? *J Fam Pract*. 2010 May; 59(5):289-90.

Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: a à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther*. 2010;15(3):281-91.

Prasad LR, Masserey Spicher V, Kammerlander R, Zwahlen M. Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland: Seroprevalence and sociodemographic factors. *Swiss med Wkly* 2007; 137:27-32. *Swiss Med Wkly*. 2007 Jan 13;137(1-2):27-32

Prasad LR, Masssery SV, Kammerlander R, Zwahlen M. Hepatitis C in a sample of pregnant women in Switzerland seroprevalença and socio –demografic factors.

Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol* 2013; 30(2):149–59.

Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz- Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 15992-16013

Prieto Tato LM, Guillén Martín S, Ramos Amador JT. VIH. Prevención de la transmisión vertical (profilaxis posnatal con antirretrovirales) (v.1/2010). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 31/08/2010; Disponible en http://www.infodoctor.org/gipi/guia_abe/

Quaranta A, Napoli CH, Fasano F, Montagna C. Body piercing and tattoos: a survey on young adults'knowledge of the risks and practices in body art. *BMC Public Health* 2011, 11:774

Quinn PG, Jamal MM, Carey JD, Arora S, Harris T, Johnston DE, Sonnenberg A. A case-control study of the factors associated with spontaneous resolution of hepatitis C viraemia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:668-673

Quer J, Esteban JI, Cos J, Sauleda S, Ocaña L, martell M et al. Effect of bottlenecking on evolution of the nonstructural protein 3 gene of hepatitis C virus during sexually transmitted acute resolving infection. *J Virol* 2005, 79: 15131-141

Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy* 2014;34(4):389–95.

Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008; doi:10.2900/3321

Ravaggi A, Primi D, Cariani E. Direct PCR amplification of HCV RNA from human serum. *PCR Methods Appl.* 1992 May;1(4):291-2.

Read JS, Duarte G, Freimanis-Hance L, et al. Cohort profile: The NICHD International Site Development Initiative perinatals cohorts (2002–09). *Int J Epidemiol* 2012; 41:642–9.

Reesink HW, Wong VCW, Ip HMM, van der Poel CL, van Exel-Oehlers PJ, Lelie PN. Mother-to-Infant transmission and hepatitis C virus. *Lancet* 1990; 335:1216-1217

Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, Cheung L, Shindo M, Jett B, Piazza S, Shih W-K. Failure to detect vertical transmission of Hepatitis C Virus. *Ann Intern Med* 1992; 117:881-886

Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ*.1998 Aug 15;317(7156):437-41

Resti M, Azzari C, Galli L, et al. Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002, 185: 567-572

Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003, 70: 373-377

Riestra S, Fernandez E, Leiva Pk García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of north Spain. *Eur J gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 477-81

Roberts EA, King SM, Fearon M, McGee N. Hepatitis C in children after transfusion: assessment by look-back studies. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:195-197.

Roberts EA, Yeung LT. Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2002, 36: 106-113.

Robinson JW, Rosas M, Guzman F, Patarroyo ME, Moreno A. Comparison of prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in differing South American populations. *J Med Virol*. 1996;50:188-92.

Roca AM, Fortuny C, Ercilla G, Coll O, Torné A, Jiménez R. Transmissió vertical del virus de l'hepatitis C (VHC). Estudi prospectiu en 40 fills de mares VHC positives. *Pediatr Catalana* 1996; 56:77-81

Romero-Gómez M, Suárez-García E, Casanovas J, Nogales MC, Vargas J, Otero MA, Castro M. Influencia del embarazo en la infección crónica por el virus C de la hepatitis. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:641-644

Rosso R, Di Biagio A, Mikulska M, Nicco E, Bernardini C, Viscoli C. Safety and efficacy of pegylated interferon and ribavirin in adolescents with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus acquired perinatally. *J Med Virol.* 2010 Jul;82(7):1110-4.

Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Thiers V, Deforges L, Girollet PP, Guillot F, Huraux Ch, Aumont P, Brechot Ch, Dhumeaux D. Lack of mother-to-infant transmission of hepatitis c virus in human immunodeficiency virus-seronegative women: a prospective study . *Hepatology.*1993 May;17(5):772-7

Rouzioux C, Varin F, Mayaux MJ, Duliege AM, Burgard M, Blanche S, Berche P and the HIV Infection in Newborn French Collaborative Study Group. Infeccion par le virus de l'hépatite C chez des enfants nés de mères HIV. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 1990; 33:339-41

Roy A, Wang CH, Li CH et al. Phenotypic and Genotypic Differences Between a Child With Vertically Acquired Severe Hepatitis C Liver Disease and His Mother. *JPGN* 2012; 54: 4.

Rubio Quevedo C, Holgado Carballo MA, García Suarez A et al. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 27-31

Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Torres C et al. Follow-up of transmission of Hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 511

Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Ruiz MA, Muñoz de RuedaP, Quiles-Pérez R et al. Genetic Variation in Interleukin 28B with Respect to Vertical Transmission of Hepatitis C Virus and Spontaneous Clearance in HCV-Infected Children . *Hepatology,* 2011 Jun; 53(6):1830-8

Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Abril-Molina A, Salmerón-Ruiz MA, Muñoz-de-Rueda P et al. Variation of Transaminases, HCV-RNA Levels Variation of Transaminases, HCV-RNA Levels and Th1/Th2 Cytokine Production during the Post-Partum Period in Pregnant Women with Chronic Hepatitis C. *PLoS ONE* 2013;8(10):

Sacristan B, Gastanares MI, elena A, Sacristan M, Barcenilla J, García JC, Yangela J. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection a general population from the region of la Rioja. Spain. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-35.

Saito T, Ueno Y. Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? *World J Gastroenterol* 2013; 19(41): 6957-6961 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i41/6957.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6957>

Saldanha J, Lelie N, heath A and WHO Collaborative Group. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT). *Vox Sang* 1999; 76: 149-158.

Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Domínguez A, Salleras M, Navas E, Galí N. Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: a case-control study. *J Med Virol* 1997; 52:164-167

SanjuanG, López-Vilchez MA, Diaz J,. Mur A. Children born to heroin-addicted mothers: what's the outcome 25 years later?. *J addict Res Ther* 2014(5):180. 10.4172/2155-6105.1000180

Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J* 2002;21:5017-25

Schuval S, Van Dyke RB et al. Hepatitis C prevalence in children with perinatal human immunodeficiency virus infection enrolled in a long-term follow-up protocol. *Arch Pediatr Adoelsc Med* 2004; 158: 1007-1013

Schwarz KB, Molleston JP,Jonas MM,Wen J,Murray KF,Rosenthal P,Gonzalez-Peralta RP,Lobritto SJ,Mogul D,Pavlovic V,Warne C,Wat C,Thompson B. Durability of Response in ChildrenTreated with Pegylated Interferon alfa-2a +/- Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2015Aug 12.

Schwimmer JB, Balistreri WF. Transmission, natural history and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Seminars in liver disease* 2000; 20: 37-46.

Seisdedos T, Díaz A, Bleda MJ, Ortiz M, García A, Díez M. Prevalence of maternal hepatitis C infection according to HIV serostatus in six Spanish regions

(2003-2006). *Eur J Public Health* 2011; 21: 643-645 [PMID: 20639521 DOI: 10.1093/eurpub/ckq085]

Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, Tudor-Williams G, Thursz M, McEwan P, Brown A. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol* 2015 Oct; 63(4): 797-804.

Serranti D, Indolfi G, Resti M. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21; 20(43): 15965–15974.

Shaheen MA, Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol* 2015 March 27; 7(3): 616-627

Shaker OG, Nassar YH, Nour ZA, El Raziky M. Singlenucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 155-160

Sharma S, Carballo M, Feld JJ, Janssen HLA. Immigration and viral hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 515–522

Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67

Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Goto K, Kimura A, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int* 2008; 50: 138-140

Shneider BL, González-Peralta RP, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, C and NAFLD: summary of a single-topic conference. *Hepatology* 2006; 44: 1344-1354.

Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdou A et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. Simanis R, Lejniece S, Sochnevs A. Natural clearance of hepatitis C virus in hemophilia patients. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 15–21

Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, Mcomish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS. Classification of hepatitis C virus into six major

genotypes and a series of subtypes by phylo-genetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74:2391-99

Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 369: 1-15.

Slowik MK, JHaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* (2005)

Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-327.

Snijdewin IJ, Smit C, Schutten M, Nellen FJB, Kroon FP, Reiss P, van der Ender ME. Low mother-to-child-transmission rate of Hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol.*2015 Jul;68:11-5

Sobhy M, Shebl FM, Shardell MD, Strickland GT, Shata MT. Hepatitis C virus-specific cell-mediated immune responses in children born to mothers infected with hepatitis C virus. *J Pediatr* 2013; 162: 148-154 [PMID: 22883419]

Solís-Sánchez G, Suárez González A, Otero Guerra L et al. Transmisión del virus de la hepatitis C en gestantes. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 10-3.

Sokal E, Burgois A, Stephenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827—31

Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 90-96.

Soza A, Riquelme A, Arrese M. Routes of transmission of hepatitis C virus. *Ann Hepatol.* 2010; 9 Suppl:33

Spada E, Mele A, Ciccozzi M et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Dig Dis Liver* 2001; 33: 778-84

Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, Cossart YE. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat.* 1997;4(6):395-409.

Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *The Journal of infectious diseases.* 2003; 187:345–51.

Sung VM, Shimodaira S, Doughty AL, et al. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. *J Virol* 2003;77:2134-46

Syriopoulou V, Noolopoulo G et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 350-3

Tahara T, Toyoda S, Mukaide M, Hikiji K, Ohba K, Mizokami M. Vertical transmission of hepatitis C through three generations. *Lancet* 1996; 347:409

Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:10-4.

Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(3):363–7

Thaler MM, Park C-K, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veereman-Wauters G, Sweet RL, Han JH. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338:17-18

Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenso LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenny K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn T. Perinatal transmission of HCV from HIV type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 1998; 177:1480-1488

Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284:450–6.

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798–801

Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or HIV infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27:108-117

Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011;60:837-845.

Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of Hepatitis C Virus Infection Through Tattooing and Piercing: A Critical Review. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(8):1167–78

Tong MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak Ch, Edwards VM, Mosley JW. Studies on the maternal-infant transmission of the Viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80:999-1004.

Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol* 2014 August 27; 6(8): 538-548

Toussi S, Abadi J, Rosenberg M, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in children infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 795-798

Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E et al. Increased Risk of Maternal-Infant Hepatitis C Virus Transmission for Women Coinfected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:1121–4

Tovo P, Pembrey L, Newell M. Persistence Rate and Progression of Vertically Acquired Hepatitis C Infection. *J Inf Dis* 2000;181:419-424

Tovo PA, Lazier L, Versace A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Jun;18(3):261-6. Review.

Troesch M, Meunier I, Lapierre P, Lapointe N, Alvarez F, Boucher M, Soudeyns H. Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein. *Virology* 2006; 352: 357-367

Uehara S, Abe Y, Saito T, Yoshida Y, Wagatsuma S, Okamura K, Yajima A, Mandai M. The incidence of vertical transmission of hepatitis C virus. *Tohoku J Exp Med* 1993; 171:195-202

Uhanova J, Tate RB, Tataryn DJ, Minuk GY. A populationbased study of the epidemiology of hepatitis C in a North American population. *J Hepatol* 2012; 57: 736-742.

Urbanus AT, van den Hoek A, Boonstra A, van Houdt R, de Bruijn LJ, et al. (2011) People with Multiple Tattoos and/or Piercings Are Not at Increased Risk for HBV or HCV in The Netherlands. *PLoS ONE* 6(9): e24736. doi:10.1371/journal.pone.0024736

Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol.* 2010; 9 Suppl:92-7

Ventura L. Los españoles y la erótica del cuerpo (II). *Sigma 2-El Mundo.* 27 de agosto de 2006. En línea:

<http://www.elmundo.es/suplementos/magazine/2006/361/1156345305.html>

[Consulta: 15 de noviembre de 2015]

Versace A, Bezzio S, Tovo PA. Mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Hot Topics in Viral Hepatitis* 2008;11:7-11

Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 16

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908-914

Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B et al. Prevalence and clinical outcome of HCV infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341:866-870

Wang CC, Krantz E, Klarquist J, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007; 196:1474–82

Ward C, Tudor-Williams G, Cotzias T, Hargreaves S, Regan L, Foster GR. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: Uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut* 2000; 47: 277-80

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

Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, Ching K, Kansopon J, Chien DY, Hall JE, Hu F, Houghton M. A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J Virol* 1993; 67:4365-4368

Weinrub PS, Vereman-Wauters G, Cowan MJ, Thaler MM. Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took street drugs intravenously. *J Pediatr* 1991; 119:869-874

Wejstal R, Hermodsson S, Iwarson S, Norkrans G. Mother to Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Medical Virology* 1990; 30:178-180

Wejstal R, Widell A, Mansson A-S, Hermodsson S, Norkrans G. Mother-to-infant transmission of Hepatitis C Virus. *Ann Intern Med* 1992; 117:887-890

Wejstal R, Widell A, Norkrans G. HCV-RNA levels increase during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:111-3.

Wen JW, Haber BA. Maternal-fetal transmission of Hepatitis C infection: what is so special about babies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Mar;58(3):278-82.

Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany—a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005; 43:590–8

Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 99-104 [PMID: 22253515 DOI: 10.3748/wjg.v18.i2.99]

WHO. Hepatitis C. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/2002>

WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>

Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64 (RR-03):1-137.

Wu JC, Lin HC, Jeng FA, Ma GY, Lee SD, Sheng WY. Prevalence, infectivity and risk factor analysis of hepatitis C virus infection in prostitutes *J Med Virol* 1993; 39: 312-317

Wu RR, Liu FQ, Zhu SS, Han J. Association of Hepatitis C virus infection and Interleukin-28B Gene Polymorphism in Chinese Children. *Pak J Med Sci* 2014;30(3):519-524.

Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, Watanabe H, Inaba N. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Risk Factors and Infantile Prognosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 57-61

Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C, Thomas T, Deuffic-Burban S, Prevot MH, Domart M, Tarantola A, Abiteboul D, Deny P, Pol S, Desneclos JC, Puro V, Bouvert E. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1423-1430

Yen T, Keeffe EB, Ahmed A. The epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 47-53.

Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-229

Yeung LT, To T, King SM et al. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 797-805

Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW, Chuang CK. Vertical transmission of hepatitis C virus: current knowledge and perspectives. *World J Hepatol* 2014;6:643-51.

Yokosuka O, Kojima H, Imazeki F, Taawa M, Saisho H, Tamatsukuri S, Omata M. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol* 1999;31: 394-399.

Yuki N, Hayashi N, Kamada T. Detection of HCV infection with second-generation assays. *Lancet* 1993; 341:1216

Zabaleta A, D'Avola D, Echeverría I, Llopiz D, Silva L et al. Clinical testing of a dendritic cell targeted therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis C virus infection *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* (2015) 2, 15006; doi:10.1038/mtm.2015.6

Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, D'Amico E, Cambiè G, Vecchi L and the LSGVHCVT. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345:289-291

Zanetti AR, Tanzi E, Romanò L, Zuin G, Minola E, Vecchi L, Principi N. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology*.1998;41(4-5):208-12.

Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:96-10

Zein N. Vertical transmission of hepatitis C: To screen or not to screen. *J Pediatr* 1997; 130:859-861

Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*, 2000: 223–235

Zeng QL, Feng GH, Zhang JY, Chen Y, Yang B, Huang HH, Zhang XX, Zhang Z, Wang FS. Risk factors for liver-related mortality in chronic hepatitis C patients: A deceased case-living control study. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5519-5526

Zhao L, Feng Y, Xia XS. *Yi Chuan*. The different epidemic and evolution of HCV genotypes. 2012 Jun; 34(6):666-72.

Zuccotti GV, Ribero ML, Giovannini M, Fasola M, Riva E, Portera G, Biasucci G, Decarli S, Profeta ML, Tagger A. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J pediatr* 1995; 127:278-280

9 INDEX DE FIGURES

Figura 1. Estructura del VHC

Figura 2. Genoma del VHC

Figura 3. Esquema de la replicació viral

Figura 4. Genoma del VHC i nivell de variabilitat dels nucleòtids

Figura 5. Genotipus i subtipus del VHC

Figura 6. Diferents genotipus i la seva distribució geogràfica

Figura 7. Evolució molecular del VHC

Figura 8. Hepatitis C aguda amb resolució espontània

Figura 9. Hepatitis C aguda amb evolució a la cronicitat i evolució a la gestació

Figura 10. Algoritme diagnòstic de la infecció per VHC

Figura 11. Evolució d'AcVHC positius per 100.000 donacions de sang a Espanya

Figura 12. Prevalença global del VHC al 2010 (en %)

Figura 13. Distribució mundial d'infectats per VHC

Figura 14. Prevalença d'Hepatitis C a Espanya segons grups d'edat

Figura 15. Prevalença d' Hepatitis C a Espanya segons edat i sexe dels pacients

Figura 16. Història natural de la infecció per VHC

Figura 17. Agents antivirals d'acció directa contra el VHC

Figura 18. Taxa de TV del VHC (en nens ≥ 18 mesos nascuts de mares AcVHC positius i ARN-VHC positives) segons coinfecció materna per VIH en la dècada 1997-2012

Figura 19. Proporció de nounats de l'estudi segons el sexe

Figura 20. Proporció de nounats de l'estudi segons ètnia dels seus pares

Figura 21. Proporció de mares de l'estudi segons el nivell d'estudis

- Figura 22.** Proporció de nens i nenes de l'estudi segons la paritat materna
- Figura 23.** Proporció de mares de l'estudi segons la via de contagi pel VHC
- Figura 24.** Proporció de mares de l'estudi segons la coinfecció per VIH
- Figura 25.** Proporció de mares coinfectades per VIH segons l'estadi d'infecció VIH
- Figura 26.** Nombre de mares segons consum de tòxics
- Figura 27.** Consum d'un o més tòxics en les mares de l'estudi
- Figura 28.** Destí dels nens als 3 anys de vida
- Figura 29.** Progressió de la taxa de TV del VHC segons la càrrega viral.
- Figura 30.** Progressió de la taxa de TV del VHC acumulada per quartils
- Figura 31.** Evolució d' AcVHC, ARN-VHC i elevació de proves hepàtiques (ALT) dels nens del grup 1 (n=8)
- Figura 32.** Evolució d'Ac VHC, ARN-VHC i elevació de proves hepàtiques (ALT) dels nens del grup 2 (n=6)
- Figura 33.** Càrregues virals del VHC de les mares segons la guarició espontània dels nens
- Figura 34.** Mediana de deteccions d'ARN-VHC+ durant el primer any segons guarició espontània.
- Figura 35.** Mediana de la càrrega viral màxima del VHC durant el primer any de vida segons guarició espontània.

10 INDEX DE TAULES

Taula 1. Perfils virològics de l' hepatitis C aguda

Taula 2. Principals proves no invasives per valorar la fibrosis

Taula 3. AcVHC en donacions de sang a Espanya

Taula 4. Seroprevalença del VHC per regions

Taula 5. Prevalença de la infecció per VHC en gestants en els diferents estudis

Taula 6. Importància de les diferents vies de contagi en zones de baixa, moderada i alta prevalença d'infecció per VHC al món

Taula 7. Fàrmacs contra el VHC aprovats el 2015 a Europa

Taula 8. Prioritat de tractament segons grups de pacients

Taula 9. Efectes secundaris i seguretat dels fàrmacs contra el VHC durant la gestació i la lactància

Taula 10. Taxes de TV del VHC en diferents subgrups en la dècada 1990-2000

Taula 11. Taxa de TV de VHC de la majoria d'estudis revisats

Taula 12. Variables relacionades amb al TV del VHC i el seu grau d'evidència

Taula 13. Mitjana de CV en mares transmissores i no transmissores i la seva significació estadística segons els estudis

Taula 14. Taxa de TV del VHC segons cesària electiva vs part vaginal/cesària urgent

Taula 15. Taxa de TV del VHC segons cesària vs part vaginal

Taula 16. Característiques de les mares de l'estudi.

Taula 17. Característiques dels nounats de l'estudi

Taula 18. Factors de risc materns, obstètrics y somatomètrics per a la TV del VHC a les gestants amb AcVHC positius, n=120

Taula 19. Característiques de les mares segons la presència de genoma víric al part (n=86)

Taula 20. Factors de risc de la TV en mares amb genoma del VHC detectat al part (n=86).

Taula 21. Càrrega viral mediana i rang segons l'existència o no de diferents factors de risc.

Taula 22. Característiques de les mares segons la pertinença o no a l'últim quartil (càrrega viral $>3,9 \times 10^5$ còpies/ml), n=20

Taula 23. Factors de risc de la TV en mares amb càrrega viral $> 3,9 \times 10^5$ (n=20).

Taula 24. Característiques de les mares segons la coinfecció VIH

Taula 25. Factors de risc de la TV en mares amb coinfecció VIH (n=50)

Taula 26. Característiques de les mares segons la presència d'hepatitis crònica (n=24)

Taula 27. Factors de risc de la TV en mares amb hepatitis crònica (n=24)

Taula 28. Característiques de les mares segons la presència de sociopatia (n=55)

Taula 29. Factors de risc de la TV en mares amb sociopatia, n=55

Taula 30. Regressió logística univariant i multivariant associada a la TV del VHC.

Taula 31. Característiques dels tests diagnòstics utilitzats en la detecció de la infecció per VHC en els fills de mares infectades per VHC.

Taula 32. Característiques dels nens infectats per VHC

Taula 33: Característiques socials dels nens infectats per VHC

Taula 34.- Factors materns i perinatals associats amb la guarició espontània de la infecció per TV del VHC

11 ACRÒNIMS I ABREVIATURES

AAD: agents antivirals d'acció directa

Ac: anticossos

Ac VHC: anticossos del Virus de l' hepatitis C

ADN: Àcid desoxiribonucleic

ADVP: addictes a drogues via parenteral

Ag: antigen

ALT: alanino-amino-transferassa

ARN: Àcid ribonucleic

ARN-VHC: Àcid ribonucleic del VHC (determinació en sang perifèrica del genoma del VHC)

AST: alanino aspartato transferassa

AVE: aclariment viral espontani

CD4: limfòcits CD4

DGAIA: direcció general d'atenció a la infància i adolescència

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (enzimoimmunoanàlisi)

EPHN: European Pediatric Hepatitis C Virus Infection Network (Grup col·laboratiu europeu per l'estudi de la TV del VHC).

IFN: Interferó

Ig: immunoglobulines

OMS: Organització mundial de la Salut

OR: odds ratio

PCR: Reacció en cadena de la polimerassa

Peg-INF: pegilat interferó

RBV: ribavirina

RIBA: Recombinant immunoBlot Assai (tècniques d'enzimoimmunoassaig en tira)

RM: ruptura de membranes

RR: risc relatiu

RVS: resposta viral sostinguda

TARGA: Tractament antiretroviral de gran activitat

TV: Transmissió vertical

UDVP: usuaris de drogues via parenteral

UI: Unitats Internacionals

VHC: Virus de l'hepatitis C


VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana

VPN: valor predictiu negatiu

VPP: valor predictiu positiu

12 ANNEXES

12.1 ANNEX 1. Fulls de recollida de dades

		IMAS Hospital del Mar		Nº H ^º <input type="text"/>	
NOM DEL NEN _____ DATA NAIXEMENT _____ TELÈFON _____ ADREÇA _____ _____					
MOTIU PRINCIPAL DE CONSULTA: _____ _____ _____					
NOM MARE: Nº H ^º : _____ Data naixement: _____ Edat: _____ Estudis: _____ Paritat: _____					
AcVHC <input type="text"/>		Coneguts des de _____			
AcVHI <input type="text"/>		Coneguts des de _____			
HBsAg <input type="text"/>		Coneguts des de _____			
Altres _____					
MECANISME DE CONTAGI: ADVP: _____ Durada: _____ Deshabitució: _____ Heterosexual: _____ Dentista abans 1990: _____ Prostitució: _____ Tatuatges: _____ Transfussió: _____ IM freqüents a la infància: _____					
Clínica de Colúria: _____ Acòlia: _____ Icterícia: _____					

GESTACIÓ:		Controlada:	
Drogues:		Heroïna	
Tabac		BZP	
Alcohol		Metadona	
Cannabis		Altres	
Cocaïna			
Metabolits tòxics orina nadó:			
Edat gestacional:		Part:	
APGAR:	Pes:	Talla:	PC:
SAD:	Inici:	Durada:	
Tractament:			
NOM PARE:		Edat:	
AcVIH		HBsAg	
AcVHC		ADVP	
ARBRE FAMILIAR			
SITUACIÓ SOCIAL		(Pirmi, habitatge, nucli familiar, ...)	
ALTRES			

12.2 ANNEX 2. Cronograma de visites i proves complementàries fins els 36 mesos de vida

	SANG CORDÓ	0-72 h	2-3 m	6 m	9 m	12 m	15 m	18 m	24 m	30 m	36 m
Ac VHC											
Ac VIH											
HBsAg											
PCR-VHC qualitativa											
GOT											
GTP											
PCR-VIH qualitativa	Si és fill de mare VIH cal fer PCR-VIH a les 48 h / 15 d / 1.5 m										
CD4/CD4											
Hemograma											
IgG, M, A											
PCR-VHC quantitativa	Si el nen està infectat per VHC: fer PCR-VHC quantitativa a cada visita.										
Genotipus VHC	Si el nen està infectat per VHC: fer el genotipus una sola vegada.										

A partri dels 36 mesos es realitza Ac VHC, PCR-VHC quantitativa, hemograma, GOT, GTP cada 6 mesos; ecografia anual; biòpsia hepàtica abans dels 8 anys.