

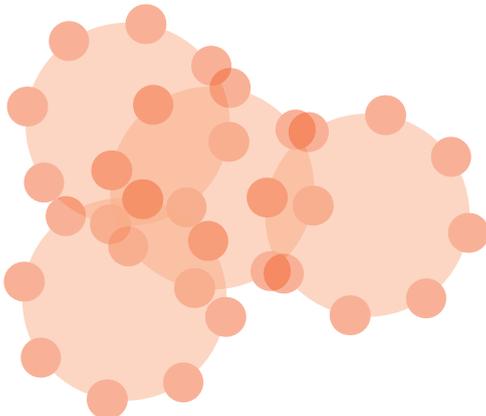
Las Hepatitis Virales en la Argentina



Ministerio de
Salud

Presidencia de la Nación

Las Hepatitis Virales en la Argentina



Autoridades

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud

Dr. Juan Luis Manzur

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Jaime Lazovski

Subsecretaria de Promoción y Control de Riesgos

Dra. Marina Kosacoff

Director de Sida y ETS

Dr. Carlos Falistocco

Autores

Patricia Angeleri, Médica Infectóloga -Dirección de Sida y ETS –Área de Estudios y Monitoreo. Ministerio de Salud de la Nación.

María de los Ángeles Pando, Dra. de la Universidad de Buenos Aires. Licenciada en Ciencias Biológicas. INBIRS. CONICET.

Joaquín Solari, Médico hepatólogo. Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales. Dirección de SIDA y ETS. Ministerio de Salud de la Nación

Gabriela Vidiella, Médica Infectóloga, Coordinadora del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales. Dirección de SIDA y ETS. Ministerio de Salud de la Nación.

Revisores

Ariel Adaszko, Dirección de Sida y ETS – Coordinador de Área de Estudios y Monitoreo. Ministerio de Salud de la Nación.

María Cristina Cañero Velasco, Médica Pediatra , Hepatóloga Infantil. Docente Adscripta de Pediatría UBA y Hepatología de USAL. Presidente actual de AAEEH

Adrian Gadano, Jefe de la Sección Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Marcelo Vila, Coordinador subregional VIH/ITS del Cono Sur de la OPS

Claudia Vujacich, Médica Infectóloga, Coordinadora de la Unidad de Hepatitis de FUNCEI y de la Comisión de Hepatitis de SADI, Sociedad Argentina de Infectología

Colaboradores

Dirección de Epidemiología

Dirección de Estadísticas e Información de Salud

INCUCAI

Plan Nacional de Sangre

Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles

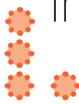
Unidades Centinelas de Hepatitis Virales Laboratorio Nacional de Referencia INEI

“Dr Carlos G Malbrán”

Diseño: Andrés Venturino (OPS/OMS)

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial pero mencionando la fuente de información.

Índice



Prefacio	6
Introducción	7
Metodología	11
Resultados	
Hepatitis A	13
Hepatitis B	18
Hepatitis C	31
Hepatitis D	38
Hepatitis E.....	40
Discusión	42
Conclusiones	45
Glosario	46
Bibliografía	48

Prefacio



Las hepatitis virales representan hoy un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud ha manifestado la importancia de generar una respuesta integrada para la lucha contra estas enfermedades y ha impulsado a los países a seguir estrategias definidas en este sentido. La realidad de cada país es diferente en cuanto a prevalencia, recursos y prioridades según las necesidades locales. Es fundamental conocer la prevalencia de estas patologías en nuestro país para programar adecuadamente la gestión de recursos destinados a abastecer las necesidades del Programa Nacional de Hepatitis Virales de Argentina. Este documento tiene como objetivo reunir toda la información epidemiológica disponible hasta la fecha sobre las hepatitis virales y de esta forma contribuir, junto con los estudios prospectivos actualmente en marcha, con la programación de la estrategia de control de las hepatitis virales en nuestro país.

Dra. Gabriela Vidiella

Introducción



La hepatitis es un proceso inflamatorio que afecta al hígado pudiendo ser causada por diversos agentes: infecciosos, mayormente virus, así como también por tóxicos como el alcohol o los fármacos, o reacciones autoinmunes. Las hepatitis virales constituyen uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, situación que recientemente ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a hacer un llamado para que los países miembros implementen medidas para mejorar sus respuestas frente a este problema de salud mundial¹.

Diversos virus pueden llevar a lo largo de su historia natural a un cuadro de hepatitis, sin embargo existen en la actualidad al menos cinco virus que infectan primariamente el hígado causando hepatitis como su principal manifestación clínica. Dichos virus son denominados: virus de la hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D (o delta) (VHD) y hepatitis E (VHE)²⁻⁴. Todos estos agentes presentan distribución mundial, con importantes diferencias regionales de prevalencias debido a sus diversas rutas de transmisión.

Los virus causantes de las hepatitis A y E, mayormente transmitidos por vía fecal-oral a través de aguas y alimentos contaminados, son más prevalentes en países con deficientes condiciones sanitarias. Los agentes causantes de las hepatitis B, C y D son transmitidos por contacto sanguíneo, sexual y vertical (madre-hijo), y su distribución es heterogénea según la región. Sus mayores prevalencias están asociadas a determinadas prácticas que favorecen su transmisión como el uso de material infectado por parte de los usuarios de drogas inyectables (UDI), las prácticas sexuales no pro-

tegidas y las transfusiones de sangre no controlada, así como otras formas de transmisión nosocomial²⁻⁴.

Se estima que el VHC afecta a 2,35% de la población mundial lo que representa 160 millones de personas afectadas. El VHB ha infectado a 2000 millones de personas en el mundo y se estima que 400 millones persisten infectados crónicamente, por lo que tienen un riesgo aumentado de desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma.

La presencia de síntomas es más frecuente en las infecciones por VHA y VHE, las cuales llevan a una enfermedad aguda, generalmente autolimitada. En el caso de VHA, en niños pequeños la infección es usualmente asintomática, pudiendo llevar a falla hepática fulminante y trasplante hepático. Las manifestaciones clínicas inusuales se presentan en el 7% de los casos e incluyen hepatitis recurrente, colestática y fulminante⁵. En el caso de la infección por VHB, la edad de infección juega un importante rol en la evolución del paciente. Cuando la infección por VHB ocurre en niños suele desarrollarse sin síntomas llevando mayormente a la cronicidad. Cuando la infección ocurre en la adultez, los síntomas son más frecuentes y la evolución a la cronicidad solo se da en un bajo porcentaje ($\approx 5\%$)²⁻³. La infección por VHC suele dar lugar a infecciones crónicas, siendo la infección mayormente inadvertida en su etapa aguda.

Actualmente solo se dispone de vacunación efectiva y ampliamente distribuida para los virus causantes de las hepatitis A y B. Si bien ha habido grandes avances en la elaboración de una vacuna para la hepatitis E, su implementación aun ha sido limitada a algunos países.

El conocimiento de la epidemiología de las hepatitis virales en Latinoamérica es incompleto. La mayoría de los datos de prevalencia de VHB, proviene de datos de bancos de sangre y permiten concluir que existe una endemicidad baja (0,1-0,5%) para hepatitis B en Argentina, México, Colombia, Chile, Uruguay y algunas islas del Caribe, intermedia (2-7%) en Venezuela, Perú, Ecuador, Brasil y partes de América Central, como Guatemala y Honduras; y alta (mayor al 8%) en la República Dominicana, Haití y la cuenca del Amazonas. Por otra parte existen variaciones regionales en la prevalencia del VHB dentro de los distintos países, tales como Argentina y Chile que muestran tasas de prevalencia más altas en la zona norte de ambos países⁶.

La prevalencia estimada en los países de Latinoamérica para VHC se encuentra entre 1,4 y 2,5% en la población adulta según datos que también provienen de la información de bancos de sangre, lo que representa 6,8 a 8,9 millones de adultos anti VHC positivos en la región⁷.

En reconocimiento de la importancia que las hepatitis virales tienen en la salud pública, en el año 2010, durante la 63ª Asamblea Mundial de la Salud se designó el 28 de Julio como el Día Mundial de las Hepatitis Virales y se planteó una respuesta integrada para combatir las hepatitis virales en todo el planeta. A partir de ahí la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) están desarrollando esfuerzos para establecer estrategias globales y regionales para que los países desarrollen respuestas programáticas contra las hepatitis virales. En julio de 2011 la OPS/OMS responde al mandato estableciendo grupos de trabajo en América Latina para afrontar la problemática de las hepatitis virales en la región. En el contexto de los compromisos asumidos por la Argentina, y tras el inicio de una estrategia de trabajo conjunta con las sociedades científicas relacionadas con esta problemática, se ha creado en el año 2012 mediante una resolución ministerial (nº 969) el Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales en el ámbito de la Dirección de SIDA y ETS (DS-yETS) del Ministerio de Salud de la Nación. Dicho Programa tiene como objetivo central reducir la incidencia y garantizar el acceso al diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales en todo el país, articulando los esfuerzos que desde diversas áreas del Ministerio se realizan para controlar las hepatitis. Para lograr estos objetivos es necesario contar con información epidemiológica que permita evaluar cuáles son los grupos y las regiones más afectadas por las diferentes hepatitis virales.

A la fecha, en Argentina la mayoría de los estudios de prevalencia reflejan los resultados encontrados en personas consultantes a servicios de salud o bien por qué se ha detectado un aumento en el número de casos focalizándose en grupos de alto riesgo o pequeñas comunidades. Es entonces el objetivo de este trabajo realizar una amplia revisión de datos programáticos, de vigilancia, literatura científica y bibliográfica a efectos de hacer un estado del arte respecto a la situación epidemiológica de las hepatitis virales en Argentina.

Cabe destacar que se han incluido artículos científicos in-

dexados y no indexados, así como comunicaciones científicas presentadas en conferencias locales que aun con bajo número de pacientes, resultan importantes considerar en esta revisión dada la relevancia que tienen para representar la heterogeneidad de la prevalencia de las hepatitis virales en nuestro país. El análisis de la publicación se focalizó en datos de incidencia, prevalencia, modalidades más frecuentes de transmisión, proporción relativa de genotipos y subtipos.



El material para la presente revisión fue recopilado a través de la siguiente metodología:

Por intermedio de la búsqueda en bases de datos de acceso público a través de internet (PubMed, SciELO, etc.), se identificaron y seleccionaron artículos científicos que reunieron los siguientes criterios:

- Estudios de prevalencia e incidencia en población general
- Estudios de prevalencia e incidencia en poblaciones vulnerables
- Estudios de epidemiología molecular

Se identificó material proveniente de congresos, reportes de reuniones de diferentes sociedades científicas que no se encontraban indexados en las bases de búsquedas mencionadas previamente, tales como:

- Resúmenes de trabajos presentados en las diferentes ediciones del Congreso Argentino de Hígado, publicados como tales, en el órgano de difusión oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (Acta Gastroenterológica Latinoamericana)
- Revista Evidencia en Hepatología

Se identificó material en distintos sitios web que resultaron pertinentes para la presente revisión, a saber:

- Sitio web del Congreso Americano de Hepatología
- Sitio web del Congreso Europeo de Hepatología

Se utilizó como periodo para la búsqueda aquellas publicaciones desde el año 1995 al año 2012. Se recolectaron en total 92 presentaciones. Se descartaron 41 por distintos motivos: escaso

número de pacientes, reportes repetidos, publicaciones con datos mayores a 10 años. Se analizaron entonces 51 publicaciones.

Por otra parte se realizó la búsqueda de datos de vigilancia epidemiológica a través de las siguientes fuentes:

- Sistemas de información de vigilancia epidemiológica: Sistema Nacional de Vigilancia (SNVS) a través de sus distintos componentes a) vigilancia clínica (C2), b) vigilancia de laboratorio (SIVILA) y c) Unidades Centinelas.
- Datos de coberturas e impacto de las estrategias de vacunación implementadas a nivel nacional del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles (PRONACEI).
- Información de mortalidad por enfermedades del hígado de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS).
- Información sobre trasplante hepático en la Argentina proporcionada a través del Sistema Nacional Información de Trasplantes (SINTRA).
- Información histórica de bancos de sangre aportada por el Programa Nacional de Sangre.



Hepatitis A

Características de la infección por VHA

La infección por el virus de la Hepatitis A es una enfermedad de distribución mundial que afecta cerca de a 1.4 millones de personas anualmente. La frecuencia de infecciones por VHA ha declinado en muchos países industrializados y los cambios han ido atribuidos a mejores estándares de salud pública y a la vacunación masiva de los niños pequeños. Sin embargo estas medidas tienen un efecto paradójico al incrementarse considerablemente el número de infecciones en adolescentes y adultos.

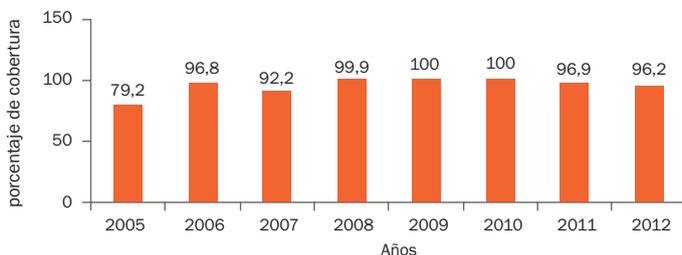
El virus de la hepatitis A es miembro de la familia de los *Picornaviridae*. Se caracteriza por ser un virus de pequeño tamaño (27-28 nm) que no posee envoltura, característica que lo convierte en un agente relativamente estable a niveles bajos de pH y temperaturas moderadas pudiendo sobrevivir durante periodos prolongados. Su genoma está constituido por ARN monocatenario de polaridad positiva de aproximadamente 7,5 kb. El VHA se transmite principalmente por vía fecal-oral a través de aguas o alimentos contaminados. La diseminación viral se da con rapidez debido a que la mayoría de los individuos infectados eliminan el virus entre 10-15 días antes de que aparezcan los primeros síntomas y hasta 8 días posteriores a la aparición de ictericia. Se estima que aproximadamente el 70% de los niños infectados antes de los tres años presentan infecciones inaparentes, aunque productivas, pudiendo

eliminar el virus en las heces. Los síntomas iniciales consisten en fiebre, astenia, náuseas, pérdida de apetito y dolor abdominal. Posteriormente, durante el periodo de ictericia la intensidad de los síntomas va disminuyendo, consiguiéndose una curación completa a las 2-4 semanas en el 99% de los casos. Se estima que los casos de hepatitis fulminante por VHA se dan en 1-3 individuos de cada 1000 con una tasa de mortalidad del 80%. La alta incidencia de infección por VHA está directamente relacionada con condiciones deficientes de higiene, en particular en situaciones donde ante la falta de redes de agua potable y de desechos cloacales, las aguas utilizadas para la ingesta y lavado de alimentos puede estar en contacto con los sistemas de eliminación de desechos. Si bien la infección por VHA se extiende a escala mundial, su prevalencia difiere significativamente de acuerdo a las condiciones ambientales de cada región. A partir de la introducción de la vacunación masiva para la infección por VHA, la incidencia de la infección disminuyó significativamente en todo el mundo⁸⁻¹⁰.

Situación epidemiológica en Argentina

Hasta los primeros años de la década del 2000, la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en la Argentina era considerada endémica, aunque con una distribución muy heterogénea a lo largo del país. Trabajos realizados en menores de 10 años permitieron conocer que existían áreas de baja endemicidad, con prevalencias de anticuerpos para VHA (IgG) del 29,4% (Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)), que alternaban con zonas de endemicidad intermedia (Rosario), y otras de alta endemicidad (Tucumán), donde la prevalencia superaba el 80%. En otros estudios efectuados en Córdoba y CABA, la prevalencia global fue del 67%, con diferencias según el nivel socioeconómico. En ese contexto, el fenómeno llegó a su máxima expresión durante los años 2003 y 2004, con tasas a nivel nacional de 106 y 113 casos por 100 mil habitantes, respectivamente¹¹. El alto impacto de la enfermedad en la tasa de morbimortalidad llevó a que, en junio de 2005, se decidiera incorporar la vacuna contra el VHA en el Calendario Nacional de Inmunizaciones, con una dosis única al año de edad. A partir de entonces, la cobertura de vacunación fue incrementándose paulatinamente, hasta ubicarse a nivel nacional por encima del 95% desde el año 2008 (Gráfico 1).

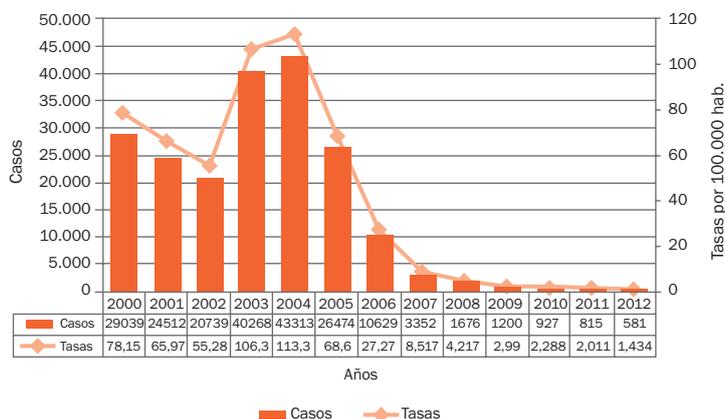
Gráfico 1. Cobertura de vacunación para hepatitis A. Argentina, 2005-2012.



Fuente: PRONACEI, Ministerio de Salud de la Nación.

A partir de entonces se comenzó a registrar un descenso inmediato de los casos sospechosos notificados observándose una caída en las tasas desde 68,6 (2005) hasta 1,4 por 100.000 habitantes en el año 2012 (Gráfico 2).

Gráfico 2. Hepatitis A y sin especificar, casos y tasas notificados por 100.000 habitantes. Argentina - 2000-2012

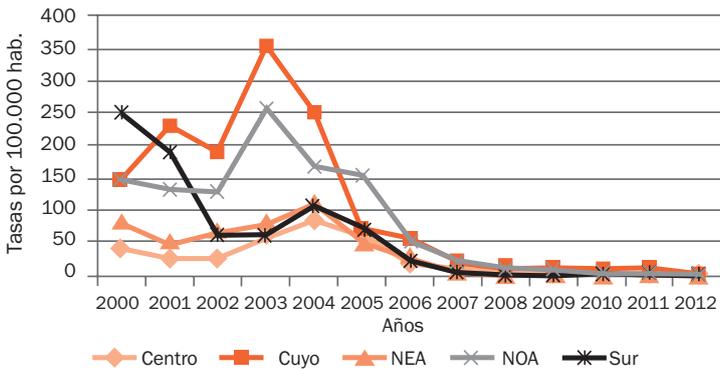


Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

El análisis regional muestra que se produjo un notable incremento de casos en los años 2003 y 2004, especialmente en las regiones de Cuyo y Noroeste Argentino (NOA), áreas que durante 2003 presentaron tasas de 350,9 y 258,1 por 100 mil habitantes, respectivamente, hasta llegar a reportar el 50% de los casos en el país (21.836 de los 40.321). La región Sur inició la década con

tasas elevadas (por encima de 250 x 100 mil habitantes) con un pico en 2004, para luego registrar una tendencia al descenso que se mantiene hasta la actualidad. Con tasas inferiores a las regiones precedentes, las regiones del Centro y Noreste Argentino (NEA) (42,92 y 84,34 x 100 mil habitantes, respectivamente) presentaron inicialmente los valores más bajos del país durante el período analizado. A pesar de haber registrado un incremento hacia el año 2004 (88,32 y 110,95 x 100 mil habitantes, respectivamente), también evidenciaron una tendencia descendente en los años subsiguientes. (Gráfico 3).

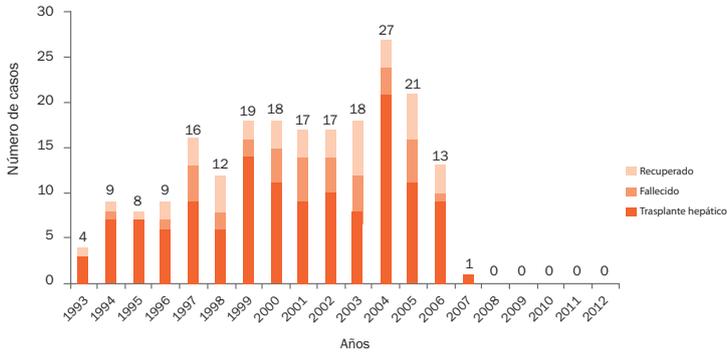
Gráfico 3. Hepatitis A y sin especificar, tasas de notificación por 100.000 habitantes según región. Argentina - 2000-2012



Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

A partir de la introducción de la estrategia de vacunación, se pudo constatar una disminución drástica en la ocurrencia de falla hepática fulminante (FHF) causada por la infección por el VHA, así como del número de trasplantes por dicha causa, fundamentalmente en población pediátrica. El último trasplante registrado por dicha causa tuvo lugar en marzo de 2007 (Gráfico 4). De acuerdo a los datos que aporta el SINTRA, resulta difícil discriminar aquellos trasplantes cuya etiología se debió a una falla hepática fulminante por VHA, dado que la misma se encuentra enmascarada en los eventos “Falla hepática fulminante” y “Falla hepática subfulminante”.

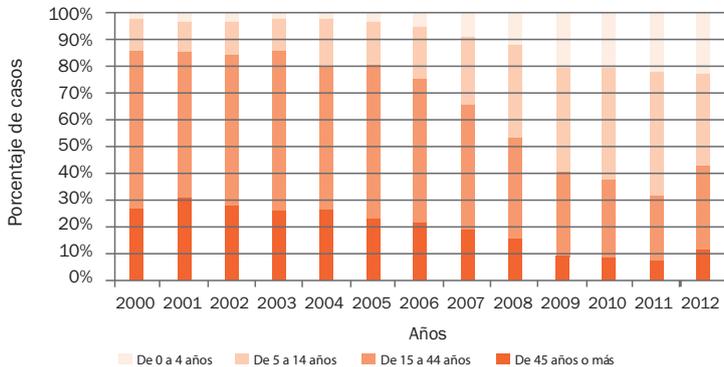
Gráfico 4. Personas con falla Hepática por Virus Hepatitis A. 1993-2009. Argentina.



Fuente: PRONACEI, Ministerio de Salud de la Nación.

Por otra parte, también pudo observarse una disminución en la notificación de casos en todos los grupos de edad, donde se destaca el desplazamiento de los casos confirmados hacia los grupos de mayor edad. En el año 2000 la mayor incidencia correspondía al segmento de 5 a 14 años, mientras que a partir de 2009 pasó a ser el de 15 a 44 años (Gráfico 5).

Gráfico 5. Porcentaje de notificación de Hepatitis A según grupo de edad. 2000-2012, Argentina



Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

En relación con el número de defunciones reportadas a la Dirección de Estadísticas e Información de Salud durante el periodo 2007-2011, un total de 14 casos presentaron como causa

de muerte la infección por VHA. La distribución entre los distintos grupos etarios fue homogénea, con excepción de los menores de 4 años, donde no se registraron casos, posiblemente debido a la implementación de la vacunación antes del año de vida como parte del Calendario Nacional de Inmunizaciones.

Genotipificación de VHA

Si bien se han identificado seis genotipos de VHA(I-VI) que difieren entre un 15-25%, no existen variaciones serológicas entre los mismos que impliquen cambios en los sitios de neutralización. La tipificación de cepas de VHA tiene valor epidemiológico a fines de estudiar cadenas de transmisión y la dinámica de la evolución viral. Los genotipos I-III son los más frecuentemente descriptos en humanos, diferenciándose dentro de cada uno de estos genotipos los subgenotipos A y B¹². Estudios realizados en Argentina indican que predominantemente circula en el país el subgenotipo IA¹³⁻¹⁴ con otros reportes indicando también la presencia del subgenotipo Ce incluso de un recombinante IA-IB¹⁵⁻¹⁶. Este último estudio fue realizado a partir de la secuenciación total del genoma viral y revela un genoma mayormente de subgenotipo IA con una zona de recombinación de aproximadamente 180 nucleótidos con el subgenotipo IB en la región codificante para una proteína no estructural. Otro estudio realizado por Munné y colaboradores muestra importantes diferencias a nivel genómico en las cepas virales halladas en los casos de falla hepática fulminante con respecto a aquellas encontradas en los casos de hepatitis A autolimitados, todas ellas pertenecientes al subgenotipo IA¹⁷.

Hepatitis B

Características de la infección por VHB

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo. Es la principal causa de la hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Durante el periodo agudo el espectro de la enfermedad varía ampliamente y va desde la hepatitis asintomática a la hepatitis icterica, incluyendo hepa-

titis fulminante; en cambio una vez establecida la infección crónica los pacientes pueden presentar cuadros que van desde el estado de portador sano asintomático a la enfermedad hepática progresiva incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular¹⁰.

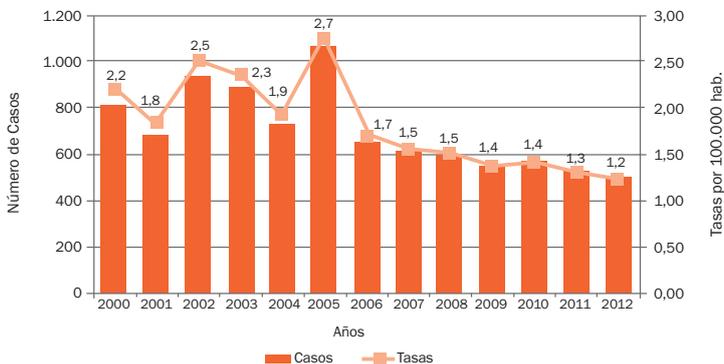
El virus de la hepatitis B es un virus pequeño, envuelto y con genoma ADN circular parcialmente bicatenario de solo 3,2 kb. El virión, también llamado partícula de Dane, tiene un tamaño de 42nm y presenta la particularidad de codificar para una enzima transcriptasa reversa dado que se replica mediante un intermediario de ARN. El genoma se encuentra rodeado por antígenos del core (HBc) y una envoltura formada por antígeno de superficie (HBsAg). En el suero de los individuos infectados se encuentra, además de la partícula de Dane, partículas esféricas y filamentosas formadas por HBsAg. Estas partículas superan en número ampliamente a la partícula de Dane. El VHB puede ser adquirido por contacto sanguíneo, sexual y perinatal. La infección por VHB puede ocasionar una enfermedad aguda o crónica. La mayoría de los adultos inmunocompetentes que se infectan con VHB desarrollan una infección aguda, recuperándose espontáneamente en el transcurso de 6 meses. Sin embargo, un 10% de los adultos y el 90% de los neonatos evolucionan hacia la cronicidad manteniendo niveles detectables de HBsAg por más de 6 meses. La persistencia de la infección que se observa en los neonatos está dada por el fenómeno de inmunotolerancia⁸⁻¹⁰. De acuerdo a las más recientes estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 30% de la población mundial (2 billones de personas) tienen evidencia serológica de tener o haber tenido infección por el VHB. Se estima además que un 6% son portadores crónicos y 600.000 personas mueren anualmente a causa de esta infección¹⁸.

Situación epidemiológica en Argentina

Antes del año 2005, las notificaciones de casos sospechosos de infección por el VHB se realizaban en forma heterogénea en las distintas jurisdicciones del país enmarcadas dentro de la normativa vigente desde el año 1999. El circuito de notificación implicaba que cada jurisdicción enviara un consolidado de los casos sospechosos a nivel nacional para luego ser elevados al SI.NA.VE. Dado que los eventos de notificación obligatoria son informados por aquellas personas que se encuentran a cargo de la vigilancia a nivel local, es probable que las notificaciones obtenidas derivaran de aquellas situa-

ciones que se presentaron como cuadros agudos sospechosos de hepatitis, no pudiéndose evidenciar a través de la vigilancia epidemiológica aquellos casos diagnosticados únicamente por estudios de laboratorio. A partir del año 2005, al implementarse la plataforma del SNVS, la información epidemiológica de éste y otros eventos comenzaron a homogeneizarse a lo largo de todo el país. En el contexto mencionado se observó un descenso en el número de casos desde el año 2000 para iniciar un nuevo ascenso en el número de notificaciones que alcanza su máxima expresión en el año 2005. Es de destacarse que no puede descartarse que este último aumento en el número de casos notificados sea debido al mencionado cambio en la modalidad de notificación. A partir de entonces nuevamente la curva de casos adquiere una tendencia descendente que se conserva hasta la actualidad. La notificación de casos de infección por VHB en la Argentina presenta tasas que oscilan entre 1,23y 2,75 x 100 mil habitantes, cuyo pico más alto se registra en el año 2005, cuando se inicia la notificación a través del SNVS. Luego, comienza una tendencia descendente que alcanza como máximo valor una tasa de 1,5 x 100 mil habitantes durante el último quinquenio (Gráfico 6).

Gráfico 6. Casos y tasas de hepatitis B por 100 mil habitantes. Argentina - 2000-2012

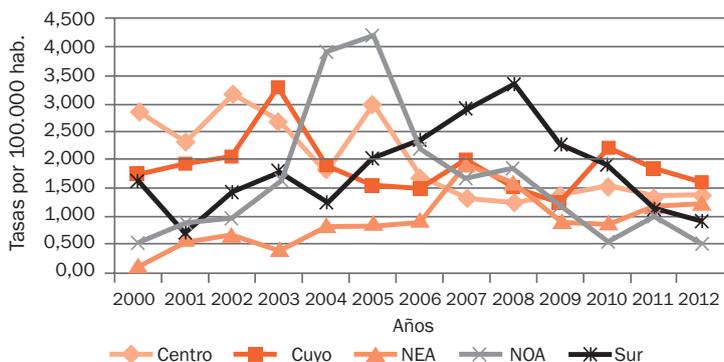


Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

La distribución de las notificaciones de casos según las distintas regiones presentó en el NOA un ascenso importante durante los años 2003-2005, aun cuando la tendencia de la región en forma global aparece como descendente. En la región del NEA se aprecia una tendencia ascendente hasta 2007, descendiendo en el

2009 y luego nuevamente registrando una proyección en ascenso. La región Sur, por su parte, evidenció una tendencia ascendente desde el inicio del periodo, momento a partir del cual la curva de casos comienza a descender. En líneas generales la región de Cuyo, adopta una curva con tendencia en descenso, a pesar de identificar algunos años (2003 y 2010) en los que se registra un ascenso importante en la curva de casos. Por último, la región Centro, con excepción del año 2005, conserva una tendencia descendente durante toda la década (Gráfico 7).

Gráfico 7. Hepatitis B. Tasas de notificación por 100 mil habitantes según región. Argentina - 2000-2012



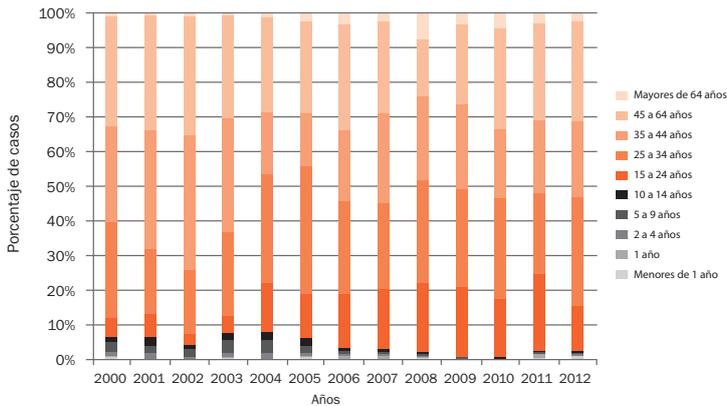
Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

Con respecto a la distribución proporcional de los casos de hepatitis B según grupos de edad se evidencia que durante la serie histórica analizada, el grupo de menores de 10 años consigue proporciones menores al 5% con excepción del año 2003 en el que dicha proporción alcanza el 5,6% de los casos notificados durante ese año. El grupo de 15 a 24 años representa hasta el año 2004, menos del 10% de las notificaciones, registrándose a partir de entonces entre un 10 y 14% de las notificaciones en ese grupo de edad hasta el 2011 año en el que vuelve a registrarse un descenso (7%).

El grupo de 25 a 34 años representa entre el 10 y 25% de las notificaciones con excepción del año 2005 en el que las notificaciones para ese grupo de edad alcanzaron un 40%. La proporción del grupo de 35 a 44 años oscila entre un 25% a un poco más del 30% en el año 2002, para luego ir disminuyendo notablemente, hasta estabilizarse en los últimos 5 años en alrededor del 12-15%. El gru-

po de mayores de 45 años comprende entre el 15 y el 35% de los casos. En líneas generales, los pacientes mayores de 35 años presentan la mayor proporción de notificaciones de casos de hepatitis B durante el periodo analizado con variaciones que superan el 50% durante los primeros años, especialmente para el año 2002 donde se registra un poco más del 75% de los casos, para luego oscilar entre el 28 al 35% durante el último quinquenio (Gráfico 8).

Gráfico 8. Distribución proporcional de los casos de hepatitis B según grupo de edad, Argentina - 2000-2012



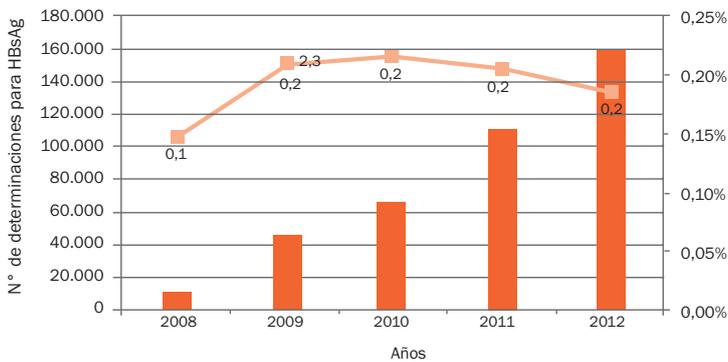
Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

La Red de Unidades Centinela de Hepatitis que opera en el país reporta que, de los 1.692 casos de hepatitis notificados entre los años 2007 y 2010, 465 eran casos de hepatitis B, de los cuales el 70% eran varones. Entre ellos, la mayor cantidad de diagnósticos se produjeron en el intervalo de 25 a 34 años. A su vez, se registraron 307 casos de hepatitis B crónica, de los cuales el 58% eran varones con un rango de edad más heterogéneo.

La vigilancia epidemiológica a través del laboratorio cuenta con un desarrollo especial, el SIVILA, que otorga especificidad a los distintos eventos. Es importante remarcar que, como estrategia de vigilancia, el SIVILA es un desarrollo posterior al C2 (módulo clínico), por lo cual la adherencia de los distintos efectores fue incrementándose en los últimos años. Por otra parte, permite el desarrollo de una ficha que habilita el ingreso de distintas variables relacionadas con el evento bajo observación.

La cantidad de embarazadas estudiadas ingresadas al SIVILA ha ido incrementándose a través de los años, a medida que la estrategia fue afianzándose. Al dimensionar la influencia del SIVILA a través de la comparación del número de embarazadas estudiadas frente a un porcentaje estimado del total de nacidos vivos, es posible notar un incremento en la cobertura a través de los años. Sin embargo, es importante destacar que jurisdicciones tales como la provincia de Buenos Aires, Santa Fe y CABA, entre otras, presentan bajo o muy bajo nivel de notificación por medio de esta estrategia, hecho que se ve reflejado a nivel nacional a través de la baja cobertura que como lo refleja que alcanza a poco más del 30% del total de embarazadas estimadas. Si se tienen en cuenta estas particularidades, la proporción de positividad para hepatitis B en embarazadas, medido por presencia de antígeno HBsAg, presentó una tendencia levemente ascendente (Gráfico 9).

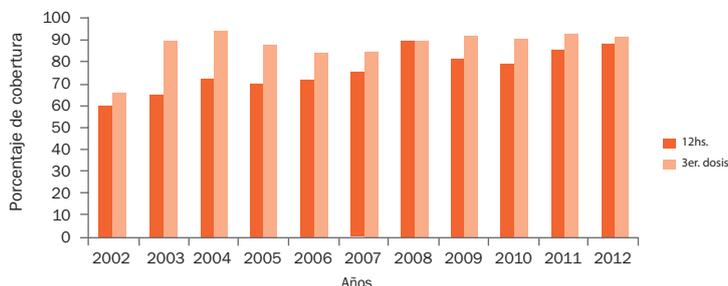
Gráfico 9. Determinaciones de HBsAg y proporción de casos positivos en embarazadas, Argentina - 2008-2012



Fuente: SNVS - SIVILA, Ministerio de Salud de la Nación.

Los datos provistos por el PRONACEI indican que desde la introducción de la vacunación para VHB a los recién nacidos, en el año 2000, la cobertura de vacunación en el país se ha incrementado, hasta llegar en el último año a valores cercanos al 90% (Gráfico 10).

Gráfico 10. Cobertura de vacunación para hepatitis B, Argentina - 2002-2012



Fuente: PRONACEI, Ministerio de Salud de la Nación.

Estudios de investigación epidemiológica realizados en Argentina han mostrado que existen grupos de la población que por realizar alguna práctica que favorece la transmisión, son más afectados por la infección por VHB. En ese contexto, la tasa de infección en usuarios de drogas inyectables es una de las más altas detectadas en el país, llegando a valores del 42% en un estudio realizado durante 2000-2001 en una muestra de 174 usuarios de drogas inyectables del Área Metropolitana de Buenos Aires¹⁹. Este estudio mostró diferencias en la prevalencia entre hombres (n=137) y mujeres (n=37), siendo la prevalencia más alta en los primeros (45,3% vs. 32,4%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado este estudio también reportó una alta tasa de coinfección con otros agentes, mientras que el 36,0% de los individuos sin infección por VHB presentaban infección con otros agentes estudiados (VIH, VHC y/o HTLV-I/II), esta frecuencia asciende a 91,9% cuando se considera los participantes con infección por VHB¹⁹. Debido al cambio en el patrón de uso de drogas acontecido en los últimos 15 años, utilizándose en la actualidad mayormente drogas no inyectables, se estima que el impacto del uso de drogas inyectables en las epidemias de agentes de transmisión sanguínea ha disminuido de forma importante²⁰. Otro estudio realizado simultáneamente en tres hospitales de la Ciudad de Buenos Aires (2001) entre pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis (123 hombres y 64 mujeres) mostró una prevalencia elevada de infección por VHB (37/187, 19,8%). Del análisis de datos epidemiológicos surgió como principal factor de riesgo para la infección por VHB el uso de drogas inyectables tanto en el participante como en la pareja sexual, así como

las relaciones sexuales desprotegidas con parejas usuarias de drogas²¹. Ambos estudios demuestran el alto impacto que el uso de drogas inyectables tiene en la transmisión del VHB, si bien actualmente, debido a la baja frecuencia de esta práctica en el país, su impacto en la epidemia de hepatitis B, así como otras infecciones de transmisión sanguínea, no sería tan relevante.

El contacto sexual no protegido también ha demostrado ser altamente efectivo en la transmisión del VHB. En Buenos Aires se han evidenciado, a través de sucesivos estudios, altas prevalencias de infección entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con valores oscilando entre 20-40%. El primer estudio realizado entre HSH (2000-2001) sobre un total de 681 participantes mostró una prevalencia de 37,7%, donde la mayor parte de los participantes presentaban una infección pasada con detección de anticuerpos anti-HBc y sin detección de HBsAg²². El análisis de factores de riesgo de este estudio reveló una prevalencia significativamente mayor entre los HSH de mayor edad, así como entre los provenientes de otros países de Latinoamérica. Si bien se encontró una asociación significativa entre la mayor prevalencia de infección por VHB y el uso de drogas, las mismas fueron mayormente de uso no inyectable. El análisis del trabajo revela que la transmisión del VHB ha ocurrido entre los HSH principalmente por relaciones sexuales no protegidas. Una frecuencia menor de infección por VHB (24,0%) se halló posteriormente en un estudio realizado entre 877 HSH que se autodefinían como negativos para la infección por VIH (aunque la frecuencia de infección de VIH entre los mismos fue del 7,5%). En este estudio el 5,7% de los HSH con infección por VHB presentaban HBsAg circulante, revelando una infección reciente o crónica²³. El último estudio epidemiológico realizado entre HSH, reclutados utilizando la técnica de RDS (Respondent Driven Sampling), durante 2007-2009, mostró valores similares de prevalencia de infección por VHB (22,9%, n=496), aunque mostrando valores significativamente más bajos entre los HSH que reportaron además mantener relaciones sexuales con mujeres con respecto a los que no (17,8% vs. 36,4%, $p < 0,001$). Este estudio también muestra un alto nivel de coinfección con VIH, la prevalencia de VHB asciende a 67,4% entre los VIH positivos, mientras que es del 13,7% entre los que no tienen infección por VIH²⁴.

Otro de los grupos donde se evidenció alta prevalencia de infección por el VHB son las trabajadoras sexuales mujeres (TSM).

Un trabajo realizado en seis ciudades de Argentina (CABA, Córdoba, La Plata, Mendoza, Rosario y Salta) entre los años 2000-2002 mostró una prevalencia de 14,4% (87/602) sin diferencias significativas entre ciudades. Este estudio también reporta que un 7,5% del grupo de TSM estudiado tenía, además de infección por VHB, infección por *Treponema pallidum*²⁵.

Otro estudio epidemiológico realizado durante 2006-2009 también mostró que las trabajadoras sexuales trans (hombre-mujer) (TST) se ven afectadas por altas tasas de infección por VHB encontrándose una prevalencia de 40,2% (106/264), donde cinco participantes presentaban además HBsAg²⁶. El mismo trabajo describe también alta prevalencia de infección por VHB en trabajadores sexuales hombres (TSH) con una prevalencia del 22% (18/82). Ambos grupos presentan una alta tasa de coinfección entre VHB y otros agentes. En el caso de las TST, solo el 9,4% presenta monoinfección con VHB, mientras que el 13,8% presenta coinfección con *T. pallidum*, el 4,7% con VIH y el 9,8% presenta una triple infección entre VHB, VIH y *T. pallidum*. En este trabajo se describe además el estudio de infección por VPH (virus del papiloma humano) en un subgrupo de la población (n=114), encontrando que el 97,4% de todas las TST presentaban infección, por lo cual, la mayoría de los individuos afectados por el VHB, lo estaban también por el VPH. El análisis de coinfección en el grupo de TSH muestra también, aunque en menor medida, altas frecuencias de coinfección. El 5% de los TSH presentaban monoinfección, mientras que las coinfecciones más frecuentes fueron entre VHB y *T. pallidum* (6,1%), VHB, *T. pallidum* y VIH (6,1%) y VHB, VHC y VIH (2,4%)²⁶.

Un estudio realizado entre usuarios de cocaína no inyectables del AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires) durante 2002-2003 mostró una prevalencia de infección por VHB del 9% entre 504 participantes (152 mujeres y 352 hombres), detectándose tres casos (0,6%) con presencia de HBsAg²⁷. El análisis de datos epidemiológicos mostró como variables asociadas a la infección el haber tenido una pareja sexual usuaria de drogas inyectables o con infección por VIH. Si bien no se observó una asociación estadísticamente significativa, resulta importante destacar que el 43,2% de los participantes reportaron no haber utilizado preservativo en la última relación sexual con pareja casual. El análisis de coinfecciones de este estudio revela que el 51,1% de los participantes con infección por VHB presentan al menos uno de los otros agentes estudiados

(VIH, VHC y/o *T. pallidum*), mientras que este porcentaje desciende al 10,7% entre los que no tienen infección por VHB. Estos datos sugieren que en este grupo de usuarios de drogas no inyectables la transmisión del VHB, así como de otras infecciones estudiadas, debe haber ocurrido a través de relaciones sexuales no protegidas²⁷.

La vacunación para VHB se incorporó en los planes nacionales para los recién nacidos durante el año 2000. Posteriormente, durante el 2003 se dispuso la inmunización de los preadolescentes y finalmente a partir de mediados del 2012 el PRONACEI recomienda la inmunización universal de todos los adolescentes y adultos. Sin embargo, dada su reciente implementación, la mayor parte de la población adulta se encuentra aún inmunizada. Los estudios epidemiológicos mencionados incluyeron, además del diagnóstico de infección por VHB, la vacunación de los susceptibles. Un estudio de seguimiento de una cohorte de HSH a los cuales se les ofreció la vacunación para hepatitis B, reveló que aproximadamente un 90% aceptaron recibir la vacuna completando el plan²³.

Es importante subrayar que se han observado cambios en las características del grupo de personas que se diagnostica actualmente con hepatitis B aguda. Una reciente publicación comparó un grupo de personas (n:73) con hepatitis aguda B diagnosticada entre 1998 y 2001 con otro grupo (n: 81) que se contagió entre 2008 y 2011. Observaron que los pacientes del segundo grupo fueron significativamente de mayor edad al diagnóstico, con mayor esteatosis hepática y presencia de comorbilidades y esto probablemente explicó que también hayan tenido mayor grado de inflamación hepática, mayor elevación de bilirrubina, mayor tasa de hepatitis graves y mayor falla hepática. Por otro lado el grupo de heterosexuales que en el primer grupo representaba un 20% en el segundo grupo creció y representó el 42%²⁸. En el mismo sentido, resaltando la relevancia de la hepatitis B aguda en adultos, también se publicó un estudio argentino multicéntrico de grupos de trasplante hepático donde se observó que la hepatitis aguda por VHB es la primera causa de falla hepática fulminante en adultos de Argentina²⁹.

Otros estudios realizados en diversas zonas geográficas muestran prevalencias elevadas de infección por VHB, no asociadas a factores de riesgo específicos como los previamente descriptos. Por ejemplo, un estudio realizado en tres ciudades de la provincia de Salta durante el año 2005 (n=788) mostró una frecuencia de anticuerpos anti-HBc del 29,1% y de HBsAg del 2,4%. Tanto la preva-

lencia de anti-HBc como de cronicidad detectada por la presencia de HBsAg fue superior en las localidades de Oran y Embarcación, con respecto a la tercer ciudad estudiada, Tartagal³⁰. Otro estudio realizado entre embarazadas de cuatro regiones consideradas no endémicas para la infección por VHB (CABA, San Juan, Neuquén y Tierra del Fuego) mostró un valor de prevalencia del 0,2% entre 2403 mujeres estudiadas (considerando presencia de HBsAg y/o anti-HBc)³¹. Un estudio realizado entre 2009-2011 en un hospital de alta complejidad del Gran Buenos Aires, mostró que en 402 muestras provenientes de personal de salud que se realizó examen pre-ocupacional, la determinación de anticuerpos anti-HBc resultó positiva en 5 de 402 muestras (1,2%). La prevalencia de marcadores de VHB según el riesgo de exposición fue de 1,3% para personal que cumple funciones de alto riesgo (médicos, enfermeros, bioquímicos, técnicos de laboratorio, instrumentadores, auxiliares de esterilización), 2,2% para los que presentan riesgo bajo (psicólogos, fonoaudiólogos, kinesiólogos, nutricionistas, asistente social), no detectándose casos dentro del personal administrativo³². Un estudio realizado durante los años 2007-2008 entre 561 individuos pertenecientes a cuatro pueblos originarios de Argentina (297 Mbyá-guaraníes de Misiones, 105 Kollas de Jujuy, 90 Wichis de Formosa y 69 Sagua-Huarpes de San Juan) detectó una frecuencia de HBsAg del 1,1% y de anticuerpos anti-HBc del 9,6%³³. Otro estudio epidemiológico llevado a cabo durante 3 años consecutivos en pacientes que concurren al Hospital Italiano de Buenos Aires y sus centros periféricos de la Ciudad y el Gran Buenos Aires mostró una prevalencia de HBsAg de 0,84 % sobre un total de 5824 muestras estudiadas³⁴.

Los datos provistos por el Plan Nacional de Sangre del último año analizado (2012) indican que sobre un total de 500.955 donantes, el 1,37% resultó reactivo para anticuerpos anti-HBc y el 0,18% para HBsAg. Estos datos corresponden a los hallazgos resultantes del tamizaje de las unidades donadas sin ser confirmados por otras técnicas (Tabla 1). En relación a donantes de órganos, un estudio publicado recientemente muestra que entre 2262 donantes de hígado estudiados entre enero del 2005 y julio del 2011, un total de 116 (5,1%) eran positivos para anticuerpos anti-HBc³⁵.

Tabla 1. Determinaciones de HBsAg y anti-HBc en donantes de sangre, Argentina - 2004-2012

Año	n° donantes	n° HBsAg (+)	% HBsAg (+)	n° antiHBc	% antiHBc
2008	484122	1055	0,26	9264	2,33
2009	502811	1708	0,33	8351	1,66
2010	608027	3640	0,59	7265	1,19
2011	611978	921	0,17	9115	1,87
2012	500955	917	0,18	6872	1,37

Fuente: Plan Nacional de Sangre, Ministerio de Salud de la Nación.

En relación a los datos de mortalidad informados por la Dirección de Estadísticas de Información de Salud (DEIS), durante los últimos cinco años (2007-2011) se reportaron en el país un total de 103 defunciones asociadas a la infección aguda por VHB y 24 a su forma crónica³⁶. En relación a la distribución etaria, a excepción del grupo de menores de 4 años, los distintos grupos presentan defunciones que adquieren mayor importancia a partir de los 35 años, identificándose el mayor impacto en el grupo de 55 a 64 años. De acuerdo a lo expuesto, resulta necesario profundizar el conocimiento de dichas defunciones a fin de lograr una adecuada caracterización de las mismas así como también identificar el posible subregistro reflejado a través de los datos publicados.

Epidemiología Molecular

De acuerdo a estudios de secuenciación nucleotídica se ha descrito la existencia de ocho genotipos de VHB (A-H) que presentan una distribución geográfica muy heterogénea. Un estudio de genotipificación realizado sobre 75 muestras provenientes de donantes de sangre de distintas regiones del país mostró una predominancia del genotipo F (64%), seguido de los genotipos A (17,3%), D (17,3%) y C (1,3%). Sin embargo el análisis regional mostró una predominancia de genotipo F en todas las regiones del país menos en el área metropolitana, donde se observó una coexistencia entre los genotipos F, D y A. Este trabajo también describe la fuerte asociación entre el genotipo F y la mayor frecuencia de variantes de VHB que no producen HBsAg, llamadas mutantes del pre-core³⁷. Dichas variantes virales han sido asociadas con cuadros más severos de hepatitis, con frecuencia llevando a una hepatitis fulminante. Otro estudio realizado con 32 muestras provenientes de pacientes con infección

crónica de CABA también describe una mayor frecuencia de genotipo F (40,6%), aunque con frecuencias solo un poco menores de genotipos D (34,4%) y A (25,0%). Así mismo en este estudio se realizó la caracterización a nivel de subgenotipo, encontrando que todas las secuencias de genotipo A eran subgenotipo A2 y dentro de las secuencias genotipo F, en su mayor parte eran subgenotipo F4 (61,5%) y en menor frecuencia, subgenotipo F1b (38,5%). Por otro lado este estudio encontró que entre los subgenotipos A2 y F1 predominan las variantes productoras de HBeAg, mientras que entre los subgenotipos D y F4 predominan las variantes no productoras de HBeAg³⁸. Un estudio realizado entre 29 pacientes de la Ciudad de Mar del Plata también mostró una frecuencia predominante de subgenotipo F1b (62,1%), seguido de los genotipos A2 (13,8%), F4 (6,9%), D (6,9%) y G (6,9%). Además se identificaron en esta ciudad tres genomas recombinantes, dos entre los genotipos G/F1b y uno entre F4/D2³⁹. Otro estudio realizado en CABA entre 128 pacientes infectados por VHB encontró una distribución diferencial de genotipos relacionada con el curso de la infección. Se encontró una predominancia de genotipo F (65,2%) y A (30,4%) en los casos agudos (n=46), siendo minoritario el genotipo D (4,3%). Entre los pacientes crónicamente infectados (n=82) la distribución de genotipos fue homogénea entre A (26,8%), D (31,7%) y F (36,6%), encontrándose además baja frecuencia de genotipos B (1,2%) y C (3,7%). Este estudio mostró que el genotipo F es el prevalente entre las infecciones agudas mientras que entre los casos crónicos tiende hacia un curso más severo, con elevados índices de actividad histológica y mayor proporción de cirrosis. Además, se observó una distribución diferencial de los subgenotipos F en relación al curso de la infección⁴⁰. Un estudio reciente reportó la circulación de un caso de genotipo G, el primero en ser reportado en el país⁴¹. El análisis filogenético de las 36 muestras de genotipo F mostró la presencia de dos subgenotipos, el F1b, predominando en las infecciones agudas y el F4, predominando en las infecciones crónicas⁴². Un estudio realizado en la ciudad de Rosario en 65 pacientes con detección de HBsAg, reclutados entre los años 2006-2008, documentó la presencia de genotipos A (55%), F (28%), D (14%) y C (3%). Este estudio encontró además una asociación entre genotipo F y elevado nivel de ALT/AST, mayor porcentaje de HBeAg y mayor nivel de carga viral comparado con otros genotipos⁴³. Un estudio realizado en 20 pacientes de la ciudad de Mendoza muestra una predominancia de genotipo F (55%) y presencia en menor medida de genotipos A (25%) y D (20%). Por otro lado este estudio también revela la asociación entre genotipo A y transmisión sexual⁴⁴.

El estudio de prevalencia entre comunidades originarias mencionado previamente, incluyo además la caracterización molecular de 13 muestras de pacientes pertenecientes a dos comunidades, encontrándose mayor frecuencia de genotipo F (9/10) entre los Mbya-guarani y de genotipo C2 entre los Sagua-Huarpe (3/3)³³.

Hepatitis C

Características de la infección por VHC

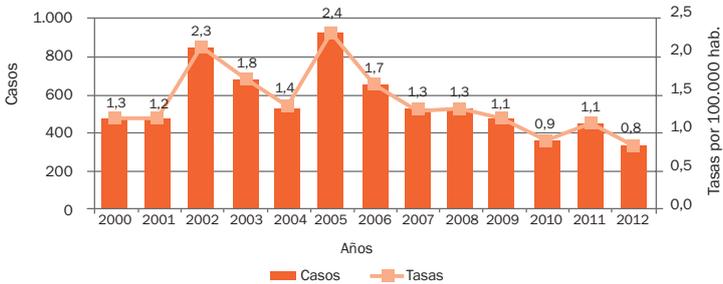
Se estima que alrededor de 160 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas con el virus de la hepatitis C. El virus de la hepatitis C (VHC) es un flavivirus envuelto de forma icosaédrica con genoma ARN monocatenario de polaridad positiva. Si bien durante muchos años se habló de casos de hepatitis post-transfusional “no A no B”, no fue hasta 1989 que se pudo identificar el agente causal. La diseminación del virus de la hepatitis C es casi exclusivamente a través del contacto con la sangre, siendo rara la transmisión sexual, a excepción de poblaciones con prácticas de riesgo⁴⁵. Alrededor del 80% de los infectados con el VHC no presentan signos o síntomas de forma inmediata a la infección, evolucionando a la cronicidad y llevando a una enfermedad persistente en el hígado. La infección crónica puede llevar a cirrosis y cáncer hepático en el 5-20% de los afectados².

Situación epidemiológica en Argentina

La notificación de los casos de hepatitis C muestra una tendencia descendente a lo largo de la serie, a excepción de los años 2002 y 2005, en los que ocurrieron aumentos en la notificación del evento mencionado, con tasas que alcanzaron los 2,26 y 2,37 x 100 mil habitantes, respectivamente. En el año 2012 se registró la tasa más baja, con un valor de 0,83 x 100 mil habitantes. Si bien no resulta posible dilucidar la causa de los picos mencionados, tal vez puedan deberse a la intensificación de la vigilancia a partir de la implementación del SNVS. Dado que la infección por VHC se notificaba únicamente con datos completos por semana epidemiológica y ante

la falta de mayores datos que permitan describir dichos casos, es dificultoso identificar si estos aumentos ocurrieron por diferencias en las estrategias de notificación u otras circunstancias relacionadas con la calidad de la misma (Gráfico 11).

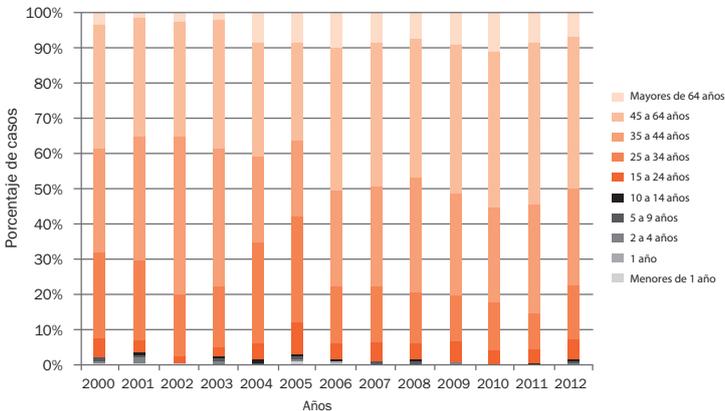
Gráfico 11. Hepatitis C - Casos y tasas por 100 mil habitantes. Argentina - 2000-2012



Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

En relación con la distribución por edad, las personas de 35 años o más representan entre el 48 y el 77% de los casos. La mayoría de los grupos etarios sostienen o reducen su proporción en el conjunto de casos, salvo los de 45 años o más, que van en aumento, fundamentalmente en los últimos 7 años (Gráfico 12).

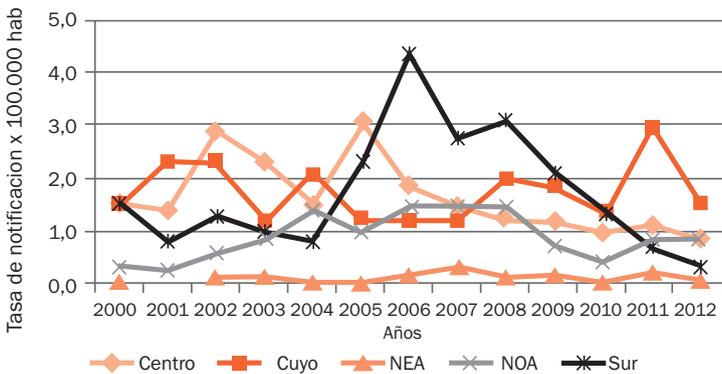
Gráfico 12. Distribución proporcional de los casos de hepatitis C según grupo de edad, Argentina - 2000-2012



Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

Al analizar las tasas de hepatitis C por región, surge que la curva en el NOA comienza a ascender paulatinamente entre 2001 y 2004, para mantenerse en niveles similares hasta 2008, y luego caer y estabilizarse en los años subsiguientes. La región de Cuyo, en líneas generales, adopta una curva con tendencia estable, con excepción de un pico registrado en el año 2001. La región Sur se presenta estable hasta el año 2004, para iniciar una curva ascendente en la cantidad de casos notificados que registra su máxima expresión en el 2006, y luego empezar una tendencia descendente durante el resto del período. La región Centro presenta ascensos en los años 2002 y 2005 para luego descender en los años siguientes. Por último, la región del NEA presenta una tendencia estable durante todo el período analizado (Gráfico 13).

Gráfico 13. Hepatitis C - Tasas de notificación x 100.000 hab. según región - Argentina 2000-2012



Fuente: SNVS- C2, Ministerio de Salud de la Nación.

En una revisión relacionada con la epidemiología de la hepatitis C en seis países de América Latina entre los que se encontraba la Argentina⁷, se estimó que la prevalencia para dicho evento en nuestro país es de 1,5% para todas las edades y de 2 a 2,5 % si solo se tomaba en cuenta la población adulta. No obstante ello diversos estudios epidemiológicos realizados en Argentina han demostrado que algunos grupos de la población poseen tasas de infección mucho más elevadas. Como se mencionó para el caso de la infección por VHB, el uso de drogas inyectables es una vía de transmisión muy efectiva. Un estudio realizado durante el periodo 2000-2001 entre

usuarios y ex usuarios de drogas inyectables, mostró que el 54,6% de los participantes tenían infección por el VHC¹⁹. Sin embargo, como también se mencionó previamente, en la actualidad el uso de drogas inyectables no es frecuente, habiendo sido reemplazado por otras formas de administración (aspirada o fumada). Otro estudio realizado entre usuarios de cocaína no inyectable mostró prevalencias de VHC, que aun siendo mucho más bajas que en los usuarios inyectables, alcanzan valores cercanos al 8%. En este estudio se observó una asociación significativa entre la infección por VHC y el haber tenido parejas con infección por VIH o que usara drogas inyectables. Por otro lado también se encontró una importante asociación con la presencia de tatuajes y el hecho de haber estado en prisión. Estas últimas dos variables se encuentran relacionadas y la mayor prevalencia de VHC encontrada podría estar dada con la realización de tatuajes en ámbitos carcelarios que son generalmente realizados con instrumentos no esterilizados²⁷. Estudios realizados en trabajadoras sexuales de diferentes ciudades Argentinas muestran valores más bajos, de 4,3% para las mujeres y 4,5% para las trans hombre-mujer, siendo la frecuencia de infección mayor en las participantes de mayor edad^{25,26}. En el caso de los HSH, los valores oscilaron entre 1,9 al 7,5% en estudios realizados entre los años 2000-2009^{22,24}. Los principales factores asociados a la infección por VHC en este grupo (mayor edad, trabajo sexual y mayor número de parejas sexuales) sugieren que la principal vía de transmisión son las relaciones sexuales no protegidas.

Estudios realizados en algunas ciudades del país muestran frecuencias elevadas de infección por VHC. Por ejemplo, estudios realizados en diversas ciudades de Córdoba (2004-2005) sobre un total de 1912 y 1870 participantes mostraron valores de prevalencia de infección por VHC del 6,4% y 5,6%, respectivamente^{46,47}. Un estudio realizado entre 250 pacientes infectados por VIH de la provincia de Santa Fe mostró que el 48% tenían además infección por VHC. Así mismo este trabajo resalta la importancia de la detección genómica del VHC, ya que un 15% de los pacientes coinfectados no tenían presencia de anticuerpos y si presentaban detección genómica⁴⁸. Un estudio realizado sobre 452 voluntarios de la localidad de Rufino (Provincia de Santa Fe) observó una prevalencia de 2,2% de infección por VHC. Al tener en cuenta el rango etario de los participantes se observó que todos los casos se encontraban entre los 50-69 años de edad⁴⁹. Un estudio realizado entre 1637 habitantes (71% de la población) de la ciudad de O'Brien (Partido de Bragado,

Provincia de Buenos Aires) mostró una prevalencia de 5,7%. El análisis de edad reveló que la prevalencia se incrementa con la edad, alcanzando el pico más alto en el rango comprendido entre los 61-70 años. En relación al análisis de factores de riesgo que pudieran estar asociados a esta alta prevalencia, ninguno de los individuos infectados reportó antecedentes de uso de drogas inyectables ni tatuajes, mientras que el 22% declaró haber recibido transfusiones, la mayor parte de ellos (86%) en épocas anteriores a la incorporación del diagnóstico de VHC en bancos de sangre. También el 99% de los individuos con infección por VHC reportó haber recibido inyecciones intramusculares y/o endovenosas con utilización de materiales no estériles, en todos los casos administrados por el mismo profesional de salud entre los años 1940-1980⁵⁰. Otra investigación realizada durante el año 2004 entre 1814 habitantes (31% de la población) de la localidad de Wheelwright, provincia de Santa Fe, mostró una prevalencia de infección por VHC del 4,9% (89/1814). El análisis de edad muestra una mayor prevalencia de VHC entre las personas de 60-69 años (17%) y de 70-79 años (22%). El análisis de factores de riesgo muestra una asociación entre infección por VHC y el reporte de cirugías, transfusiones, tratamientos dentales e inyecciones, no encontrándose, al igual que en el estudio de Picchio y col. en la ciudad de O'Brien, asociación con uso de drogas inyectables ni tatuajes. También como en el citado estudio, el rango etario de mayor infección se encuentra entre adultos mayores que pudieron adquirir la infección hace 40-50 años cuando los controles pre transfusionales y las medidas de desinfección no incluían la posibilidad de transmisión del VHC⁵¹. Esta hipótesis de transmisión hace aproximadamente cinco décadas también se encuentra sustentada por los estudios moleculares, donde se observa que todas las muestras, además de ser caracterizadas como genotipo 1b, comparten un ancestro común.

Un estudio multicéntrico realizado por Fassio y colaboradores describe que el VHC es una de las principales causas de CHC, encontrándose infección por hepatitis C en el 40,5% (223/587) de los pacientes diagnosticados con CHC en 15 unidades de hepatología y gastroenterología del país⁵². Como se mencionó para VHB, un estudio epidemiológico llevado a cabo en población general que concurrió al Hospital Italiano y centros periféricos mostró una prevalencia de VHC del 1,42 % en un total de 5824 muestras³⁴.

Los datos provistos por el Plan Nacional de Sangre del último

año analizado (2012) indican que sobre un total de 500955 donantes, el 0,36% resulto reactivo para anticuerpos IgG VHC (Tabla 2).

Tabla 2. Determinaciones de IgG VHC en donantes de sangre, Argentina - 2004-2012

Año	N° donantes	IgG VHC	%
2008	484122	2390	0,76
2009	502811	2351	0,46
2010	608027	1944	0,32
2011	611978	2061	0,42
2012	500955	1815	0,36

Fuente: Plan Nacional de Sangre, Ministerio de Salud de la Nación.

En relación a los datos de mortalidad por VHC de los últimos años en nuestro país, resulta imprescindible profundizar el conocimiento de las defunciones reportadas a través de estudios específicos de modo tal de poder lograr una adecuada caracterización epidemiológica al respecto.

Epidemiología molecular

Un estudio de 742 pacientes con infección por el VHC mostró una mayor circulación de genotipo G1 (72%) en Argentina, describiéndose también la presencia de genotipos G2 (6%), G3 (17%) y G4 (4%). En el caso del genotipo G4, se encontró una frecuencia significativamente más alta en los pacientes infectados con VIH (7% vs. 2%, $p=0,001$). Por otro lado este estudio también mostró una tendencia a menor carga viral plasmática en pacientes con genotipo G453. Debido a la importancia que el genotipo 1 tiene en Argentina, dada su alta frecuencia y las dificultades que presenta en el tratamiento, un estudio posterior del mismo grupo de investigadores realizó la caracterización de los subtipos del genotipo 1, encontrándose una coexistencia de dos subtipos mayoritarios, los subtipos G1a (51%) y el G1b (49%), en partes prácticamente iguales⁵⁴.

Otro estudio de investigación realizado sobre 106 pacientes de la ciudad de Mar del Plata confirman la predominancia del genotipo 1 (58%) en coexistencia con los genotipos 2 (11%), 3 (27%) y 4 (4%). Este estudio describe también la presencia de coinfección

entre genotipos 1 y 3 en un paciente⁵⁵. Otro estudio realizado en la misma ciudad con 42 pacientes también muestra una mayor circulación de genotipo 1a (76,2%), seguido del genotipo 3a (19,0%) y en menor medida del genotipo 1b (4,8%)⁵⁶. Otro estudio realizado sobre 28 pacientes con infección por VHC transfundidos antes de 1993, mostró una mayor frecuencia de G1 (50%), seguida por G2 (39%) y G3 (11%)⁵⁷.

Un estudio de genotipificación de 451 pacientes con infección por VHC, 187 de los cuales tenían además infección por VIH muestra similares resultados, con predominancia de genotipo 1 y presencia de genotipos 2, 3 y 4 en menor proporción. Sin embargo el análisis comparativo de circulación de genotipos en pacientes infectados con VIH muestra diferencias significativas con respecto a los mono infectados con VHC. Los pacientes coinfectados con VIH presentan mayor proporción de genotipo 4 (8,75 % vs 1,5%), y menor frecuencia de genotipo 2 (0,5% vs 9,5%), con respecto a los mono infectados⁵⁸. También un estudio realizado en 31 niños entre los años 1998 y 2002 mostró una mayor frecuencia de genotipo 1⁵⁹.

Un estudio realizado en Córdoba entre 105 pacientes con infección por VHC durante los años 2004-2008 mostró una mayor frecuencia de genotipo 2 (58,1%) y una menor frecuencia de genotipos 1 (37,1%), 3 (3,8%) y 4 (1%)⁶⁰. Otro estudio realizado en cinco centros asistenciales de Córdoba sobre 82 pacientes muestra una preponderancia de genotipo 2 (62,2%) y genotipo 1 (30,5%) y menor proporción de genotipo 3 (4,9%); no pudiendo determinarse el genotipo en 2,4% de los casos estudiados⁴⁶. Un estudio de caracterización filogenética de las cepas circulantes en Cruz del Eje (Provincia de Córdoba) mostró en particular la circulación del genotipo 2c, raramente encontrado en otras localidades del país. El trabajo sugiere un posible ingreso de esta variante viral por intermedio de la inmigración italiana (principalmente entre los años 1880-1920), donde este genotipo se encuentra en alta prevalencia⁶¹.

Uno de los mayores estudios de caracterización de genotipos realizado en la Ciudad de Buenos Aires entre 1996 y 2006, sobre un total de 1013, mostró una mayor frecuencia de genotipo G1 (55,8%), seguido de los genotipos G2 (28,4%), G3 (11,2%), G4 (1,5%) y G5 (0,08%)⁶².

También un estudio de Fay y colaboradores realizado en la provincia de Santa Fe durante los años 1997-2004 revela que el

genotipo 1 es el más prevalente, detectándose en el 72% (76/105) de los casos; mientras que los genotipos 2 y 3 se encontraron en menor frecuencia, 7% (7/105) y 21% (22/105), respectivamente⁴⁸.

El registro de 21 unidades centinela de Argentina durante los años 2007-2010, también muestra una mayor frecuencia de genotipo 1 (63,5%) y en particular del genotipo 1b. Así mismo también se describe la circulación de los genotipos 2 (24,7%), 3 (10,6%) y 4 (1,3%). Dentro de las principales diferencias regionales se destaca la presencia más elevada de genotipo 2 en la provincia de Córdoba⁶³.

También en el estudio realizado en la ciudad de O´Brien mostro circulación de genotipo 1b, con un paciente exhibiendo una con-feccción con genotipo 1a⁶⁴.

Hepatitis D

Características de la infección por VHD

La hepatitis por virus delta puede ocurrir solamente como una coinfección o superinfección en personas ya infectadas por el VHB. La coinfección se presenta como una infección aguda de ambos virus, mientras que la superinfección es la aparición del virus delta en una persona previamente portadora del VHB. Cualquiera de las formas puede llevar a formas más severas de enfermedad en comparación con la mono infección por el VHB. Se estima que afecta entre 15 a 20 millones de personas infectadas por el VHB⁶⁵.

Situación epidemiológica en Argentina

No se han encontrado notificación de casos confirmados de infección por VHD, por lo cual no se cuenta con datos epidemiológicos programáticos. Por otro lado, muy pocos estudios epidemiológicos han sido realizados en el país hasta el momento.

Uno de los primeros estudios epidemiológicos que indagaron la presencia de infección por VHD en Argentina fue realizado en donantes de sangre hallando una prevalencia de infección de 1,4% entre 1168 donantes con HBsAg detectable⁶⁶. Un estudio epidemio-

lógico realizado en 484 pacientes con infección por VIH, mostró una prevalencia de infección por VHD del 1,9%, siendo mayor la prevalencia en el grupo de usuarios de drogas inyectables (3,4%) que en el de HSH (1,0%) y no detectándose casos en el grupo de heterosexuales⁶⁷. Por otro lado Delfino y colaboradores describieron por primera vez la presencia de infección por Hepatitis D en la comunidad Mbya-Guaraní de la provincia de Misiones. Sobre un total de 46 pacientes estudiados con infección por Hepatitis B, no se detectó la presencia de anticuerpos anti-VHD, sin embargo en 3 casos se detectó ARN viral, confirmándose la presencia de infección. Este estudio resalta la importancia de la utilización de métodos moleculares para el diagnóstico, ya que las pruebas serológicas no demostraron ser eficientes para el mismo³³. Este mismo grupo de investigadores realizó un trabajo en donantes de sangre (n=56983) encontrando una prevalencia de 2,12% para VHD en un grupo de 47 donantes con HBsAg, llevando a una prevalencia global de 2 en 100.000 donantes⁶⁸.

Epidemiología molecular

Se ha descrito la presencia de 8 genotipos en diferentes zonas geográficas, presentando el genotipo 1 distribución mundial, el 2 y el 4 se han descrito en Asia, el 3 es autóctono de Sudamérica y los genotipos 5 al 8 se consideran de origen Africano. Estudios realizados en Argentina han relevado la presencia de genotipos 1 y 3⁶⁹. Si bien pudieron observarse variantes en las secuencias aminoácídicas de las muestras argentinas de genotipo 1, no se conoce aún el impacto que pudieran tener en la patogenicidad de la infección³³.

Hepatitis E

Características de la infección por VHE

La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) está emergiendo en todo el mundo. Estudios recientes indican que globalmente el VHE causa 18 millones de infecciones, 3,2 millones son asintomáticos y 68.000 mueren por año.

El virus de la hepatitis E es un virus desnudo con un ARN

simple, de polaridad positiva, recientemente clasificado como *Hepevirus*, familia *Hepeviridae*. Se han identificado dos especies: la mamífera y la aviar. Su principal vía de transmisión es la fecal-oral, habiéndose descrito también la transmisión a través de productos de la sangre contaminados así como también por transmisión vertical. Es la causa más frecuente de hepatitis aguda en mujeres embarazadas en países tropicales y subtropicales, alcanzando una mortalidad del 25% en mujeres embarazadas en regiones endémicas donde se ha caracterizado al genotipo 1.

En las áreas de alta endemicidad hay tanto brotes epidémicos como casos aislados. Los primeros suelen ser por ingesta de agua contaminada, mientras que no es clara la ruta de adquisición de la enfermedad en los segundos. En áreas de baja endemicidad, los casos reportados se relacionan con viajes a zonas de alta endemicidad aunque también se han descrito casos autóctonos⁷⁰. También es responsable de casos esporádicos en países endémicos e industrializados⁶⁵.

Particularmente en las áreas de baja endemicidad el virus de la hepatitis E ha comenzado a considerarse un virus de transmisión zoonótica a partir de la identificación del genoma viral en cerdos en los EE.UU. y la comprobación de homología entre las secuencias genómicas humanas y animales.

Situación epidemiológica en Argentina

De forma similar a lo que pasa con hepatitis D, no se registran en Argentina la notificación de casos confirmados de infección por VHE en el Sistema Nacional de Vigilancia, por lo cual no se cuenta con datos epidemiológicos programáticos.

En nuestro país la prevalencia de anticuerpos anti VHE fue evaluada en 5196 pacientes pertenecientes a 3 poblaciones: donantes de sangre (n: 2157, edad promedio 34,2 años, 1696 varones), pacientes evaluados previamente a una cirugía (n: 175, edad promedio 46,7 años, 789 varones) y niños (n: 1304, edad promedio 6,44 años, 703 varones). La seroprevalencia en los 3 grupos fue: 1,8, 3,1 y 0,15% respectivamente. La tasa total fue 1,9%⁷¹. Un estudio realizado entre 125 individuos de la comunidad Guaraní del norte argentino detectó por primera vez circulación VHE en el 4 % de la población, el doble al encontrado en bancos de sangre⁷². El aná-

lisis de factores socio-ambientales realizado en el estudio muestra condiciones higiénicas y sanitarias deficitarias con estrecha convivencia con animales de corral.

Epidemiología molecular

Se han descrito 4 genotipos virales: los genotipos 1 y 2 son frecuentes en regiones de alta endemicidad (Asia y África), el 3 se ha visto tanto en Occidente como en Japón y el 4 ha sido descrito en casos agudos en Asia. Varias especies de mamíferos (ovejas, cabras, caballos, cerdos, etc.) tienen evidencia de infección por HVE. Entre el ganado porcino se han encontrado los genotipos 3 y 4 en diferentes partes del mundo, con una elevada homología en cada región con las variantes humanas locales. Estudios realizados por Munné y colaboradores^{69,73} demostraron la circulación de diversos tipos de VHE en el país, habiéndose detectado mayormente genotipo 3 (subgenotipo 3i, 3a y 3b) y en menor medida genotipo 1. El genotipo 3 de VHE también fue hallado en Argentina en casos pediátricos de falla hepática fulminante⁷⁴⁻⁷⁵.

Discusión



La hepatitis A era en Argentina la principal causa de falla hepática aguda en pediatría lo cual impactaba en mortalidad y necesidad de trasplante hepático en un número importante de casos. La implementación de la vacunación en el año 2005 en un esquema de dosis única ha cambiado radicalmente la epidemiología de la infección, su impacto a nivel poblacional y las estrategias de control. No se registraron más trasplantes por este motivo, lo cual indica una elevada cobertura de vacunación. En la población adulta se estima que un 60% de las personas tuvieron la infección pero no hay datos representativos de todo el país para eventualmente tomar conductas de vacunación ó posible riesgo de infección en adultos. Por ello, en la Argentina la vacunación en adultos está recomendada en: hombres que tienen sexo con hombres, pacientes con desórdenes de la coagulación, enfermedad hepática crónica, manipuladores de alimentos, personal de jardines maternas que asiste a niños menores de un año de vida, viajeros a zonas de alta o mediana endemia, personal de laboratorio que trabaja con VHA⁷⁵.

La hepatitis B es de baja prevalencia en Argentina pero existen bolsones de alta prevalencia muy bien identificados en nuestro país como fuera descrito anteriormente, las causas que justifican esta distribución irregular no están del todo claras si bien podrían tener que ver con flujos migratorios en algunas zonas. En Argentina tampoco existen datos de seroprevalencia de hepatitis B poblacionales más allá de lo registrado en estudios aislados y bancos de sangre. Diversos estudios muestran la predominancia del genotipo F del VHB en nuestro país, esto es importante ya que la respuesta al tratamiento con algunas drogas podría variar según esta variante

y existen estudios en marcha para evaluar la respuesta de este genotipo en comparación con los estudios internacionales realizados en genotipos no F. En relación a la evolución de la infección aguda por el VHB se ha observado un promedio de edad cada vez mayor de las personas que cursan una infección aguda y esto conlleva a una mayor morbimortalidad dada las comorbilidades asociadas a este grupo etario, fundamentalmente esteatosis hepática. En cuanto al pasaje a la cronicidad, en coincidencia con lo ya conocido a nivel mundial, la posibilidad de resolución es elevada y los factores predictivos para la no resolución son los bajos niveles de la bilirrubina y de ALT durante la infección aguda.

Si bien los casos nuevos de infección por el VHC ocurrieron en la Argentina y el mundo principalmente hace varios años, la cantidad de pacientes con diagnóstico de hepatitis C se incrementa año a año y se espera que el impacto de la enfermedad aumente en el mundo en la medida que progrese la enfermedad en aquellos pacientes que contrajeron la enfermedad años atrás. Se desprende de los estudios antes mencionados que el genotipo 1 es sin dudas el más prevalente pero también cabe remarcar que hay varios estudios que marcan una predominancia del genotipo 2 en la provincia de Córdoba, al menos en las zonas evaluadas por los estudios descritos. Dentro del genotipo 1, se concluye según algunos estudios que el subtipo b es más frecuente que el subtipo a, pero en otros la prevalencia parece ser similar, esto es relevante ya que las nuevas drogas tienen diferente efectividad según esta variable. El genotipo 4, si bien de baja prevalencia, se ha reportado en el 7% de los pacientes coinfectados con el virus C y VIH. Finalmente en personal de salud la prevalencia parece ser baja con un porcentaje del 0,5%.

Si bien nuestro país dispone de una política activa de detección para VHC y VHB en bancos de sangre lo que minimiza la posibilidad de transmisión por transfusión, existen otros factores de riesgo que conducen a nuevas infecciones como son las relaciones sexuales no protegidas en particular para VHB, factores de riesgo nosocomiales (cirugías, inyecciones intramusculares o endovenosas, procedimientos endoscópicos, reutilización de medicaciones de único uso), inhalación de drogas con elementos contaminados, acupuntura y tatuajes. Particularmente en lo que respecta a las hepatitis crónicas B y C, hay una gran proporción de pacientes infectados pero no diagnosticados. Esta situación implica que en estos pacientes que desconocen su diagnóstico, la enfermedad progrese a formas graves, eventualmente con complicaciones amenazantes

para la vida. Es de destacar que entre los pacientes no diagnosticados existen formas avanzadas que pese a ello son asintomáticas y que requerirían un rápido tratamiento en caso de ser diagnosticadas para interrumpir la progresión de la enfermedad, más aun en el contexto actual en el cual terapias cada vez más eficaces están siendo disponibles. Las posibilidades de tratamiento están mejorando significativamente con tasas de curación cercanas al 80% en los pacientes con VHC genotipo 1 y se espera que esto se incremente aún más, con esquemas más cortos y mejor tolerados por el paciente. Recientemente, drogas para el tratamiento de VHB como tenofovir, yentecavir han demostrado alta potencia y baja o ninguna tasa de resistencia lo que permite al especialista lograr el control de la infección viral y se traduce en una reducción de la morbi mortalidad de la enfermedad. Sin embargo a pesar de la reciente creación formal de un Programa Nacional de Hepatitis Virales en la Argentina (2012) el acceso a diagnóstico y tratamiento de poblaciones sin cobertura social es aún limitado, posiblemente aumentando el impacto de las complicaciones como cirrosis o hepatocarcinoma en el corto a mediano plazo.

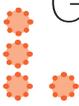
En el caso de Argentina la política en marcha de inmunización universal contra VHB, permitirá controlar la diseminación de la infección, y en forma subsecuente controlar la diseminación de VHD. El diagnóstico precoz de estos pacientes permite cortar la cadena de transmisión de estas infecciones.

Conclusiones



La disponibilidad de datos sobre las hepatitis virales es heterogénea no solo en nuestro país sino en toda la región de Latinoamérica. A pesar de la existencia de las unidades centinelas en Argentina y la obligatoriedad de la notificación epidemiológica de las hepatitis virales, es claro que existe un subreporte de las mismas. Por otra parte los estudios publicados corresponden a pequeñas poblaciones que no representan necesariamente la realidad de todo el país. En particular para hepatitis B y C crónicas dado que el número de pacientes tratados es bajo, se espera que el impacto de la enfermedad aumente al tiempo que la enfermedad progresa en pacientes que contrajeron la infección años atrás. El presente manuscrito refleja las deficiencias en la información disponible destacando la necesidad de investigaciones futuras. Una mejor caracterización de la epidemiología y comprensión de las vías de transmisión de las hepatitis virales en la Argentina permitirá al estado y a las Sociedades científicas desarrollar estrategias para abordar políticas de prevención, sensibilización de la comunidad general y científica, y favorecer el acceso al diagnóstico y tratamiento.

Glosario



- anti-HBc:** anticuerpos contra el core del virus B
- CABA:** ciudad de buenos aires
- CHC:** carcinoma hepatocelular
- DEIS:** Dirección de Estadísticas e Información en Salud
- DSyETS:** Dirección de SIDA y Enfermedades de transmisión sexual
- FHF:** falla hepática fulminante
- HBc:** antígeno del core del virus B
- HBeAg:** Antígeno e de la hepatitis B
- HBsAg:** antígeno de superficie del virus B
- HSH:** hombres que tiene sexo con hombres
- HTLV I/II:** virus linfotrópico humano tipo I / II
- IgG anti VHC:** anticuerpos de tipo IgG contra el virus de la hepatitis C
- NEA:** noreste argentino
- NOA:** noroeste argentino
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- PRONACEI:** Programa Nacional de control de enfermedades inmunoprevenibles
- SINAVE:** sistema nacional de vigilancia

SINTRA: sistema nacional de información de trasplantes

SIVILA: Sistema de Vigilancia de Laboratorio

SNVS: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud

TSH: trabajadores sexuales hombres

TSM: trabajadores sexuales mujeres

TST: trabajadores sexuales trans

UDI: Usuarios de drogas endovenosas

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la hepatitis D

VHE: Virus de la hepatitis E

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: virus del papiloma humano



Bibliografía



1. 62ª Asamblea Mundial de la Salud. OMS, 2009. Disponible en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-sp.pdf.
2. Shors T. Virus. Estudio molecular con orientación clínica. Editorial Médica Panamericana. 2009.
3. Brock TD. Microbiología. Prentice Hall Hispanoamericana SA. 2012.
4. Degertekin B, Lok ASF. Update on Viral Hepatitis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(3):180-185.
5. Malla I. Control of hepatitis A through vaccination in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(4):350-352.
6. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat*. 2006 Dec;13(12):787-98.
7. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, Quiroz JF, Rodríguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *LiverInt*. 2011 Jul; 31 Suppl 2: 18-29
8. Murray PR. Microbiología Médica. Elsevier España. 2009.
9. Cecchini E. Infectología y enfermedades infecciosas. Ediciones Journal. 2008.
10. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009 Churchill Livingstone.

-
11. Boletín Epidemiológico Periódico. Edición Especial. Hepatitis A, Documento Técnico. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Año 3. 2005. Disponible en: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/PANELES/boletines/boletin_especial_HAV2.pdf.
 12. Cristina J, Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res.* 2007 Aug;127(2):151-7.
 13. Munné MS, Vladimirsky S, Otegui L, Soto S, Brajterman L, Castro R, Velasco MC, Bonnano A, Fernández E, Remondegui C, Passeggi C, Rodríguez C, Pizarro M, Fabre A, Moreiro R, Quarleri J, González JE. Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from Argentina. *J Med Virol.* 2007 Jul;79(7):887-94.
 14. Sasbón JS, Buamscha D, Gianivelli S, Imventarza O, Devictor D, Moreiro R, Cambaceres C, Salip G, Ciocca M, Cuarterolo M, Vladimirsky S, Otegui L, Castro R, Brajterman L, Soto S, González J, Munné MS. Clinical implications of hepatitis A virus ribonucleic acid detection and genotyping in acute liver failure in children in Argentina. *PediatrCrit Care Med.* 2010 May;11(3):385-9.
 15. Blanco Fernández MD, Torres C, Riviello-López G, Poma HR, Rajal VB, Nates S, Cisterna DM, Campos RH, Mbayed VA. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction. *ClinMicrobiol Infect.* 2012 Dec;18(12):E548-51.
 16. Aguirre S, Malirat V, Scodeller E, Mattion N. First full-length genomic sequence of a hepatitis A virus isolated in Argentina shows recombination between subgenotypes IA and IB. *Virus Res.* 2011 Jan;155(1):316-24.
 17. Munné MS, Vladimirsky S, Moreiro R, Ciocca M, Cuarterolo M, Otegui L, Soto S, Brajterman L, Castro R, Sasbón J, Gianivelli S, Buamscha D, Quarleri J, González JE. Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *Liver Int.* 2008 Jan;28(1):47-53.
 18. WHO, Global prevalence of Hepatitis B Virus Infection. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/proposals/global_prevalence_hepB/en/. Ultimo acceso 4 de febrero de 2014.
 19. Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, et al. High seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis.* 2003;15:(Suppl 5):S348-352.

-
20. Rossi D, Pawlowicz MP, Rangugni V, Singh DZ, Goltzman P, Cymerman P, *et al.* The HIV/AIDS epidemic and changes in injecting drug use in Buenos Aires, Argentina. *Cad. Saúde Pública.* 2006;22:741-750.
 21. Pando MA, De Salvo C, Bautista CT, Feola M, Lado I, Biglione M, Carr J, Eyzaguirre LM, Montano S, Sanchez JL, Weissenbacher M and Avila MM. HIV and tuberculosis in Argentina: Prevalence, Genotype, and Risk Factors. *J Med Microbiol* 2008; 57:190-197.
 22. Pando MA, Bautista CT, Maulen S, Duranti R, Marone R, Rey J, Vignoles M, Eirin ME, Biglione M, Grienberg G, Montano SM, Carr JK, Sanchez JL and Ávila MM. HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. *Sexually Transmitted Diseases.* 2006. 33(5):307-313.
 23. Segura M, Bautista CT, Marone R, Sosa Estani S, Rey J, Montano SM, Griemberg G, Weissenbacher M, Avila MM. HIV/STI co-infections, syphilis incidence, and hepatitis B vaccination: the Buenos Aires cohort of men who have sex with men. *AIDS Care.* 2010 Dec;22(12):1459-65.
 24. Pando MA, Balan I, Marone R, Dolezal C, Squiquera L, Barreda V, Rodriguez Fermepín M, Rey J, Picconi MA, Carballo-Diéguéz A, and Avila MM. HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men (MSM) recruited by respondent driven sampling (RDS) in Buenos Aires, Argentina: High HIV and HPV infection. *PLoS One.* 2012;7(6):e39834.
 25. Pando MA, Berini C, Bibini M, Fernández M, Reinaga E, Maulen S, Marone R, Biglione M, Sánchez J, Montano S, Bautista CT, Weissenbacher M and Ávila MM. Prevalence of HIV-1 and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene.* 2006, 74 (2) 233-238.
 26. Dos Ramos Farias MS, Garcia MN, Reynaga E, Romero M, Gallo Vaulet ML, Rodriguez Fermepin M, Fernandez Torcano M, Rey J, Marone R, Squiquera L, Gonzalez JV, Basiletti J, Picconi MA, Pando MA and Avila MM. First report on sexually transmitted infections among trans (male to female transvestites, transsexuals, or transgender) and male sex workers in Argentina: high HIV, HPV, HBV, and syphilis prevalence. *Int J Infect Dis.* 2011;15(9):e635-40.

-
27. Rossi D, Radulich G, Muzzio E, Naveira J, Sosa-Estani S, Rey J, Griemberg G, Friedman SR, Martínez-Peralta L, Weissenbacher M. Multiple infections and associated risk factors among non-injecting cocaine users in Argentina. *Cad Saude Publica*. 2008 May;24(5):965-74.
 28. Changes in Hepatitis B infection patterns after the implementation of the National Vaccination Program in Argentina. Marciano S. Changes in Hepatitis B infection patterns after the implementation of the National Vaccination Program in Argentina. AASLD 2012.
 29. Mendizabal M, *et al*. Fulminant Hepatic Failure: A multicenter study from 6 Argentinean Transplant Centers. *Liver Transplant* 2013. Oral presentation. The International Liver Transplantation Society. 18th Annual International Congress, Sydney, 2013.
 30. Garay ME, Marina G, Martinez M, Berchan Perera M, Ramia R, Falco A, Olivo I, Fainboim H. Prevalencia Intermedia de Infección por virus B en la provincia de Salta, Argentina. Congreso Argentino de Gastroenterología, 2006, Buenos Aires, Argentina.
 31. Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L, Juarez M, Arribere G, Nadal M, Eirin ME, Biglione MM. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect*. 2013 Jun;89(4):333-5.
 32. Scandizzo E, Loudet S, Varpukevicius G. Prevalencia de anticuerpos para virus B y C en trabajadores que se incorporan a un hospital de alta complejidad. Congreso Argentino de Gastroenterología, 2012, Buenos Aires, Argentina.
 33. Delfino CM, Berini C, Eirin ME, Malan R, Pedrozo W, Krupp R, Blejer J, Espejo R, Fierro L, Puca A, Oubiña JR, Mathet VL, Biglione MM. New natural variants of hepatitis B virus among Amerindians from Argentina with mainly occult infections. *J Clin Virol*. 2012 Jun;54(2):174-9.
 34. Galdame O y Gadano A. Epidemiología de Hepatitis B y C en la Argentina. Estudio Fundación Icalma. Datos presentados en Congreso ALEH 2012, Lima, Peru y en reunión de ALEH realizada en ocasión del congreso de la AASLD, Washington DC, Nov 2013.
 35. Marciano S, Gaité LA, Bisignano L, Descalzi VI, Yantorno S, Mendizabal M, Silva MO, Anders M, Orozco OF, Traverso R, Gil O,

-
- Galdame OA, Bandi JC, de Santibañes E, Gadano AC. Use of liver grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a multicenter study in Argentina. *TransplantProc.* 2013 May;45(4):1331-4.
36. Dirección de Estadísticas e Información en Salud - Ministerio de Salud de la Nación - Estadísticas Vitales. Información Básica. Año 2007 - 2011. Accesible en http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/arbol_tematico.asp
 37. França PH, González JE, Munné MS, Brandão LH, Gouvea VS, Sablon E, Vanderborgh T. Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected argentinean blood donors. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov;42(11):5015-21.
 38. Barbini L, Tadey L, Fernandez S, Bouzas B, Campos R. Molecular characterization of hepatitis B virus X gene in chronic hepatitis B patients. *Virology.* 2012 Jul 8;9:131.
 39. Barbini L, Elizalde M, Torres C, Campos R. Molecular epidemiology and genetic diversity of hepatitis B virus in Mar del Plata city, Argentina. *Infect Genet Evol.* 2013 Jul 17;19C:152-163.
 40. Pezzano SC, Torres C, Fainboim HA, Bouzas MB, Schroder T, Giuliano SF, Paz S, Alvarez E, Campos RH, Mbayed VA. Hepatitis B virus in Buenos Aires, Argentina: genotypes, virological characteristics and clinical outcomes. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb;17(2):223-31.
 41. Araujo NM, Araujo OC, Silva EM, Villela-Nogueira CA, Nabuco LC, Parana R, Bessone F, Gomes SA, Trepo C, Kay A. Identification of novel recombinants of hepatitis B virus genotypes F and G in human immunodeficiency virus-positive patients from Argentina and Brazil. *J Gen Virol* 2013 Jan;94(Pt1):150-8.
 42. Torres C, Pezzano SC, Fainboim H, Bouzas MB, Schroder T, Fernandez Giuliano S, Paz S, Alvarez E, Tauterys M, Campos RH, Mbayed VA. Características virológicas, epidemiológicas y clínicas del HBV genotipo F. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
 43. Bessone F, Fay F, Benetti S, Serravalle A, Reggiardo MV, Ferreti S, Guerrina C, Tanno F, Vorobioff J, Tanno H. Estudio observacional y prospectivo de genotipos del HBV: correlación con la viremia y el estado del antígeno E. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.

-
44. Espul C, Perez Ravier RR, Vaisman CE, Cuello HH, Lo Castro IG, Vladimisky S, Munne MS, Gonzalez JE. Primer reporte de genotipos del virus de la hepatitis B en Mendoza, Argentina. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
 45. Lea T, Lee E, Mao L, de Wit J, Holt M. HIV and hepatitis C virus co-infection among men who have sex with men in Sydney, and associations with sexual and drug use practices. *Sex Health*. 2013 Nov;10(5):448-51.
 46. Mengarelli S, Correa G, Farias A, Juri M, Cudola A, Guinard S, Frias M, Fay F. ¿Por qué el virus C en Cruz del Eje? Congreso Argentino de Gastroenterología 2006 Buenos Aires, Argentina.
 47. Mengarelli S, Kohn J, Coorea G, Farias A, Ame C, Carnevale J, Mendoza C, Cudola A, Juri M, Guinard S, Frias M, Fay F. Circulación del virus C en la provincia de Córdoba. Congreso Argentino de Hepatología 2006b, Buenos Aires, Argentina.
 48. Fay F, Benetti S, Campodonico M, Lejona S, Garcia Camacho G, Bortolozzi R, Amin M, Gambino P, Sploetti M, Fay O. Prevalencia de infección por HCV en pacientes infectados por HIV en una provincia argentina: distribución de genotipos del HCV en pacientes coinfectados de distintas poblaciones de riesgo. Congreso Argentino de Hepatología 2005, Buenos Aires, Argentina.
 49. Ramadan A, Rossi L, Lura G, Weidmann S, Giuliano R, Barberio I, Garcia Camacho G, Yene C, Benetti S, Fay F. Prevalencia de Infección por HCV en Rufino, Santa Fe. Congreso Argentino de Hepatología 2006, Buenos Aires, Argentina.
 50. Picchio GR, Bare PC, Descalzi V, Bussy MV, Soria SM, Raffa MP, Mazzencio ME, Etchahun S, Camera JA, Mosier DE, Villamil FG. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int* 2006 Aug;26(6):660-5.
 51. Golemba MD, Di Lello FA, Bessone F, Fay F, Benetti S, Jones LR, Campos RH. High prevalence of hepatitis C virus genotype 1b infection in a small town of Argentina. Phylogenetic and Bayesian coalescent analysis. *PLoS One*. 2010 Jan 18;5(1):e8751.
 52. Fassio E, Miguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, Landeira G, Fernandez N, Garcia D, Rodolfo B, Perelstein G, Rios B, Isla R, Civetta E, PerezRavier R, Barzola S, Curciarelo

-
- J, Colombato L, Jmeniltzky A. Etiología del hepatocarcinoma en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo *Acta gastroentrolatinoam* 2009;39(1): 47-52.
53. Paz S, Quarleri J, Mammana L, Bouzas MB, Alvarez E, Fainboim H. Aumento de la prevalencia de genotipo 4 de hepatitis C en nuestro medio: factores epidemiológicos relacionados. Congreso Argentino de Hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
54. Fainboim H, Paz S, Mammana L, Alvarez E, Bouzas MB. Subtipos de genotipo 1 de hepatitis C. Realidad en nuestro medio. Congreso Argentino de Hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
55. Arzeno M, Bellusci N, Blanco M, Civetta E. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con hepatitis C. Congreso Argentino de Gastroenterología 2009, Buenos Aires, Argentina.
56. Culasso AC, Elizalde M, Campos RH, Barbini L. Molecular survey of hepatitis C virus in the touristic city of Mar del Plata, Argentina. *PoSOne*. 2012;7(9):e44757.
57. Reggiardo MV, Fay F, Tanno M, Garcia Camacho G, Bessone F, Vorobioff J, Bottaso O, Ferreti S, Godoy A, Guerrina C, Tanno F, Ruffinengo O, Benetti S, Tanno H. Historia natural de la infección por virus C en pacientes transfundidos: factores asociados a progresión de la fibrosis hepática. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
58. Schroder T, Mammana L, Bouzas MB, Bolcic F, Quarleri J, Paz S, Tauterys M, Fainboim H. Diferencias en la circulación de genotipos de HCV en población mono infectada y co infectada con HIV en CABA. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
59. Gismondi MI, Turazza EI, Grinstein S, Galoppo MC, Preciado MV. Hepatitis C virus infection in infants and children from Argentina. *J ClinMicrobiol*. 2004 Mar;42(3):1199-202.
60. Barrabino ML, Bizarro L, German C, Ortiz GA. Análisis de los genotipos de virus C determinados en una unidad de hígado privada en la ciudad de Córdoba entre los años 2004 y 2008. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
61. Ré VE, Culasso AC, Mengarelli S, Farías AA, Fay F, Pisano MB, Elbarcha O, Contigiani MS, Campos RH. Phylodynamics of hepatitis C virus subtype 2c in the province of Córdoba, Argentina. *PLoSOne*. 2011;6(5):e19471.

-
62. Saez G, Matilla S, Schuman A. Distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en la región metropolitana de Buenos Aires en el período 1996-2006. Congreso Argentino de Gastroenterología 2006, Buenos Aires, Argentina.
 63. Vladimirsky S, Coordinadores de las UC, Espetxe S, del Mónaco R, Munné MS, Otegui L, Altabert N, Soto S, Castro R, Brajterman L, Gonzalez J. Hepatitis virales en la Argentina: descripción de los casos registrados por las unidades centinelas en el periodo 2007-2010. Congreso Argentino de Hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
 64. Picchio GR, Baré PC, Descalzi VI, Bussy MV, Soria SM, Raffa MP, Mazzencio NE, Etchehun S, Cámara JA, Mosier DE, Villamil FG. High prevalence of infection with a single hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int.* 2006 Aug;26(6):660-5.
 65. World Health Organization. A63/15 Viral Hepatitis Report by Secretariat. 2010. Disponible en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf.
 66. Fay O, Tanno H, Gatti H, Basualdo JA, Ciocca M, Fainboim H, Fainboim L, Jorge A, Motta A, Naval M, *et al.* Anti-delta antibody in various HBsAg positive Argentine populations. *J Med Virol.* 1987 Jul;22(3):257-62.
 67. Fainboim H, González J, Fassio E, Martínez A, Otegui L, Eposto M, Cahn P, Marino R, Landeira G, Suaya G, Gancedo E, Castro R, Brajterman L, Laplumé H. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat.* 1999 Jan;6(1):53-7.
 68. Delfino CM, Gentile EA, Castillo AI, Cuestas ML, Pataccini G, Cánepa C, Malan R, Blejer J, Berini C, Eirin ME, Pedrozo W, Oubiña JR, Biglione MM, Mathet VL. Hepatitis B virus and hepatitis D virus in blood donors from Argentina: circulation of HBsAg and reverse transcriptase mutants. *Arch Virol.* 2013 Dec 4.
 69. Munné MS, Altabert NR, Vladimirsky SN, Moreiro R, Mares LO, Soto SS, Brajterman LS, Castro RE, González JE. Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an underdiagnosed circulation of hepatitis E virus in Argentina. *J Clin Virol.* 2011 Oct;52(2):138-41.

-
70. Aggarwal, R and Naik, S (2009), Epidemiology of hepatitis E: Current status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24: 1484–1493.
 71. Rey JA, Findor JA, Daruich JR, Velazco CC, Igartua EB, Schmee E, Kohan AI. Prevalence of IgG Anti-HEV in Buenos Aires, a Nonendemic Area for Hepatitis E. *J Travel Med.* 1997 Jun 1;4(2):100-101.
 72. Remondegui C, Ceballos S, Vizoso Pinto MG, Pintado E, Benitez Requena L, Osterman A, Vidaurre R. Estudio de prevalencia de HVE en habitantes nativos de una comunidad de las Yungas, Jujuy. Congreso Argentino de hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
 73. Gruz F, Cleres M, Munné MS, Gonzalez JE, Romero G, Loder D, Fernandez MG, Raffa S, Craviotto MS, Yantorno S, Descalzi V. Epidemiología de la hepatitis E en adultos de Argentina. Casos clínicos. Congreso Argentino de Hepatología 2011, Buenos Aires, Argentina.
 74. Munné MS, Vladimirsky SN, Moreira R, Altabert NR, Otegui Mares LO, Castro RE, Brajterman RS, Soto SS, Ciocca M, Cuarterolo M, Gonzalez JE. Detección y caracterización molecular del virus de hepatitis E en niños con falla hepática fulminante por hepatitis A. Congreso Argentino de Hepatología 2009, Buenos Aires, Argentina.
 75. Munné, María Silvina, Vladimirsky, Sara, Otegui, Lucio, Brajterman, Leonardo, Castro, Raúl, Soto, Sonia, Moreira, Rita, Ciocca, Mirta, Cuarterolo, Miriam, Buamscha, Daniel, Giannivelli, Silvina, Sasbón, Jorge, Schlauder, George, González, Jorge E. Caracterización molecular del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2006, Septiembre 2006; Vol 36: N° 3.
 75. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina 2012. Disponible en: http://www.ms.gba.gov.ar/ssps/Residencias/biblio/pdf_Medicina/normas-vacunacion-12.pdf.

Con el apoyo de



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas