



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS**

Departamento de Salud Comunitaria

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA GESTIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**

20° Cohorte (2017-2019)

**TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAGISTER**

**TÍTULO**

**La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario**

**MAESTRANDA**

**Bioquímica**

**Claudia Andrea Ferrer**

**DIRECTOR**

**Dr. Juan Pablo Zabala**

**FECHA DE ENTREGA**

**06/2023**

**Lanús, Argentina**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS

Departamento de Salud Comunitaria

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA GESTIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

20° Cohorte (2017-2019)

TESIS PARA LA OBTENCION DEL TÍTULO DE MAGISTER

TÍTULO

**La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de  
un problema sanitario**

MAESTRANDA

**Bioquímica**

**Claudia Andrea Ferrer**

DIRECTOR

**Dr. Juan Pablo Zabala**

INTEGRANTES DEL JURADO

FECHA DE APROBACIÓN

CALIFICACIÓN

A mis padres Néstor y Elena

A Sergio, Natalia, Mariano, Tomás y Daniela

A mis compañeras y compañeros de trabajo

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas e instituciones que hicieron posible el desarrollo de esta Tesis de Maestría. En primer lugar quiero agradecer especialmente a mi Director de Tesis, el Dr. Juan Pablo Zabala, quien durante todo el proceso estuvo presente, acompañando mis aciertos y errores con profesionalismo e infinita paciencia. Alguna vez me dijo “no te dejaré caer” y así fue. Agradecer también a la Universidad de Lanús, al Instituto de Salud Colectiva, a su director y docentes que participaron durante dos años inolvidables de las clases y seminarios de la Cohorte 20° para enriquecer mi formación y posibilitar el abordaje del problema que plantea esta Tesis. Por otro lado, agradecer a mi querido Hospital, el H.I.G.A Pte. Perón donde pude desarrollar mi profesión y adquirir experiencia acerca de los procesos de salud, enfermedad, atención y cuidado. Asimismo, entre todos y todas mis compañeras de trabajo quiero mencionar a la Dra. Virginia Guidi, con quien trabajamos día a día, desde la micropolítica, para hacer posible el derecho a la salud desde el ámbito público, agradezco su aliento y acompañamiento para llegar hasta el final. Por último, agradezco a mi familia, a mi padre, a mi compañero de vida, a mis hijas e hijos quienes también estuvieron siempre a mi lado para hacerlo posible.

## RESUMEN

Esta tesis tiene por objetivo general analizar la trayectoria de la Hepatitis C como problema sanitario en la República Argentina durante el período 1960-2022, dando cuenta de sus dimensiones cognitivas, epidemiológicas y socio-culturales. Para ello, se recurrió al análisis documental de distintas fuentes escritas. Por un lado, se revisaron publicaciones científicas de distintos campos de conocimiento, incluyendo revistas del campo de los estudios sociales e históricos de la salud. Asimismo, para dar cuenta de las percepciones en torno a la enfermedad que circulaban en la esfera pública, se consultaron documentos institucionales, guías de diagnóstico y tratamiento, programas de atención y tratamiento, debates parlamentarios, artículos periodísticos y asociaciones de pacientes y familiares. La historia de la Hepatitis C fue dividida en tres períodos, en cada uno de los cuales identificamos una dinámica diferente en relación con la producción y circulación de saberes e intereses, así como de los perfiles epidemiológicos, del rol del Estado y del modo en que la enfermedad era valorada socialmente. El primer período, de 1960 a 1989, corresponde al surgimiento de la enfermedad, y da cuenta de las sucesivas aproximaciones en su identificación; el segundo, de 1989 a 2014, está ligado a la definitiva definición de la Hepatitis C, a partir de la identificación de un virus como su agente causal; y por último, el período de 2014 a 2022 da cuenta de las transformaciones en torno al tratamiento y cura de la enfermedad. Se concluyó que la Hepatitis como problema social tuvo un momento de emergencia en la sociedad, seguido del reconocimiento y su legitimación como una entidad mórbida específica, y finalmente una etapa de movilización de distintos actores para su resolución, lo que incluyó un plan oficial de acción y su implementación. También, se identificaron a los conocimientos científicos como una dimensión fundamental en la configuración de la Hepatitis C como problema sanitario y su influencia en la representación en la sociedad y en las estrategias de intervención.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis C; problemas sanitarios; problemas sociales; conocimientos y políticas

## ABSTRACT

The general aim of this thesis is to analyse the Hepatitis C trajectory as a health problem in the Republic of Argentina during the period 1960-2022, indicating its cognitive, epidemiological and socio-cultural dimensions. To this end, a documentary analysis of different written sources was conducted. On the one hand, scientific publications from different knowledge fields were revised, including journals of social and historical studies of health. Moreover, in order to account for the perceptions relative to the illness spread in the public sphere, some institutional documents, treatment and diagnostic guides, care and treatment programs, parliamentary debates and patients and families associations were consulted. The history of Hepatitis C was divided into three periods, each one identified by a different dynamics in relation to the production and circulation of knowledge and interests, as well as, epidemiological profiles, the role of the State and the way the illness was socially valued. The first period, from 1960 to 1989, corresponds to the emergence of the disease and accounts for the successive approximations to its identification. The second period, from 1989 to 2014, is related to a definite definition of Hepatitis C, from the identification of a virus as its causative agent: and, lastly, the period from 2014 to 2022 accounts for the transformations related to the illness treatment and cure. It was concluded that Hepatitis C, as a social problem, had a moment of emergence followed by the recognition and its legitimation as a specific disease entity and, finally, a mobilization stage of the different participants for its resolution, that included an official action plan and its implementation. Furthermore, scientific knowledge was identified as a fundamental dimension in the configuration of Hepatitis C as a health problem and its influence in the society representation and intervention strategies.

**KEYS WORDS:** Hepatitis C; health problem; social problem; scientific knowledge and health policies.

## LISTADO DE TABLAS

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Hepatitis virales en países seleccionados. Casos reportados y tasas de ataque. 1942-1967.....                                | 35 |
| Tabla 2: Notificación de Enfermedades Infecciosas en América incluyendo Hepatitis Infecciosa. 1967.....                               | 36 |
| Tabla 3: Distribucion de Marcadores de Virus De Hepatitis B en la sangre de donadores de 13 países del HemisferioOccidental.1977..... | 42 |
| Tabla 4: Prevalencia de Antigeno de Superficie de Hepatitis B en varios países. 1980.....                                             | 43 |

## LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAD: Antivirales de acción directa

AAEEH: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADNc: Ácido desoxirribonucleico complementario

ADPIC: Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

ALT: Alanina amino transferasa

Anti-AU: anticuerpos contra el antígeno australiano

Anti-HBc: anticuerpos contra el core de Hepatitis B

Anti-HCV: anticuerpos contra el virus de Hepatitis C

Anti-HIV: anticuerpos contra el virus de HIV

Anti-SH: anticuerpos contra la hepatitis sérica

ANMAT: Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

APE: Administración de Programas Especiales

ARN: Ácido ribonucleico

AU: Antígeno australiano

AVD: antivirales directos

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

CDC: Centers for Disease control and prevention (Centros para el control y prevención de enfermedades)

CHC: Carcinoma hepatocelular

DSETSHyT: Dirección de Sida, enfermedades de transmisión sexual. Hepatitis y tuberculosis

DUBDH: Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos

ETS: Enfermedades de transmisión sexual

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos en Estados Unidos)

FHA: Fiebre Hemorrágica Argentina

FHCVSF: Fundación HCV sin Fronteras

FR: Factor de riesgo

GTPI: Grupo de Trabajo de la Propiedad Intelectual

HAV: Hepatitis A

HBsAG: Antígeno de superficie de la Hepatitis B

HBV: Hepatitis B

HCV: Hepatitis C

HDV: Hepatitis Delta

HNANB: Hepatitis no A, no B

HNANB (E): Hepatitis no A, no B enteral

HNANB (P): Hepatitis no A, no B, parenteral

IFN: Interferón

IH: Infectious hepatitis (Hepatitis infecciosa)

ITS: Infecciones de Transmisión Sexual

NIH: National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud)

OMC: Organización Mundial de Comercio

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa

PEG-IFN: Interferón pegilado

PNCHV: Programa Nacional de control de las Hepatitis Virales

PMO: Plan médico obligatorio

RBV: Ribavirina

SADI: Sociedad Argentina de Infectología

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría

SH: Serum Hepatitis (Hepatitis sérica)

SOF: Sofosbuvir

TBC: Tuberculosis

UDIs: Usuarios de drogas intravenosas

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Cultura, las Ciencias y la Educación

URSS: Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas

USA: United States of America (Estados Unidos de América)

USD: Dólar estadounidense

VHC: Virus de Hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

## Contenido

|        |                                                                                                       |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1      | INTRODUCCION .....                                                                                    | 12 |
| 1.1    | DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....                                                                        | 12 |
| 1.2    | JUSTIFICACIÓN .....                                                                                   | 13 |
| 1.2.1  | Justificación social .....                                                                            | 13 |
| 1.2.2  | Justificación académica.....                                                                          | 14 |
| 1.2.3  | Justificación personal .....                                                                          | 14 |
| 1.3    | ESTADO DEL ARTE .....                                                                                 | 15 |
| 1.3.1  | Las enfermedades desde una perspectiva social e histórica .....                                       | 15 |
| 1.4    | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....                                                | 20 |
| 1.4.1  | Pregunta de investigación .....                                                                       | 20 |
| 1.4.2  | Hipótesis .....                                                                                       | 20 |
| 1.4.3  | Objetivo general y objetivos específicos.....                                                         | 21 |
| 1.5    | MARCO CONCEPTUAL DE REFERENCIA .....                                                                  | 22 |
| 2      | METODOLOGÍA .....                                                                                     | 25 |
| 3      | DESARROLLO .....                                                                                      | 26 |
| 3.1    | ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD: 1960-1989 .....                                                        | 26 |
| 3.1.1  | Introducción.....                                                                                     | 26 |
| 3.1.2  | Las hepatitis virales: infecciosas y séricas .....                                                    | 28 |
| 3.1.3  | Epidemiología de las hepatitis virales en la década de 1960.....                                      | 32 |
| 3.1.4  | Las hepatitis virales: los Organismos Internacionales y la configuración del problema sanitario ..... | 33 |
| 3.1.5  | La Hepatitis B, un primer paso en la diferenciación .....                                             | 37 |
| 3.1.6  | La Hepatitis vírica tipo A.....                                                                       | 40 |
| 3.1.7  | Las hepatitis virales en Argentina, en la década de 1970 .....                                        | 41 |
| 3.1.8  | La Hepatitis no A no B .....                                                                          | 43 |
| 3.1.9  | La diferenciación del agente etiológico de la Hepatitis C.....                                        | 47 |
| 3.1.10 | Grupos de pacientes afectados por la HNANB parenteral .....                                           | 50 |
| 3.1.11 | Características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis No A no B parenteral.....         | 51 |
| 3.1.12 | La HNANB y los Organismos Internacionales de Salud .....                                              | 53 |
| 3.2    | EL DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS: 1989-2014.....                                                           | 56 |
| 3.2.1  | Introducción.....                                                                                     | 56 |
| 3.2.2  | El aislamiento del virus y la consolidación de la hepatitis C como enfermedad .                       | 57 |
| 3.2.3  | Transmisión de la Infección y grupos de riesgo.....                                                   | 64 |
| 3.2.4  | La Hepatitis C y sus características clínicas .....                                                   | 70 |
| 3.2.5  | Primeros avances en el tratamiento farmacológico de la HCV .....                                      | 71 |

|        |                                                                                                                                                  |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.6  | <i>El impacto de la Hepatitis C en los organismos internacionales .....</i>                                                                      | 75  |
| 3.2.7  | <i>Organizaciones civiles y participación de pacientes y familiares .....</i>                                                                    | 76  |
| 3.2.8  | <i>Vivir con Hepatitis C .....</i>                                                                                                               | 78  |
| 3.2.9  | <i>Avances en el conocimiento de la respuesta inmune y la esperanza de una vacuna</i><br>81                                                      |     |
| 3.2.10 | <i>La OMS y una estrategia integral para el control de las hepatitis virales.....</i>                                                            | 84  |
| 3.2.11 | <i>La HCV y las políticas sanitarias en Argentina .....</i>                                                                                      | 86  |
| 3.2.12 | <i>El desarrollo de nuevos tratamientos más seguros y eficaces y la redefinición del sujeto enfermo .....</i>                                    | 93  |
| 3.2.13 | <i>Los pacientes con HCV espectadores y protagonistas de la cura de la enfermedad</i><br>97                                                      |     |
| 3.2.14 | <i>Los nuevos tratamientos y el acceso a los mismos .....</i>                                                                                    | 99  |
| 3.3    | <b>TRATAMIENTO Y CURA DE LA HEPATITIS C: 2014-2022.....</b>                                                                                      | 102 |
| 3.3.1  | <i>Introducción.....</i>                                                                                                                         | 102 |
| 3.3.2  | <i>Argentina y los nuevos fármacos antivirales.....</i>                                                                                          | 103 |
| 3.3.3  | <i>El acceso a los medicamentos. Patentes y derechos humanos. El caso del sofosbuvir. ....</i>                                                   | 108 |
| 3.3.4  | <i>Evolución epidemiológica de la hepatitis C a partir de los nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico en el período 2015-2019.....</i>      | 113 |
| 3.3.5  | <i>Políticas sanitarias y asociaciones civiles: representación de la enfermedad y el acceso a los tratamientos en el período 2015- 2021.....</i> | 117 |
| 3.3.6  | <i>La trayectoria de la Ley para hepatitis virales en Argentina.....</i>                                                                         | 125 |
| 4      | <b>CONCLUSIONES .....</b>                                                                                                                        | 129 |
| 5      | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                                                          | 133 |
| 5.1    | <b>ARTÍCULOS CIENTÍFICOS.....</b>                                                                                                                | 133 |
| 5.2    | <b>BIBLIOGRAFÍA GENERAL .....</b>                                                                                                                | 144 |
| 5.3    | <b>FUENTES DOCUMENTALES .....</b>                                                                                                                | 147 |

## 1 INTRODUCCION

### 1.1 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El problema de investigación que se plantea esta tesis está estructurado en torno al modo en que la Hepatitis C se configuró como un problema sanitario en Argentina, desde su emergencia en la década de 1960 a la actualidad. Partiendo de la idea de que la configuración del problema sanitario es el resultado de un complejo proceso social en el que se entretajan aspectos cognitivos, epidemiológicos, político-sociales y profesionales de la enfermedad, nos proponemos explorar los distintos actores, marcos institucionales, conocimientos e iniciativas políticas que marcaron esta evolución. En sus inicios, la enfermedad estuvo marcada por su emergencia como una entidad no definida, denominada “Hepatitis no A - no B”. Se trataba de una enfermedad que, por un lado, se diseminaba a través de las instituciones de salud, y afectaba principalmente a pacientes hemofílicos, dializados y transfundidos que eran víctimas de infección nosocomial. Y por otro, se observaba con frecuencia entre los usuarios de drogas inyectables, con lo que su presencia acarrearía también un fuerte estigma social. Con el correr de las décadas, se dio un proceso de definición de la enfermedad que implicó una clara delimitación y diferenciación como un problema sanitario autónomo, tanto en términos técnico-cognitivos, de intervención profesional, epidemiológicos, así como en su consideración político-social.

De este modo, nos proponemos indagar en la historia de esta enfermedad, actualmente reconocida como un problema de salud pública mundial, asumiendo el carácter social del proceso salud-enfermedad (Laurell, 1981). Esto implica que la Hepatitis C no solamente será considerada como un evento puramente biológico (que la ciencia se encarga de develar), sino como resultado de un proceso social complejo en el que intervinieron diferentes elementos (cognitivos, técnicos, políticos y sociales). En ese proceso, consideramos que los conocimientos científicos son un componente significativo para la configuración de la enfermedad, en la medida que determinan, condicionan y limitan las estrategias que son empleadas en programas de intervención a fin de su resolución (Zabala, 2010), pero que se entrelazan con otros que complejizan la mirada sobre el objeto.

Así, el análisis de la enfermedad desde esta perspectiva incorpora dimensiones políticas, sociales y cognitivas, que definen el modo en que se configura como “problema sanitario”. En particular, se analizarán, en cada momento: a) cuáles fueron los

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

conocimientos sobre los aspectos biológicos y, a su vez, quiénes, cuándo y dónde se elaboraron dichos conocimientos; b) quiénes fueron las personas afectadas, cómo se definió el perfil del enfermo, quiénes y cómo lo midieron y cómo varió la cantidad de enfermos; c) cuáles fueron las terapias disponibles, cómo ha sido el manejo clínico de los pacientes, la evolución del tratamiento farmacológico, y qué posibilidades y restricciones se han dado en su acceso; y, por último, d) la dimensión político-social, que apunta a reconstruir qué medidas políticas se tomaron en términos de planes o programas específicos, y de qué modo la enfermedad fue considerada en la esfera pública.

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

### 1.2.1 Justificación social

Consideramos que conocer la evolución histórica de cómo se configuró la Hepatitis C como problema sanitario puede ayudar a comprender mejor la enfermedad, tanto en sus aspectos históricos como en su evolución futura. En este sentido, desnaturalizar los procesos que la definen podría ser un primer paso hacia una reconfiguración en su prevención y el acceso al tratamiento y, eventualmente, para rediseñar estrategias para su atención.

Desentrañar el proceso que tuvo como resultado la configuración de la enfermedad puede colaborar, por ejemplo, con la evaluación y elección de las estrategias de testeo, lo que puede resultar clave para identificar los pacientes afectados, quiénes luego podrán ser vinculados con el cuidado, la prevención y el tratamiento. Como principales barreras para el diagnóstico temprano se describe el acceso a los servicios de testeo, el temor a la estigmatización y la discriminación en jóvenes y mujeres (Dube *et al*, 2016).

Por otro lado, en la medida en que la investigación permita conocer la evolución histórica del tratamiento, podrá ser un insumo para localizar aquellas áreas clave donde poder hacer foco, y favorecer su acceso a un costo razonable o gratuito. En particular, puede ayudar a pensar en las alternativas acerca del rol del Estado en este proceso, en cómo poder involucrar a personas afectadas en estos procesos, a conectar a grupos marginales que requieren servicios de salud, usuarios de drogas inyectables y personas privadas de su libertad, entre otros aspectos.

Por último, se señala un posible aporte en la dimensión política, a partir del análisis de estrategias y programas específicos para hepatitis. A partir de la construcción de la enfermedad como problema sanitario podrían identificarse intervenciones de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

cuidado, políticas y programas de género, programas que reflejen las necesidades de las poblaciones jóvenes, entre otras, que puedan adecuarse a las condiciones locales.

### *1.2.2 Justificación académica*

El estudio planteado se propone como un aporte al campo de los estudios socio-históricos de las enfermedades, desde una perspectiva que rescata el carácter histórico y social del proceso salud-enfermedad-atención-cuidado.

Al mismo tiempo, esta perspectiva dialoga con los desarrollos propios del campo de la salud colectiva, que también rescata el carácter social de estos procesos. Desde este campo, se ha afirmado que “la única posibilidad de negar su carácter social sería admitir su ocurrencia y resolución en sujetos bajo un régimen de absoluto aislamiento” (Almeida-Filho, 2000, p. 89).

Y en términos del aporte sobre la historia de la Hepatitis C, nos proponemos desarrollar una mirada sobre la enfermedad que además de tener en cuenta el número de casos, la tasa de evolución a la cronicidad, la tasa de mortalidad y sus causas tenga en consideración otras cuestiones que incluyen las relaciones sociales entre los distintos actores intervinientes.

### *1.2.3 Justificación personal*

En el orden personal, la elección del problema de estudio está relacionada, en primer lugar, con mi formación de grado, Bioquímica egresada de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata. Luego, con mi quehacer profesional hospitalario, que estuvo directamente relacionado con el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Hepatitis C. Mi trabajo asistencial se desarrolla en un laboratorio de un hospital público de la provincia de Buenos Aires, perteneciente a la red de laboratorios que realizan el diagnóstico inicial de hepatitis víricas. Mi formación, extremadamente “exacta” y biologicista, basada en diagnósticos y tratamientos de pacientes individuales, se fue enriqueciendo a lo largo del tiempo debido a la incorporación de conocimientos de otras fuentes que me permitieron comprender el desarrollo de la enfermedad desde una perspectiva más compleja y multidimensional.

Por otro lado, el haber sido testigo de la evolución histórica de la enfermedad, desde el descubrimiento hasta su posible erradicación en pocos años más, fue abonando mi interés en narrar la historia social y sanitaria de esta enfermedad transmisible.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Finalmente, la elección del objeto de estudio, la Hepatitis C, tuvo que ver con un proceso que se fue cristalizando durante el primer año de la cursada de la Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud en la Universidad Nacional de Lanús. Mi paso por el posgrado fue clave para comprender los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado en el marco de la “Salud Colectiva”. Siendo entendida la “salud colectiva” como un campo científico donde se producen conocimientos acerca del objeto “salud”, con la intervención de distintas disciplinas que lo miran desde diferentes ángulos y a su vez, un campo de prácticas donde distintos agentes realizan acciones en instituciones y organizaciones que pueden o no pertenecer al sector “salud” (Almeida Filho & Silva Paim, 1999).

### 1.3 ESTADO DEL ARTE

#### 1.3.1 *Las enfermedades desde una perspectiva social e histórica*

El presente trabajo parte del concepto de que la enfermedad se configura como un “problema sanitario” como resultado de un proceso social en el que distintos actores, en marcos institucionales e históricos particulares, con intereses y saberes específicos, ponen en juego diferentes concepciones en torno a ese problema, y van llegando en ese proceso a significados estabilizados, ya sea a través del consenso o de la imposición. Como resultado, ese problema sanitario en particular, en nuestro caso la Hepatitis C, adquiere en cada momento histórico ciertas características particulares. Esta concepción se identifica, principalmente, con el campo de estudios que ha abordado los procesos de salud-enfermedad-atención, y más específicamente de las enfermedades, desde una perspectiva social e histórica.

Se trata, sin dudas, de un campo que ha tenido un importante desarrollo en las últimas décadas, y reconoce distintos antecedentes en Latinoamérica y en Argentina. En su interior conviven múltiples perspectivas conceptuales, y diferentes modos de construir los objetos de investigación, en torno a las diferentes dimensiones involucradas en la definición, intervención, y configuración de cuestiones relacionadas con “la salud”, ya sea desde el punto de vista de las políticas públicas, de los dispositivos de atención, de la delimitación de profesiones, de las experiencias subjetivas acerca de esos procesos, o la investigación científica involucradas, por solo nombrar algunas. Diego Armus (2005a) propuso, a partir de las distintas preguntas y enfoques presentes en estos trabajos, una clasificación de estos estudios, que significan una renovación con respecto a la tradicional historia de la medicina (limitada a una reconstrucción de estos

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

hechos como resultado de una incuestionable lógica médica). En su trabajo, Armus propone la existencia de tres corrientes principales que servirían para organizar esta renovación del campo, que se identifican con la “nueva historia de la medicina”, que toma en cuenta los aspectos sociales en los que se han dado los desarrollos médicos, y propone una mirada asimétrica entre éxitos y fracasos; la “historia de la salud pública”, cuyo énfasis está puesto, sobre todo, en los aspectos de la intervención política - fundamentalmente estatal- en temas sanitarios; y la “historia sociocultural de la enfermedad”, que retoma muchos de los intereses de las otras ramas –las condiciones sociales de producción, la intervención estatal- pero construye su objeto en torno a los espacios sociales que definen enfermedades concretas (Armus, 2005a).

Este trabajo comparte este interés, en la medida en que se propone analizar la Hepatitis C teniendo en cuenta diferentes espacios sociales en los que se definió su configuración, concentrándonos en los procesos de producción de conocimientos científico-técnicos y epidemiológicos, y en el modo en que estos se relacionaron con la intervención política y la percepción pública sobre la enfermedad (tanto en los medios de comunicación como en un sector de ciudadanos involucrados con el tema). De este modo, consideramos que nuestros antecedentes más importantes son una serie de publicaciones que abordan el estudio de enfermedades tomando en cuenta diferentes dimensiones históricas, políticas, sociales y culturales, de los cuales se encuentran diferentes referencias en Argentina y en América Latina. Algunos de ellos refieren a la historia de la tuberculosis en Córdoba y Buenos Aires en el período 1870-1960 (Armus, 2002, 2005b, 2012); la historia de la gripe española en el período 1918-1919, (Carbonetti, 2010) y la tuberculosis (Carbonetti, 2012); la enfermedad de Chagas en la Argentina, 1909-2000 (Zabala, 2010); la historia de la poliomielitis (Testa, 2011, 2012); los aportes de Adriana Álvarez en paludismo (2008), cólera (2004) y tuberculosis (2010); los trabajos de Graciela Agnese en la fiebre hemorrágica argentina (2011) y los de Irene Molinari sobre la lepra (2018), entre otros.

Estos trabajos, además de mostrar las particularidades geográficas, políticas, históricas y sociales en las que se desarrollaron, han puesto el acento en distintas dimensiones de estos procesos. En el caso de los trabajos de Diego Armus sobre la tuberculosis, el énfasis está en las dimensiones socio-culturales de la enfermedad. De este modo, se describe la presencia de la tuberculosis en la vida de la ciudad de Buenos Aires, dejando en claro que su historia no es solamente la realidad del bacilo sino también, la de los discursos, metáforas e ideas que buscaban darle un sentido (Armus, 2005b). Asimismo, señala Armus, la tuberculosis - “en femenino” - descubre cómo y

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

cuánto una enfermedad puede ser usada para hablar metafóricamente de muchas cosas, algunas muy alejadas de la historia que brinda la medicina (Armus, 2002).

En el caso del trabajo de Adrián Carbonetti sobre la pandemia de gripe española en el período 1918-1919, el enfoque toma en cuenta una serie de dimensiones que resultan afines a nuestro planteo, en la medida en que considera la evolución epidemiológica, las condiciones socio-sanitarias de la población y las políticas que se implementaron para combatir la enfermedad (Carbonetti, 2010). Con un análisis más centrado en la dimensión epidemiológica, este mismo autor analizó el comportamiento de la mortalidad por tuberculosis en Argentina en el período 1914-1947 (Carbonetti, 2012). En otro, en cambio, este autor opta por reconstruir aspectos más ligados al modo en que la tuberculosis impacta en la dimensión cultural, y analiza discursos y percepciones de la sociedad argentina con respecto a esta misma enfermedad, poniendo énfasis en el miedo al contagio que despertaba su presencia, bajo lo que denominó “la tisofofia” (Carbonetti, Rodríguez & Aizenberg, 2013).

Con un interés más marcado por las dimensiones institucionales de la intervención sobre la enfermedad, el trabajo de Daniela Testa sobre la poliomielitis pone el énfasis en el rol del Estado, y, de otras instituciones de atención, en el control de la epidemia de 1956, en las políticas y acciones implementadas posteriormente, y en las reconfiguraciones que hubo en el campo profesional de la atención para la atención de sus secuelas (Testa, 2011; Testa 2012). En otro artículo, en cambio, el registro se desplaza a las controversias y disputas que se dieron en torno de la aceptación de una enfermedad, el Síndrome Pos-polio, por parte de la comunidad médica y considera la posible configuración de la enfermedad a partir del registro de las experiencias de los enfermos (Testa, 2014). Desde una perspectiva similar, interesada por la experiencia social de la enfermedad, analiza el papel de las asociaciones de pacientes cuyas actividades, desplegadas a través de internet, se concentran en reclamos de situaciones de invalidez, discriminación y búsqueda de visibilidad por parte de los organismos públicos y sanitarios (Testa, 2018).

Otro antecedente fundamental del campo, con un interés más orientado al desarrollo de las políticas sanitarias en torno a las enfermedades, y de la renovación institucional asociados a ellas, son los trabajos de Adriana Álvarez sobre el paludismo, la fiebre amarilla y el cólera. En uno de sus artículos, Álvarez se concentra en los dispositivos estatales dispuestos para prevenir las enfermedades a fines del siglo XIX. Con esa intención, describe “los lazaretos” y el rol que cumplieron en el control de enfermedades infectocontagiosas en el puerto de Buenos Aires, donde se cumplían las

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

cuarentenas (Álvarez, 2004). En otro de sus artículos, más virado a las experiencias de quienes padecen las enfermedades, analiza la vida cotidiana de los niños tuberculosos, pobres, internados en el Sanatorio Marítimo situado en la ciudad de Mar del Plata, Argentina, entre 1893 y 1920. A partir de allí, analiza las formas de concebir las enfermedades infantiles y el surgimiento de un concepto moderno de la niñez (Álvarez, 2010).

Y en el caso del paludismo, además, analiza no solo el desarrollo de las distintas iniciativas estatales para su control (desde los primeros laboratorios hasta los Programas específicos), sino que también incorpora cómo desarrollo técnico específico, el insecticida DDT, el cual dividió la historia de la enfermedad, antes y después de su aplicación y a su vez, como impactó a nivel institucional (Álvarez, 2008). Este interés por el papel de los conocimientos científicos y tecnológicos en la configuración de las enfermedades, que resulta fundamental para nuestro proyecto, también está presente en los trabajos de Graciela Agnese sobre la Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA), una enfermedad rural de la segunda mitad del siglo XX. En ellos estudia el proceso salud-enfermedad-atención en el período 1963-1990, prestando especial atención al papel de los equipos de investigación y de los médicos de la zona endémica, en particular con referencia al desarrollo de las vacunas. En relación con estos desarrollos de conocimiento, el carácter social de este proceso queda expuesto en el análisis hecho sobre el rol del Estado, las circunstancias políticas, socio-económicas y geográficas condicionantes de la enfermedad, el imaginario de la FHA y las prácticas sociales en las que se manifestó, análisis de la prensa escrita en su conformación y como factor de presión para el Estado (Agnese, 2011).

También este interés por los conocimientos y las instituciones surgidas de la comunidad científico médica como elementos estructurantes de la enfermedad están en el análisis de la lepra en Argentina entre los años 1900 y 1970, de Irene Molinari (2018). En su trabajo, estos elementos dialogan además con las experiencias de los enfermos y enfermas de lepra, las políticas públicas centradas en la prevención y cuidado, y las distintas regulaciones en torno a su prevención e intervención, como factores fundamentales en la configuración de la enfermedad. Así, se da cuenta de la sanción de la Ley de profilaxis y tratamiento de la lepra para generar el aislamiento obligatorio de los infectados en sanatorios-colonia, y destaca la resistencia de los enfermos y enfermas de lepra, sus peticiones, huelgas de hambre y estrategias de índole asociativo como mutuales, bibliotecas, revistas y centros culturales (Álvarez compiladora, 2018).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Con un énfasis aún mayor en el papel de los conocimientos en el proceso de configuración de la enfermedad, sobre todo en las características de los procesos de producción y circulación de esos conocimientos y en su relación con la definición de políticas públicas, tomamos como antecedente los trabajos de Zabala sobre la enfermedad de Chagas (Zabala, 2010; Zabala, 2012). En ellos, el acento está puesto en cómo la evolución de la enfermedad en términos conceptuales, políticos y sociales se asocia a la producción de distintos tipos de conocimiento. En particular, el argumento se centra en cómo, el caso de la enfermedad de Chagas en Argentina, la producción de conocimiento científico pasó de brindar herramientas técnicas para la cuantificación de casos y el diagnóstico de la enfermedad a convertirse en una estrategia de intervención activa, especialmente para el desarrollo de vacunas y drogas para su tratamiento. Esto se produce ligado a cambios cognitivos (la irrupción de la bioquímica y la inmunología), en un proceso de molecularización de los problemas de investigación, disciplinarios e institucionales. El autor realiza el análisis de esa problemática, a partir de la reconstrucción socio-histórica de las investigaciones efectuadas en torno de la enfermedad en estudio (Zabala, 2010; Zabala, 2012).

Otros trabajos, de carácter más general, no centrados específicamente en el estudio de enfermedades sino en aspectos más amplios de la constitución del campo de la salud-enfermedad (entendido como un espacio social de disputas en torno a la definición de las reglas políticas, que rigen la atención e intervención en salud, así como la distribución de beneficios económicos, políticos y simbólicos) son también un antecedente importante de nuestra investigación, en la medida en que nos brindan un panorama general del contexto en el que se desarrolla la historia específica que nos proponemos reconstruir. Entre ellos, destacamos los trabajos de Susana Belmartino, que brindan un panorama integral de la constitución del campo, identificando los actores, instituciones y reglas de juego que han modelado su evolución en el siglo XX. En una obra desarrollada durante décadas, Belmartino analiza la construcción de las políticas de salud como productos históricos, “asociando las transformaciones económicas y sociales del siglo XX con los cambios en las concepciones de los procesos de salud-enfermedad” (Belmartino, 2009, p.1). Entre otros trabajos de Susana Belmartino se destaca aquel que analiza el proceso de reforma en la Argentina, cuya hipótesis de trabajo en relación con las transformaciones del sistema sanitario pueden ser comprendidas “como consecuencia de cambios en las instancias y mecanismos de regulación del sistema de servicios” (Belmartino, 1999, p. 11).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

También dentro de estos antecedentes, es necesario señalar los textos que se refieren a la conformación histórica del campo de la salud en la República Argentina (Spinelli, 2010,) lo cual incluye la reforma del sector salud en la década del '90 (con un cambio de lógicas y valores) y la salud desde un enfoque de derechos sociales (La Serna C, Burijovich J, Ase I, 2007).

## **1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **1.4.1 Pregunta de investigación**

¿Cuál fue la trayectoria de la Hepatitis C como problema sanitario en la República Argentina, durante el período 1960-2022?

### **1.4.2 Hipótesis**

Trabajamos con una hipótesis de trabajo principal, que propone que la historia de la Hepatitis C puede ser dividida en tres períodos que dan cuenta de la evolución de su definición y delimitación como problema sanitario, ligados estrechamente a la refinación de los conocimientos científicos producidos, a la inserción de la hepatitis dentro de las agendas políticas, y a los cambios en la definición del perfil de los afectados, tanto en términos epidemiológicos como de la imagen de los sujetos alcanzados por la enfermedad. Estos períodos corresponden a una primera etapa de indefinición (1960 - 1989), una etapa de definición conceptual y escasa intervención (1989 - 2014), y una última etapa marcada por el desarrollo de tratamientos efectivos (2014 – 2022).

En un nivel inferior, trabajamos con hipótesis específicas que, en principio, se proponían como interpretaciones preliminares del proceso de configuración de la Hepatitis C. Estas refieren al modo en que se configuró la enfermedad en cada uno de estos periodos.

En el primer período, entonces, proponemos que la emergencia de la Hepatitis C como problema socio-sanitario se produce como una entidad no definida, denominada Hepatitis no A no B. Los grupos de pacientes afectados eran, en muchos casos, víctimas de infección nosocomial, hemofílicos, dializados y transfundidos. Se trataba de una enfermedad que se diseminaba a través de las instituciones de Salud.

En una segunda etapa, debido a los avances del conocimiento, en 1989, se produce el descubrimiento del virus de la Hepatitis C, agente etiológico de esta

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

enfermedad pudiendo identificarse como una nueva patología, la cual se fue configurando como problema socio-sanitario global. En esta nueva etapa de la historia de la enfermedad aparecen nuevos grupos de pacientes, los usuarios de drogas inyectables y los coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Esta fase se caracterizó por la búsqueda de una vacuna, el desarrollo de metodologías para su diagnóstico y la implementación de tratamientos poco eficaces, con importantes reacciones adversas. En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación incorporó a las hepatitis virales en su agenda sanitaria con el lanzamiento, en 2012, del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales.

En la tercera etapa, proponemos que los intereses científicos y económicos tuvieron incidencia en el desarrollo de nuevas terapéuticas, las cuales resultaron altamente eficaces y seguras. Así se inició una nueva etapa en la historia de esta enfermedad, a partir de 2014, caracterizada por tratamientos que aseguraban la cura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, muchos de ellos, no podían acceder al tratamiento debido al alto costo de los mismos, siendo la industria farmacéutica un actor preponderante en esta etapa de la enfermedad. Estas tensiones se reflejaron en las organizaciones de la Sociedad civil como la Fundación HCV sin fronteras, entidad de bien público inscripta en el Ministerio de Salud de la Nación.

#### *1.4.3 Objetivo general y objetivos específicos*

##### *1.4.3.1 Objetivo general*

Analizar la trayectoria de la Hepatitis C como problema sanitario, considerando las dimensiones cognitivas, epidemiológicas y político-sociales involucradas en su desarrollo.

##### *1.4.3.2 Objetivos específicos*

- Reconstruir la evolución conceptual de la enfermedad, identificando las principales definiciones provenientes de los campos de conocimiento analizados.
- Caracterizar a los actores sociales intervinientes, con respecto a sus profesiones, intereses, visiones y marcos institucionales en los cuales se desempeñan, en los distintos períodos históricos.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

- Relacionar las investigaciones científicas realizadas en cada uno de los períodos históricos con las propuestas de intervención implementadas.
- Analizar las percepciones en torno a la enfermedad movilizadas tanto por la política sanitaria, por los medios de comunicación, así como por diferentes actores afectados (asociaciones de enfermos, familiares).

### 1.5 MARCO CONCEPTUAL DE REFERENCIA

En términos conceptuales, como hemos dicho, nuestro planteo se basa en la idea de que la configuración que adquiere la enfermedad, en tanto problema sanitario que recibe la atención e intervención de diferentes actores de la sociedad, es el resultado de un proceso sociohistórico atravesado por los intereses, saberes, condicionamientos y recursos técnicos puestos en juego, en momentos históricos particulares.

Esta perspectiva reconoce diferentes antecedentes teóricos. Por un lado, nos interesa rescatar las nociones del sociólogo Herbert Blumer, quien resalta la condición eminentemente social y contingente de los problemas sociales (Blumer, 1971). Desde una óptica cercana al interaccionismo simbólico, Blumer propone que los problemas sociales solo son considerados como tales luego de que se convierten en preocupación para la sociedad, y no por las condiciones objetivas de las situaciones a las que refieren estos problemas.

Desde esta perspectiva, Blumer pone el acento en que ciertas condiciones pueden pasar a ser problemas en una sociedad luego de haber sido ignoradas en otro tiempo y, por otro lado, problemas percibidos por una sociedad pueden no generar preocupación en otras. Se interesa en analizar el rol de la violencia para imponer un problema en la sociedad, el rol de grupos interesados en que cierta condición pase a ser un problema social, el rol de grupos que podrían tener ganancias económicas, ganancias políticas para retirar de la preocupación pública otros problemas, el rol de corporaciones y organizaciones poderosas que buscan atención para condiciones que dicen son problemas sociales, el rol de los medios de comunicación y la influencia de acontecimientos que pueden afectar la sensibilidad pública (Blumer, 1971).

En una línea argumental similar a la de Blumer, se considerarán los aportes de Gusfield (1981; 1989) acerca de los problemas sociales y públicos. Gusfield, por su lado, prefiere hablar de problemas públicos en lugar de problemas sociales. Desde su posición, sostiene que un tema/problema adquiere status público cuando se transforma

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

en algo en el que “alguien tiene que intervenir”. Resalta, a su vez, el carácter histórico que tienen estos procesos por el cual los miembros de un determinado grupo social definen una situación supuesta o posible como un problema.

Es decir, temas o problemas pueden aparecer y desaparecer con el contexto histórico. Al analizar el carácter público de un problema considera vital reconocer las múltiples posibilidades de resolución. Para resolver un problema se puede identificar quien o que institución tiene la responsabilidad de “hacer algo”. El tema de la responsabilidad tiene dos dimensiones, una dimensión cultural que considera qué significa, en este caso la enfermedad, cómo se interpreta y se convierte en objeto del pensamiento (representación del problema) y una dimensión organizacional que involucra las distintas instituciones y profesionales que tienen a cargo la resolución del problema (Gusfield, 1981; Gusfield, 1989).

Este planteo conceptual, que remite a las múltiples dimensiones presentes en la configuración social de los problemas sanitarios, también puede rastrearse en trabajos fundamentales del campo de la historia social de las enfermedades, como los de Charles Rosenberg. Desde esta óptica, más ligada a la historia social que a la sociología, también se consideran las múltiples dimensiones para la definición de las mismas, así como las consecuencias que tienen en la estructuración del mundo social. Así, la concepción de la enfermedad tiene un carácter histórico contingente y dependerá del conjunto de actores, prácticas y significados que se asocian a ella (Rosenberg, 1992). El carácter variable que tiene una enfermedad no solo se asocia a los aspectos sociales como la percepción social, sino también incluye los aspectos vinculados al conocimiento del “evento biológico” y de manera indirecta a la producción de conocimientos científicos. Por ello, se tendrá en cuenta el papel que juegan los conocimientos científicos en la configuración del problema social. Los condicionamientos cognitivos, políticos, económicos e institucionales que operan en cada momento histórico y determinan ciertas políticas de intervención y no otras. En el caso de la Hepatitis C, las políticas sanitarias de intervención fueron cambiando a lo largo de la historia a medida que los conocimientos científicos y tecnológicos avanzaron para concretar su diagnóstico y tratamiento.

De este modo, proponemos un marco conceptual que surge del diálogo entre estos campos de conocimiento (la Historia Social de la salud y de las enfermedades y los Estudios Sociales de la Ciencia). Con ello, pretendemos avanzar en el análisis del contenido mismo del “sustrato biológico” (uno de los elementos que se combina con otros para conformar las enfermedades como entidades complejas) como una

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

dimensión fundamental. Estos saberes, entendemos, se expresan en conocimiento científico-técnico experto, el cual articula y condiciona, en gran medida, las acciones que realizan los actores relacionados con el problema. Esta perspectiva pone de manifiesto el carácter contingente de las enfermedades según el momento histórico y, por otro lado, la existencia de condicionamientos sociales de tipo disciplinario, institucionales y políticos para definir “qué conocimientos son centrales” y así delimitar la enfermedad en un momento histórico y especialmente legitimar los modos de intervención para su resolución (Zabala, 2014).

## 2 METODOLOGÍA

En términos de metodología, el trabajo se ha basado en el análisis documental para explorar las distintas dimensiones consignadas.

Estas fuentes documentales son, en un primer lugar, las publicaciones científicas de los distintos campos de conocimiento (Historia, Biología, Epidemiología, Clínica, Farmacología, Bioquímica y Política), con las que se pretendió reconstruir los conocimientos producidos en torno a la enfermedad. Para ello, se realizó una búsqueda orientada según la temática de la pregunta de investigación en las siguientes bases de datos electrónicas de artículos indizados: Pubmed, Scielo, Scopus y Biblioteca Virtual en Salud.

Al mismo tiempo, hemos implementado estrategias adicionales de búsqueda, con el objetivo de hacer una exploración sistemática del estado del arte. Estas estrategias incluyeron la identificación de artículos a partir de referencias bibliográficas, y la de una revisión sistemática de las principales revistas del campo de los estudios sociales e históricos de la salud (tales como Salud Colectiva; Historia, Ciencias, Saúde – Manguinhos; Asclepio; Dynamis; Saúde Coletiva; entre otras), y de los libros publicados en estos campos de estudios.

Para la reconstrucción de los aspectos político-sociales se incluyeron otro tipo de fuentes documentales, que nos permitieron reconstruir las percepciones en torno a la enfermedad que circulaban en la esfera pública, así como los discursos, intereses y percepciones de actores que no pertenecen al medio científico. Estos últimos incluyeron a expertos en la gestión de la enfermedad, funcionarios e incluso asociaciones de pacientes. En este sentido, se consultaron documentos tales como leyes, documentos institucionales (memorias, programas, boletines), debates parlamentarios, guías para el diagnóstico y tratamiento, programas de atención y tratamiento de la enfermedad, así como también artículos periodísticos y conversaciones extraídas de foros donde participan los pacientes afectados y sus familiares.

### 3 DESARROLLO

#### 3.1 ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD: 1960-1989

##### 3.1.1 Introducción

En este primer capítulo analizaremos la emergencia de la Hepatitis C, como un problema social y sanitario autónomo, entendido como el resultado de un proceso que comenzó a principios de la década de 1960 y se extendió durante las décadas siguientes. De hecho, si bien en las décadas anteriores las hepatitis eran consideradas un problema de salud de relevancia, en particular por la incidencia que tenían los brotes epidémicos en los ejércitos (por lo que en tiempos de guerra aumentaba la atención que recibía el tema), recién hacia la década de 1960 se comenzaron a identificar los diferentes agentes infecciosos que estaban en sus orígenes, dando lugar a la definición de las diversas variantes.

En este período inicial, que da cuenta de lo sucedido entre estos años y el final de la década de 1980 veremos cómo el reconocimiento de la enfermedad implicó una sucesiva diferenciación en términos cognitivos, pasando de una definición general de las hepatitis virales hasta la identificación de las diferentes variantes A, B y finalmente la Hepatitis C.

Durante este período, el centro de gravedad de las acciones en torno a la configuración de la Hepatitis C estuvo en el campo de la investigación y la atención médica, en especial en Estados Unidos e Inglaterra. De hecho, estas redefiniciones de la entidad mórbida fueron el resultado de largos años de investigaciones cuyo recorrido reconstruimos en este apartado, lo que explica y justifica la especial atención que prestamos a la evolución cognitiva de nuestro objeto.

De este modo, en este capítulo reconstruiremos el proceso de sucesiva diferenciación de las diversas formas de hepatitis virales, hasta la identificación de una variante específica denominada, hacia fines de la década de 1980, como Hepatitis C. Inicialmente, al comienzo del período analizado, la entidad que hoy conocemos como Hepatitis C formaba parte del conjunto de hepatitis virales, que en la época se dividían en hepatitis infecciosa y sérica. Se partía de asumir que la primera de ellas tenía principalmente transmisión fecal-oral, mientras que la hepatitis sérica se diseminaba de forma parenteral, es decir, que el virus ingresaba al organismo de manera involuntaria a través de alguna inyección que recibiera el enfermo. Esto último implicó que la atención de la comunidad médica se centrara, especialmente, en el caso de los

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

pacientes transfundidos con sangre y/o derivados, por el riesgo que estas prácticas suponían frente a la enfermedad.

Hacia fines de la década de 1960, sin embargo, esta primera consideración comenzaba a ser revisada, y se había logrado caracterizar dos tipos de hepatitis, en el plano epidemiológico, clínico e inmunológico (Krugman, Giles & Hammond, 1967), denominadas “hepatitis infecciosa” atribuida al virus tipo A, y “hepatitis sérica” atribuida al virus tipo B. Sin embargo, existían múltiples terminologías para estas patologías, según los grupos poblacionales afectados o las prácticas a las cuales se asociaban.

Para la Hepatitis infecciosa otros términos utilizados eran: Hepatitis infecciosa (virus A), Hepatitis MS-1, Hepatitis vírica aguda, Hepatitis A-IH (*Infectious hepatitis*), Hepatitis negativa al antígeno de Australia, Hepatitis epidémica, Hepatitis contagiosa, Ictericia epidémica, Ictericia catarral, Ictericia infecciosa, Hepatitis vírica de tipo A, *Jaunisse des camps* (asociada a las operaciones militares en Francia), *soldaten gelbsucht* (asociado a la ictericia que padecían los soldados alemanes) o enfermedad de Botkin en Rusia (OMS, 1974).

Cuando se referían a la Hepatitis sérica podían denominarla: Hepatitis por suero homólogo (virus B) , Hepatitis B-SH (*serum-hepatitis*), Hepatitis del suero (HS), Hepatitis MS-2, Hepatitis parenteral, Hepatitis por arsenoterapia (para la sífilis), Hepatitis con Antígeno de Australia, Hepatitis vírica de tipo B, Hepatitis de los *hippies*, Hepatitis de inoculación, Ictericia de tatuajes, Hepatitis postransfusional, Hepatitis por vacuna antiamarílica, Hepatitis transmitida por la jeringuilla, entre otras terminologías (OMS, 1974).

Al mismo tiempo, esta transformación de las concepciones sobre la enfermedad implicó, a su vez, una progresiva consideración como un problema sanitario autónomo, cuya importancia e incidencia se fueron reconfigurando sucesivamente a medida que se avanzó en el conocimiento de su extensión epidemiológica y de los grupos sociales afectados. En relación con esta dimensión, en el capítulo analizaremos las diferentes imágenes asociadas a la enfermedad. En este sentido, inicialmente, se consideró que el problema afectaba a grupos de pacientes bien delimitados, como hemofílicos, poli transfundidos y dializados, aunque con los años, esta imagen comenzó a variar, a medida que comenzaron a identificarse casos esporádicos en personas sin un factor de riesgo conocido.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 3.1.2 Las hepatitis virales: infecciosas y séricas

Las hepatitis se han documentado, a lo largo de la historia, como enfermedades preeminentes en circunstancias militares. La “ictericia epidémica”, por ejemplo, era considerada una enfermedad militar presente en los distintos conflictos bélicos que azotaron a la humanidad desde la época de las guerras de segunda mitad del siglo XVIII en Europa, y recién en la primera mitad del siglo XX se avanzó con la identificación de entidades diferenciadas (Gardner, 1950).

En 1939, Findlay, Mac Callum y Murgatroyd, médicos investigadores ingleses pertenecientes a la *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* fueron los primeros en señalar que los agentes etiológicos de las enfermedades denominadas “hepatitis” eran virus, agentes filtrables, capaces de atravesar filtros a prueba de bacterias (Findlay, MacCallum, & Murgatroyd, 1939). Este hecho, posteriormente pudo confirmarse mediante la transmisión a voluntarios (Paul, Havens, Sabin & Philip, 1945) por investigadores que se desempeñaban en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale y la Armada de los Estados Unidos.

En la década del '60, desde el punto de vista clínico, la hepatitis se consideraba una inflamación aguda del hígado y el término “hepatitis viral”, en general, excluía la infección debida a virus reconocidos como el de la fiebre amarilla y el citomegalovirus. La hepatitis viral incluía la infección usualmente descripta como ictericia infecciosa o epidémica y la hepatitis sérica o también llamada del suero homólogo, las cuáles lograron ser diferenciadas hacia finales de la década del '30. Estas enfermedades se distribuían en todo el mundo, aunque, en muchas áreas no se distinguían por las características de los reportes (McCollum, 1969).

Como hemos señalado, con diferentes denominaciones, lo que hoy conocemos como “Hepatitis” infecciosa o epidémica era una afección descripta desde la antigüedad que afectaba especialmente a los ejércitos y, su existencia puede rastrearse a partir del uso de distintos términos que fueron utilizados para referirse a ella. Por ejemplo, las descripciones de “fiebre biliosa epidémica” que afectaban a tropas británicas y germanas durante la segunda mitad del siglo XVIII aludían a este tipo de infecciones. Los franceses, por su lado, la llamaban “ictericia de campaña” y los alemanes hablaban de “los soldados amarillos”. Con sus diferentes nombres, en el siglo XIX los brotes de hepatitis viral fueron frecuentes, sugiriendo que la enfermedad se había establecido como endémica (Gardner, 1950). Y, más precisamente, grandes epidemias fueron frecuentemente asociadas con operaciones militares en Europa, la guerra civil en Estados Unidos y en Sudáfrica. Pero, fue fundamentalmente a partir de la segunda

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

guerra mundial que se incrementó la importancia clínica de la hepatitis viral como un problema de salud pública en todo el mundo.

En contraste con la Hepatitis epidémica, la Hepatitis sérica, tiene una historia mucho más corta. La primera descripción de la hepatitis por suero homólogo fue realizada por Lürman en 1885 luego de que 1829 trabajadores de un astillero en Bremen, Alemania, fueran vacunados contra la viruela con una vacuna preparada con linfa humana. Luego de un tiempo, que varió entre unas pocas semanas a varios meses, 191 de estos hombres tuvieron ictericia mientras que 500 hombres vacunados con una vacuna preparada con otra linfa humana no la manifestaron. La incidencia variaba de lote a lote, a lo largo de varios lotes de vacuna. Con estas observaciones concluyeron que el brote era consecuencia de la preparación de la vacuna con linfa humana.

Findlay y Mac Callum, en el año 1937, fueron los primeros en vislumbrar el problema epidemiológico de la hepatitis sérica en el hombre. Realizaron estudios epidemiológicos de hepatitis post-vacunal en personas que habían sido vacunadas contra la fiebre amarilla. De 3500 individuos que fueron vacunados contra la fiebre amarilla, 82 padecieron una franca ictericia, comprobándose que la verdadera causa era la presencia de un virus. Esto se debía a la utilización de plasma humano para la preparación de la vacuna. Un caso similar tuvo lugar en 1942 en Estados Unidos, en un episodio que involucró a una vacuna para la fiebre amarilla estabilizada con suero humano que fue administrada a personal militar. En esa ocasión, se reportaron 28585 casos y la mortalidad fue del 0,22%.

De este modo, el problema de la transmisión de la hepatitis sérica a través de procedimientos médicos se debía principalmente al uso de suero humano para la profilaxis de diferentes enfermedades, en particular a la vacunación contra la fiebre amarilla, pero también el sarampión y otras con lo que la producción de conocimiento y su aplicación en el campo de la medicina asistencial tuvo como contrapartida la transmisión de otras patologías.

Esta situación dio lugar posteriormente, en la década del '70, a una sucesiva clasificación de los procedimientos involucrados en la transmisión de las hepatitis virales por vía parenteral, con el objetivo de desarrollar estrategias de prevención. Así, fueron divididos en cuatro categorías: vacunación contra enfermedades virales conteniendo sueros humanos, uso de jeringas de vidrio y otros dispositivos no descartables en procedimientos médicos, transfusión de sangre y administración de productos sanguíneos y por último, la seroprofilaxis de enfermedades infecciosas.

En el caso de las jeringas y otros materiales involucrados en el tratamiento de pacientes fueron relevantes los brotes de ictericia en pacientes con sífilis tratados con arsénico (Mc Donald, 1918) y en diabéticos a quienes se les practicaba extracciones de sangre e inyecciones con frecuencia.

Con referencia a la inyección de suero humano como profilaxis, este fue un procedimiento que fue ampliamente utilizado desde 1920 a 1950, especialmente para la prevención del sarampión en niños, aunque también se usaba para tos convulsa, paperas y varicela. El procedimiento era altamente efectivo y, en vista de la mortalidad por sarampión estaba justificado. El suero se consideraba un fluido estéril y se sugería que podía prevenir enfermedades a través de los anticuerpos presentes, en forma pasiva, especialmente para contener brotes institucionales. Para Waterson, quien desarrollaba sus actividades en el departamento de Virología de la *Royal Postgraduate Medical School* en Londres, este procedimiento fue una de las causas principales de diseminación de la hepatitis sérica en la humanidad. Se empleaban sueros de convalecientes de adultos que habían padecido sarampión en la infancia, al principio en forma individual y posteriormente se generalizó el uso de pools (mezcla de sueros de distintas personas) aumentando la probabilidad de transmisión de la hepatitis sérica. Como consecuencia de este tratamiento se reportó un brote de hepatitis sérica por MacNalty en Inglaterra, en 1937, a partir de un pool de sueros obtenido a partir de 26 donantes, con 41 casos y 8 muertos (MacNalty, 1937). Los niños tratados estaban pasivamente protegidos contra el sarampión pero tenían grandes chances de padecer una hepatitis aguda y/o evolucionar al estado de portador de la hepatitis sérica. Este procedimiento se aplicó en niños nacidos entre 1920 y 1950, quienes vivirían la era de las cirugías a gran escala, las donaciones de sangre y transfusiones, así como también llegarían a ser adultos en la era donde se produciría un aumento en la adicción a las drogas intravenosas (Waterson, 1972). De este modo, muchos niños que fueron tratados con inmunoprofilaxis diseminaron la hepatitis sérica cuando fueron adultos debido a su estado de portador crónico.

Con respecto a las transfusiones de sangre y otros productos sanguíneos, éstas tomaron ímpetu con la primera guerra mundial (1914-1918), en países desarrollados, extendiéndose su uso en la década del '30. En este período el desarrollo de la terapia transfusional logró que las transfusiones pasaran a ser una herramienta terapéutica indispensable. La transfusión sanguínea se convirtió en una de las técnicas más valiosas de la Medicina de guerra, considerada una modalidad de tratamiento accesible y seguro.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

El mayor desarrollo de estas prácticas médicas, cada vez más sofisticadas, se produce a mediados de 1930, para procurar la atención de civiles y damnificados por la Segunda Guerra Mundial. El uso de pool de plasmas se introduce en 1940 y posteriormente se produce gama globulina y otros productos derivados de la sangre.

En el año 1946 se reconoce la ictericia por suero homólogo (hepatitis sérica) como una secuela de transfusiones con sangre entera, plasma o suero (Spurling *et al.*, 1946). Además, esta ictericia se consideraba indistinguible y se presumía que tenía la misma etiología que la ictericia observada luego del uso de sueros de convalecientes, vacunas conteniendo suero humano y jeringas contaminadas con sangre humana. Frente a estas consideraciones, era posible dejar de utilizar sueros de convalecientes para prevenir enfermedades, preparar vacunas con solución salina en lugar de suero humano, minimizar el riesgo con jeringas/agujas, pero, el problema de las transfusiones y preparación de productos sanguíneos se mantenía irresoluble hasta tanto no se pudiera identificar al o los virus agentes etiológicos de la hepatitis sérica para poder excluir a los donantes portadores.

Investigaciones realizadas a partir del año 1956 acerca de hepatitis virales, en una escuela pública para niños “deficientes mentales”, (*The Willowbrook State School Staten Island*), en Nueva York, tuvieron una gran repercusión en el ámbito científico. Estos estudios estaban avalados y aprobados por el Comité de experimentación humana de la Universidad de Nueva York, el Departamento de Salud Mental del Estado de Nueva York (*New York State Department of Mental Hygiene*) y el Comité Epidemiológico de las Fuerzas Armadas. Saul Krugman fue el investigador principal que realizó los experimentos junto con sus colaboradores, todos médicos pediatras de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. En su artículo sobre hepatitis infecciosa, Saul Krugman y colaboradores justificaban el estudio porque la hepatitis era una enfermedad endémica en la institución. Este estudio experimental en seres humanos tuvo una enorme trascendencia, debido a que permitió reconocer dos tipos de hepatitis causadas por dos virus diferentes, con características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas distintas. A uno de los virus se le llamo MS1 y al otro MS2 (Krugman, Giles & Hammond, 1967). La hepatitis asociada con el virus MS1 era indudablemente el tipo de infección clásica, una enfermedad conocida como hepatitis infecciosa (IH) (que en años anteriores se denominaba ictericia catarral e ictericia epidémica). La enfermedad asociada con la infección por el virus MS2 correspondía a la hepatitis sérica (SH), a la cual también se refería como ictericia del suero homólogo, hepatitis post-transfusional y hepatitis post-vacunal.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Estos experimentos que Saul Krugman y colaboradores realizaron en menores con discapacidad mental constituyeron uno de los casos estudiados y debatidos para el desarrollo de la ética en Salud Pública y la investigación moderna.

### *3.1.3 Epidemiología de las hepatitis virales en la década de 1960*

En el caso de la Hepatitis infecciosa, se había comprobado que su transmisión de un sujeto a otro ocurría por vía digestiva. Las investigaciones realizadas en personas infectadas experimentalmente demostraron la viremia en la fase pre-ictérica y la eliminación del virus a través de las heces, cesando esta eliminación luego de tres semanas de haber comenzado la ictericia. Se propagaba entre individuos que habían permanecido en contacto íntimo y se destacaba la importancia del “agua contaminada” y de los alimentos como vehículos del virus. De hecho, en Nueva Delhi (India) se habían contabilizado 29500 casos de hepatitis infecciosa al desbordarse el río Yumma en el año 1955 y en Nueva Jersey se había producido un brote luego de la ingestión de mariscos crudos recogidos por los pescadores en aguas contaminadas (OMS, 1964; Puente Veloso, 1967).

La Hepatitis infecciosa se consideraba que tenía muy baja mortalidad, aunque los índices de morbilidad superaban, en ocasiones, a los del resfrío y la gripe. El total de casos de hepatitis infecciosa registrados entre 1950 y 1953 en Europa, Estados Unidos, Oceanía e Israel fueron de 86668, 61297, 3894 y 4648 respectivamente. Con respecto a la tasa de mortalidad de la hepatitis infecciosa en la epidemia padecida por las tropas americanas de los ejércitos en campaña osciló entre el 0,3% y el 0,4% alcanzando en Nueva Delhi un 10% a un 13% en mujeres embarazadas. En cuanto a la incidencia según edad y sexo, la hepatitis infecciosa prevalecía en la infancia y en la juventud, decreciendo luego de los 25-30 años, no encontrándose diferencias por sexo. (Puente Veloso, 1967).

Con respecto a la hepatitis sérica, se destaca una investigación publicada en Estados Unidos, en el año 1962, sobre hepatitis post transfusional en el período 1946-1956. Este estudio realizado en Chicago reveló que el número de transfusiones recibidas por cada paciente era el principal factor que influía en la frecuencia de esta patología. La tasa de ataque para todos los pacientes transfundidos con sangre fue del 3% con un promedio de 3,4 unidades de sangre. En esta serie de pacientes no se atribuyeron muertes a la hepatitis del suero en pacientes menores a 36 años. Sin embargo, para el grupo mayor a 40 años la mortalidad fue del 23%. La relación hombres: mujeres que desarrollaron hepatitis era la misma relación que existía entre hombres y

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

mujeres transfundidos. En la mitad de los casos, la ictericia apareció entre el día 30 y el día 60 luego de la transfusión. Para el diagnóstico de hepatitis sérica se incluyeron solamente los casos con ictericia, excepto aquellos pacientes anictéricos cuya biopsia o autopsia confirmó el diagnóstico. Este trabajo se realizó con la ayuda de la Oficina General de cirujanos de la Armada de los Estados Unidos quedando en evidencia la importancia que tenía la ocurrencia de esta enfermedad para las operaciones militares (Allen & Sayman, 1962).

Asimismo, en 1964, en Boston, se realizó un estudio retrospectivo de incidencia de hepatitis post-transfusional. Se concluyó que el porcentaje de pacientes que desarrollaban hepatitis dentro de los seis meses después de la transfusión era pequeño, aunque, se reconocían las dificultades para el seguimiento de las personas transfundidas teniendo en cuenta el período largo de incubación. Se ponía énfasis en los criterios de selección de donantes para minimizar el riesgo de esta enfermedad. Se revisaron las transfusiones realizadas durante 11 años (1952-1962) en 9 hospitales de Boston, correspondiendo a 303351 unidades de sangre transfundidas. La tasa de ataque, cuando la sangre había sido adquirida comercialmente era cuatro veces mayor que la tasa de ataque cuando la sangre era obtenida bajo la supervisión de la Cruz Roja americana o servicios de transfusión hospitalarios. Con esta publicación se demostró que la incidencia de hepatitis post transfusional disminuía cuando se evitaba el uso de sangre obtenida a partir de donantes pagos cuya selección estaba fuera del control de los servicios de transfusión hospitalarios (Grady & Chalmers, 1964).

En Estados Unidos, debido a la relevancia del problema de las hepatitis asociadas a transfusión se implementó un programa de vigilancia según el cual, los receptores de sangre y productos sanguíneos se observaban durante 6 meses después de la transfusión para determinar la frecuencia de la enfermedad teniendo en cuenta toda la información referente a los materiales provistos, número de unidades y fecha de administración (Mosley, 1965).

#### *3.1.4 Las hepatitis virales: los Organismos Internacionales y la configuración del problema sanitario*

En el plano Internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tuvo un papel fundamental en el reconocimiento de la enfermedad, tanto de su definición conceptual como en su importancia como problema sanitario. En este sentido, fue fundamental la creación de un Comité de expertos en Hepatitis, el cual publicó un informe en el año 1964, donde se refería a la hepatitis vírica como una enfermedad frecuente en todo el mundo. El término Hepatitis vírica incluía a las hepatitis infecciosas

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

y séricas. Este informe señalaba que había países donde la incidencia era más elevada y apuntaba que en estos territorios constituía un importante problema sanitario y económico. Las hepatitis infecciosas se clasificaban como enfermedades infecciosas y las hepatitis séricas se clasificaban entre las complicaciones debidas a intervenciones médicas de tipo profiláctico o terapéutico (OMS, Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de defunción, 1957)

“En la actual Clasificación Internacional de Enfermedades se establece una distinción entre hepatitis infecciosa, incluida entre las enfermedades infecciosas (092), y la hepatitis sérica, clasificada entre las complicaciones debidas a intervención médica, en el capítulo dedicado a traumatismos, según la naturaleza de la lesión (clave N) y según la causa externa (clave E). También se hace una distinción según el carácter profiláctico (N997, E943) o terapéutico (N998.5, E951) de la intervención médica [...]” (OMS, 1964, p.4)

En este reporte se recomendaba la obligatoriedad de la declaración de casos de hepatitis vírica como primera etapa para organizar la lucha contra la enfermedad (OMS, 1964).

En el año 1969, James Mosley y Mildred Kendrick publicaron un artículo donde se presentaban a las hepatitis virales como “un problema mundial” y allí se valoraba el aumento de los reportes concernientes a estas enfermedades. Al respecto, apuntaban que para el año 1949, solamente 22 países, miembros de la OMS, suministraban información referente a la morbilidad por hepatitis, mientras que para 1964, los países miembros que reportaban datos ascendían a 111, reflejando el interés por las hepatitis virales en todo el mundo.

En este artículo pueden encontrarse datos acerca del número de casos de hepatitis virales y la correspondiente tasa de ataque (por cada 100.000 habitantes) del período 1947-1967 de varios países de distintas regiones del mundo. En lo que respecta a Sudamérica, solamente están los datos de Argentina y Chile. Argentina ingresó como miembro de la OMS en 1948 y comenzó a reportar los casos de hepatitis virales en el año 1953 con 959 casos y una tasa de ataque de 5,2. El número de casos y tasa de ataque fueron aumentando en forma progresiva hasta alcanzar en 1967, 8077 casos con una tasa de ataque de 25,0 (Tabla 1, Mosley & Kendrick, 1969). Los autores, consideraron que en Argentina, el aumento de casos en el tiempo sugería que el sistema de reporte se encontraba en desarrollo (Mosley & Kendrick, 1969).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Tabla 1: Hepatitis virales en países seleccionados. Casos reportados y tasas de ataque. 1942-1967.

TABLE 1 (Continued)  
VIRAL HEPATITIS IN SELECTED COUNTRIES  
REPORTED CASES AND ATTACK RATES

| Country                        | 1942  | 1948 | 1949  | 1950  | 1951  | 1952  | 1953  | 1954  | 1955   | 1956   | 1957   | 1958   | 1959   | 1960   | 1961   | 1962   | 1963   | 1964   | 1965   | 1966   | 1967  |
|--------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| <b>E. Western Europe</b>       |       |      |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| Netherlands                    | C NA  | NA   | NA    | NA    | 2,635 | 4,705 | 5,522 | 6,027 | 3,710  | 2,352  | 2,001  | 2,669  | 0,439  | 16,848 | 5,960  | 1,454  | 752    | 1,544  | 1,466  | 2,919  | 4,927 |
|                                | R     | -    | -     | -     | 25.6  | 45.3  | 52.6  | 56.7  | 34.5   | 20.6   | 19.9   | 24.8   | 8.1    | 146.7  | 51.4   | 12.1   | 6.2    | 12.7   | 11.9   | 23.1   | 39.0  |
| Belgium                        | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 446    | 320    | 423    | 375    | 760    | 960    | 804    | 446    | 418    | 763    | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 5.0    | 3.5    | 3.7    | 4.1    | 8.1    | 9.8    | 8.7    | 4.8    | 4.8    | 7.8    | -      | -      | -     |
| Switzerland                    | C 481 | 504  | 517   | 690   | 802   | 1,574 | 2,724 | 3,848 | 3,334  | 1,447  | 1,034  | 936    | 1,112  | 1,050  | 1,097  | 997    | 1,029  | 1,060  | 1,200  | 1,049  | 1,175 |
|                                | R     | 10.5 | 10.9  | 11.1  | 14.6  | 16.8  | 32.6  | 55.8  | 78.0   | 66.9   | 28.6   | 20.1   | 18.0   | 21.5   | 19.9   | 19.9   | 17.6   | 17.7   | 18.0   | 20.2   | 17.1  |
| <b>F. Eastern Europe</b>       |       |      |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| Democratic Republic of Germany | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 17,427 | 28,954 | 37,017 | 34,269 | 42,514 | 45,424 | 46,844 | 26,136 | 27,596 | 35,234 | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 100.7  | 174.5  | 225.6  | 210.8  | 262.2  | 281.0  | 291.6  | 162.9  | 171.4  | 219.8  | -      | -      | -     |
| Poland                         | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 19,804 | 25,528 | 26,348 | 43,724 | 75,438 | 76,193 | 57,028 | 46,664 | 75,940 | 23,830 | 94,146 | 77,147 | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 72.8   | 91.7   | 94.0   | 151.9  | 257.9  | 256.5  | 190.1  | 153.8  | 247.4  | 397.3  | 298.9  | 243.4  | -     |
| Czechoslovakia                 | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 49,062 | 39,785 | 24,621 | 25,582 | 34,170 | 39,064 | 37,445 | 28,659 | 35,633 | 41,250 | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 392    | 374.7  | 300.7  | 184.3  | 189.8  | 251.8  | 286.0  | 271.7  | 206.7  | 255.2  | 293.4  | -      | -     |
| <b>G. Africa</b>               |       |      |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| United Arab Republic           | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 689    | 1,211  | 1,404  | 1,627  | 2,179  | 3,413  | 3,939  | 6,161  | 9,760  | 10,720 | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 2.9    | 5.1    | 5.8    | 6.5    | 8.6    | 13.2   | 14.8   | 22.6   | 34.9   | 37.0   | -      | -      | -     |
| Senegal                        | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA     | NA     | NA     | NA     | 3,149  | 3,150  | 6,444  | 1,892  | 1,767  | 1,548  | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -      | -      | -      | -      | 103.7  | 101.2  | 202.4  | 58.2   | 53.1   | 45.5   | -      | -      | -     |
| Equatorial Guinea              | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 115    | 198    | 200    | 173    | 159    | 127    | 106    | 138    | 177    | 91     | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 52.2   | 88.0   | 87.3   | 73.9   | 66.5   | 52.0   | 42.7   | 51.5   | 68.6   | 64.6   | -      | -      | -     |
| Congo Democratic Republic      | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 2,736  | 3,013  | 2,812  | 3,722  | 3,245  | 1,927  | 1,584  | 1,439  | 1,681  | 2,519  | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 21.8   | 23.5   | 21.4   | 27.6   | 23.4   | 13.6   | 10.9   | 9.6    | 11.2   | 16.5   | -      | -      | -     |
| <b>H. Asia</b>                 |       |      |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| Israel                         | C NA  | NA   | 1,038 | 1,139 | 1,462 | 1,462 | 1,051 | 1,458 | 1,189  | 1,249  | 1,006  | 1,555  | 1,443  | 2,798  | 1,470  | 2,351  | 2,082  | 1,720  | 2,164  | 1,957  | NA    |
|                                | R     | -    | 97.4  | 90.4  | 96.4  | 61.0  | 63.7  | 86.3  | 67.9   | 68.3   | 51.1   | 79.2   | 70.2   | 132.2  | 67.1   | 102.8  | 87.5   | 69.4   | 84.4   | 74.5   | -     |
| Ceylon                         | C NA  | NA   | NA    | NA    | 4,627 | 8,214 | 4,061 | 3,724 | 5,847  | 2,717  | 2,935  | 366    | 2,297  | 2,378  | 4,459  | 4,091  | 3,821  | 4,751  | NA     | NA     | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | 58.7  | 101.7 | 49.0  | 43.7  | 67.0   | 30.4   | 32.0   | 3.9    | 23.8   | 24.0   | 43.8   | 39.1   | 35.9   | 41.3   | -      | -      | -     |
| <b>I. Oceania</b>              |       |      |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| Australia                      | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 7,076  | 8,861  | 4,675  | 5,599  | 6,378  | 9,560  | 12,876 | 9,215  | 9,513  | 7,686  | 6,675  | 10,139 | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 76.9   | 94.0   | 48.4   | 56.8   | 63.4   | 93.0   | 122.5  | 87.1   | 87.1   | 69.0   | 58.8   | 87.8   | -     |
| New Zealand                    | C NA  | NA   | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA     | 570    | 1,443  | 1,893  | 1,973  | 3,895  | 3,870  | 2,816  | 2,293  | 2,217  | 2,187  | 3,376  | NA    |
|                                | R     | -    | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -      | 26.1   | 64.7   | 82.9   | 84.6   | 164.2  | 159.9  | 113.3  | 90.3   | 85.4   | 82.8   | 126.2  | -     |

NA - Not Available; C - Cases; R - Rate

\*U.S. (1952) excludes Louisiana and New Jersey. Rates revised accordingly.

| TABLE 1<br>VIRAL HEPATITIS IN SELECTED COUNTRIES<br>REPORTED CASES AND ATTACK RATES |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Country                                                                             | 1947    | 1948  | 1949  | 1950  | 1951  | 1952    | 1953   | 1954   | 1955   | 1956   | 1957   | 1958   | 1959   | 1960   | 1961   | 1962   | 1963   | 1964   | 1965   | 1966   | 1967   |
| <b>A. North America</b>                                                             |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Canada                                                                              | C NA    | NA    | NA    | NA    | 396   | 2,392   | 3,268  | 4,567  | 3,885  | 2,937  | 3,006  | 4,515  | 4,728  | 6,314  | 12,314 | 12,538 | 10,007 | 8,218  | 6,601  | 5,835  | 8,206  |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | 4.6   | 17.3    | 22.2   | 29.9   | 24.8   | 18.3   | 18.0   | 26.3   | 26.9   | 35.2   | 67.4   | 67.4   | 52.4   | 42.6   | 33.6   | 29.2   | 40.5   |
| United States                                                                       | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 17,428* | 33,700 | 50,094 | 31,961 | 19,234 | 14,922 | 16,294 | 23,574 | 41,666 | 72,651 | 51,016 | 49,974 | 17,740 | 33,856 | 34,366 | 41,088 |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | 11.1*   | 21.0   | 30.7   | 19.2   | 11.3   | 8.6    | 9.1    | 13.2   | 23.0   | 39.5   | 28.4   | 26.3   | 19.6   | 17.3   | 17.4   | 20.5   |
| Mexico                                                                              | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | 476    | NA     | 629    | 2,250  | 4,142  | 2,621  | 3,025  | 4,074  | 3,727  | 2,962  | 2,940  | 2,820  | 3,153  | 3,210  |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | 1.6    | -      | 2.0    | 7.0    | 12.5   | 7.7    | 8.6    | 11.2   | 10.0   | 7.7    | 7.4    | 6.6    | 7.1    | 7.0    |
| <b>B. Caribbean Area</b>                                                            |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Cuba                                                                                | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | 3,615  | 4,655  | 5,249  | 8,790  | 8,892  | 11,402 |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | 51.1   | 64.3   | 70.6   | 115.1  | 115.1  | 141.9  |
| Jamaica                                                                             | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | 36     | 45     | 49     | 53     | 120    | 436    | 636    | 164    | 118    | 100    | 71     | 96     | 103    | 85     |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | 2.4    | 3.0    | 3.2    | 3.4    | 7.6    | 27.2   | 39.3   | 10.0   | 7.1    | 5.9    | 4.1    | 5.3    | 5.5    | 4.4    |
| Puerto Rico                                                                         | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | 17      | 58     | 99     | 82     | 258    | 162    | 185    | 486    | 792    | 1,059  | 1,114  | 949    | 1,159  | 1,474  | 1,116  | 963    |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | 0.8     | 2.6    | 4.5    | 3.6    | 11.4   | 7.1    | 8.0    | 20.9   | 31.5   | 33.9   | 35.2   | 37.6   | 44.8   | 55.9   | 41.8   | 35.6   |
| El Salvador                                                                         | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | 242    | 199    | 177    | 209    | 243    | 259    | 152    | 335    | 994    | 1,069  | 1,406  | 1,831  | 1,771  |        |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | 11.3   | 9.0    | 7.8    | 9.0    | 10.1   | 10.5   | 6.0    | 12.7   | 36.5   | 37.8   | 48.0   | 60.2   | 56.4   | -      |
| Costa Rica                                                                          | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | NA     | NA     | 259    | 173    | 411    | 274    | 321    | 394    | 219    | 684    | 695    | 564    | NA     | NA     |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | -      | -      | 26.2   | 16.7   | 38.1   | 24.3   | 27.4   | 32.1   | 17.1   | 50.8   | 50.1   | 48.5   | -      | -      |
| <b>C. South America</b>                                                             |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Chile                                                                               | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | NA     | 90     | 250    | 286    | 618    | 1,396  | 1,146  | 1,906  |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | 1.1    | 3.1    | 3.4    | 7.3    | 16.2   | 13.0   | 21.3   |
| Argentina                                                                           | C NA    | NA    | NA    | NA    | NA    | NA      | 950    | NA     | 821    | 477    | 1,757  | 1,549  | 2,356  | 2,028  | 2,720  | NA     | 2,447  | 2,931  | 2,282  | 4,254  | 8,077  |
|                                                                                     | R       | -     | -     | -     | -     | -       | 5.2    | -      | 4.1    | 2.4    | 8.9    | 7.7    | 11.5   | 9.8    | 12.9   | -      | 11.2   | 13.3   | 10.2   | 19.9   | 25.0   |
| <b>D. Scandinavia</b>                                                               |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Norway                                                                              | C 2,825 | 1,753 | 1,301 | 796   | 662   | 833     | 1,927  | 2,326  | 3,001  | 2,833  | 1,516  | 1,145  | 1,247  | 1,035  | 607    | 524    | 340    | 376    | 575    | 315    | 202    |
|                                                                                     | R       | 89.2  | 54.7  | 40.2  | 24.3  | 20.0    | 57.3   | 68.5   | 87.5   | 81.8   | 43.4   | 32.5   | 35.0   | 28.9   | 16.8   | 14.3   | 9.2    | 10.0   | 15.4   | 8.4    | 5.1    |
| Sweden                                                                              | C 8,648 | 1,667 | 6,313 | 2,522 | 1,221 | 1,200   | 1,047  | 1,101  | 1,038  | 2,051  | 701    | 909    | 1,179  | 873    | 968    | 709    | 70     | 985    | 1,236  | 1,416  | NA     |
|                                                                                     | R       | 127.1 | 169.5 | 90.7  | 35.9  | 17.2    | 15.1   | 15.2   | 14.2   | 28.0   | 9.5    | 12.2   | 15.8   | 11.6   | 12.8   | 9.3    | 9.3    | 12.8   | 16.0   | 18.1   | -      |
| Finland                                                                             | C 9,815 | 6,152 | 8,285 | 4,079 | 2,952 | 3,681   | 3,938  | 6,564  | 6,893  | 7,212  | 6,096  | 3,146  | 2,197  | 1,774  | 1,508  | 1,298  | 1,208  | 710    | 363    | 361    | 347    |
|                                                                                     | R       | 254.3 | 412.8 | 209.0 | 101.9 | 72.9    | 95.1   | 156.7  | 162.7  | 168.4  | 140.9  | 76.7   | 49.9   | 40.0   | 33.7   | 28.9   | 26.5   | 15.5   | 12.5   | 7.8    | 7.4    |
| Denmark                                                                             | C 9,132 | 8,598 | 8,285 | 7,236 | 5,547 | 5,157   | 3,948  | 4,539  | 5,223  | 5,385  | 3,356  | 2,539  | 1,557  | 1,449  | 1,254  | 1,122  | 1,098  | 1,044  | 1,039  | 735    | 710    |
|                                                                                     | R       | 220.2 | 205.2 | 195.8 | 169.4 | 128.8   | 90.3   | 103.0  | 117.6  | 120.5  | 74.7   | 56.2   | 38.6   | 31.6   | 27.2   | 24.1   | 23.4   | 22.1   | 21.8   | 15.3   | 14.7   |
| NA = Not Available      C = Cases; R = Rate                                         |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| *U.S. (1952) excludes Louisiana and New Jersey. Rates revised accordingly.          |         |       |       |       |       |         |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

En otro estudio posterior sobre epidemiología de las hepatitis virales, 125 miembros de la OMS reportaban sus datos. Casi todos informaban el número total de casos, el 80% reportaban mortalidad, 2/3 la distribución mensual de casos (estacionalidad) y 1/3 las muertes por edad y sexo. La Argentina, solamente proporcionaba el número total de casos de hepatitis virales infecciosas, las patologías más frecuentes luego del sarampión, paperas y tos convulsa. En 1967, en la República Argentina las hepatitis virales eran más frecuentes que la sífilis y la tuberculosis, entre otras enfermedades infecciosas (Tabla 2, Cockburn, 1972).

Tabla 2: Notificación de Enfermedades Infecciosas en América incluyendo Hepatitis Infecciosa. 1967.

| Country               | Respiratory<br>Tuberculosis | Syphilis | Enteric<br>Fever | Bacillary<br>Dysentery | Pertussis | Meningo-<br>meningitis | Polio-<br>myelitis | Measles | Mumps  | Hepatitis |
|-----------------------|-----------------------------|----------|------------------|------------------------|-----------|------------------------|--------------------|---------|--------|-----------|
| Cuba                  | 2,931                       | 513      | 217              | 107                    | 246       | 15                     |                    | 13,360  |        | 11,240    |
| Dominican<br>Republic | 483                         |          | 1,290            |                        | 5,714     |                        | 61                 | 8,205   | 1,552  | 1,200     |
| El Salvador           | 4,586                       | 1,656    | 84               |                        | 3,624     |                        | 143                | 10,317  | 876    | 1,827     |
| Mexico                | 14,315                      | 13,557   | 8,155            | 4,025                  | 40,697    | 31                     | 636                | 41,691  | 11,490 | 4,066     |
| Puerto Rico           | 1,390                       | 934      | 9                | 2                      | 46        | 15                     |                    | 2,325   | 1,049  | 1,130     |
| Argentina             | 3,075                       | 7,456    | 1,245            | 2,077                  | 20,226    | 897                    | 68                 | 26,715  | 18,532 | 7,699     |
| Peru                  |                             | 3,386    | 7,903            | 29,038                 | 23,318    | 72                     | 207                | 2,168   | 5,920  | 3,311     |
| Uruguay               | 1,775                       | 336      | 212              |                        | 73        | 3                      | 22                 | 5,152   | 373    | 1,996     |

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Cockburn (1972).

Las manifestaciones clínicas de las hepatitis infecciosa y sérica eran conocidas, pero, los esfuerzos de químicos, biólogos, bioquímicos y virólogos no habían tenido éxito en la búsqueda de un medio de cultivo adecuado, ni en la de un huésped no humano.

“[...] el día que la tenacidad y el esfuerzo de los investigadores les permita encontrar el adecuado medio de cultivo, obtener la transmisión experimental a un huésped no humano, y conocer si existe una o varias cepas antigénicas como responsables de estos cuadros clínicos de hepatitis, se habrá dado un paso de gigante para vencer una de las enfermedades infecciosas que hoy producen el mayor índice de morbilidad en el mundo” (Puente Veloso, 1967, p. 404).

### 3.1.5 *La Hepatitis B, un primer paso en la diferenciación*

Con el objetivo de reconstruir el modo en el que la Hepatitis C se diferenció como problema social y sanitario resulta fundamental describir el descubrimiento de la primera de las hepatitis séricas, la Hepatitis B. Estos hallazgos se dieron cuando Baruch Blumberg y colaboradores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos (*National Institutes of Health*), en la década del '60, identificaron el antígeno australiano (el Antígeno de superficie de la Hepatitis B), en el marco de un estudio hecho sobre los sueros de pacientes que habían recibido múltiples transfusiones. El Dr. Blumberg era un antropólogo médico que investigaba el papel de la herencia en la susceptibilidad a determinadas enfermedades. Para ello, su equipo recogía muestras de sangre de poblaciones de todo el mundo con el fin de buscar diferencias genéticas. Empleaba un método indirecto basado en el estudio de pacientes hemofílicos debido a que carecía de la tecnología para analizar las muestras a nivel genético. Su trabajo se basaba en el hecho de que pacientes hemofílicos sometidos a múltiples transfusiones, estaban expuestos a proteínas (antígenos) que no habían heredado sino que pertenecían a los donantes y como consecuencia de ello, podían desarrollar anticuerpos (isoprecipitinas). En su investigación, los sueros de los hemofílicos fueron testeados con un panel de 24 sueros de "individuos normales" incluyendo sueros de poblaciones extranjeras. Dos de los hemofílicos reaccionaron con uno de los sueros del panel que correspondía a un aborigen australiano, pero no reaccionaron con los sueros de la población de Estados Unidos. La proteína del suero del aborigen australiano con la cual reaccionaban los anticuerpos presentes en los sueros de algunos hemofílicos se denominó "Antígeno de Australia" o antígeno australiano (AU), (Blumberg, Alter & Visnich, 1965). Posteriormente este descubrimiento llevó a la identificación del virus de la Hepatitis B y el Dr. Blumberg obtuvo el Premio Nobel de Medicina en 1976, por sus hallazgos relacionados con el origen y la propagación de las enfermedades víricas.

En 1966, H. Alter y B. Blumberg publicaron en la revista "Blood" un artículo sobre anticuerpos hallados en sueros de pacientes transfundidos que reaccionaban con una proteína sérica desconocida hasta el momento, hallada en el suero de un aborigen australiano. Esta publicación muestra la importancia que este descubrimiento tenía para las transfusiones sanguíneas (Alter & Blumberg, 1966). Tanto Baruch Blumberg como Harvey Alter se desempeñaban en los Institutos Nacionales de Salud.

Posteriormente, en 1967, Blumberg publicó un estudio sobre el hallazgo de AU en el suero de pacientes con leucemia, síndrome de Down y hepatitis viral. Varias hipótesis intentaban explicar estas asociaciones. Una de ellas, consideraba la

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

asociación del AU con un virus y la presencia del mismo en algunos pacientes con hepatitis viral aumentaba la probabilidad de asociación entre AU y hepatitis. Su presencia en pacientes con hemofilia y talasemia (un tipo de anemia) podría ser explicada con la posibilidad de introducción del virus por transfusiones (Blumberg *et al.*, 1967).

En 1969, Zuckerman de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (*Department of Bacteriology e Immunology, London School of Hygiene and Tropical Medicine*) publicó un artículo sobre hepatitis viral y antígeno de Australia/ hepatitis sérica. Allí señaló que el AU se encontraba con mayor frecuencia en el suero de personas aparentemente sanas que vivían en zonas tropicales y sudeste de Asia (1-20%) pero que raramente se encontraba en personas sanas que residían en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, el antígeno australiano se encontraba más frecuentemente en la sangre de poli-transfundidos, pacientes con hepatitis viral (20%), en personas con síndrome de Down, en quienes la incidencia de hepatitis viral era alta (9-30%), en pacientes con leucemia (13-18%) y en algunos casos de lepra (9%).

Utilizando similares métodos, un antígeno que fue denominado, antígeno de la hepatitis sérica fue detectado en la sangre de pacientes durante el período de incubación y fase aguda de hepatitis post-transfusional. En la mayoría de los casos no se encontraba en el período de convalecencia, excepto en un caso que persistió por más de un año. Este antígeno no fue encontrado en pacientes con hepatitis infecciosa y este hecho fue empleado para la clasificación de las hepatitis virales (Zuckerman, 1969).

En distintos lugares del mundo, diferentes grupos de investigadores denominaban a la misma proteína descubierta por Blumberg de distinta manera: antígeno australiano (Blumberg, Sutnick & London, 1968), el antígeno de la hepatitis sérica, (Prince, 1968) y el antígeno de hepatitis (Gocke & Kavey, 1969) y utilizaban distintas metodologías para su detección. Sin embargo, los diferentes equipos de investigación consideraron necesario estandarizar metodologías (inmunodifusión en gel de agar) para la detección de esta proteína en los pacientes con hepatitis post-transfusional. Para ello, utilizaron en distintos laboratorios, los mismos antisueros que habían producido Blumberg en Philadelphia, anticuerpos anti-antígeno australiano (anti-AU) y Prince en Nueva York, anticuerpos anti-hepatitis sérica (Anti-SH) y las mismas muestras de pacientes con hepatitis viral provistas por “*The Western Hospital Fulham*”. Estas muestras fueron analizadas para el antígeno AU-SH en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (*London School of Hygiene and Medicine Tropical*) y en

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

el Laboratorio de Referencia de Virus, Laboratorio Central de Salud Pública, Colindale (*Virus Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory, Colindale*). Los resultados fueron comparados y correlacionados con las historias clínicas de los pacientes y la correlación fue sorprendente (Cossart *et al.*, 1969).

Para 1970 la asociación entre el antígeno australiano y la hepatitis viral había sido aceptada en el campo científico y las investigaciones de Giles y colaboradores, en 1969, indicaban que esta asociación era con la hepatitis sérica y no con la hepatitis infecciosa. Posteriormente se identificaron en el suero de pacientes una serie de partículas que fueron consideradas como probables partículas virales. Fueron Dane & colaboradores quienes publicaron un estudio, en 1970, donde presentaron fotografías obtenidas con microscopio electrónico de partículas (diámetro de aproximadamente 42 nm) halladas en el suero de pacientes con hepatitis que tenían antígeno australiano, sugiriendo que se trataba de partículas completas del virus, debido a la semejanza de su estructura (con un núcleo central y una envoltura) con otros virus conocidos (Dane, Cameron & Briggs, 1970). A estas partículas se las llamó “partículas de Dane”.

En el informe de la OMS de 1975, sobre Hepatitis víricas, se consideraba la terminología de estas patologías, como un tema importante para acordar, “Se admite que las formas corrientes de hepatitis víricas se pueden clasificar, según que haya o no antígeno de la hepatitis B, hepatitis víricas de tipo A y hepatitis víricas de tipo B” (OMS, 1975, p. 7). Con respecto a la Hepatitis B, se propone la nomenclatura fijada por la Comisión de Hepatitis Vírica de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos, para referirse a los antígenos y sus correspondientes anticuerpos, así como también la sigla recomendada para la Hepatitis B, HBV. Para 1975 no se consideraba la existencia de otras hepatitis virales que no fueran la Hepatitis A o la Hepatitis B.

En el informe se brindaban datos acerca de los modos de transmisión, de la HBV, asegurando las vías parenteral y perinatal, quedando dudas con respecto a otras posibles rutas de infección. Se hacía hincapié en la transmisión por transfusiones de sangre, señalando una gran variación en la positividad del Antígeno Australiano, denominado ahora antígeno de superficie del virus de Hepatitis B, con la sigla HBsAg, dependiendo de la sensibilidad de la prueba empleada para su detección y de los grupos de donantes. En Estados Unidos, señalaba el reporte, la positividad en donantes remunerados solía ser 5 a 10 veces mayor que en donantes voluntarios e identificaba como grupos de riesgo al personal de salud (cirujanos, odontólogos, laboratorio, bancos de sangre y hemodiálisis). Además, presentaba un estudio sobre pacientes de centros

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

de hemodiálisis, en los que el porcentaje de positividad del antígeno o anticuerpo de hepatitis B variaba entre el 13,6 y 73% (OMS, 1975).

Para detectar y medir el antígeno de superficie de la HBV, se desarrollaron distintas técnicas desde su descubrimiento, mejorando con el tiempo su sensibilidad y especificidad, así como también su rapidez y costo.

En la primera mitad de la década del '70 los distintos países fueron implementando la determinación de Hepatitis B en los donantes de sangre.

### 3.1.6 La Hepatitis vírica tipo A

Con posterioridad a los estudios sobre Hepatitis B, se identificó un antígeno del virus de hepatitis tipo A (Feinstone, Kapikian & Purcell, 1973) y se desarrollaron métodos para su detección (Miller *et al.*, 1975).

La detección del antígeno de la Hepatitis B (Hepatitis sérica) había proporcionado una herramienta diagnóstica que hizo posible la identificación serológica de esta enfermedad. Sin embargo, los intentos para encontrar un virus o antígeno en los sueros de pacientes con Hepatitis A (Hepatitis infecciosa) habían fracasado. Se especulaba que la viremia era de corta duración y de baja magnitud. En contraste, había evidencia epidemiológica y experimental de que las heces de los pacientes con hepatitis A eran infecciosas durante aproximadamente dos semanas a partir de los síntomas clínicos. Cabe aclarar que en esta época se presumía que todos los casos de hepatitis virales epidémicas se debían al agente etiológico de la Hepatitis A.

Teniendo en cuenta la información anteriormente mencionada los investigadores Feinstone, Kapikian y Purcell del Instituto Nacional de Alergia y enfermedades infecciosas en Bethesda, Maryland, buscaron en muestras de heces de pacientes con Hepatitis A aguda, (voluntarios adultos a quienes se les había administrado por vía oral o parenteral la cepa MS-1 asociada con la hepatitis infecciosa), antígenos usando la técnica de inmuno-microscopía electrónica. El éxito de la investigación permitió reportar la detección de partículas morfológicamente similares a virus y serológicamente asociadas con la infección por Hepatitis A. Los hallazgos sugerían que las partículas de 27 nm visualizadas correspondían al agente etiológico de la Hepatitis A y el descubrimiento del antígeno de Hepatitis A permitiría el desarrollo de una técnica serológica para detectar anticuerpos y, así poder diagnosticar y estudiar la Hepatitis A (Feinstone, Kapikian & Purcell, 1973).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Posteriormente, Miller y colaboradores desarrollaron un ensayo para detectar anticuerpos y posibilitar el diagnóstico de la Hepatitis A en el hombre y a su vez, realizar estudios epidemiológicos de esta enfermedad (Miller *et al.*, 1975).

### 3.1.7 *Las hepatitis virales en Argentina, en la década de 1970*

En la década del '70, en Argentina, las hepatitis virales se encontraban entre las enfermedades de interés para los investigadores. En el plano epidemiológico, en 1975 se realizó un estudio sobre la distribución del antígeno de la Hepatitis B en la provincia de Córdoba, Argentina. Se analizaron los sueros de más de 50000 personas, siendo incluidos en el estudio: donantes voluntarios de sangre, población general, reclutas de la armada de 20 años de edad, pacientes con hepatitis aguda y pacientes admitidos en el hospital por otras enfermedades. En la población aparentemente sana la positividad fue del 0,33-0,53 % y el mayor porcentaje se encontró entre los reclutas. Por otro lado, en el grupo de pacientes con hepatitis aguda la positividad fue del 38,53% (Sileoni, Depetris & Rivadeneira, 1975).

Acompañando las investigaciones que se realizaban en otras partes del mundo, Tanno y colaboradores estudiaron cuál era el rol que jugaba la Hepatitis B en los pacientes con hepatitis crónica en Argentina. Los estudios se realizaron con la participación de la Universidad Nacional de Rosario, la Universidad Nacional de Buenos Aires, la *Food and Drug Administration* (FDA), Bethesda y la Universidad de California. Encontraron que muchos de los pacientes con hepatitis crónica tenían marcadores de hepatitis B, pero también, algunos de ellos, presentaban hepatitis crónica no-B (Tanno *et al.*, 1978). Asimismo, se investigó sobre distintos marcadores de HBV y su relación con el pronóstico de la evolución de la enfermedad a la cronicidad (Fay *et al.*, 1977).

Se destaca la participación de la República Argentina en actividades como el Taller Latinoamericano de la Cruz Roja sobre la distribución de marcadores de Hepatitis B en donantes de sangre, cuyos resultados fueron publicados en 1980 en un Boletín de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Este estudio constituye la primera investigación unificada de marcadores de Hepatitis B en poblaciones donadoras de sangre de 13 países del Hemisferio occidental. Se encontró que la prevalencia total de portadores de Antígeno de Hepatitis B fue del 1,6% entre 7487 donadores de sangre.

Fueron representantes para la Argentina, O. H. Fay del Banco Central de Sangre de Rosario y R. A. De Torres de la Universidad de Buenos Aires. Los objetivos del taller eran definir la magnitud del problema de la Hepatitis B entre las poblaciones donantes y definir los mejores métodos para detectar el antígeno de superficie de la hepatitis B

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

(HBsAg). La Argentina proporcionó 1013 muestras de las cuales 8 fueron positivas (0,8%) (Tabla 3, OPS, 1980).

Tabla 3: Distribucion de Marcadores de Virus De Hepatitis B en la sangre de donadores de 13 países del Hemisferio Occidental. 1977.

Mazzur et al.

VIRUS DE HEPATITIS B

243

CUADRO 2—Marcadores de virus de hepatitis B encontrados en muestras de suero de 13 países del Hemisferio Occidental.

| Países, por orden de prevalencia de marcadores de VHB | % de infección por hepatitis B (por lo menos un marcador de VHB) | Prueba $\chi^2$ <sup>a</sup> aplicada al porcentaje de infección por hepatitis B | % positivo para AgHBs | % positivo para anti-HBs | % positivo para anti-HBc |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Chile                                                 | 6.7                                                              | 110.56                                                                           | 0.4                   | 3.8                      | 5.3                      |
| Puerto Rico                                           | 11.1                                                             | 66.68                                                                            | 0.2 <sup>b</sup>      | 9.2                      | 10.1                     |
| Barbados                                              | 13.1                                                             | 52.12                                                                            | 1.4                   | 9.0                      | 11.9                     |
| México                                                | 16.8                                                             | 28.34                                                                            | 1.6                   | 11.6                     | 9.0                      |
| Venezuela                                             | 17.9                                                             | 22.38                                                                            | 2.8                   | 11.6                     | 15.5                     |
| Argentina                                             | 18.6                                                             | 41.80                                                                            | 0.8                   | 14.7                     | 9.4                      |
| Costa Rica                                            | 20.6                                                             | 10.21                                                                            | 0.6                   | 17.3                     | 16.7                     |
| Perú                                                  | 27.3                                                             | 0.02                                                                             | 2.2                   | 20.2                     | 20.4                     |
| Colombia                                              | 29.3                                                             | 1.44                                                                             | 1.0                   | 25.1                     | 18.1                     |
| Brasil                                                | 33.9                                                             | 28.21                                                                            | 2.1                   | 26.7                     | 27.6                     |
| Ecuador                                               | 35.3                                                             | 18.20                                                                            | 2.0                   | 29.4                     | 21.9                     |
| Suriname                                              | 40.9                                                             | 51.27                                                                            | 2.3                   | 28.1                     | 37.9                     |
| República Dominicana                                  | 82.8                                                             | 805.38                                                                           | 4.1                   | 55.3                     | 81.1                     |
| Total                                                 | 27.0                                                             |                                                                                  | 1.6                   | 20.2                     | 21.3                     |

<sup>a</sup> Prueba  $\chi^2$  calculada comparando los resultados positivos y negativos de un país con el total de resultados positivos de los países restantes.

<sup>b</sup> Población donadora que se sabía había sido preseleccionada por RIE.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. 1980. Actas del Taller Latinoamericano de la Cruz Roja sobre Hepatitis B

Asimismo, Argentina participó junto con otros 19 países de un estudio colaborativo de la OMS sobre Hepatitis B. Uno de los objetivos de la investigación era definir la prevalencia del antígeno de superficie de Hepatitis B, sus subtipos y sus anticuerpos por edad y sexo en poblaciones urbanas y rurales en diferentes partes del mundo. Los resultados del estudio confirmaron que la prevalencia de la HBV era mayor en los países de África y Asia en comparación con las Américas, Australia y Europa norte y central. En Argentina, el laboratorio participante pertenecía al Instituto Nacional de Microbiología "Carlos G. Malbrán" y su representante era el Dr. J. Barrera Oro. La mayor prevalencia se encontró en el grupo de edad de 20 a 29 años, siendo 0,7% en población urbana y 0,4% en población rural. La distribución por sexo, fue varones 0,9% y mujeres 0,2% (Tabla 4, OMS, 1980).

Tabla 4: Prevalencia de Antígeno de Superficie de Hepatitis B en varios países. 1980.

Table 1. Age-specific HBsAg prevalence among normal urban and rural populations as determined by radioimmunoassay

| Laboratory location                   | Age group (years) |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            | Total |      |
|---------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|------|
|                                       | 0-4               |            | 5-9        |            | 10-14      |            | 15-19      |            | 20-29      |            | 30-39      |            | 40-49      |            | ≥ 50       |            |       |      |
|                                       | No. tested        | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive | No. tested | % positive |       |      |
| Cairo (Egypt)                         | 183               | 23.0       | 70         | 4.0        | 469        | 5.1        | 427        | 3.7        | 200        | 4.0        | 381        | 3.9        | 89         | 5.6        | —          | —          | 1819  | 6.2  |
| Dakar (Senegal) <sup>#</sup>          | 173               | 4.0        | 203        | 14.3       | 169        | 14.2       | 147        | 19.0       | 371        | 15.0       | 213        | 9.4        | 186        | 5.9        | 317        | 5.4        | 1778  | 10.8 |
| Entebbe (Uganda)                      | 29                | 3.4        | 32         | 6.3        | 28         | 0          | 98         | 10.2       | 212        | 7.5        | 91         | 4.4        | 27         | 11.1       | 24         | 12.5       | 541   | 7.2  |
| Rabat (Morocco)                       | 109               | 1.8        | 71         | 1.4        | 49         | 3.8        | 53         | 6.1        | 37         | 8.1        | 14         | 0          | —          | —          | —          | —          | 333   | 3.3  |
| Houston (USA)                         |                   |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            | 784   | 0.9  |
| Ottawa (Canada) <sup>b</sup>          | 43                | 2.3        | 99         | 1.0        | 180        | 0          | 296        | 0.7        | 439        | 0.2        | 238        | 0.8        | 204        | 1.0        | 611        | 0.8        | 2110  | 0.7  |
| Phoenix (USA)                         | 50                | 0          | 50         | 0          | 50         | 0          | 93         | 0          | 189        | 0.5        | 94         | 0          | 95         | 0          | 99         | 0          | 720   | 0.1  |
| Buenos Aires (Argentina) <sup>#</sup> | 16                | 0          | 34         | 0          | 54         | 0          | 145        | 1.4        | 204        | 1.6        | 238        | 0.4        | 158        | 0          | 177        | 0          | 1026  | 0.6  |
| Bangkok (Thailand)                    | 19                | 10.5       | 62         | 3.2        | 97         | 14.4       | 84         | 9.5        | 184        | 10.9       | 83         | 7.2        | 53         | 5.7        | 23         | 4.3        | 605   | 9.3  |
| Poona (India)                         | 6                 | 0          | 50         | 2.0        | 88         | 6.8        | 107        | 6.5        | 130        | 3.8        | 122        | 7.4        | 101        | 8.9        | 96         | 6.3        | 700   | 5.9  |
| Tokyo (Japan) <sup>#</sup>            | 145               | 0          | 203        | 2.5        | 204        | 3.4        | 200        | 4.5        | 367        | 2.5        | 202        | 1.0        | 199        | 2.0        | 389        | 1.3        | 1909  | 2.1  |
| Fairfield (Australia)                 | 67                | 0          | 92         | 0          | 96         | 0          | 83         | 0          | 173        | 0.6        | 87         | 1.1        | 92         | 0          | 168        | 0.6        | 858   | 0.3  |
| Athens (Greece)                       | 44                | 18.2       | 282        | 3.9        | 144        | 10.4       | 120        | 10.8       | 367        | 13.6       | 321        | 13.4       | 416        | 9.4        | 926        | 7.3        | 2620  | 9.4  |
| Berlin (GDR) <sup>#</sup>             | 94                | 0          | 100        | 1.0        | 100        | 1.0        | 100        | 2.0        | 139        | 2.2        | 99         | 1.0        | 100        | 1.0        | 188        | 1.6        | 920   | 1.3  |
| Göttingen (FRG)                       | 35                | 0          | 40         | 0          | 40         | 0          | 39         | 0          | 40         | 0          | 40         | 0          | 40         | 0          | 80         | 0          | 354   | 0    |
| Munich (FRG)                          | —                 | —          | —          | —          | —          | —          | 364        | 0.5        | 633        | 1.6        | 472        | 1.5        | 330        | 0.9        | 167        | 0          | 1966  | 1.1  |
| Iasi (Romania)                        | 58                | 6.9        | 58         | 17.2       | 102        | 14.7       | 121        | 11.6       | 108        | 12.0       | 83         | 6.0        | 94         | 9.6        | 78         | 7.7        | 702   | 10.8 |
| Izmir (Turkey) <sup>#</sup>           | 73                | 8.2        | 84         | 7.1        | 134        | 6.7        | 194        | 12.4       | 345        | 12.2       | 193        | 7.8        | 156        | 5.1        | 142        | 8.4        | 1321  | 9.2  |
| London (UK)                           | —                 | —          | —          | —          | —          | —          | —          | —          | 228        | 0.4        | 239        | 0          | 186        | 0          | 218        | 0          | 871   | 0.1  |
| Moscow (USSR)                         | 25                | 4.0        | 52         | 5.7        | 54         | 1.8        | 47         | 6.4        | 118        | 3.4        | 77         | 5.2        | 41         | 2.4        | 64         | 1.6        | 478   | 4.2  |
| Prague (Czechoslovakia)               | 108               | 0          | 106        | 0          | 110        | 0.9        | 104        | 3.8        | 186        | 0.5        | 110        | 1.8        | 104        | 2.9        | 164        | 2.4        | 992   | 1.5  |
| Warsaw (Poland) <sup>#</sup>          | 51                | 15.7       | 31         | 12.9       | 75         | 4.0        | —          | —          | —          | —          | —          | —          | —          | —          | —          | —          | 157   | 9.5  |

<sup>#</sup> Tested by RPHA.

<sup>b</sup> Urban population only.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. 1980. Estudio colaborativo de la Organización Mundial de la Salud.

### 3.1.8 La Hepatitis no A no B

El descubrimiento de la Hepatitis B permitió un rápido progreso de las investigaciones científicas en el plano de la clínica y la epidemiología de las hepatitis virales. Grupos de expertos fueron convocados por la OMS desde principios de la década de 1970, para poner en debate estos desarrollos y su aplicación para el control de estas enfermedades. Asimismo, esta organización internacional instó a la colaboración, entre grupos de investigación, para el intercambio de información y materiales como parte de un esfuerzo de investigación a nivel global (OMS, 1975).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

El primer estudio publicado acerca de la existencia de más de una hepatitis sérica fue realizado por Prince y colaboradores, en 1974 (Prince *et al.*, 1974). Alfred Prince, George Grady, Charles Hazzi, Betsy Brotman, William Kuhns, Richard Levine y Stephen Millian desarrollaban sus investigaciones en varias instituciones de Estados Unidos (*Laboratory of Virology, New York Blood Center, State Laboratory Institute, Massachusetts Department of Public Health, Boston y Departments of Pathology and Medicine, New York University School of Medicine; and Virus Laboratory, New York City Department of Health*). Se trató de un estudio serológico prospectivo en 204 pacientes transfundidos, luego de haber sido sometidos a cirugía cardiovascular. Esta investigación resultó ser sumamente relevante, en este período histórico, debido a que demostró que un agente diferente del virus de la Hepatitis B parecía ser la causa de 36 (71%) de 51 casos de hepatitis post-transfusional. El suero de los 36 casos no mostraba evidencia de antígeno o anticuerpos que se esperaba acompañen a la infección por el virus de la Hepatitis B. Además, los períodos de incubación y características epidemiológicas y clínicas eran inconsistentes con Hepatitis A y, por ello la información obtenida sugería que una gran proporción de las hepatitis post-transfusionales, con períodos de incubación largos, no estaba relacionada con la Hepatitis B y que se requería la identificación del virus (o los virus) “tipo C” para poder controlar este tipo de hepatitis asociada a las transfusiones (Prince *et al.*, 1974).

Posteriormente en 1976, varios estudios serológicos y epidemiológicos daban cuenta de la existencia de un tercer virus como causa de hepatitis viral aguda, son ejemplos los trabajos realizados por el Dr. Feinman en Canadá y por Villarejos y colaboradores en Costa Rica y Estados Unidos (Feinman, 1976; Villarejos *et al.*, 1976). En su estudio Feinman clasificaba a las Hepatitis en tres categorías: Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C, considerando que esta última no tenía marcadores serológicos y que su diagnóstico era por exclusión. Por su lado, Villarejos y colaboradores en su estudio seroepidemiológico en muestras poblacionales de Costa Rica y Estados Unidos detectaron casos de hepatitis viral aguda que no tenían marcadores serológicos de A ni B y los clasificaron como casos de Hepatitis no A no B (tentativamente Hepatitis C).

Para reflejar la importancia que se daba a las hepatitis virales en la República Argentina se destaca la publicación de un artículo por Víctor Pérez y Salvador Gorodisch del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, en la revista Medicina, titulado “Progresos en Hepatitis Viral” donde se planteaba un panorama acerca de los conocimientos en este campo, a modo de actualización. Se presentaba toda la información disponible con trascendencia clínica referida a los virus de Hepatitis A y Hepatitis B y además, se

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

mencionaba la existencia de otro virus al que se denominaba “no A no B” agente causal de hepatitis post-transfusional (Pérez & Gorodisch, 1977).

“Estudios realizados en pacientes con hepatitis postransfusionales después de operaciones cardíacas han demostrado que un alto porcentaje de casos, que llega hasta el 50%, no son producidos por el virus A o por el B [...]. Por lo tanto estamos en presencia de otro virus al que se ha denominado “no A, no B” y que está a la espera de su identificación” (Pérez & Gorodisch, p. 56, 1977)

En 1978, A. J. Zuckerman, uno de los expertos presentes en las reuniones de la OMS para hepatitis víricas, quien se desempeñaba en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical en Londres, (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*), publicó un boletín, donde señaló la existencia de tres tipos de hepatitis virales agudas, la Hepatitis A, la Hepatitis B y el tercer tipo de hepatitis viral humana, la Hepatitis no A no B (Zuckerman, 1978)

De este modo continua la delimitación y diferenciación de nuestro objeto de estudio dentro del conjunto de las hepatitis virales. Con la disponibilidad de técnicas serológicas sensibles para antígenos y anticuerpos asociados con la infección de Hepatitis tipo A y tipo B, fue posible examinar con mayor profundidad los sueros de los pacientes con hepatitis. El empleo de marcadores serológicos para la Hepatitis B mostró que solamente el 25 al 30% de los pacientes con hepatitis post-transfusional tenían una infección con este agente. Con el advenimiento del screening del antígeno de superficie para la Hepatitis B en la sangre de todos los donantes y el rechazo de los positivos, la incidencia de la hepatitis tipo B cayó a menos de un 10% de los casos de hepatitis relacionados con transfusión (Goldfield *et al*, 1975). Además, otros estudios mostraron que la Hepatitis A no estaba implicada en la hepatitis post transfusión y que el citomegalovirus y el virus de Epstein Barr, conocidos por causar daño hepático, tampoco estaban involucrados (Zuckerman, 1978).

A partir de esta información proveniente de los distintos reportes referidos a la variabilidad en el período de incubación de la hepatitis asociada a transfusión y principalmente debido a las evidencias serológicas de que los virus de la Hepatitis A (HAV) y HBV, no estaban implicados, se sugirió la existencia de uno o más virus adicionales transmisible/s por sangre. También se había observado que esta infección no se diseminaba fácilmente de persona a persona y que era frecuente el estado de portador crónico. Evidencias adicionales de que otro agente estaba implicado en la transmisión parenteral fueron, el reporte en Inglaterra, de un brote de hepatitis no-B asociado con el uso de tres de cuatro lotes de un concentrado de Factor VIII comercial

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

administrado a hemofílicos y de un brote en una unidad de hemodiálisis. En ambos casos, algunos de los pacientes subsecuentemente habían desarrollado enfermedad crónica hepática. Asimismo, había reportes de múltiples episodios de hepatitis aguda en el grupo de pacientes adictos a las drogas sin cambios serológicos que indicaran Hepatitis A o B durante estos episodios de “Hepatitis no A no B” (Zuckerman, 1978).

Se había elegido el término “Hepatitis no A no B” para esta entidad recientemente reconocida, en ausencia de marcadores serológicos reproducibles que evidenciaran la presencia de dicha infección. Esta forma de nombrar a nuestro objeto de estudio se había preferido en lugar de un término más definitivo, como por ejemplo, Hepatitis C, ya que la “Hepatitis no A no B” podía albergar más de un agente viral. Se esperaba contar con tests específicos para poder identificar la infección y luego emplear términos más definidos para cada agente etiológico.

Con respecto al modo de diseminación de la Hepatitis no A no B (HNANB), la transfusión de sangre fue el primer modo reconocido y permanecía en los '80, como la principal forma de transmisión. Sin embargo, debido a que portadores de la HNANB nunca habían sido transfundidos, otras formas de transmisión deberían existir. Se había señalado que podía ocurrir en forma esporádica, en situaciones endémicas y epidémicas y que el 13-25 % de los casos de hepatitis esporádicas suficientemente severas como para requerir atención médica se debían a HNANB. El modo de adquisición era frecuentemente desconocido, aunque en algunos casos existía el antecedente del uso de agujas contaminadas en usuarios de drogas intravenosas o pinchazos accidentales con pequeñas cantidades de sangre en trabajadores de la salud. Se sabía que la transmisión intrafamiliar era mínima, aunque se reportaban algunos casos que se suponía eran el resultado de transmisión parenteral inaparente o transmisión sexual. Sin embargo, para los '80 los patrones de diseminación precisos no podían ser definidos (Holland & Alter, 1981).

De acuerdo a lo dicho anteriormente se presumía que todas las hepatitis epidémicas tenían como agente etiológico el virus de la Hepatitis A. Sin embargo, un estudio realizado por Kuroo en 1980 sobre Hepatitis epidémica no A no B en la India, pone de manifiesto que el virus de la Hepatitis A no era el único que estaba implicado en esta forma de hepatitis viral. De esta manera se confirmó que además de la Hepatitis no A, no B post-transfusional (sérica) había un tipo de HNANB epidémica, adquirida por beber agua contaminada con residuos cloacales. Era una hepatitis que tenía un cuadro típico de hepatitis viral aguda, sin evidencia de Hepatitis A. Se caracterizaba por no evolucionar a la cronicidad y por causar falla hepática fulminante en algunos y algunas

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

pacientes afectadas especialmente embarazadas (Khuroo, 1980). Es decir, el modo de transmisión, los casos de hepatitis fulminante y la ausencia de portador crónico, sin evidencia de Hepatitis A y B, marcaban un contraste con las características de la HNANB adquirida por transfusión donde existía una elevada frecuencia de cronicidad. De aquí en más toda hepatitis que se sospechaba epidémica debía ser evaluada buscando evidencia del virus de Hepatitis A antes de presumir que se tratara de este virus.

### 3.1.9 La diferenciación del agente etiológico de la Hepatitis C

El primer descubrimiento de importancia orientado hacia la búsqueda del agente etiológico de la HNANB, transmitida por transfusión, ocurrió en 1978 cuando dos grupos de investigadores, en forma independiente, lograron reproducir la enfermedad en chimpancés por inyección de suero sanguíneo o plasma de pacientes con hepatitis cuya sangre había transmitido previamente la enfermedad a otros seres humanos. Este fue el primer modo específico de asegurar la presencia del virus de hepatitis viral no A no B, transmitido por vía parenteral. Uno de los grupos de investigación estaba liderado por Harvey Alter del Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud (*Clinical Center at the National Institutes of health*) y Robert H. Purcell del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (*The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) y el otro grupo estaba dirigido por Edward Tabor y Robert J Gerety de la FDA (*Food and Drug Administration's Bureau of Biologics*). Estos estudios demostraron que se había podido establecer un modelo animal para la HNANB parenteral, que efectivamente había un agente infeccioso que causaba esta enfermedad y que además existía el estado de portador crónico. Este agente se trataba presumiblemente de un virus, debido a la falta de evidencia de infección por otro tipo de microorganismo, a los hallazgos histológicos muy parecidos a los encontrados en las hepatitis virales A y B y por otro lado, por tratarse de un agente que podía pasar filtros de 0,22 micrones (Alter *et al.*, 1978). También, Tabor y Gerety demostraron que el agente se comportaba como un virus convencional cuando lograron inactivarlo con formalina (inactivación química). Similares resultados con chimpancés fueron reportados posteriormente por W. Bradley del Centro de Control de Enfermedades (CDC) (*Center for Disease Control*) en Phoenix, Arie J. Zuckerman de la Escuela en Londres de Higiene y Medicina Tropical, Blaine Hollinger (*The Baylor College of Medicine*) y Makoto Mayumi (*The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*). Se demostró que los sueros de portadores crónicos del virus continuaban transmitiendo la enfermedad a chimpancés, incluso después que los

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

niveles de enzimas hepáticas retornaban a la normalidad. Esto complicaba indudablemente todos aquellos procedimientos médicos que implicaban sangre humana y sus derivados, constituyéndose en un grave problema sanitario, debido a que portadores de la HNANB parenteral, aparentemente sanos, estaban incluidos entre los potenciales donantes.

En los años siguientes, los investigadores se preguntaban si la HNANB parenteral incluía uno o más virus, intentaban visualizar partículas virales con el microscopio electrónico y además, identificar un marcador bioquímico que permitiera el diagnóstico de esta enfermedad.

Con relación a la inclusión de uno o más virus dentro de la HNANB asociada a transfusión, algunos investigadores (Purcell y Alter) que realizaban estudios en chimpancés habían inducido dos tipos de HNANB, surgiendo discordancias con los estudios llevados a cabo en otros laboratorios. Con el objetivo de saldar estas diferencias los distintos laboratorios abocados a la investigación de esta patología procedieron a intercambiar materiales (inóculos virales) para llevar a cabo un experimento de infecciones cruzadas. Los resultados no pudieron poner en evidencia la existencia de más de un virus para la HNANB parenteral.

A su vez, utilizando un microscopio electrónico, intentaban visualizar, en tejido hepático o suero de chimpancés y humanos, partículas virales que pudieran identificarse con el o los virus. Varios laboratorios reportaban micrografías electrónicas de partículas similares a virus con tamaños variables, no pudiendo asegurar que las mismas estuvieran asociadas con la enfermedad (Bradley *et al.*, 1979; Yoshizawa *et al.*, 1980).

Con respecto al diagnóstico de la HNANB parenteral distintos laboratorios desarrollaron ensayos utilizando diversas metodologías para poder detectar el sistema antígeno-anticuerpo resultante de la infección viral. Los resultados fueron controversiales y se estimaba que las dificultades se debían a la cantidad de antígeno del virus presente en la fase aguda de la enfermedad (mucho menor que en la Hepatitis B), teniendo en cuenta además que estas técnicas tenían menor sensibilidad que las empleadas para la Hepatitis A y B (Maugh, 1980).

En un intento para resolver estas controversias el mismo panel de sueros (muestras de portadores crónicos de HNANB, pacientes con hepatitis A y B y pacientes sin enfermedad hepática) fue distribuido a los laboratorios que habían desarrollado los tests para comprobar si eran capaces de detectar las muestras de los pacientes con

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

HNANB. Los resultados mostraron una gran discrepancia entre laboratorios, poniendo en evidencia la poca especificidad de los tests.

A principios de los años 1980, si bien había intercambio de información entre laboratorios (públicos y privados), había una verdadera carrera en la búsqueda de un test específico para esta enfermedad con el objetivo de poder realizar el screening de los donantes y el diagnóstico de los pacientes con HNANB. Había muchos laboratorios interesados en desarrollar comercialmente estos ensayos, los cuales serían empleados para el screening de todos los donantes, en todos los bancos de sangre del mundo. Por lo tanto, estas investigaciones estaban impulsadas por distintos intereses, entre los cuales es necesario considerar los económicos además de la búsqueda de reconocimiento a nivel internacional.

Hasta que estos tests se desarrollaron y estuvieron disponibles comercialmente, se implementaron todas las formas posibles de prevención no específicas. En el caso de las transfusiones, estas estrategias incluyeron, el uso mínimo de sangre, un sistema de donantes voluntarios de sangre, un registro de los donantes que habían estado implicados en la transmisión de hepatitis transfusional y el testeo de una enzima hepática (la alanina amino transferasa), antes de la transfusión. Se había estimado que el estado de portador de HNANB entre los donantes de sangre era entre 1-5%. Los donantes comerciales solamente se utilizaban para derivados del plasma, debido a que se podían tratar con calor antes de la transfusión, y así eliminar posibles infecciones. Asimismo, siempre que fuera posible se empleaba sangre autóloga (del mismo paciente) y los productos sanguíneos que ofrecían el menor riesgo de transmisión de hepatitis eran aquellos obtenidos a partir de un solo donante de plasma o en su defecto se empleaban pequeños pools de donantes para la preparación de crioprecipitados y factor anti-hemofílico (productos utilizados en desórdenes de la coagulación). Muchos consideraban que había sobre-utilización de sangre y productos sanguíneos, lo cual ponía en riesgo a los receptores y por ello, las transfusiones requerían ser revisadas, especialmente para los procedimientos quirúrgicos. Por tal motivo, muchos hospitales conformaron comités para regular la utilización de sangre e implementar estrategias para disminuir el riesgo. Los casos de hepatitis que se detectaban luego de las transfusiones permitían identificar a los donantes implicados y si el receptor había recibido una sola unidad de un donante, este último podía ser excluido permanentemente para futuras donaciones. Si la hepatitis era el resultado de múltiples unidades de sangre todos los donantes debían ser sospechados de ser portadores del virus y sus nombres incluirse en una lista de donantes sospechosos.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Desafortunadamente la HNANB podía ser adquirida en pacientes hospitalizados por otras rutas distintas a las transfusiones así que algunos donantes eran incorrectamente e injustamente implicados (Holland & Alter, 1981).

En Argentina, se publicaron en estos años estudios epidemiológicos sobre las hepatitis virales y entre ellas la HNANB ocupaba un lugar preponderante. Un ejemplo es la investigación realizada en población pediátrica sobre la etiología de la Hepatitis viral aguda. En niños, sobre 117 casos el 86,3 % tenían HAV, el 6,8% tenían HNANB, el 3,4% HBV y el resto otros virus que podían ocasionar daño hepático (Ramonet *et al.*, 1985).

En 1986, después de más de una década de incluir en el vocabulario de las Hepatitis, la HNANB, se realizó un seminario sobre la evolución clínica y epidemiológica de esta enfermedad donde participaron expertos tales como J.L. Dienstag de la Unidad de Gastroenterología del Hospital General Massachusetts, Boston (*Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston*) y H. J. Alter del Departamento de Medicina transfusional de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda (*Department of Transfusion Medicine Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda*). Allí manifestaron que se habían publicado cientos de artículos de investigación, que habían permitido la evolución del conocimiento aunque reconocían que se observaba un estancamiento y que la mayor frustración correspondía a la incapacidad para identificar al o los agentes virales que incluía la HNANB. Estaba claro, al menos, que había una HNANB transmitida por vía parenteral (similar a la Hepatitis B) y otra epidémica similar a la Hepatitis A (Dienstag & Alter, 1986).

### 3.1.10 Grupos de pacientes afectados por la HNANB parenteral

En términos de la población afectada, la configuración de la enfermedad como un problema sanitario refería hasta fines de la década de 1980, a grupos de pacientes bien delimitados. Se sabía que la forma más frecuente era la Hepatitis no A no B asociada a transfusión, habiendo logrado disminuir su incidencia al excluir a todos los donantes remunerados (3-4 veces menor).

Otro grupo de pacientes que había sido delimitado era el de los adictos a las drogas intravenosas, en quienes la HNANB correspondía al 40-50% de los casos de las hepatitis.

También estaban muy afectados por esta dolencia pacientes tratados en unidades de hemodiálisis y aquellos con transplante renal, así como también los trabajadores de salud de dichas áreas. En referencia a receptores de órganos por

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

trasplante, la HNANB también estaba implicada, afectando la morbi-mortalidad de los pacientes trasplantados, debido a la evolución a la cronicidad en la mayoría de los casos.

Asimismo, la HNANB había sido reportada como un gran problema para las personas con defectos adquiridos o hereditarios de coagulación y talasemias. Estos pacientes requerían infusión de factores de coagulación como el factor anti hemofílico, factor IX concentrado, crioprecipitado y fibrinógeno o transfusiones de por vida. Dentro de este grupo, los niños con Hemofilia A severa o Hemofilia B estaban particularmente afectados siendo la hepatitis el principal efecto adverso de su tratamiento. Mientras que en la década del '80, la Hepatitis B se podía prevenir con una vacuna, se sabía que el gran problema residía en la HNANB (Jones, 1984). Un estudio publicó una tasa de ataque en pacientes con hemofilia o Von Willebrand del 2-6% cuando eran tratados la primera vez con factor VIII concentrado o IX obtenido de un pool pequeño de plasma de donantes voluntarios, es decir, minimizando los riesgos.

Por otro lado, la HNANB se había posicionado como causal de infección nosocomial en distintas áreas hospitalarias. Se habían reportado brotes de HNANB nosocomial en unidades de oncología y centros de plasmaféresis y casos aislados de reportes después de cirugía sin transfusión (0,2-2,1%).

Con respecto a la transmisión por otras vías, sexual y perinatal se sabía que eran poco eficientes, reconociendo la falta de definiciones al respecto. En cuanto a los casos esporádicos, los estudios señalaban que la HNANB causaba en promedio el 26% de los casos de Hepatitis viral aguda (Dienstag & Alter, 1986).

### *3.1.11 Características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis No A no B parenteral*

En estos años que transcurrieron desde que se comenzó a investigar la HNANB, esta enfermedad pasó de ser considerada una dolencia benigna con elevación de enzimas hepáticas a una enfermedad seria con graves consecuencias a largo plazo. La Hepatitis aguda era similar a las demás, aunque era más benigna y los casos fulminantes de HNANB se describían como raros. El seguimiento de los pacientes reveló que la evolución a la hepatitis crónica activa y la cirrosis formaba parte de la historia natural de la enfermedad.

Con respecto a los síntomas, muchos de los pacientes que cursaban HNANB crónica referían que estaban anormalmente fatigados y débiles con afectación de su calidad de vida.

Luego de más de 10 años de haber sido clasificada la HNANB como una forma distinta de hepatitis viral, las observaciones indicaban que aquellos pacientes con elevación crónica de enzimas hepáticas y que eran sometidos a biopsia, aproximadamente el 60% tenían hepatitis crónica activa, cirrosis o ambas. Asimismo, la cirrosis se observaba en el 10-20% de todos los casos de elevación crónica de Alanina amino transferasa (ALT). Si se asumía que la frecuencia de HNANB aguda post-transfusión era del 5-10%, que la hepatitis crónica se daba en el 50% y que la cirrosis en el 20% de estos últimos, la magnitud del problema era enorme. Podía hacerse un cálculo aproximado sobre toda la población transfundida y concluir que, de todos ellos, el 0,5-1% podrían desarrollar cirrosis, generando una elevada carga de enfermedad para los sistemas sanitarios (Dienstag & Alter, 1986).

En referencia a la relación entre HNANB y carcinoma hepatocelular (CHC), la evidencia indirecta comenzaba a acumularse. Casos aislados de CHC en pacientes con HNANB, asociada a transfusión fueron reportados (Resnik, Stone & Antonioli, 1983).

Aunque se había aprendido mucho acerca de la HNANB, no había habido grandes avances en el desarrollo de un sistema específico de detección del agente viral. Pistas falsas y expectativas incumplidas caracterizaron los reportes de ensayos supuestamente específicos para la HNANB. Especulaciones acerca de la escasa cantidad de antígeno presente en el suero de los pacientes infectados o de lo difícil que era detectar el anticuerpo correspondiente por las características crónicas de la infección justificaban los malos resultados.

Con respecto al tratamiento farmacológico, se había comenzado a probar el alfa interferón recombinante humano, un antiviral de amplio espectro. Un estudio realizado en Estados Unidos donde trataron 10 pacientes con HNANB crónica durante más de 12 meses, había observado que las enzimas hepáticas habían bajado rápidamente durante la terapia. Estudios preliminares, indicaban que a largo plazo, bajas dosis de una terapia con alfa interferón podía ser efectiva en el control de esta enfermedad (Hoofnagle *et al.*, 1986).

Lo concreto era que hasta finales de la década del '80 los tratamientos no habían sido probados con respecto a su seguridad y eficacia y por ello se trabajaba especialmente en la prevención. La administración de Inmunoglobulina después de transfusiones con sangre de donantes voluntarios no había podido reducir la incidencia de hepatitis aguda o crónica en los receptores. Las únicas medidas de prevención eran de tipo inespecífico como minimizar el volumen de sangre y productos sanguíneos transfundidos, evitar derivados de pools de sangre, identificar y desplazar donantes de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

sangre con infectividad conocida o presunta, así como también emplear tests de screening indirectos como ALT y anticuerpos para Hepatitis B en los bancos de sangre.

### 3.1.12 *La HNANB y los Organismos Internacionales de Salud*

En el plano de las políticas a nivel internacional, en 1987, se realizó una reunión del Grupo Asesor Técnico de la OMS en Hepatitis virales. Los expertos se proponían revisar el programa de control de estas enfermedades y el progreso en la implementación de las recomendaciones surgidas del encuentro anterior. En 1988 se publicó el Boletín correspondiente suscripto por científicos de las distintas regiones del mundo, autores de muchos de los trabajos publicados sobre este campo de estudio. Entre otros, D. Bradley (Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC), Estados Unidos de América (USA), J. Melnik del Departamento de Virología y Epidemiología del “*Baylor College of Medicine*”, Houston, R. Purcell de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, USA y A. Zuckerman de la Escuela en Londres de Higiene y Medicina Tropical, Inglaterra. También había representantes de la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS), India, Nigeria, Pakistán, Brasil, China, Australia y Alemania.

En este memorándum se proporcionaba la información disponible acerca de la HAV, HBV, Hepatitis Delta y HNANB. El virus de la Hepatitis Delta (HDV) había sido reconocido como un virus defectivo que requería de la presencia obligatoria del virus de la Hepatitis B para concretar la infección. En Sud América la infección por el HDV estaba asociada con hepatitis viral severa y frecuentemente fatal.

Con respecto a la HNANB el informe reconocía dos tipos bien diferenciadas de hepatitis no A no B. La HNANB (E), transmitida por vía enteral y la HNANB (P) transmitida por vía parenteral.

Cuando se refería a la HNANB parenteral se hacía hincapié en marcadores subrogantes para detectar esta enfermedad en los donantes de sangre: niveles de la enzima ALT y anticuerpos de Hepatitis B. Se sugería la implementación de estos estudios adicionales debido a la relación documentada entre niveles altos de ALT y/o presencia de anticuerpos de Hepatitis B en los donantes y la ocurrencia de HNANB (P) en los receptores de sangre y derivados. Sin embargo, preocupaba que el screening del marcador de Hepatitis B excluyera al 2-6% de donantes en países desarrollados.

El reporte consideraba además relevante el debate que se había generado en el seno de muchas instituciones relacionadas con el uso de sangre y sus derivados, con

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

respecto a la implementación de uno o ambos tests hasta que ensayos específicos para detectar la HANB (P) estuvieran disponibles. Estos debates habían surgido, dice el informe, como consecuencia del “temor a los litigios” por parte de los pacientes debido a las evidencias existentes sobre la gravedad de la infección crónica por este tipo de Hepatitis no A no B. Asimismo, estudios prospectivos estaban en curso sobre si el cribado de donantes para anticuerpos de Hepatitis B del tipo anti-HBc y HIV (anti-HIV), resultaban en una reducción significativa de la incidencia de HANB (P) (OMS, 1988).

En la misma línea con este reporte surgió el informe del grupo colaborador de la OPS acerca de las Hepatitis virales en las Américas. Entre los autores del informe había dos representantes de los Centros para el Control de Enfermedades (Estados Unidos), Unidad de Hepatitis y centro colaborador de la OMS para referencia e investigaciones sobre Hepatitis virales, uno de la Organización Panamericana de la Salud y su programa de enfermedades transmisibles y por último, un representante de la Universidad de Rosario, Servicio de Salud Pública de la República Argentina, el Dr. Oscar Fay. La participación de la Argentina en la elaboración de este reporte ponía de manifiesto la importancia del tema, en tanto problema de salud y a su vez, que se trataba de un objeto de estudio atendido por la comunidad de investigadores del país.

Finalizando la década de los '80 no se había determinado la magnitud del problema en la región de las Américas. Se lo caracterizaba como un grave problema de Salud Pública pero la información epidemiológica era deficiente, además de las dificultades para realizar los diagnósticos de laboratorio y de que no había una evaluación certera de la hepatitis crónica, cirrosis y cáncer primario de hígado. Sin embargo este informe realizó una serie de observaciones generales sobre la epidemiología de las hepatitis A y B y derivó algunas conclusiones de la hepatitis Delta y la no A, no B.

Las tasas de incidencia de hepatitis virales eran muy elevadas en América del Sur, oscilaban desde 24 casos anuales por cada 100000 habitantes en Venezuela a 93 en zonas de Brasil y Uruguay. Para Argentina, 58,6 casos anuales por cada 100000 habitantes (44,3-67,3). Las tasas más altas se registraban en zonas templadas y eran 4 veces más altas que en Canadá y Estados Unidos. La mayoría de los casos notificados correspondían a menores de 15 años.

La mortalidad por hepatitis vírica aguda fluctuaba entre 0,4 y 0,9 casos anuales por cada 100000 habitantes con tasas más bajas en América del Norte y con tasas mucho más altas en regiones rurales del norte y centro-oeste del Brasil (3,0-4,0). En Argentina la tasa de mortalidad era de 0,4 casos anuales por cada 100000 habitantes.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Los datos disponibles sobre exámenes serológicos de casos de hepatitis aguda para detectar marcadores de HAV y HBV provenían de grandes ciudades de Argentina, Brasil, Costa Rica, Colombia, Chile y de algunas zonas de Estados Unidos. Los datos eran comparables. Casi todos los casos en menores de 15 años se debían a la HAV (78-85%). La HBV (1-16%) y la HNANB (5-20%) eran causas menos frecuentes de hepatitis viral aguda. En adultos era más variable la frecuencia de los distintos tipos de hepatitis: 27-71% de los casos agudos se debían a hepatitis A, 7-67% se debían a hepatitis B y 5-27% a HNANB. Según este informe, en Argentina, para niños menores de 14 años, el 85% de los casos se debía a la HAV, el 4% a la HBV y el 5% a HNANB y para los adultos, el 43% se debía a HAV, el 35% a HBV y el 17% a HNANB (OPS, 1987).

Cerrando este capítulo, podemos concluir que durante esta primera etapa, que avanza hasta fines de la década de 1980, la Hepatitis C pasó de estar incluida entre las hepatitis virales, sin siquiera sospechar de su existencia hasta constituirse en una entidad definida, la HNANB parenteral, cuyo agente etiológico resultaba difícil de identificar. Entre las décadas de 1960 y 1980 se fueron sumando investigaciones, actores, pacientes afectados y medidas de prevención que impactarán en la delimitación y valoración de nuestro objeto de estudio como un problema social y sanitario global.

## 3.2 EL DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS: 1989-2014

### 3.2.1 Introducción

En este segundo capítulo reconstruiremos el modo en el que la Hepatitis C, una vez descubierto su agente etiológico, fue evolucionando en términos cognitivos, epidemiológicos y político-sociales. El período que se inicia en 1989 está marcado por la identificación del virus responsable de la mayoría de los casos de hepatitis post transfusional y de una proporción de los casos de hepatitis esporádica o adquirida en la comunidad del tipo no A-no B, lo que marcó un cambio fundamental en la configuración de la enfermedad como problema social y sanitario.

Al establecerse como nueva patología y un problema sanitario autónomo, la Hepatitis C acaparó el interés de una gran cantidad de investigadores que se abocaron, inicialmente, al estudio de la biología molecular del virus y a la delimitación de los grupos afectados. En el plano epidemiológico, en los primeros años que siguieron al descubrimiento del virus, los estudios se interesaban en la búsqueda de las rutas de transmisión para poder implementar estrategias de prevención y control. Asimismo, daremos cuenta de cómo fue variando la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en la población general y también en los grupos de pacientes con mayor riesgo de adquirirla.

En estos años la enfermedad adquirió una considerable importancia para los sistemas sanitarios, en lo que tuvieron un rol importante los organismos internacionales de salud. Y al mismo tiempo, el tratamiento de los pacientes tuvo importantes desarrollos, consecuencia de que fue investigado ampliamente con el objetivo de disminuir la carga de enfermedad. Este fue uno de los rasgos principales de este período, en que se iniciaron los tratamientos farmacológicos que, si bien mostraban una cierta eficacia para el control de la enfermedad, también tenían múltiples efectos adversos y recaídas.

En estos procesos, fue diversa la participación de los pacientes portadores y enfermos, los cuales se agrupaban en diversas organizaciones civiles, con el objetivo de que su problema de salud fuera atendido por las autoridades sanitarias. Daremos cuenta de esta dimensión a partir del análisis de los registros de pacientes que describen sus vivencias y preocupaciones, el sufrimiento y la impotencia, así como también, las dificultades que debían sortear para acceder a su tratamiento.

Particularmente en Argentina, fue creada en abril del año 2000, la “Organización Hepatitis 2000” siendo la primera organización de personas portadoras de hepatitis

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

virales crónicas. Entre sus tareas se destacaban mejorar la comunicación acerca de las hepatitis virales, la conformación de grupos de pares, grupos de autoayuda y seguridad del paciente. También, comenzaron a aparecer en medios masivos de comunicación artículos periodísticos sobre este problema de salud que afectaba aproximadamente al 1% de la población argentina.

Con respecto a los profesionales interesados en las enfermedades hepáticas, fueron fundadas en 1993, la Sociedad Argentina de Hepatología y la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH), entidades que nucleaban a médicos, bioquímicos y biólogos moleculares cuyo objetivo común era concentrar la actividad científica académica hepatológica de la Argentina.

En el plano de las políticas, en Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación incorporó a las hepatitis virales en su agenda sanitaria con el lanzamiento, en 2012, del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales. Dicho programa tuvo el asesoramiento de sociedades científicas y organizaciones de la sociedad civil.

### *3.2.2 El aislamiento del virus y la consolidación de la hepatitis C como enfermedad*

Desde mediados de la década de 1970, distintos grupos de investigadores trabajaban para aislar el agente etiológico de la HNANB transmisible por vía parenteral. Si bien, aún no se lo había identificado, se habían recogido evidencias de que podía ser un virus (envuelto y pequeño), fácilmente transmisible a chimpancés. El principal impedimento para el progreso del estudio de este virus residía en que los métodos convencionales inmunológicos fallaban en la identificación de antígenos y anticuerpos virales específicos. El fracaso se debía probablemente a concentraciones insuficientes de antígeno viral en las infecciones por el virus de HNANB transmitidas por vía parenteral.

Finalmente, a comienzos de 1989, un grupo de investigadores publicó un trabajo sobre el aislamiento de un clon de Ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) derivado del genoma del virus de Hepatitis no A, no B transmitido por vía parenteral. Los investigadores fueron Choo, Q., Kuo, G., Weiner, A., Overby, L. y Houghton, M., quienes se desempeñaban en una empresa de Biotecnología, la *Chiron Corporation*, en California, junto con Bradley, D., quien trabajaba en Hepatitis en CDC en Atlanta (Choo *et al.*, 1989).

Desde 1982, utilizando técnicas de biología molecular, habían intentado clonar el agente viral de la HNANB a partir de hígado de chimpancé infectado. Estaba claro que el fracaso de otras investigaciones se relacionaba con la concentración de los

ácidos nucleicos, los cuales estaban por debajo del método de detección utilizando la tecnología existente. El primer paso para superar este problema, fue preparar un pool de plasma de chimpancés infectados crónicamente con alto título. Luego se procedió a la extracción del material genético y debido a que se desconocía la naturaleza del agente viral, todos los tipos de ácidos nucleicos, ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) se desnaturalizaron y se llevaron a simples cadenas. El trabajo artesanal avanzaba “a ciegas”. Posteriormente, se sometieron a transcripción reversa utilizando primers en forma aleatoria para poder transcribir cada una de las cadenas simples de ácido nucleico. Una vez obtenido el ADN complementario, se construyó una genoteca y a partir de ella se empleó un vector bacteriófago, el cuál permitía una expresión eficiente del ADNc clonado en el polipéptido (proteína) correspondiente. Hasta aquí, otros investigadores habían intentado identificar anticuerpos específicos para el agente NANB utilizando secciones de hígado infectado como fuente de antígeno y estos ensayos habían fallado. Considerando la hipótesis de que esto se debía a las bajas concentraciones de antígeno y no a la ausencia de anticuerpos específicos utilizaron sueros de pacientes y chimpancés infectados con HNANB como fuente presunta de anticuerpos específicos para cribar la genoteca de ADNc que se había logrado construir y así encontrar el genoma de interés.

Después de trabajar con aproximadamente un millón de clones, uno en particular mostró que codificaba para un antígeno que unía anticuerpos presentes en varios individuos con HNANB. Pudo comprobarse que el clon no derivaba del material genético del huésped y que lo hacía de una molécula de ARN presente en las infecciones de HNANB, la cual tenía al menos 10000 nucleótidos (unidades estructurales del ácido ribonucleico).

Una vez que se logró aislar el clon que derivaba del agente viral de interés se lo comparó con otros virus conocidos y se encontró que era similar al de otros agentes virales de las familias *Togaviridae* o *Flaviviridae*. Estos investigadores llamaron al virus de la Hepatitis NANB transmitido por vía parenteral “Virus de Hepatitis C” (VHC) y a la Hepatitis causada por este virus, “Hepatitis C”. Estudios previos indicaban que este virus tenía menos de 80 nm de diámetro y que era sensible a los solventes orgánicos, lo cual indicaba que poseía una envoltura lipídica.

Esta investigación, por cierto novedosa, logró aislar material genético del virus en ausencia de conocimientos previos acerca del genoma viral y de la presencia de anticuerpos virales circulantes. Los autores resaltaban que este abordaje molecular

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

podría ser relevante para el estudio de otras enfermedades en las cuales un agente infeccioso desconocido, viral o de otro tipo pudiera estar involucrado (Choo *et al.*, 1989)

Al mismo tiempo que se identificó el genoma del virus de la Hepatitis C, Kuo y colaboradores, reportaron que habían desarrollado un ensayo específico para detectar anticuerpos circulantes para el principal agente etiológico de la Hepatitis no A, no B humana transmitida por vía parenteral. A partir de clones recombinantes del virus de HCV, se logró sintetizar polipéptidos en levaduras (los polipéptidos C100-3), los cuáles eran capaces de capturar los anticuerpos (anti-C100-3) presentes en sueros que previamente habían demostrado transmitir la HNANB a chimpancés (Alter *et al.*, 1978).

Investigadores de distintos lugares del mundo, Estados Unidos, Japón e Italia, trabajando en forma colaborativa, aportaron información para la publicación de este trabajo: Kuo G., Choo L., Lee W., Kuo C., Berger K., Shuster J., Overby L. y Houghton M., se desempeñaban en la *Chiron Corporation* (Estados Unidos), Alter Harvey y Purcell R. en los Institutos Nacionales de Salud en el Departamento de Medicina transfusional y en el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, respectivamente (Bethesda), Gitnick G. en el Departamento de Medicina de la *UCLA School of Medicine* en Los Angeles, Redeker A. en la Unidad de Hígado, Departamento de Medicina, Universidad de Southern, California, Miyamura T. en el Instituto Nacional de Salud en Tokio, Japón, Dienstag J. en la Unidad Gastrointestinal en el Hospital General de Massachussetts, Boston, Alter M. y Bradley D. en el CDC, Atlanta, Stevens, C. en el Laboratorio de Epidemiología del Centro de Sangre de Nueva York, Tegtmeyer G. en el Centro de Sangre, Kansas, Bonino F. en la División de Gastroenterología en el Hospital Principal S. Giovanni Battista en Torino, Italia y Colombo, M. en el Instituto de Medicina Interna, Universidad de Milán, Italia (Kuo *et al.*, 1989)..

Inicialmente, para testear la especificidad y sensibilidad del ensayo, sueros conocidos de ser infectivos para HNANB fueron empleados en modo ciego. La información de este panel de sueros indicaba una alta sensibilidad y especificidad del ensayo de anticuerpos para HNANB transmitida por vía parenteral. Ningún otro ensayo evaluado con este panel había logrado este grado de sensibilidad y especificidad.

Luego se analizaron prospectivamente, en Estados Unidos, muestras de receptores de sangre que habían desarrollado Hepatitis No A, No B post-transfusional, pacientes con hepatitis crónica bien caracterizados, así como también los sueros conservados de los donantes correspondientes. Se trataba de diez casos que fueron analizados cada tres meses y se observó que cada uno de ellos seroconvirtió (los anticuerpos resultaron ser positivos) durante el seguimiento con niveles significativos de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

anticuerpos. La seroconversión se detectaba, en general, dentro de los 6 meses de haber recibido la transfusión y esto explicaba la ausencia de anticuerpos en las muestras ensayadas durante la fase aguda de la enfermedad. La presencia de anticuerpos también se encontraba en las muestras de los donantes. Esta información indicaba una asociación específica entre la HCV y la HNANB adquirida por vía parenteral y la importancia de comenzar a utilizar este ensayo en los bancos de sangre.

Asimismo, se realizaron ensayos en pacientes con HNANB definida clínicamente sin una ruta identificable de infección. Más del 50% de estos individuos fueron positivos en la consulta inicial o seroconvirtieron en el seguimiento. Por lo tanto, la HCV también aparecía como la principal causa de HNANB adquirida en la comunidad.

Para investigar la contribución de la HCV al global de HNANB, una colección de sueros de pacientes de Italia y Japón fueron ensayados para anti-HCV (anticuerpos). Los resultados indicaron que el 84% de los italianos diagnosticados con hepatitis crónica NANB tenían anticuerpos para HCV. Una frecuencia similar se observó en estudios prospectivos de casos de HNANB postransfusional en Japón, pero, una prevalencia mucho menor se observó en pacientes japoneses con HNANB que habían resuelto su infección aguda sin progresión a la hepatitis crónica. La menor incidencia de anticuerpos para HCV en la infección aguda y resuelta de HNANB también se observó en otros estudios en humanos y se suponía que podrían reflejar una menor estimulación del sistema inmune en estos casos comparados con las infecciones persistentes y crónicas. Esta información sugería que la HCV era la causa principal de HNANB crónica en el mundo. A partir del desarrollo de un test sensible y específico para anticuerpos de HCV, se esperaba mejorar la seguridad del suministro de sangre y derivados a nivel global, así como proveer una importante herramienta diagnóstica clínica (Kuo *et al.*, 1989).

Posteriormente, A. Weiner, G. Kuo, C. Lee, J. Rosenblatt, Q-L Choo y M. Houghton que se desempeñaban en *Chiron Corporation*, California junto con D. Bradley del CDC en Atlanta, Georgia y también, F. Bonino y G. Saracco del Hospital San Giovanni Battista Molinette de Turin, Italia, desarrollaron una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detectar ARN del virus en hígado y plasma o suero de los pacientes con HCV (Weiner *et al*, 1990). Se pudo demostrar una fuerte correlación entre la presencia de anticuerpos circulantes y la presencia de ARN HCV en el hígado de pacientes con HNANB crónica, aunque en algunos pacientes se detectó ARN HCV en ausencia de anticuerpos. Este ensayo mostraba la presencia del virus durante el pico de actividad de las enzimas hepáticas antes de la aparición de los anticuerpos de acuerdo a una respuesta inmune típica a los antígenos virales. Se sugería que esta

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

nueva metodología podía colaborar con el diagnóstico temprano y la evaluación de la efectividad de potenciales tratamientos antivirales.

El descubrimiento del genoma del virus fue un hito en la historia de la enfermedad y esto determinó su reconfiguración como problema social y sanitario. La primera consecuencia de dicho hallazgo fue el desarrollo de un test específico y sensible para la detección de anticuerpos. Esto permitió el screening de los componentes de la sangre y reducir los casos de Hepatitis post transfusional.

Luego de las primeras publicaciones, en 1989, que identificaban al virus de la Hepatitis C (en adelante HCV) como el agente causal de la HNANB transmitida por vía parenteral, inmediatamente se planteó la necesidad de su caracterización y clasificación taxonómica quedando en evidencia cómo influenciaron los conocimientos previos acerca de otros virus. Resulta relevante considerar que este nuevo conocimiento se relacionó rápidamente con el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad viral. Se trataba de investigación básica que llegaba a los pacientes que habían adquirido esta enfermedad.

En 1991, M. Houghton y colaboradores (A. Weiner, J. Han, G. Kuo, y Q-L. Choo) que investigaban en *Chiron Corporation* en Emeryville, California, publicaron un estudio sobre la biología molecular del virus de HCV, estructura y función del genoma viral (Houghton *et al*, 1991). Utilizando las técnicas moleculares existentes hasta esa fecha, se pudo determinar la secuencia del genoma del virus de HCV y se verificó que contenía una simple cadena de ARN, donde se albergaba la información genética. Debido a que existía solamente una pequeña homología con otras secuencias virales conocidas, el virus de Hepatitis C fue considerado un nuevo tipo de virus. Varias evidencias indicaban que el virus de la Hepatitis C era un pariente distante de flavivirus humanos y pestivirus animales (virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus de la diarrea bovina, etc.), los cuales eran considerados miembros de la misma familia *Flaviviridae*.

Como consecuencia de las investigaciones acerca del genoma del virus de la Hepatitis C se pudieron identificar las proteínas virales y funciones que cumplían en el ciclo de vida del virus. Se pensaba que la identificación y disponibilidad de enzimas recombinantes derivadas del virus de Hepatitis C permitiría iniciar las investigaciones para el desarrollo de medicamentos antivirales específicos. En síntesis, en los albores del descubrimiento del virus había muchas esperanzas de poder controlar la enfermedad en un futuro cercano (Houghton *et al*, 1991).

Comparando secuencias genéticas de distintos aislamientos del virus de Hepatitis C se concluyó que al igual que otros virus ARN, existían distintos tipos de virus

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

C. La heterogeneidad genética que mostraba el genoma del VHC era el resultado de las mutaciones que ocurrían durante la replicación viral. Esta tasa alta de mutación era característica de ARN virus, lo cual se atribuía a la propensión a cometer errores por parte de la ARN polimerasa (enzima que interviene en la replicación viral). Las diferencias observadas entre los distintos aislamientos del virus de HCV merecían mucha atención con respecto a las interacciones virus-huésped, evolución a la cronicidad, desarrollo de vacunas y su influencia en la sensibilidad y especificidad de los distintos tests diagnósticos. Desde los primeros años del descubrimiento del virus se ponía en discusión la posibilidad del desarrollo de vacunas eficaces para prevenir la infección por el virus de HCV, como consecuencia de la heterogeneidad viral. Otro aspecto clínico importante derivado de la diversidad genética del virus de HCV era la posibilidad de reinfecciones por los distintos tipos de virus C.

De acuerdo a lo dicho anteriormente, el VHC mostraba una diversidad en su secuencia nucleotídica distribuida a lo largo de su genoma, con variantes que mostraban una similitud en solamente el 68-79% del total de la secuencia. Los investigadores lograron identificar 6 genotipos o variantes principales a lo largo del mundo. El grado de variabilidad en la secuencia de hasta un 33% era suficiente para alterar sus propiedades bioquímicas y antigénicas. Además, dentro de cada tipo se identificaban un número de subtipos relacionados correspondiendo en ese momento a 11 poblaciones genéticamente distintas. A la heterogeneidad descrita se sumaban variantes del virus dentro de un individuo infectado, a las que llamaron cuasiespecies (se verificó que el virus mutaba dentro de cada individuo). Estas variantes o cuasiespecies podría constituir un mecanismo por el cual el virus lograba escapar de la vigilancia del sistema inmune y establecer una infección persistente en el huésped y se suponía que también podía influir en los resultados del tratamiento con Interferón (IFN) y asimismo, en la falla de vacunas (Houghton *et al.*, 1991).

Como consecuencia de la heterogeneidad viral se elaboró una nomenclatura que incluyera a las variantes conocidas y, a su vez, los criterios para clasificar las nuevas variantes que fueran apareciendo en cualquier lugar del mundo. Al momento, existían cuatro tipos diferentes de nomenclatura y, entre los investigadores que finalmente llegaron a un consenso, resulta relevante la presencia del Dr. Fay de la Universidad Nacional de Rosario de la República Argentina. Todos ellos estaban preocupados por la falta de consenso para nombrar a las distintas variantes del virus y que esto llevara a confusión cuando resultados de los distintos laboratorios fueran comparados. Era fundamental coordinar y consensuar a nivel global las investigaciones que se realizaban,

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

las cuales, eran muy numerosas. La clasificación que se propuso estaba basada en la similitud entre secuencias genómicas de los distintos aislamientos virales. Así se determinaron tipos de virus de Hepatitis C (genotipos) y aquellos virus más relacionados dentro de un tipo se denominaron subtipos (Simmonds *et al.*, 1994).

Era de interés para los investigadores la influencia de factores virales como el genotipo sobre la progresión de la enfermedad y los resultados de la terapia. Hacia el año 1995 no estaba clara la importancia del genotipo en la progresión de la enfermedad. La infección por el VHC podía conducir a una severa enfermedad hepática, pudiendo variar entre una hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa hasta el estadio final de cirrosis y hepatocarcinoma. Hay quienes encontraron que la cirrosis era más frecuente en pacientes infectados con genotipo 1b. En síntesis, la heterogeneidad genética del virus impactaba sobre el diagnóstico, la patogénesis, el tratamiento y el desarrollo de una vacuna (Bukh, Miller & Purcell, 1995).

En Argentina, los investigadores realizaron una caracterización genómica del virus de la HCV en la población argentina. José Oubiña, J. Quarleri, M. Rudzinski, C. Parks, y S. Gonzalez Cappa del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires e I. Badia de la Unidad de Hepatología del Hospital de Niños R. Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires, estudiaron el genotipo de 19 adultos y 14 niños con Hepatitis C y concluyeron que el genotipo 2 era el más frecuente (63,6%), seguido por el genotipo 1 (48,4%) y el 5 (30,3%) (Oubiña *et al.*, 1995). Se utilizaban las mismas metodologías de biología molecular que se empleaban en otros lugares del mundo demostrando que Argentina contaba con las tecnologías y los conocimientos para llevar a cabo las investigaciones. En este trabajo se reportaba por primera vez el genotipo 5 en Latinoamérica e intentaba asociar genotipo con la vía de adquisición de la enfermedad. El genotipo 2 predominaba en los pacientes con hepatitis C adquirida en la comunidad al igual que en los pacientes hemofílicos y esto coincidía con los hallazgos en otras partes del mundo. Otra conclusión importante fue que un mismo paciente podía estar infectado con más de un genotipo, demostrando que la heterogeneidad genética habilitaba las reinfecciones. Se encontraron 13 pacientes con dos genotipos y 2 pacientes con 3 genotipos distintos. Esto podía deberse al alto riesgo de infección parenteral en los pacientes estudiados. Y por último, en niños se encontraban los mismos genotipos que en adultos. Al igual que en el resto del mundo se estudiaban los genotipos virales con el objetivo de relacionarlos con la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento. (Oubiña *et al.*, 1995).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 3.2.3 Transmisión de la Infección y grupos de riesgo

La disponibilidad de un test específico para detectar anticuerpos para Hepatitis C permitió investigar las rutas posibles de transmisión. El conocimiento de las vías de transmisión era de interés para la comunidad científica, los pacientes afectados, los sistemas sanitarios y la sociedad en general. La comprensión de las vías de transmisión del virus se consideraba esencial para poder desarrollar estrategias adecuadas para la prevención de las formas crónicas de hepatitis. Por ello, en los primeros años que siguieron al descubrimiento del virus de HCV se publicó una enorme cantidad de trabajos acerca de la diseminación del virus y los grupos de riesgo.

La hepatitis NANB transmitida por transfusión era la forma más comúnmente reconocida y caracterizada de las HNANB, la cual se había asociado de manera específica con la HCV (Kuo *et al*, 1989). Repasando la historia, las investigaciones conducidas en los 1970 y principios de los 1980 acerca del riesgo de HNANB asociada a transfusión indicaban que se encontraba entre el 5-18%. En ausencia de un test específico, hacia finales del año 1986 las agencias de recolección de sangre comenzaron a realizar marcadores subrogantes (indirectos e inespecíficos) para la HNANB. Elevadas concentraciones de alanina aminotransferasa (enzima hepática) y anticuerpos de hepatitis B positivos eran motivo de rechazo de las unidades de sangre. Sobre la base de un estudio retrospectivo de información de donantes de sangre y pacientes con hepatitis post transfusional en los Institutos Nacionales de Salud se había previsto que se lograría una reducción del 30-50%. Sin embargo, no hubo evaluación prospectiva de la eficacia de este screening. Una vez que fuera aprobado el test de realización de anticuerpos de primera generación para HCV (anti-HCV), en 1990 por la FDA, fue inmediatamente implementado en los bancos de sangre de Estados Unidos como parte del screening de los donantes.

Siendo la Hepatitis C la complicación más seria de las transfusiones sanguíneas, J. Donahue, A. Muñoz, D. Brown y K. Nelson del Departamento de Epidemiología de la Escuela de Higiene y Salud Pública Johns Hopkins, P. Ness y B. Reitz del Departamento de Patología y Cirugía Cardíaca respectivamente del Hospital J. Hopkins (Baltimore), D. Yawn de la Escuela de Medicina de Baylor (Houston) y H. McAllister del Departamento de Cirugía Cardíaca del Hospital *St Luke's Episcopal* (Houston) llevaron a cabo un estudio de gran relevancia para determinar el riesgo de adquirir HCV por transfusión (Donahue *et al.*, 1992). A partir de una cohorte de pacientes que habían sido sometidos a cirugía cardíaca evaluaron la eficacia del screening y la exclusión de donantes sobre la base del testeo de marcadores subrogantes de HNANB y anticuerpos de HCV.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Desde 1985 a 1991 muestras de sangre e información médica fueron obtenidas prospectivamente de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las muestras de suero guardadas fueron testeadas para anticuerpos de HCV. A partir del screening de anticuerpos para HCV, se logró una disminución del riesgo de infección de un 84% por unidad transfundida si se comparaba con el período donde los donantes se estudiaban para marcadores subrogantes de HANAB.

La tendencia en el decrecimiento del riesgo con el aumento de la rigurosidad del screening de los donantes fue estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ). Además, el riesgo de seroconversión estaba fuertemente asociado con el volumen de sangre transfundida pero no con el tipo de componente de la sangre. Como conclusión, la incidencia de HCV post transfusional disminuyó marcadamente después de la incorporación de marcadores subrogantes y anticuerpos para HCV en el screening de la sangre de los donantes

En la República Argentina, la detección de anticuerpos para el virus de Hepatitis C en Bancos de Sangre, se introdujo en Buenos Aires a fines de 1992 con técnicas de enzimoimmunoanálisis de segunda generación. La problemática de la infección por el virus de la Hepatitis C en los donantes de sangre “aparentemente sanos” era de interés para los investigadores. En 1997, S. Sookoian, G. Castaño, B. Frider y P. Viudez de la División Clínica Médica-Hepatología junto con T. Castiglioni de la División Patología y S. Pilar de la Unidad de Hemoterapia del Hospital Cosme Argerich de la Ciudad de Buenos Aires trabajaron en conjunto con J. Gonzalez del Instituto Nacional de Microbiología Carlos G. Malbrán de la Ciudad de Buenos Aires para determinar prospectivamente el significado clínico de la HCV en donantes voluntarios (Sookoian *et al.*, 1997). Este estudio realizó una evaluación epidemiológica, clínica, virológica e histológica de los donantes positivos. Trabajaron con 248 donantes positivos de los cuales casi la mitad, el 46,77% concluyeron que eran falsos positivos (los ensayos eran poco específicos y requerían pruebas suplementarias). Con respecto a la epidemiología, eran adultos jóvenes (promedio de edad 33,4 años), habitualmente del sexo masculino, asintomáticos, con algún factor de riesgo para la infección por HCV. A pesar de que el 76,5% de los donantes tenían al menos un factor de riesgo para la infección para HCV, ninguno refirió estos antecedentes durante la entrevista efectuada en el momento de la donación, ni se autoexcluyó. Los factores de riesgo que se identificaron fueron: drogadicción intravenosa, cirugía mayor, tatuajes, promiscuidad sexual o enfermedades de transmisión sexual y el uso de drogas no intravenosas. Dentro de los factores de riesgo, el más frecuente era el uso de drogas intravenosas. De todos los pacientes,

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

solamente el 23,4% no tenían factores identificables de riesgo para la infección y por ello surgía la necesidad de mejorar la eficiencia del interrogatorio en los bancos de sangre para identificar estos factores de riesgo que permitieran rechazar los donantes.

Este trabajo mostraba que la detección de portadores de HCV a través del screening que se realizaba en el banco de sangre se convertía en un elemento fundamental para su identificación y tratamiento precoz. Teniendo en cuenta que la edad promedio era de 33,4 años era de esperar que desarrollaran enfermedad hepática siendo adultos jóvenes. Por ello, la detección de potenciales portadores crónicos de Hepatitis C por parte del Banco de Sangre lo convertía en un efector de atención primaria para la salud (Sookoian *et al.*, 1997).

Por otro lado, con el objetivo de verificar las vías de transmisión del virus C, se estudiaron anticuerpos de HCV en los grupos de pacientes identificados anteriormente con alta prevalencia de HNANB (antes del descubrimiento del agente etiológico de la HCV). La HNANB era una complicación conocida del tratamiento de pacientes con desórdenes congénitos o adquiridos de la coagulación y había sido reportada luego de la infusión de todo tipo de terapia de reemplazo. El testeo de los receptores de productos sanguíneos para anti-HCV confirmó la alta tasa de infección con Hepatitis C. Los estudios a lo largo del mundo mostraron presencia de anticuerpos anti-HCV en el 60-90% de los hemofílicos (Genesca, Esteban & Alter, 1991).

En el caso de usuarios de drogas intravenosas, la prevalencia de anticuerpos para Hepatitis C era extremadamente alta. Estudios llevados a cabo en Europa y Estados Unidos encontraron anticuerpos para HCV en el 70-92% de usuarios de drogas intravenosas sin diferencias significativas en su distribución geográfica (Genesca, Esteban & Alter, 1991). En 1990, en Ámsterdam, Países Bajos, una cohorte de usuarios de drogas, enrolados para evaluar la infección por el VIH, fueron testeados con el test de anticuerpos para HCV, con el objetivo de determinar la incidencia, prevalencia y factores de riesgo (Van den Hoek *et al.*, 1990). Usuarios de drogas, sin una historia de drogas intravenosas, también participaron habilitando el estudio de potenciales factores de riesgo no relacionados con el uso de drogas inyectables. Debido al uso de la misma vía de transmisión, la coinfección por HCV y VIH era muy frecuente. En usuarios de drogas intravenosas la seroprevalencia fue del 74% versus el 10% en usuarios de drogas no inyectables. Factores de riesgo independientemente asociados con la positividad de anticuerpos para HCV fueron: la historia y duración del uso de drogas intravenosas y la frecuencia de inyecciones.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Otro grupo de pacientes estudiado para anticuerpos de HCV fue el de los hemodializados (Genesca, Esteban & Alter, 1991). La mayoría de los estudios de prevalencia para anticuerpos anti-HCV en los centros de diálisis a lo largo del mundo encontraron que el 10-20% de los pacientes eran positivos. Los anticuerpos positivos se correlacionaban con la duración de la diálisis y si bien, algunos pacientes con anticuerpos tenían antecedentes de transfusiones, otros, en hemodiálisis crónica, nunca habían recibido sangre. En receptores de trasplantes renales la HCV también estaba implicada en una proporción sustancial de casos de hepatitis aguda y crónica. Un estudio en 140 receptores de trasplante renal en Francia mostró una prevalencia global de anticuerpos anti-HCV del 24,3%

Con referencia a la problemática de la Hepatitis C en las unidades de hemodiálisis en la República Argentina, la prevalencia de anticuerpos para HCV en hemodializados crónicos contrastaba con los resultados de otros países del mundo. Esto era de gran preocupación para los profesionales que se desempeñaban en estos centros, así como también para los pacientes afectados. En las unidades de hemodiálisis, en Argentina, el compromiso hepático de los pacientes aparecía como una complicación frecuente. En el Hospital Privado de Córdoba, Argentina, D. Camps, S. Azcona, S. Bertola y I. Khon entre otros, realizaron un estudio de prevalencia de anticuerpos anti-HVC en hemodiálisis y encontraron que ascendía al 44% (Camps *et al.*, 1992). La problemática que afectaba a las unidades de hemodiálisis, probablemente estuviera relacionada al manejo de las medidas de aislamiento de los pacientes reactivos y a un adecuado control serológico de la sangre de los donantes.

En otro trabajo estudiaron pacientes politransfundidos hemodializados, en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Alvarez en Rosario, Argentina, y encontraron una prevalencia de anticuerpos anti-HCV del 59% (Schujman *et al.*, 1994). En este estudio se mencionaba que la mayoría de los Bancos de sangre aún no incluían la determinación de anticuerpos para HCV entre sus análisis pre-transfusionales, un problema a resolver por las autoridades sanitarias. Al igual que en el estudio de Camps, la prevalencia de anticuerpos para HCV resultó ser notablemente mayor que la comunicada en otros países y el número de transfusiones y la duración del tratamiento hemodialítico exhibían una asociación positiva estadísticamente significativa. Estos resultados advertían acerca de la existencia de una alta tasa de transmisión transfusional de Hepatitis C en la Argentina.

Continuando con la identificación de otras vías posibles de transmisión del virus C, pacientes con HNANB que tenían antecedentes de exposición nosocomial u

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

ocupacional debido a exposición accidental a la sangre o pinchazos con agujas (odontología, laboratorio y otros trabajadores de la salud) fueron estudiados para anticuerpos de Hepatitis C, resultando positivos. Se trataba de vías de transmisión parenteral del virus C, en ausencia de transfusiones (Genesca, Esteban & Alter, 1991).

Por otro lado, era de interés la investigación de otras vías de transmisión No parenterales como la transmisión perinatal, sexual y familiar (convivientes con pacientes HCV positivos).

La transmisión vertical de HNANB había sido documentada en niños cuyas madres habían padecido HNANB aguda en el tercer trimestre (Tong *et al.*1981), en un estudio realizado en California por investigadores del Hospital Huntington Memorial y la Escuela de Medicina de la Universidad del Sur de California. Aunque, la infección de recién nacidos no era común, no había todavía suficiente información acerca de la contribución de la transmisión perinatal al mantenimiento de un reservorio de portadores de HCV. Presumiblemente, solamente cuando la madre tenía altos niveles de viremia, como en el caso de enfermedad aguda o coinfección con VIH esta ruta de transmisión podría jugar un papel significativo (Genesca, Esteban & Alter, 1991).

El rol que jugaban los mecanismos de transmisión sexual e intrafamiliar en la diseminación de la HCV, no estaba definido totalmente. La transmisión de HNANB a parejas heterosexuales de pacientes con HNANB adquirida por vía parenteral había sido documentada en muy pocos casos (Dienstag, Harvey & Alter, 1986.) Sin embargo, una investigación realizada en 1989 por M. Alter, P Coleman y J. Alexander, entre otros, de la División de Enfermedades Virales del CDC encontró que en el 53% de los casos no se conocía la vía de transmisión y que el 11% de ellos tenían una historia de contacto heterosexual o intrafamiliar con una persona que había tenido hepatitis o antecedentes de tener actividad heterosexual con múltiples parejas (Alter, 1989). Otros reportes, también sugerían la transmisión heterosexual de HCV, estudios de prevalencia de anticuerpos en instituciones de atención de enfermedades de transmisión sexual encontraron anticuerpos anti-HCV en el 5% de heterosexuales sin historia de abuso de drogas (Hess, 1989). A pesar de la evidencia de la existencia de transmisión sexual, otros datos sugerían que este evento ocurriría raramente. Como conclusión, se necesitaban más estudios para definir la importancia de la transmisión sexual, debido a la variabilidad de los resultados encontrados (Genesca, Esteban & Alter, 1991).

Asimismo, se estudiaron los casos de Hepatitis NANB esporádica, definidos como aquellos que ocurren como episodios individuales, no asociados con ningún evento específico reconocido como epidémico o brote. En distintos estudios

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

epidemiológicos llevados a cabo a lo largo del mundo, entre el 25 al 50% de los pacientes que padecían HNANB aguda no recordaban ningún tipo de exposición parenteral. A pesar de esto, la exposición percutánea inaparente podría explicar algunos casos de hepatitis esporádica, tales como, exposición intrafamiliar o sexual. Estos mismos estudios confirmaron que la HCV era el agente responsable de la gran mayoría de los casos de HNANB esporádica. La presencia de anticuerpos correlacionaba con una alta tasa de cronicidad. Vías de transmisión adicionales sospechadas o demostradas eran los tatuajes y *piercings*. Hasta este momento no había evidencias de que la HCV pudiera ser transmitida por vectores, aunque debido a la relación del virus de la HCV con los flavivirus, transmitidos por artrópodos, no se descartaba esta ruta de diseminación (Choo *et al.*, 1990).

Con respecto a la prevalencia de anticuerpos anti-HCV en niños pertenecientes a grupos de riesgo, un estudio llevado a cabo en Argentina por Margarita Ramonet. L. Vazquez, S. Gomez y N. Deregibus entre otros, nos brinda información valiosa (Ramonet *et al.*, 1993). El trabajo se realizó de manera multidisciplinaria con la participaron del servicio de Pediatría, Laboratorio y Anatomía Patológica en el Hospital “Profesor A. Posadas”. Los pacientes considerados de alto riesgo fueron seleccionados y clasificados en tres grupos, pacientes con enfermedad hepática, enfermedad onco-hematológica y con falla renal crónica. Las prevalencias encontradas fueron: del 13,04% para los niños con enfermedad hepática, del 8,6% para onco-hematológicos y 17,9% para falla renal crónica. Además, el mismo estudio reportaba una prevalencia del 1,06%, a partir del screening de 1880 donantes voluntarios. El trabajo concluía que la prevalencia de anticuerpos anti-HCV era alta en los tres grupos estudiados, que había que mejorar el screening en Hemoterapia y que los pacientes con enfermedad renal crónica fueran controlados periódicamente debido a que la HCV y la afección hepática correspondiente, podía condicionar el trasplante renal.

Resumiendo, si bien las rutas percutáneas eran responsables de casi las dos terceras partes de los casos de HCV, el resto eran transmitidos por mecanismos no-percutáneos o percutáneos encubiertos. La contribución de la transmisión vertical, sexual o parenteral inaparente al total de casos de hepatitis aguda y crónica requería de mayores estudios.

### 3.2.4 La Hepatitis C y sus características clínicas

Desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas, se sabía que en el período inmediatamente posterior a la infección con el virus de la Hepatitis C se producía una hepatitis aguda, la cual generalmente pasaba desapercibida para el paciente (Alter *et al.*, 1975; Dienstag & Alter, 1986). Lo más preocupante era que la infección aguda conducía a la crónica en un porcentaje elevado de pacientes, de los cuales una proporción progresaba a la cirrosis y sus complicaciones, la descompensación hepática y el hepatocarcinoma. Por este motivo, esta enfermedad se consideraba “una epidemia silenciosa” cuyos síntomas podían aparecer años después de la infección. Esta particularidad complicaba la identificación de los casos, el seguimiento, la prevención y el control (Gordon *et al.*, 1993).

Si bien, en la mayoría de los casos los pacientes con hepatitis aguda, clínicamente aparente, desarrollaban anticuerpos para HCV, algunos de ellos permanecían negativos, pudiendo ser detectados, únicamente, por la técnica de PCR. La proporción de pacientes con HNANB aguda que tenían marcadores de HCV variaba con el ensayo utilizado, el origen geográfico de los pacientes y según los factores de riesgo de los pacientes seleccionados (Esteban *et al.*, 1990). Como secuelas de la infección por el VHC, la hepatitis crónica persistente y la hepatitis crónica activa eran las patologías más frecuentes. Distintos estudios indicaban que aproximadamente el 50% de los pacientes que se sometían a seguimiento prospectivo con HNANB post transfusional, mostraban evidencias bioquímicas e histológicas de hepatitis crónica (Aledort *et al.*, 1985). La misma situación se presentaba para los casos de HNANB esporádicas (sin una vía de exposición conocida).

Por estos años que siguieron a la disponibilidad de tests para identificar con certeza a los pacientes con Hepatitis C crónica, múltiples investigaciones, en distintos lugares del mundo se interesaban en el pronóstico de la Hepatitis crónica, el cuál era materia de controversia. Mientras algunos estudios revelaban que la HCV crónica mostraba un curso clínico más severo en los pacientes que habían adquirido la infección por transfusión, otros, por lo contrario manifestaban que la Hepatitis crónica esporádica tenía una tendencia hacia el desarrollo de una enfermedad hepática más seria (Hopf *et al.*, 1990).

En la República Argentina, la Hepatitis C comenzaba a posicionarse entre las causas más frecuentes de hepatitis crónica. Se pueden mencionar dos trabajos relevantes sobre prevalencia de anticuerpos en pacientes con enfermedad hepática

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

crónica. Uno de ellos, realizado por Findor J., Silva M., Medina M. y Bruch Igartúa E., entre otros, del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Findor *et al.*, 1991), concluyó que la determinación de anticuerpos anti-HCV era de gran valor para caracterizar la HNANB post transfusional, mientras que en otros grupos de pacientes con hepatitis crónica se encontró una prevalencia mayor a la esperada. Asimismo, un estudio realizado en el Sanatorio Güemes, en Buenos Aires (Viola *et al.*, 1991) determinó la prevalencia de anticuerpos para HCV en pacientes con hepatitis crónica activa de distintos orígenes. Para ello testearon sueros de pacientes con hepatitis crónica que habían sido conservados congelados y encontraron que estaban presentes en el 86% de HNANB post transfusional, en el 36,8% de pacientes con enfermedad crónica hepática criptogénica (hepatitis crónica activa sin marcadores de hepatopatía por causas inmunológicas o evidencia de posible transmisión parenteral), en el 10% de pacientes con cirrosis alcohólica y en el 3,8% de los pacientes con HBV. Además, este trabajo reportó la prevalencia de anticuerpos anti-HCV en 1859 donantes voluntarios, la cual fue del 0,86% (Viola *et al.*, 1991).

Con respecto al carcinoma hepatocelular, en la década de 1980 se estimaba una incidencia anual de 1000000 de casos en el mundo. Se reconocía como un problema de salud importante asociado con cirrosis por varias causas (Colombo *et al.*, 1989). Para verificar la asociación de CHC con HCV, se buscaron anticuerpos en 132 pacientes italianos que tenían este tumor. Se encontró que el 65% de los pacientes fueron positivos. Las observaciones indicaban una alta prevalencia de anticuerpos anti-HCV en pacientes con hepatitis crónica adquirida en la comunidad y CHC. La alta prevalencia de enfermedad hepática crónica relacionada con Hepatitis C podría indicar que esta era la causa de CHC en pacientes que no tenían otro factor predisponente.

La sospecha de que la HCV estaba implicada en una proporción importante de casos de CHC se incrementó cuando Okuda y colaboradores reportaron que de 113 pacientes no-alcohólicos con CHC, más del 70% de los casos podían estar relacionados con HCV y el 70% de pacientes japoneses con CHC tenían anticuerpos para la HCV (Genesca, Esteban & Alter, 1991).

### 3.2.5 Primeros avances en el tratamiento farmacológico de la HCV

Como consecuencia de la elevada prevalencia de la HCV a nivel global y la carga de enfermedad que representaba para los sistemas sanitarios, la búsqueda de un tratamiento que permitiera la cura comenzó desde antes del descubrimiento del virus.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Hacia 1989, no había tratamiento farmacológico para la Hepatitis No A, No B que hubiera mostrado tener eficacia en un ensayo clínico controlado. Algunos estudios preliminares mostraban que el Interferón alfa y el Interferón beta podrían ser útiles para el tratamiento de la HNANB (Hoofnagle *et al.*, 1986).

Poco tiempo después de haberse descubierto el virus, un ensayo clínico randomizado y controlado investigó la eficacia del interferón alfa 2 b recombinante para el tratamiento de la Hepatitis C crónica. Este estudio se llevó a cabo por el Grupo de Terapia Intervencionista de Hepatitis (*Hepatitis Interventional Therapy Group*), el cual congregaba a una serie de Instituciones e investigadores de este campo de estudio de distintos lugares del mundo (Davis *et al.*, 1989). El estudio concluyó que la terapia con IFN alfa 2b por 24 semanas era efectiva para controlar la actividad de la enfermedad en muchos pacientes con Hepatitis C crónica, a pesar de que las recaídas después de terminar el tratamiento eran habituales.

Debido a la inexistencia de tratamientos farmacológicos efectivos para la HCV, los trasplantes hepáticos se convirtieron en una opción para aumentar la sobrevivencia de los pacientes con HCV crónica, una problemática que necesitaba ser abordada por la comunidad médica y las autoridades sanitarias. De todos los trasplantes hepáticos que se realizaban, el 25-40% de los casos se debían a infección crónica por el VHC. El mayor problema era que en estos pacientes se demostraba la infección post-trasplante, la cual podía ser la causa de pérdida del injerto (Wright *et al.*, 1994). Había muy poca información referida a la seguridad y eficacia del Interferón alfa 2 b en pacientes inmunocomprometidos infectados con el VHC. Un estudio realizado en trasplantados tratados con IFN alfa concluyó que hubo completa normalización de enzimas hepáticas en el 28% de los pacientes que recibieron al menos 4 meses de terapia. Una reducción de los niveles de viremia se había detectado en pacientes respondedores (completa respuesta bioquímica) y también en no respondedores, aunque, después de concluir el tratamiento los pacientes volvían a niveles pre-trasplantes de viremia.

Los tratamientos con Interferón tenían múltiples reacciones adversas, las cuales eran, con frecuencia, la causa de su interrupción. Al inicio del tratamiento se podía presentar un síndrome gripal con fiebre, fatiga y dolor muscular y con la prolongación de la terapia otros efectos colaterales, tales como psicológicos, depresión de la médula ósea, y fenómenos autoinmunes. Los efectos psicológicos más frecuentes eran la ansiedad, irritabilidad y depresión causando alteración de las relaciones interpersonales en los ámbitos laboral y familiar. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

desarrollaban efectos secundarios psicológicos y eran la principal razón para discontinuar la terapia en forma temprana (Fried & Hoofnagle, 1995).

En Argentina, al igual que en otros lugares del mundo, también se realizaban tratamientos con IFN alfa 2b en pacientes que padecían Hepatitis C crónica. Se destacó el trabajo que realizaron H. Tanno, L. Fernández., F. Rendo, L. Viola entre otros (de Instituciones de distintos lugares del país) acerca de la respuesta a este fármaco a largo plazo. La respuesta al tratamiento fue similar a la que reportaba la literatura. El 47,8% de los pacientes tratados con la dosis habitual tenían respuesta inmediata al tratamiento y el 21,7% respuesta sostenida después de 6 meses del tratamiento (Tanno *et al.*, 1995).

Como consecuencia de la baja eficacia del tratamiento con IFN alfa (15-20% de los pacientes) y también, debido a la frecuencia y severidad de las reacciones adversas, se buscaban otras terapias para mejorar el tratamiento de la Hepatitis C crónica. La combinación de Ribavirina con IFN alfa 2 b ofreció una chance para alcanzar una respuesta bioquímica sostenida con erradicación de la viremia (Schvarcz *et al.*, 1995).

En 1998, McHutchison y colaboradores del Grupo de Terapia Intervencionista contra la Hepatitis (*Hepatitis Interventional Therapy Group*) publicaron el trabajo que comparó la eficacia del tratamiento combinado (IFN alfa más ribavirina) versus el IFN alfa como único tratamiento, en un gran número de pacientes con Hepatitis C crónica. Encontraron que la terapia combinada mejoraba las tasas de respuesta viral sostenida y bajaba las tasas de recaída. El efecto beneficioso se extendía a grupos de pacientes que habían sido tratados sin éxito anteriormente como aquellos con genotipo 1, fibrosis avanzada o cirrosis (McHutchison *et al.*, 1998).

De esta manera el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C crónica siguió su curso. Posteriormente, la terapia combinada que lograba una respuesta viral sostenida en el 40% de los pacientes fue mejorada con el agregado de polietilenglicol al IFN. Así, comenzó a utilizarse el IFN pegilado, una molécula biológicamente activa, con una vida media más larga. Una de las ventajas era que el tratamiento podía administrarse una sola vez a la semana, mejorando la adherencia al mismo. En todos los casos que se innovaba en los regímenes de tratamiento se llevaban a cabo ensayos clínicos aleatorizados para comparar el último tratamiento empleado con la nueva propuesta. Estos estudios se caracterizaban por la participación de un gran número de pacientes que se atendían en centros de distintos lugares del mundo. Este tipo de ensayos clínicos multicéntricos lograba la participación voluntaria de los pacientes, quienes tenían la esperanza de mejorar su estado de salud. En este último caso participaron pacientes de 62 centros ubicados en Europa, Canadá, Argentina y

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Estados Unidos (Manns *et al.*, 2001). En este estudio el Interferón pegilado alfa 2b combinado con ribavirina logró un aumento de la respuesta viral sostenida (RVS) al 54%, comparado con el Interferón estándar alfa 2b más ribavirina (47%). Se observó un incremento de pacientes que lograron erradicar el virus durante la terapia y la disminución de recaídas después de culminar el tratamiento. Pero, los pacientes que lograban más beneficios eran aquellos infectados con el genotipo 1 para quienes la respuesta mejoraba sustancialmente. Para genotipos 2 o 3 las tasas de respuesta eran altas para todos los regímenes de tratamiento (aproximadamente 80%).

Con respecto a los pacientes que lograban acceder al tratamiento, a principios de la década del 2000, personal de salud dedicado al tratamiento de adicciones se preguntaba si se estaba abordando el problema eficazmente (Paredes & Zweben, 2001). Era objeto de debate la falta de consideración de la Hepatitis C como “epidemia silenciosa” entre las personas con adicciones a las drogas, uno de los reservorios principales de la enfermedad. La elevada prevalencia de Hepatitis C en este grupo poblacional tenía implicancias en términos de salud y costos sociales considerables. Las dificultades para el acceso al tratamiento y las restricciones para solicitar pruebas de laboratorio complicaban aún más esta problemática. Mientras los adictos no podían acceder al tratamiento para la HCV, era contradictorio que si podían hacerlo para otras enfermedades como el VIH o la Tuberculosis, siendo el grupo poblacional con mayor riesgo de propagación de esta enfermedad infecciosa. La hepatitis C, como problema, entre los adictos intravenosos, se proponía que fuera identificado, tratado y prevenido, instando a los especialistas en adicciones a desempeñar un papel de promoción para que las enfermedades habituales entre los toxicómanos pudieran tener la atención adecuada (Paredes & Zweben, 2001).

Las objeciones al tratamiento para estos pacientes incluían el costo elevado de los medicamentos y que la gran mayoría eran usuarios de drogas intravenosas activos. La pregunta que buscaba una respuesta era si “merecían” o no ser tratados y eventualmente curados por un sistema sanitario con recursos limitados (Foster, 2008). La decisión de tratar a un adicto debía considerar el riesgo de reinfección y la adherencia al tratamiento. Por lo tanto, muchas autoridades sanitarias preferían focalizarse en otras prioridades del cuidado de la salud, considerando que “adictos activos no debían ser tratados”. Sin embargo, adictos activos continuarían transmitiendo el virus y negarse a tratarlos podría propagar un mensaje referido a la infección crónica por el VHC como enfermedad que no preocupaba al sistema sanitario y que por ende no sería necesario prestar atención a las técnicas de inyección seguras. Por ello, para Foster, se podría

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

argumentar que tratar adictos intravenosos con HCV implicaría persuadir a este grupo de riesgo acerca de que la HCV era una enfermedad para tener en cuenta y que el beneficio podría extenderse más allá de quienes recibieran la terapia. Además, una proporción de adictos con HCV inevitablemente presentarían enfermedad hepática terminal cuyas complicaciones necesitarían ser tratadas por el sistema sanitario. Realizar el tratamiento antes que se desarrollen las mismas era altamente costo-efectivo. El desafío era mejorar los cuidados ofrecidos a los usuarios de drogas intravenosas (UDIs) con hepatitis viral para poder asegurar que todos aquellos que eligieran por una terapia antiviral pudieran acceder a la misma (Foster, 2008).

### *3.2.6 El impacto de la Hepatitis C en los organismos internacionales*

La emergencia de la Hepatitis C como un problema social y sanitario definido tuvo sus repercusiones a nivel de los organismos internacionales de salud. En 1997, la OMS publicó una actualización acerca de su prevalencia a nivel global donde estimaba que aproximadamente un 3% de la población mundial se había infectado con HCV, lo cual significaba que más de 170 millones de portadores crónicos estaban en riesgo de desarrollar cirrosis hepática y/o cáncer de hígado. El reporte, elaborado con información provista por 130 países, recomendaba la vigilancia global de esta enfermedad para entender su epidemiología y poder determinar las medidas específicas de prevención y control. En América, Argentina se encontraba entre los países con baja prevalencia (<1%) junto con Chile, Uruguay y Paraguay, entre otros, mientras que Brasil mostraba una prevalencia del 2,5-4,9% y Bolivia >10%. Sin embargo, se alertaba sobre la metodología de recolección de datos y las diferencias en los grupos poblacionales estudiados (OMS, 1997).

En 1999, un nuevo reporte sostenía las prevalencias anteriores y realizaba una serie de recomendaciones. La Hepatitis C era considerada como un problema de salud en todos los continentes, a pesar de la introducción del cribado de la sangre, productos sanguíneos, órganos y tejidos, lo cual había disminuido sustancialmente la transmisión de la enfermedad. Las prevalencias en países de África, del Mediterráneo Oriental, del sudeste asiático y Pacífico Occidental permanecían altas en comparación con países desarrollados. Sin embargo, los países desarrollados no se encontraban a salvo. A pesar de que en ellos el screening de la sangre había virtualmente eliminado la diseminación de la enfermedad, el hecho de compartir agujas contaminadas en usuarios de drogas intravenosas se había identificado como la principal vía de transmisión (OMS, 1999).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

En este sentido, los estudios de prevalencia de HCV en distintos lugares del mundo indicaban asociación entre exposición y nivel socioeconómico (Awafeso, 2001). Por ejemplo, la prevalencia estimada en USA en la población general era del 1,8% mientras que en Nigeria era aproximadamente del 10,92%. En Egipto, la prevalencia aumentaba con la edad hasta llegar al 41% en adultos. La HCV podía considerarse “una enfermedad de la pobreza”. Estas diferencias significativas en las prevalencias de HCV entre países industrializados y en vías de desarrollo eran atribuibles en parte a la falta de screening en los servicios de transfusión sanguínea y por otro lado, al uso repetitivo de agujas no esterilizadas o mal esterilizadas para la vacunación masiva y la inyección de fármacos. Se estimaba que al menos el 50% de las inyecciones eran no-seguras en 14 de 19 países, de los cuales había información disponible y que 2,3-4,7 millones de infecciones nuevas cada año eran debido a las inyecciones no-seguras en países en desarrollo.

Por otro lado, dentro de una comunidad, la prevalencia de exposición variaba significativamente con la clase social (Awafeso, 2001). Por ejemplo, en prisiones en USA la prevalencia entre las personas privadas de la libertad (pobres, menos educados y socialmente marginados) era 20 veces mayor que en los individuos de la población general. Con respecto al uso de drogas intravenosas, históricamente se asociaba a profesionales y clases altas. Sin embargo, con el tiempo la mayoría de los usuarios de drogas intravenosas pasaron a pertenecer a clases sociales bajas. La pobreza se asociaba con el uso compartido del equipamiento de inyección y la falta de educación hacía menos probable que pudieran acceder y/o implementar las estrategias de reducción del daño para prevenir la infección. Un abordaje de “prevención primaria” para la infección por el virus C debería estar guiado por un proyecto a nivel poblacional que tuviera en cuenta la realidad económica y educacional. Awafeso consideraba que mejorar la calidad del screening de la sangre, facilitando y monitoreando el cumplimiento de las guías de control de infecciones sería más costo-efectivo que acceder a los costosos “intentos” de curación (Awofeso, 2001).

### *3.2.7 Organizaciones civiles y participación de pacientes y familiares*

En muchos lugares del mundo y en particular en la República Argentina, el colectivo de pacientes con hepatitis virales crónicas se fue organizando para lograr una atención médica adecuada y acceso al tratamiento.

En Argentina, en el año 2000, se creó la “Organización Hepatitis 2000”, la cual fue la primera organización de personas portadoras de hepatitis virales crónicas en el

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

país y, además, la primera que comenzó a trabajar en la web totalmente en castellano. Esta organización ofrecía información, contención, ayuda y difundía experiencias personales para quienes estaban afectados por una hepatitis viral crónica. Desde el año 2006 trabajó estrechamente con la “Fundación HCV Sin Fronteras”, dirigida por pacientes y familiares directos de personas afectadas.

También, la Organización Hepatitis 2000 colaboraba y aún lo sigue haciendo con HepaRed, una red de Organizaciones e individuos que comparten objetivos acerca de la problemática de las enfermedades del Hígado como las hepatitis virales, la coinfección con VIH y otras enfermedades crónicas del hígado. Se trata de una red de ONGs argentinas: HepaRed Argentina, y una red de ONGs de Latinoamérica y el Caribe: HepaRed LAC.

Asimismo, se implementaron el Foro de Hepatitis 2000, en Internet, para consultas de personas con hepatitis y la Radio HC 2000 online para tratar los temas vinculados a estas enfermedades.

Algunas de las actividades desarrolladas por Hepatitis 2000 en sus primeros años fueron: la “Caminata 2001 Pinamar-Ministerio de Salud (Buenos Aires) por los derechos de quienes vivimos con una hepatitis viral”. En el año 2002, la Organización participó de talleres de información para médicos y público en general con el apoyo del Hospital Muñiz y del Manifiesto Internacional de las personas que viven con HCV, un texto consensuado junto a organizaciones de todo el mundo.

En el año 2004 se desarrolló la “Travesía Hepatitis C 2004 Argentina-Chile”, un recorrido que incluyó el cruce de la Cordillera de Los Andes para brindar información sobre la Hepatitis C. Esta actividad se realizó con la participación de pacientes afectados por hepatitis virales y Grupos de Apoyo de Argentina, España, México, Chile, Uruguay, Panamá, Brasil y Nicaragua. Luego de la Travesía se desarrolló la Primera Reunión Latinoamericana de grupos de Apoyo y personas viviendo con una hepatitis viral, en Buenos Aires, donde se compartieron experiencias entre pares de otros países para sumar fuerzas y trabajar a nivel internacional y local.

Esta última actividad logró impactar en los medios masivos de comunicación, los cuales describieron a la Hepatitis C como “una afección frecuente y poco diagnosticada”. Con el objetivo de informar a la población general acerca de la existencia de esta enfermedad un video televisivo mostraba una cancha de fútbol llena y decía:

“En esta cancha con 50000 personas hay 1000 que son portadoras del virus de la Hepatitis C y solo 20 lo saben. Los números son alarmantes, y la falta de información sobre esta enfermedad silenciosa es nuestro peor enemigo, por eso, un grupo de hombres se juntó para difundir

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

detalles, enseñar, contener y ayudar a los enfermos de Hepatitis C. Todo, desde la experiencia personal y de familiares y amigos de infectados que solidariamente trabajan en este proyecto que ya lleva cuatro años” (Hepatitis 2000, 2012).

A continuación se expresaban distintos pacientes que habían participado de la travesía, de distintas partes del mundo cuya causa en común era “Una salud digna y sin fronteras”. Reclamaban por la cantidad de infectados que aún no habían sido tratados, las dificultades para acceder a la medicación, pedían ayuda y contención. Por otro lado, la falta de información en la población general era un denominador común de los distintos pueblos (Hepatitis 2000, 2012).

### 3.2.8 *Vivir con Hepatitis C*

Si bien las investigaciones acerca del modo en el que vivían las personas portadoras y enfermas de Hepatitis C eran escasas, pudieron encontrarse algunos estudios de interés.

Para indagar sobre la vida cotidiana de los pacientes con HCV, se realizó en Argentina una investigación que luego se publicó como parte de la Serie “Seminarios Salud y Política Pública”, en el año 2002 (Pecheny, Manzelli & Jones, 2002).

Este trabajo incluyó personas con Hepatitis C que estaban coinfectadas con VIH y otras infectadas solamente con el virus de Hepatitis C. Las ciencias sociales habían abordado ampliamente el tema del SIDA, incluyendo la vida cotidiana de las personas afectadas por esta enfermedad. Sin embargo, con respecto a la Hepatitis C, este era el primer estudio que consideraba el impacto que esta dolencia producía en la sociedad. El VIH/SIDA y la HCV, tenían a principios de los años 2000, distinta significación social. Una de ellas fuertemente estigmatizada, la infección por VIH y la otra, la HCV, hasta el momento prácticamente desconocida. Se indagó sobre el impacto del diagnóstico de la infección, la experiencia con los tratamientos y una dimensión emergente de los datos que denominaron expertización de los pacientes.

Con respecto al impacto que tuvo el diagnóstico en los entrevistados a los que se les informó sobre su infección de HCV, en clara diferencia con el VIH, expresaban reacciones de perplejidad y de desconocimiento. Gary Krug afirmaba en 1995 que la irrupción de la HCV en la vida de las personas, suponía que se confrontaban a algo que venía de los discursos de la medicina y de la ciencia, pero que “el sujeto abstracto que presuntamente conoce el significado de la HCV en el mundo social permanece silencioso” (Krug, 1995). El acceso a la información sobre la enfermedad y el posible tratamiento llevaba a identificar por parte de los pacientes, las dimensiones reales de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

esta dolencia. Para aquellas personas que el diagnóstico era totalmente inesperado, este acontecimiento significaba un descalabro en sus vidas difícil de superar. Después de la primera reacción de incertidumbre y/o desconocimiento, el período de negación fue mayor que en el caso del VIH y se relacionaba con la poca información disponible sobre la Hepatitis C. Si bien el reconocimiento del resultado del diagnóstico implicaba un “antes y un después”, los efectos del mismo se inscribían en una temporalidad a largo plazo con una redefinición de la vida cotidiana. “Por eso hablamos de “punto de partida” de una trayectoria, y no solo de un hito biográfico de estas personas” (Pecheny, Manzelli & Jones, p. 22, 2002).

En general, cuando se “hacían cargo” o “tomaban conciencia” de su enfermedad, los pacientes tenían una buena adherencia al tratamiento y, en relación a esto, era fundamental la relación que tenían con los médicos tratantes, la relación médico-paciente. Con respecto a la gestión del tratamiento ante los otros, era poco probable que fuera visibilizada, que se hiciera pública, por temor a ser confundido por un adicto y/o un infectado por el VIH.

Otro tema abordado por el estudio que realizaron Pecheni, Manzelli y Jones, fue la expertización de los pacientes, es decir la ampliación del conocimiento de la enfermedad por parte de las personas que la padecían. El capital de información y de autonomía era mayor en los pacientes que venían o se integraban a redes de sociabilidad de personas afectadas directa o indirectamente por la patología, por ejemplo redes de gays, de usuarios de drogas y/o personas viviendo con la enfermedad (Pecheny, Manzelli & Jones, 2002).

Paralelamente a este estudio, en Australia, se revisó la literatura internacional y australiana relacionada con “vivir con Hepatitis C”. Se concluía que la exploración del impacto sociocultural de la infección por el virus de Hepatitis C prácticamente estaba ausente en la literatura. Sin embargo, una incipiente investigación académica sobre cómo vivían las personas con la infección por Hepatitis C, apuntaba a una gama compleja de preocupaciones. Hasta ese momento las investigaciones se focalizaban en el entendimiento médico y científico del virus y sus efectos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (Hopwood & Southgate, 2003).

Entre las cuestiones claves, desde una perspectiva sociocultural, Hopwood & Southgate incluían las implicancias sociales y psicológicas para las personas diagnosticadas con una enfermedad contagiosa y que potencialmente ponía en peligro sus vidas, las consecuencias de la divulgación de la infección, las experiencias de discriminación debido a la infección con un virus estigmatizado, el impacto de los

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

tratamientos con interferón sobre la calidad de vida y el proceso de medicalización que acompañaba a las personas que ingresaban al mundo del monitoreo médico y tratamiento de una enfermedad crónica (Hopwood & Southgate, 2003). Hepworth & Krug afirmaban en 1999:

“La investigación médica y virológica sobre la Hepatitis C domina los debates y la literatura actuales, mientras que los efectos psicológicos y sociales y las cuestiones culturales y político-económicas siguen siendo extremadamente escasas” (Hepworth & Krug, p. 238, 1999).

Con respecto al diagnóstico, las personas recientemente diagnosticadas con Hepatitis C afirmaban que se percibían diferentes a aquellas que las rodeaban, al tiempo que experimentaban cambios en la percepción de sí mismas. Tenían sentimientos de vergüenza y disgusto con modificación de sus relaciones con los demás incluyendo familiares, amigos y compañeros de trabajo (Hepworth & Krug, 1999).

En cuanto a la divulgación del status de positivo para HCV, en general las personas sentían que tenían la obligación moral de revelar su infección de HCV a otros y explicar a sus familias y seres queridos, cómo la enfermedad afectaba sus vidas. Muchas veces los pacientes decidían retirarse socialmente luego de revelar su diagnóstico debido a la confusión que implicaba para los otros estar cerca de una persona HCV positiva (Hepworth & Krug, 1999).

La discriminación relacionada con la Hepatitis C era apenas mencionada en la literatura académica, aunque aparecía en los reportes gubernamentales y en la literatura popular. Los reportes indicaban que ocurría a nivel gubernamental, institucional e inter-personal (Hopwood & Southgate, 2003). La epidemia de Hepatitis C, en términos de políticas públicas, no había recibido la misma atención que la irrupción del VIH en la sociedad y se sugería que era porque los usuarios de drogas (con alta prevalencia de HCV) eran percibidos por la burocracia sanitaria como un colectivo desorganizado. Por un lado, se encontraba el status de ilegalidad del uso de drogas inyectables y por otro lado, la falta de preocupación sobre la posibilidad de que la Hepatitis C se introdujera en la sociedad en general. Estas razones explicaban la tardanza en responder a una creciente crisis de salud pública. Se trataba de una forma de discriminación burocrática que ponía en peligro la implementación de políticas sensibles a las necesidades de las diversas poblaciones representadas por la “Comunidad de Hepatitis C” (Hulse, 1997)

Con respecto al informe del diagnóstico a los pacientes, muchos trabajadores de la salud asumían que las personas estaban infectadas por conductas de riesgo y con frecuencia se manifestaba en el trato hacia ellos. Organismos que luchaban contra la

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

discriminación también informaban acerca de esta problemática alimentada por representaciones negativas de los infectados en los medios de comunicación. Las manifestaciones de la discriminación eran variadas, aislamiento en el ámbito laboral, acceso al tratamiento, en el ámbito familiar y en el contexto del cuidado de la salud (Hopwood & Southgate, 2003).

Otra de las cuestiones clave que debían ser analizadas era el impacto de los tratamientos convencionales sobre la calidad de vida de los pacientes (Hopwood & Southgate, 2003). Estas terapias tenían severos efectos secundarios físicos y psiquiátricos y solamente aseguraban que una parte de los pacientes alcanzaran una respuesta viral sostenida. Entre las reacciones adversas psiquiátricas graves la literatura citaba la depresión, intentos de suicidio, falta de confianza, ansiedad y paranoia, efectos secundarios que motivaban la discontinuidad del tratamiento.

Con referencia a la medicalización de las personas con HCV, los discursos médicos y científicos tenían un impacto en su calidad de vida. Luego del diagnóstico, los pacientes tendían a incorporar información médica acerca de su estado de salud y con frecuencia adquirían una nueva identidad de salud personal, poniendo en evidencia el poder y la influencia de la medicina en las sociedades occidentales y la “ausencia de significado” sobre la infección “Hepatitis C” (Krug, 1995). Había discursos médicos dominantes ante la falta de voces alternativas de las personas que convivían con la enfermedad, los cuales tenían efecto sobre el modo en el que los infectados experimentaban su vida. Por ejemplo, estos discursos presentaban a los pacientes “hechos” e información acerca de la Hepatitis C que aún eran preliminares y controvertidos para la literatura médica y científica (Krug, 1995).

### 3.2.9 *Avances en el conocimiento de la respuesta inmune y la esperanza de una vacuna*

En el plano biológico, las investigaciones que involucraban al virus de la Hepatitis C continuaron de manera ininterrumpida. Al cabo de numerosos intentos para cultivar el virus, en el año 2005 se publicó un trabajo que mostraba un logro fundamental para la evolución del conocimiento de esta enfermedad (Lidenbach *et al.*, 2005). Se pudo desarrollar un modelo de cultivo celular del VHC. El principal obstáculo para el absoluto entendimiento del ciclo del virus y el desarrollo de mejores terapias farmacológicas residía en la imposibilidad de lograr la replicación del virus en cultivo celular. El trabajo llevado a cabo por Lindenbach y colaboradores en Estados Unidos, revelaba que se había podido conseguir la replicación del genoma completo del virus y la producción de partículas virales completas infecciosas en cultivo celular. Además, la replicación podía

ser inhibida por el IFN alfa y por otros antivirales empleados para el tratamiento de la HCV, sugiriendo que este sistema “in vitro” ayudaría para la búsqueda de otros antivirales específicos. También, el logro del cultivo celular del virus se esperaba que contribuyera al estudio de la respuesta inmune desarrollada como consecuencia de la infección por HCV y al desarrollo de vacunas para prevenir la infección (Lidenbach *et al.*, 2005).

Sin embargo, estos avances en el conocimiento no alcanzaron para poder desarrollar vacunas seguras y eficaces, con el objetivo de prevenir la Hepatitis C. Hacia fines de los 2000, las opciones terapéuticas eran limitadas y costosas para ser afrontadas por países en desarrollo. Por ello, se trabajaba intensamente para tener una herramienta preventiva más accesible para todos. Se pudo investigar la entrada del virus a la célula y su interacción con el huésped y asimismo, este modelo se aplicó exitosamente para estudiar los mecanismos moleculares de neutralización por anticuerpos y mecanismos de escape del virus de la respuesta inmune (Stoll-Keller *et al.*, 2009).

Con respecto a la respuesta inmune se sabía que la resolución de la infección dependía de una respuesta vigorosa, amplia y sostenida de células T (respuesta celular) específicas para el virus combinada con una rápida inducción de anticuerpos neutralizantes (respuesta humoral) (Cox *et al.*, 2005; Petska *et al.*, 2007). El estudio de pacientes en fase aguda reveló una correlación entre la rápida inducción de anticuerpos neutralizantes circulantes y la eliminación viral. Los pacientes que evolucionaban a la hepatitis crónica se caracterizaban por una respuesta demorada en la producción de anticuerpos neutralizantes. En estos pacientes la respuesta inmune era más lenta que la evolución viral. El virus continuamente evadía la respuesta neutralizante del huésped, según se observaba en la evolución de la secuencia de la proteína de envoltura del virus en la población de cuasiespecies (a nivel individual).

El resultado de la infección viral dependía de un juego complejo de factores inmunológicos, genéticos del huésped y virológicos (escape viral por mutaciones). Basado en el conocimiento adquirido acerca de los mecanismos involucrados en el control de la infección, una vacuna debería inducir una vigorosa respuesta celular del huésped y una poderosa respuesta de anticuerpos neutralizantes (Stoll-Keller *et al.*, 2009). Se estaban estudiando dos tipos de vacunas, las profilácticas, sugiriendo como posible la protección contra la infección crónica y las vacunas terapéuticas para pacientes crónicamente infectados con el objetivo de sostener la respuesta celular T específica antiviral.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

El sistema robusto de cultivo celular para producir partículas virales (Lidenbach *et al.*, 2005), no había mostrado ser capaz de producir una cantidad de virus requeridos para vacunas basadas en virus vivos atenuados o muertos, descartando además esta estrategia por la alta tendencia del virus a persistir en el huésped. Por ello se buscaban otras estrategias basadas en subunidades proteicas recombinantes, ADN, vectores vivos no patógenos recombinantes, etc. (Stoll-Keller *et al.*, 2009; Lang & Weiner, 2008).

Distintos estudios pre-clínicos se basaban en modelos de chimpancés y habían mostrado ciertos resultados alentadores aunque faltaban los estudios en humanos para llegar a desarrollar la vacuna contra la HCV (Stoll-Keller *et al.*, 2009). La mayoría de las vacunas “candidatas” tenían éxito en inducir una respuesta inmune capaz de reducir la carga viral en fase aguda pero la protección contra la infección persistente había sido limitada. Una de las vacunas candidatas en estudio, era la vacuna profiláctica conducida por Choo y colaboradores de la *Chiron Corporation*, la cual se encontraba en evaluación pre-clínica en chimpancés usando proteínas recombinantes de la envoltura del virus. Si bien, se logró inducir anticuerpos neutralizantes y respuesta celular específica, cuando los chimpancés fueron desafiados con virus heterólogos, todos sufrieron infección aguda, aunque se lograba una reducción de la tasa de portadores crónicos del virus (Stoll-Keller *et al.*, 2009).

También se estaba trabajando en inmunoprofilaxis con anticuerpos para HCV en dos situaciones de relevancia clínica. Una de ellas era la post-exposición accidental (trabajadores de salud) y la segunda era la prevención de la infección recurrente por HCV en el escenario de trasplante hepático (Davis, 2006; Stoll-Keller *et al.*, 2009). En el caso de los trasplantes, cuya demanda había aumentado considerablemente, de personas infectadas 25-40 años atrás, la administración pasiva de anticuerpos neutralizantes combinada con una terapia antiviral ofrecía una opción viable y prometedora para suprimir o erradicar la infección antes de que se infectara el nuevo hígado trasplantado.

Por último, las vacunas terapéuticas tenían el objetivo de inducir una nueva respuesta inmune celular específica para la hepatitis C o corregir la que estaba pre-existente para controlar o eliminar la infección. Varias formulaciones de vacunas terapéuticas habían alcanzado la fase clínica. Asimismo, se proponía un abordaje hacia el futuro consistente en la combinación de vacunas terapéuticas con terapias basadas en IFN y/o inmunomoduladores (Inchauspe y Michel, 2007; Stoll-Keller *et al.*, 2009).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 3.2.10 *La OMS y una estrategia integral para el control de las hepatitis virales.*

La Organización Mundial de la Salud, a través de la Resolución sobre Hepatitis Virales del año 2010, planteó la necesidad de realizar acciones globales coordinadas con el fin de controlar estas enfermedades (OMS, 2010).

Previamente a la resolución antes mencionada, la OMS publicó un Informe sobre Hepatitis Virales en el año 2009, donde se planteaba a este conjunto de patologías como “un serio problema de salud pública a nivel mundial”. El Informe estaba a cargo de la “Secretaría de la enfermedad y la carga de morbilidad asociada” y reportaba algunos datos de relevancia preocupantes referidos a la carga de enfermedad. Se estimaba que un 57% de los casos de cirrosis hepática y un 78% de los casos de cáncer hepático primario se debían a una infección por los virus de hepatitis B o C. Con respecto a la HCV, 100-170 millones de personas en el mundo sufrían infección crónica y entre 500000 y 700000 morían cada año como consecuencia de esa infección. La exposición a sangre a través de inyecciones realizadas con material no estéril o por transfusión de productos sanguíneos contaminados, se citaba como causa común y prevenible de la infección por los virus de las Hepatitis B o C. Se consideraba que una proporción notable de los suministros de sangre no era sometida al cribado del virus de HCV o no se lo hacía adecuadamente, sosteniendo que otras vías de transmisión eran las prácticas de inyección peligrosas (2 millones de infecciones por el virus de HCV cada año) y el consumo de drogas inyectables (tasas de prevalencia del 30-60%). Además se reconocía que la OMS no tenía una estrategia integral para las hepatitis virales y por ello, se requería crear nuevas oportunidades de prevención, educación, promoción del cribado de la sangre y el tratamiento de aproximadamente 500 millones de personas ya infectadas por los virus de HCV y HBV. Con respecto a los tratamientos nuevos y eficaces consideraba que podían retrasar considerablemente el agravamiento de la hepatopatía y prevenir el cáncer hepático reduciendo la mortalidad asociada aunque, el reto era lograr que las personas infectadas pudieran acceder a las pruebas, atención y tratamiento, especialmente en los entornos de recursos limitados. En cuanto a vacunas, la HBV contaba con vacuna segura y eficaz y se citaba; “Se ha dado también un cierto avance en el desarrollo de vacunas experimentales contra la hepatitis C” (OMS, p. 4, 2009).

Las estrategias de prevención de las hepatitis en entornos asistenciales debían basarse en el suministro de sangre segura (donantes voluntarios con bajo riesgo de infección, cribado de calidad garantizada y el uso racional de sangre) y las inyecciones

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

seguras (materiales no reutilizables y correcto manejo de los punzocortantes a desechar) (OMS, 2009).

Con posterioridad a este informe, la OMS publicó la Resolución sobre Hepatitis virales en el año 2010, la cual fue recibida con gran entusiasmo por parte de las asociaciones de pacientes. En esta resolución se reconocía la necesidad de reducir la incidencia de las hepatitis virales para prevenir y controlar estas enfermedades y por ello resolvía que el 28 de julio fuera designado el Día Mundial contra la Hepatitis. Se eligió el 28 de julio por ser el día de nacimiento del Dr. Baruch Blumberg (28/07/1925), descubridor del virus de la Hepatitis B.

“[...] como oportunidad para educar al respecto y lograr que se comprenda mejor el problema de salud pública mundial que supone la hepatitis viral, así como para estimular el fortalecimiento de las medidas preventivas y de control de esa enfermedad en los Estados Miembros” (OMS, p. 2, 2010).

En la 63ª Asamblea Mundial de Salud de la OMS celebrada en Ginebra del 17 al 21 de mayo de 2010 se tuvo en cuenta el informe anterior de hepatitis virales instando a los Estados miembros a que implementen sistemas de vigilancia epidemiológica, refuercen la capacidad de laboratorio, apoyen sistemas integrados y costo-eficaces de prevención, control y tratamiento de las hepatitis virales mediante la colaboración multisectorial entre las instituciones sanitarias, educativas, organizaciones no gubernamentales y la sociedad civil. También, que fortalezcan sistemas nacionales de salud, que incorporen en su contexto específico las políticas, estrategias e instrumentos recomendados por la OMS con el fin de definir y aplicar medidas preventivas, diagnósticas y de atención a la población afectada por hepatitis virales.

Y a su vez, la asamblea pedía a la Directora General de la OMS que defina las estrategias, instrumentos para la vigilancia, prevención y control de las hepatitis virales, que brinde el apoyo para la investigación científica, que mejore la evaluación del impacto económico mundial y regional y que estime la carga de hepatitis virales. Que invite a instituciones financieras, organizaciones internacionales a apoyar los sistemas de vigilancia y los programas de prevención y control, así como también la capacidad diagnóstica y el tratamiento de las hepatitis virales en países en desarrollo y a asignarles recursos. Que apoye a los estados miembros con recursos para la realización de actividades en el Día Mundial contra la Hepatitis. Que refuerce la Red Mundial OMS en pro de la seguridad de la Inyecciones y que colabore con otras organizaciones de Naciones Unidas para potenciar el acceso a tratamientos asequibles en los países en

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

desarrollo (OMS, 2010). De esta manera comenzaba a articularse una respuesta de política sanitaria colectiva internacional contra las hepatitis virales, acompañada por las organizaciones civiles.

Con motivo de la conmemoración del Primer Día Mundial contra las Hepatitis virales, el 28 de Julio de 2011, la Dra Margaret Chan, Directora General de la OMS realizó una presentación audiovisual donde hizo un repaso de la situación de las hepatitis virales indicando que se necesitaba una estrategia exhaustiva para tratar los problemas de salud y sociales asociados a la Hepatitis viral. Consideró la Hepatitis viral como una de las enfermedades infecciosas más extendidas y graves del mundo y reconoció que la iniciativa para este evento se originó con activistas de la sociedad civil incluyendo a la Alianza Mundial contra las Hepatitis Virales y Grupos de pacientes. Estas organizaciones habían sido las que se habían percatado acerca de la gran necesidad de incrementar la conciencia sobre la Hepatitis Viral, las enfermedades que causa y la discriminación que a menudo enfrentaban los pacientes. El eslogan del evento era “Esto es la Hepatitis... Conócela. Confróntala. La Hepatitis afecta a todos, en todas partes” (Hepatitis 2000, 2011a).

### *3.2.11 La HCV y las políticas sanitarias en Argentina*

En el plano de las políticas sanitarias en Argentina, la creación de un Programa Nacional de Hepatitis virales, en 2012, tiene una serie de antecedentes que incluyen resoluciones, consensos, proyectos de ley, petitorios y declaraciones que convergieron en la Resolución Ministerial N° 969/2012 del Ministerio de Salud de la Nación.

A mediados de los 2000, las hepatitis crónicas comenzaron a ingresar en la agenda de los tomadores de decisión del Ministerio de Salud en la República Argentina. En el año 2004 se aprobó la cobertura de la medicación para los pacientes con HCV. La Resolución N°500/2004 de la Administración de Programas Especiales (APE), un organismo descentralizado en jurisdicción del Ministerio de Salud de la Nación, establecía un nuevo Programa de Cobertura de Prestaciones Médico Asistenciales que otorgaba apoyo financiero para el pago de determinadas prestaciones (República Argentina, Administración de Programas Especiales, 2004). Se trataba de un Programa de Cobertura de Alta Complejidad a través del cual la APE financiaba el pago de prestaciones de alto impacto económico o que demandaran una cobertura prolongada en el tiempo. Para la Hepatitis por virus C se reconocía el Interferón alfa 2a y alfa 2 b pegilado, así como también la ribavirina y se detallaban los requisitos a cumplir para la solicitud de subsidios o reintegros por parte de los Agentes del Seguro de Salud.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Los Interferones estaban incluidos desde el año 2004 en el Plan Médico Obligatorio (PMO) que estaba integrado por el conjunto de prestaciones básicas esenciales garantizadas por los Agentes del Seguro de Salud aunque estaban reguladas por la APE (República Argentina, Ministerio de Salud, 2004).

Como consecuencia de los problemas que tenían los pacientes con HCV para acceder a la atención y tratamiento, en el año 2005, un grupo de personas infectadas con el virus de la HCV, en ciertos casos coinfectadas con VIH, solicitaron la intervención del Defensor del Pueblo de la Nación ante el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Además de reclamar la inclusión en el Vademécum de los medicamentos necesarios para el tratamiento de la Hepatitis C, solicitaban que las obras Sociales y el Ministerio de Salud dispusieran la cobertura de los estudios médicos requeridos para la detección, tratamiento y control de las personas que padecían esta enfermedad. De esta manera, en el año 2005, fue la primera vez que llegó la solicitud al Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, por parte del colectivo de pacientes, de un Programa Nacional de Hepatitis virales. Este pedido reflejaba los serios inconvenientes que había para la entrega de medicamentos en el ámbito público y no público de todo el país, así como también de reactivos para la detección del virus y su confirmación (República Argentina, Defensor del Pueblo de la Nación, 2005).

La respuesta del Estado fue la Resolución 350/2006 donde se anunciaban las normas para la cobertura de la medicación para el tratamiento de la Hepatitis Crónica (HBV y HCV) “por tratarse de un problema sanitario a nivel mundial”, especialmente cuando afectaba a pacientes que vivían con VIH-SIDA (República Argentina, Administración de Programas Especiales, 2006).

Cabe destacar que en el año 2007, la Hepatitis C ya estaba presente en el Manual de Normas y Procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria del Ministerio de Salud de la Nación, donde se la identificaba como “Hepatitis Viral tipo C”. Allí se mencionaba a la Hepatitis C como causa de una epidemia silenciosa con 80% de persistencia y en su mayoría enfermedad crónica (Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, 2007).

Con respecto a la transmisión, el Manual indicaba alta eficiencia por exposición percutánea a sangre y derivados contaminados mientras que era baja por contacto sexual o personal, vertical del 5-8% siendo mayor en coinfectadas con VIH (15-20%). Una recomendación relevante era identificar vías parenterales no aparentes de transmisión de la infección. Estas vías explicarían las infecciones sin factores de riesgo conocidos, las cuales alcanzarían al 40% de los casos. Entre estas vías señalaba la

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

manicuría, la pedicuría, acupuntura, inyecciones no seguras y prácticas médicas invasivas no seguras (Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, 2007).

A pesar de no existir hasta el momento un programa de control y prevención de la Hepatitis C en este documento se identificaban los grupos de riesgo y se planteaba la forma de prevención a nivel individual, del paciente y los contactos, a nivel comunitario y en el caso de brotes o epidemias (Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, 2007).

Posteriormente, en el año 2008, se publicaron las conclusiones del “Consenso Argentino de Hepatitis C, 2007”, donde se trataban aspectos relacionados con la epidemiología de la Hepatitis C, profilaxis, virología y diagnóstico, espectro clínico y tratamiento (Fassio, Schroder & Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2008).

Este documento, elaborado por expertos en el tema, se publicó con el objetivo de ofrecer una guía a médicos, autoridades sanitarias locales y nacionales y a prestadores de salud en general. Así, se sumaban actores que ponían en juego sus intereses siendo el Consenso una publicación de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. La AAEEH es una entidad sin fines de lucro fundada en el año 1993 en reemplazo del Club del Hígado donde se reunían médicos para discutir casos clínicos vinculados con la Hepatología, una especialidad que aún no había sido reconocida en ningún lugar del mundo. Esta especialidad recibió un gran impulso con el descubrimiento del virus de la Hepatitis B por parte del Dr. Blumberg. Actualmente la asociación nuclea a médicos, bioquímicos y biólogos moleculares y entre sus objetivos, se destacan la docencia, la promoción de la investigación científica y la difusión del conocimiento en el área de la Hepatología.

Entre otros datos relevantes que ofrecía este documento, estaban aquellos reportados por el Hospital Malbrán, los cuales indicaban que, en Argentina, la prevalencia de HCV en la población general se estimaba en un 2%. Además, se reportaba que el 31,3% de pacientes con Hepatitis C crónica tenían una historia de drogadicción endovenosa y el 19,4% de transfusiones y hemoderivados (presumiblemente adquirida antes de 1994). Hasta el momento no se recomendaba el screening indiscriminado en la población general. Solamente se recomendaba en usuarios de drogas intravenosas, hemodializados, receptores de transfusiones y órganos sólidos antes de 1994, niños de madres HCV positivas, pacientes HIV positivos, personas infectadas con Hepatitis B, pacientes que hayan recibido factores de la coagulación antes de 1987, pacientes con hepatopatía crónica, entre otros (Fassio,

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Schroder & Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2008). Estas recomendaciones impactaban en las autoridades sanitarias con respecto a la distribución de recursos destinados a esta enfermedad.

Ante la ausencia de programas de prevención se proponían una serie de medidas profilácticas. Se instaba a continuar con los controles en los bancos de sangre, intensificar tareas de educación en los diferentes grupos de riesgo (UDIVs, hemodializados, múltiples parejas sexuales, acupuntura, trabajadores de la salud, tatuajes, odontología, podología/manicuría, convivientes, adolescentes, etc.), instrucción acerca del adecuado descarte de corto-punzantes y en el grupo de UDIVs la implementación de programas específicos para proveer de materiales descartables, educación para prácticas de inyección segura, tratamientos de desintoxicación, testeos y tratamiento de personas infectadas.

Hacia el año 2007, en Argentina, el tipo de tratamiento que el Estado debía garantizar era la combinación de PEG-IFN (Interferon pegilado) alfa 2a más ribavirina (RBV) (Fassio, Schroder & Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2008). El consenso sostenía que todos los pacientes con hepatitis crónica, en ausencia de contraindicaciones, “eran candidatos” potenciales al tratamiento, particularmente aquellos con fibrosis hepática avanzada o con mayor probabilidad de evolución a la cirrosis. Las consideraciones acerca de quiénes eran los pacientes que debían ser tratados y cuáles no, eran esenciales como guía para las instituciones de salud.

Los expertos que elaboraron el consenso argentino también analizaban la relación costo-eficacia del tratamiento con PEG-IFN combinado con RBV en pacientes con Hepatitis C. La importancia de este análisis radicaba en que la eficacia estaba limitada, aproximadamente al 50% de los pacientes y el costo del tratamiento tenía un alto impacto económico en el presupuesto de salud. Sin embargo, el análisis consideraba que el costo del tratamiento debía compararse con los costos de la enfermedad y beneficios de la erradicación viral y concluía que el tratamiento con PEG-IFN más RBV mejoraba la expectativa de vida y era costo-efectivo, independientemente del genotipo y estadio histológico (Fassio, Schroder & Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2008).

Finalmente, el consenso publicado en 2008, en Argentina, proponía que el Ministerio de Salud de la Nación, con el asesoramiento de los expertos de la AAEEH, implementara un Programa Nacional de Hepatitis Virales para garantizar el acceso a toda la población al diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis C. El programa podría

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

diseñar adecuadas estrategias de detección, tratamiento y prevención de la enfermedad, administrar racionalmente los recursos y garantizar la continuidad de una política de salud como responsabilidad del Estado. Entre los aspectos que debería abordar este programa se destacaban: las campañas de difusión masiva acerca de las vías de transmisión de la HCV y la forma de prevenir la infección, definir centros de referencia para información de la población general, prevención en grupos de riesgo, trabajar con los médicos de atención primaria, asegurar el diagnóstico clínico, bioquímico, virológico e histológico en todas las jurisdicciones, proveer las drogas para el tratamiento y manejo de las reacciones adversas, capacitación estratégica y continua (Fassio, Schroder & Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2008).

Los miembros de las distintas organizaciones civiles jugaron un rol fundamental en la difusión de la problemática de las hepatitis virales en la esfera pública y en la implementación de políticas públicas. Con referencia a la difusión en medios masivos de comunicación, pueden encontrarse notas y entrevistas en medios gráficos y televisivos cuyo objetivo era el de concientizar acerca de la existencia de estas enfermedades y las dificultades para su tratamiento. En una entrevista que se realizó a María Eugenia de Feo Moyano, titular de la Fundación HCV sin fronteras y miembro de la Alianza Mundial contra la Hepatitis, el 19 de mayo de 2008, afirmaba que no había políticas ni recursos para prevenirlas y decía “a veces, hay que llegar al amparo para que las obras sociales cumplan”. Reclamaba estadísticas y alertaba acerca de la desinformación sobre estas enfermedades que afectaban a las personas infectadas en el ámbito familiar y laboral. Consideraba que la atención era deficiente en todo el país, resaltando la falta de recursos para el diagnóstico y tratamiento, aunque, sostenía que había médicos de gran prestigio en el país que atendían en los hospitales públicos, capacitados y actualizados sobre las mejores formas de atención y tratamiento. Además, remarcaba la labor que cumplían los grupos de apoyo para los portadores de hepatitis, con respecto a la contención psicológica. Reconocía que había sido un gran avance la inclusión del tratamiento estándar para la Hepatitis C en el PMO, en el año 2004, para que las obras sociales y el Estado pudieran cubrir esta medicación de alto costo aunque, en ocasiones, se necesitaba recurrir a la Justicia para que cumplieran con la medicación y los estudios necesarios durante el tratamiento. Por último, mencionaba el petitorio de 12 puntos que había sido presentado al Ministerio de Salud con el objetivo de articular políticas de salud que permitieran a las personas afectadas

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

recibir la atención que necesitaban y de esta forma detener la transmisión de estas enfermedades (Pereyra, 2008).

Ante la falta de respuesta al petitorio presentado al Ministerio de Salud de la Nación (2008), el colectivo de pacientes afectado por las hepatitis virales en Argentina, comenzó a luchar por una Ley Nacional de Hepatitis Virales que instrumente un Programa Nacional de Hepatitis Virales. Para lograr este objetivo iniciaron un expediente en la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados (N° de expediente 144-P-09) anexando al pedido de la Ley un conjunto de firmas que apoyaban dicha solicitud. Se proponía una Ley Nacional para la protección de los derechos asistenciales de las personas que vivían con hepatitis viral crónica B y/o C e información y prevención pública de estas enfermedades que afectaban a más de un millón de argentinos y continuaban transmitiéndose en la población (Hepatitis 2000, 2020).

El Proyecto de Ley Nacional de Hepatitis Virales presentado en el 2009 no prosperó aunque paulatinamente el problema era considerado por las autoridades sanitarias. En el Congreso Nacional de VIH SIDA, en agosto del año 2011, por primera vez el Ministerio de Salud de la Nación presentó material gráfico de información y prevención para todo público referido a las hepatitis virales B y C, avalado por el Comité Asesor para Hepatitis del Ministerio conformado por representantes de la AAEEH, Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT), Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), diferentes áreas del Ministerio, representantes de la sociedad civil, integrantes de la Dirección de SIDA y Enfermedades de transmisión sexual (ETS). Era el prelude de la presentación del Programa Nacional de Hepatitis Virales (Fundación HCV sin Fronteras, 2011).

Es importante mencionar el proyecto de Declaración que ingresó en la Cámara de Diputados de la Nación en octubre del año 2010 con expediente 7471-D-2010, solicitando al poder Ejecutivo Nacional “disponga implementar campañas de información, concientización, prevención, detección y tratamiento oportuno de las hepatitis B y C”. En diciembre del año 2010, la Comisión de Salud en Diputados aprobó el Proyecto de Declaración (Hepatitis 2000, 2010).

Un hito de importancia en las políticas de salud destinadas al control de las hepatitis virales, en Argentina, fue el lanzamiento del Programa de Hepatitis Virales de la Provincia de Buenos Aires en el año 2011 dependiente de la Dirección Provincial de Medicina Preventiva. A su vez, el Programa de Hepatitis Virales se sumaba al Programa de VIH y Enfermedades de Transmisión Sexual, denominado desde ese momento “Programa provincial de VIH, ETS y Hepatitis Virales”. El Programa permitía el acceso

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

a pruebas de diagnóstico sin costo, provisión de tratamientos con la ayuda del Ministerio de Salud de la Nación y capacitación para médicos de atención primaria y red de laboratorios.

Los pacientes a través de sus organizaciones civiles objetaban que las Hepatitis Virales quedaban incorporadas en el Programa de VIH y ETS, es decir, no habría personas dedicadas exclusivamente a la problemática de las Hepatitis Virales y, además para el público en general se asociarían las hepatitis virales crónicas al VIH/SIDA. Por otro lado, no se incluía a las asociaciones de pacientes para la organización y puesta en marcha del programa (Fundación HCV sin Fronteras, 2011b).

Las ONGs de pacientes con hepatitis crónicas venían reclamando su participación en la elaboración del Programa Nacional de Hepatitis. Su reclamo estaba basado en las recomendaciones de la OMS acerca de la colaboración e intervención de la sociedad civil para lograr la equidad en salud, el éxito del programa y una buena calidad de vida para las personas con enfermedades crónicas. Las organizaciones civiles pensaban que las personas con hepatitis viral crónica estaban afectadas por una enfermedad bio-psico-social sin acceso pleno a la atención médica, a los tratamientos disponibles y al respeto de sus derechos sociales y laborales (Pegué, 2011).

Finalmente en Argentina, se creó por Resolución Ministerial Número 969 del 3 de julio de 2012 el Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales (PNCHV), dentro del ámbito de la Dirección de Sida, Enfermedades de Transmisión Sexual, Hepatitis y Tuberculosis (TBC), (DSETSHyT) del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Sus objetivos principales eran prevenir y controlar las hepatitis virales en la República Argentina, reduciendo el impacto de las mismas en la población. El alcance del PNCHV abarcaba a todas las personas afectadas por estas patologías que no tuvieran cobertura social. Del mismo modo que en la provincia de Buenos Aires el Programa de Hepatitis Virales Nacional dependía de la Dirección de SIDA y ETS, lo cual había sido adelantado por su director en el año 2011, el Dr. Carlos Falistocco “a efectos de optimizar su organización”.

Para la gestión de este programa intervendrían referentes provinciales de hepatitis virales y en la Provincia de Buenos Aires se agregaban referentes de las regiones sanitarias. El Programa proveía de insumos diagnósticos y de tratamiento a las distintas jurisdicciones, brindaba capacitaciones a equipos de salud y a ONG's relacionadas con el tema, participaba de jornadas científicas, promovía investigaciones científicas y promoción en la población general. El trabajo del PNCHV se encontraba asesorado por una comisión general consultiva, integrada por representantes de las

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

diferentes áreas de la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación involucradas con el tema (Dirección Nacional de Epidemiología, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI), Dirección de Sangre y Hemoderivados, etc.), sociedades científicas (AAEEH, SADI, SAP, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP), SAT), sociedades civiles y un representante de la OPS para la Argentina.

En paralelo a la creación del Programa de Hepatitis Virales, la especialidad “Hepatología” quedó reconocida como consecuencia de la Resolución N° 969/2012 del Ministerio de Salud de la Nación, tanto de adultos como pediátrica. Con posterioridad, en 2013 se reconoció a la AAEEH como entidad científica certificante de la especialidad médica Hepatología, pudiendo designar especialistas, de acuerdo al Reglamento sobre la Certificación de Especialista en Hepatología Clínica de pacientes adultos de la AAEEH

### *3.2.12 El desarrollo de nuevos tratamientos más seguros y eficaces y la redefinición del sujeto enfermo*

La baja eficacia del tratamiento con IFN pegilado más ribavirina había impulsado la investigación de nuevos blancos terapéuticos para el desarrollo de fármacos. Además de la baja eficacia, este tratamiento tenía efectos adversos considerables y un elevado costo.

El conocimiento del ciclo vital del virus de la HCV, de las enzimas virales y proteínas estructurales permitió el desarrollo de fármacos antivirales directos (AVD) cuya acción específica impedía la replicación viral (Lidenbach *et al.*, 2005). Así, se llegó a desarrollar el telaprevir y el boceprevir, fármacos que se administraban por vía oral, identificados como inhibidores específicos de una proteasa del virus de la HCV.

Estos inhibidores de proteasas (IP) fueron incorporados a la terapia estándar (PEG-IFN y RBV) y, probados en ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados Fase II y Fase III para evaluar la eficacia y eventos adversos (Hézode *et al.*, 2009; Kwo *et al.*, 2010; Poordad *et al.*, 2011). Los estudios mostraban que la combinación de un IP con los fármacos que se utilizaban hasta el momento para el tratamiento de la HCV aumentaba la tasa de respuesta viral, especialmente en pacientes con HCV genotipo 1 posibilitando la erradicación viral. A este nuevo régimen de tratamiento se lo denominó “triple terapia” y representaba un importante avance en el tratamiento de pacientes con infección HCV genotipo1.

El boceprevir fue el primer inhibidor de las proteasas aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la Hepatitis C. Debía administrarse

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

conjuntamente con peginterferón y ribavirina y solo era eficaz en pacientes con genotipo 1. Los pacientes podían ser *naïves* (sin tratamiento previo) o previamente tratados.

En Argentina, el boceprevir se aprobó por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), (Disposición N° 3529), en el año 2012. El laboratorio importador era Merck Sharp & Dohme Argentina, representante de Merck & Co. El nombre comercial del boceprevir era el Victrelis cuyo país de procedencia era Bélgica. Asimismo se aprobó en el año 2012, con Resolución 3531 de la ANMAT el Telaprevir importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A. con nombre comercial Incivo, cuyo país de origen era Italia.

En este contexto, se publicaron en Argentina las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con Hepatitis C crónica genotipo 1, consensuadas en el seno de la AAEEH por un Comité de expertos en hepatitis virales integrado por un grupo de profesionales que participaban activamente en investigación epidemiológica, virológica y clínica de las hepatitis virales desde que comenzaron los primeros tratamientos, casi dos décadas atrás (Silva *et al.*, 2012). Si bien, el PEG-Interferón y la ribavirina continuaban formando parte del tratamiento, el agregado de los Antivirales de Acción Directa (AAD) mejoraba la tasa de respuesta viral sostenida y permitía acortar los tiempos de tratamiento, especialmente para el Genotipo1. Estas recomendaciones se referían a la utilización del Boceprevir y Telaprevir, inhibidores de proteasas recientemente aprobados por la ANMAT.

En las recomendaciones de la AAEEH se consideraban “candidatos” para el tratamiento todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, sin tratamiento previo. Sin embargo, afirmaban que la triple terapia se debía iniciar de inmediato en los pacientes con fibrosis avanzada y ser tomada en cuenta en pacientes con fibrosis moderada. Con respecto a pacientes con enfermedad hepática leve, los riesgos y beneficios del tratamiento se debían considerar de manera individual, teniendo en cuenta la expectativa de vida y las drogas a desarrollarse en el futuro (Silva *et al.*, 2012). Además, el documento aclaraba que la mayor eficacia de los nuevos tratamientos estaba acompañada de un requerimiento de tecnología de diagnóstico de mayor sensibilidad y costo. El éxito de la terapia estaba condicionado por una adecuada selección y seguimiento de los pacientes, así como también por la estructura y el soporte multidisciplinario para el manejo de los efectos adversos. Los expertos consideraban que de lo contrario se estarían usando recursos económicos de manera incorrecta, se estaría sometiendo a los pacientes a eventos adversos potencialmente importantes y se

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

estaría favoreciendo el desarrollo de variantes resistentes a los nuevos antivirales orales que surgirían en el futuro cercano (Silva *et al.*, 2012).

Con posterioridad la AAEEH publicó en el año 2013 el “Consenso Argentino de Hepatitis C, 2013” (Reggiardo *et al.*, 2014). Allí se actualizaban prevalencias de HCV en los distintos grupos de riesgo como la prevalencia a nivel nacional de HCV en diálisis crónica, la cual era del 4,2% mucho menor a la reportada en el consenso anterior del año 2008 (11-24%), debido a la disminución de la necesidad del número de transfusiones por el uso de eritropoyetina y a la implementación y cumplimiento de las medidas de bioseguridad. Por otro lado, no había información de nuevas infecciones entre hemofílicos gracias al uso de factores recombinantes y/o de concentrados plasmáticos con inactivación viral. Entonces, se redefinían los grupos de pacientes que tenían mayor prevalencia de HCV. En cuanto a la población general, se admitía que no existían estudios epidemiológicos extendidos representativos de la población general. Los datos comunicados en estudios realizados con modalidad de demanda inducida indicaban una prevalencia del 0,17-5,6% mientras que en poblaciones con endemidad elevada del 2,2% al 7,3%. La diversidad demográfica impedía extrapolar datos parciales. Estos datos redefinían los grupos de pacientes con mayor riesgo de tener Hepatitis C.

En este documento se presentaba un cambio fundamental con referencia a las personas en quienes se debía investigar la Hepatitis C. Mientras que en el Consenso anterior se recomendaba el screening en grupos de riesgo, en este caso se sugería realizar screening en todos los individuos alguna vez en la vida indicando que, a corto plazo, la desventaja de esta estrategia era exclusivamente económica pero que, a largo plazo, los beneficios de diagnosticar y tratar tempranamente la Hepatitis C, superarían los costos de tratamiento de cirrosis descompensada y trasplante. Por otro lado se recomendaba incluir en el screening de toda mujer embarazada la determinación de los anticuerpos anti-HCV, independientemente de la situación de riesgo (Reggiardo *et al.*, 2014).

La otra cuestión que abordaba el Consenso Argentino de Hepatitis C del año 2013 era la accesibilidad a la triple terapia. Consignaba que la falta de datos fehacientes sobre la situación de la Hepatitis C constituía la mayor dificultad para acceder al tratamiento. Se estimaba que la mayoría de las personas infectadas desconocían su estado y las que lo conocían tenían importantes dificultades para acceder a una atención médica adecuada. Las barreras para el acceso se relacionaban con los pacientes, los médicos, los financiadores y las autoridades de Salud. Se requerían estrategias para mejorar la prevención, el screening de la infección y la educación tanto de la población

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

general como de la comunidad médica, en especial de atención primaria. Por otro lado, una vez diagnosticados los pacientes con HCV, resultaba fundamental el acceso a médicos especialistas en hepatología y entrenados en el manejo de la Hepatitis C para lo cual se proponía integrar redes de servicios de derivación, tratamiento y seguimiento (Reggiardo *et al.*, 2014).

Asimismo, en el año 2014 el Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud publicó un documento denominado “Hepatitis virales en la Argentina” (Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, 2014). Fue el primer documento del programa donde se revelaban los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria y eran principalmente epidemiológicos. La notificación de casos mostraba una tendencia descendente a lo largo de la serie 2000-2012 a excepción de los años 2002 y 2005. En estos años las tasas alcanzaron los 2,26 y 2,38 /100000 habitantes, mientras que la tasa más baja se dio en el año 2012 con 0,83 casos/100000 habitantes (Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, 2014). La mayoría de los grupos etarios reducían su proporción en el conjunto de los casos, salvo los de 45 años o más que iban en aumento. La prevalencia estimada era del 1,5% aunque se consignaban estudios realizados en algunas ciudades del país donde se observaban frecuencias elevadas de infección por HCV. Las prevalencias de HCV reportadas en estudios realizados en algunas ciudades de Córdoba fueron del 5,6-6,4% y en una ciudad del partido de Bragado en la Provincia de Buenos Aires del 5,7%. En el último de los casos, la prevalencia se incrementaba con la edad y alcanzaba el pico entre 61-70 años. Además, se analizaron los factores de riesgo asociados a esta prevalencia elevada y ninguno de los individuos infectados reportó antecedentes de drogas inyectables ni tatuajes. Por otro lado, el 22% declaró haber recibido transfusiones, la mayoría antes de la incorporación del diagnóstico en los bancos de sangre y el 99% reportó haber recibido inyecciones intramusculares y/o endovenosas con utilización de materiales no estériles, en todos los casos administrados por el mismo profesional entre los años 1940 y 1980. Estos datos ponían de manifiesto que las prevalencias de esta enfermedad variaban de una ciudad a otra, principalmente debido a la seguridad de las inyecciones, no solamente en la atención sanitaria sino también en el entorno comunitario.

El documento mostraba las deficiencias en la información disponible, a pesar de la existencia de unidades centinela y la obligatoriedad de la notificación epidemiológica. (Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, 2014).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 3.2.13 *Los pacientes con HCV espectadores y protagonistas de la cura de la enfermedad*

La introducción de los primeros antivirales de acción directa constituyó un hito en la historia sanitaria de la HCV, aunque se reportaban dificultades en el manejo de los efectos adversos de la triple terapia, en la interacción con otros medicamentos y en la frecuencia de administración a los pacientes (Manns & Von Hahn, 2013).

Con el objetivo de introducir mejoras en el tratamiento de la Hepatitis C crónica se encontraban en desarrollo clínico distintos fármacos antivirales de acción directa que tenían diferentes blancos terapéuticos. Había una feroz competencia entre laboratorios para llevar al mercado fármacos que reemplacen al PEG IFN, Ribavirina y/o a los primeros inhibidores de proteasas. Hasta el mes de mayo del año 2013 más de 1600 estudios de drogas para el tratamiento de HCV, se habían inscripto en el listado de ensayos clínicos (Manns & Von Hahn, 2013). Se estaban realizando ensayos clínicos combinando drogas de distintos tipos con PEG-IFN y RBV y, a su vez se probaba la eficacia de combinaciones de drogas libres de IFN y Ribavirina en distintas poblaciones de pacientes (Sulkowski et al, 2012). Los pacientes accedían a participar en estos protocolos con la esperanza de acceder al mejor tratamiento y lograr la cura de su enfermedad.

Estaban en desarrollo inhibidores de proteasa de segunda generación (el simeprevir, el faldaprevir, entre otros) e inhibidores de la polimerasa NS5B, los cuales se unían al sitio activo de la enzima e impedían la replicación viral. Los inhibidores de la polimerasa del virus de la Hepatitis C tenían una buena actividad contra una amplia gama de genotipos y una barrera genética alta a la resistencia. De hecho “in vivo” no se habían reportado variantes asociadas a resistencia. Tres agentes de este tipo permanecían en desarrollo clínico, habiéndose suspendido otros de la misma clase por su toxicidad. Entre ellos el sofosbuvir, había sido presentado en la FDA para su aprobación. Los datos de la Fase III de los estudios FISSION y NEUTRINO (Lawitz et al, 2013) con sofosbuvir se habían publicado y eran muy esperanzadores (combinaciones del sofosbuvir con PEG-IFN más ribavirina). El sofosbuvir era seguro y bien tolerado. El tratamiento durante 24 semanas, para genotipos 1, 4, 5 o 6 lograba una tasa global de respuesta viral del 90%.

Además, estaban los inhibidores de la Proteína NS5A, esencial para la replicación viral, como el daclatasvir, droga que estaba en Fase II de desarrollo clínico combinado con PEG-IFN más RBV con tasas de respuesta a 24 semanas mayores al 80% en genotipo 1 (Hezode et al, 2012).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Muchas drogas que ingresaban en protocolos clínicos se terminaban suspendiendo por su toxicidad (Manns & Von Hahn, 2013), por lo tanto es importante considerar a los pacientes como verdaderos protagonistas en esta etapa de la historia de la enfermedad. Los fármacos que tenían éxito se presentaban para su aprobación luego de que los pacientes infectados hubieran accedido a los ensayos clínicos.

Por otro lado, una pregunta que era necesario responder era ¿qué valor tenía mejorar las tasas de respuesta al tratamiento si los pacientes permanecían sin diagnóstico? Los pacientes con enfermedad hepática asociada a HCV era necesario que fueran identificados para luego acceder al tratamiento (Manns & Von Hahn, 2013).

Un modo de encontrar y luego diagnosticar a las personas que tenían la enfermedad era a través de los medios de comunicación que llegaban al conjunto de la población. Esto ocurría a nivel global y en Argentina se pueden encontrar notas periodísticas donde se entrevistan a expertos en el tema. Podemos citar un ejemplo de un artículo periodístico publicado en el diario “La Nación” donde se suministraban datos aportados por integrantes de la AAEEH (La Nación, 2013). Estimaban que en Argentina la HCV afectaba a 600000 personas, de las cuales 240000 tendrían cuadros avanzados. Resaltaban la problemática de la demanda por los trasplantes hepáticos en Argentina teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad y su transmisión acaecida principalmente antes de 1992 a través de transfusiones y agujas contaminadas. Con respecto al tratamiento, la última terapia recomendada en Argentina, era la triple terapia sobre la base de Interferón, ribavirina y telaprevir o boceprevir, la cual permitió mejorar la tasa de curación pero, con una toxicidad importante. En contraste, los nuevos fármacos eran orales, se combinaban para evitar resistencias e inhibían enzimas que el virus utilizaba para replicarse. Nombraban al sofosbuvir y al simeprevir como los nuevos fármacos que podrían combinarse de manera efectiva. Se presentaba como la gran limitación para los nuevos tratamientos el costo de los mismos. La triple terapia tenía un costo de 200000\$ y con los nuevos fármacos curar a un solo paciente costaría entre 50000 y 100000 dólares. Además el artículo expresaba que curar a los pacientes antes de que tengan cirrosis era costo efectivo, ya que un trasplante de hígado ascendía a 35000 dólares. Se recomendaba a la población mayor a 35 años hacerse al menos una vez en la vida el análisis de anticuerpos anti-HCV y se abordaba el dilema del tratamiento para todas las personas infectadas sin importar el grado de afectación hepática (La Nación, 2013).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 3.2.14 *Los nuevos tratamientos y el acceso a los mismos*

En la 67ª Asamblea Mundial de la Salud, en marzo del año 2014, se consideraba que un obstáculo para el éxito del tratamiento para la Hepatitis C estaba relacionado con el acceso a los medicamentos:

“Los expertos prevén que en los próximos 2 a 5 años el 90% de las infecciones por el virus de la hepatitis C serán curables con medicamentos seguros, exclusivamente orales, administrados una sola vez al día durante 12 semanas. Estos nuevos medicamentos prometen curar a millones de personas con infección crónica, evitando su muerte por cáncer o cirrosis. Algunos expertos en salud pública hablan incluso de erradicar la hepatitis C. Sin embargo, estos medicamentos tienen un costo importante. En diciembre de 2013, se aprobaron en los Estados Unidos de América dos nuevos medicamentos contra la hepatitis C, a saber, simeprevir y sofosbuvir. El precio del tratamiento completo de una sola persona con estos medicamentos en los Estados Unidos de América asciende a US\$ 66000 y US\$ 84000, respectivamente” (OMS, p.3, 2014).

Así comenzó el debate mundial sobre el acceso al tratamiento de la Hepatitis C, el cual se centró en la reducción de precios, especialmente para los países de ingresos medios y bajos. Se esperaba que hubiera una concesión voluntaria de licencias a los fabricantes de genéricos y la fijación de precios a los medicamentos de marca en función de los ingresos del país. Por otro lado, con respecto a la conformación del mercado se reconocía que el precio de los medicamentos dependía de la combinación de una serie de factores. Dependía de la presión de la sociedad civil sobre la industria farmacéutica, las leyes sobre patentes y su cumplimiento, la aprobación de genéricos y la garantía de un mercado importante y confiable. La combinación de estos factores podía reducir el precio de los antivirales de manera sustancial. También se señalaba que en el caso de las hepatitis virales, estos factores que conformaban el mercado eran débiles. Las organizaciones de la sociedad civil recién estaban empezando a defender las reducciones del precio de los medicamentos y aún, ninguno de los donantes para la salud mundial incluía el tratamiento de las hepatitis en sus programas. El Mecanismo Internacional de Compra de Medicamentos comenzaba a intervenir para derribar barreras en el mercado de los fármacos para hepatitis pero, todavía estaba centrado en la coinfección con VIH y no se ocupaba de las hepatitis virales como entidades patológicas individuales (OMS, 2014).

El 4 de julio de 2014, El País de España titulaba “Rebelión europea para abaratar el último fármaco contra la Hepatitis C” (Cañas & Prats, 2014). El precio del sofosbuvir

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

había movilizado a gran parte de Europa, por lo cual 15 países se habían unido para exigir una rebaja de su costo con el objetivo de reforzar la posición negociadora frente al laboratorio que lo producía, el norteamericano Gilead. La declaración conjunta decía: “Los precios fijados para los nuevos medicamentos contra la Hepatitis C son extremadamente altos e insostenibles para los presupuestos de Salud” y proponía una red de intercambio permanente de información para establecer un techo para los precios del fármaco. La Agencia Europea del Medicamento había aprobado el fármaco en enero del año 2014, pero en países como España aún no había ingresado en la red pública. El artículo periodístico afirmaba que la nueva medicación costaba alrededor de 60000 euros por paciente. En Estados Unidos, donde el mismo tratamiento se elevaba a 84000 dólares, el sofosbuvir se conocía como “el fármaco de los mil dólares”, un número redondo que correspondería a cada píldora diaria que habría que tomar durante 12 o 24 semanas. El Laboratorio Gilead era la compañía que había comprado la empresa que había desarrollado el fármaco (Pharmasset) por 8000 millones de euros. En tres meses, había registrado una cifra de negocios de 1100 millones de euros en todo el mundo (Cañas & Prats, 2014).

En septiembre del año 2014, una nota periodística en El País de España titulaba “Sanidad financiará el fármaco innovador contra la Hepatitis C”. En España, el Ministerio de Sanidad había alcanzado un acuerdo con Gilead, para incorporar el sofosbuvir a la financiación pública. Médicos y pacientes venían denunciando que ni siquiera los enfermos graves estaban recibiendo el tratamiento. La Agencia del Medicamento había establecido excepciones, pero, debido a la demanda existente se tuvieron que restringir las condiciones para el acceso a la terapia, ante la impotencia de los médicos y la desesperación de los pacientes (Sevillano & Marín Yarza, 2014).

Aunque se habían logrado grandes avances en el tratamiento de la HCV, la falta de accesibilidad a la atención de los pacientes y la identificación de quienes requerían ser tratados impedían abordar la carga global del virus de Hepatitis C. Una vez que los nuevos antivirales directos fueran aprobados y empleados a nivel global se podría pensar en la erradicación de la HCV.

Asimismo, en Argentina las organizaciones de la sociedad civil reclamaban que los nuevos tratamientos fueran aprobados. Mientras en Estados Unidos y en países de Asia y Europa ya se habían aprobado el sofosbuvir, el daclatasvir y el simeprevir, en Argentina todavía no podían emplearse para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos. Se solicitaba la aprobación por parte de la ANMAT de las nuevas drogas y como había ocurrido en otras partes del mundo una negociación entre el Estado y la

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

industria farmacéutica debido al costo de las mismas, inconveniente que decían las organizaciones de la sociedad civil no justificaba que las personas que las necesitaran para poder curarse no pudieran acceder a las mismas.

A fines de 2014, con el objetivo de acelerar la aprobación de los nuevos antivirales directos, el sofosbuvir, el simeprevir y el daclatasvir, la Fundación HCV sin Fronteras y HepaRed Argentina enviaron cartas a la ANMAT solicitando urgente resolución para su aprobación (Díaz, 2014).

Cerrando este capítulo, dejamos en evidencia que la configuración de la Hepatitis C como problema de Salud pública mundial fue el resultado de un proceso social complejo. En este proceso, los conocimientos científicos constituyeron un componente significativo en la medida que determinaron y limitaron las estrategias empleadas para la intervención y resolución del problema. Pero, a su vez, hay otros elementos que también intervinieron a la hora de reconstruir la historia de la enfermedad, tales como las políticas implementadas a nivel global, regional y local, la lucha de los pacientes afectados y la consideración de esta enfermedad en la esfera pública.

### 3.3 TRATAMIENTO Y CURA DE LA HEPATITIS C: 2014-2022

#### 3.3.1 Introducción

En este capítulo, analizaremos la reconfiguración de la enfermedad en términos políticos, culturales y epidemiológicos que se dio entre los años 2014 y 2022, que tuvo como rasgo principal la intervención pública de los grupos afectados por la enfermedad y sus familiares a partir de las dificultades que tuvieron los pacientes con Hepatitis C, en Argentina, para acceder a los nuevos tratamientos con antivirales directos libres de interferón.

Mostraremos cómo, a partir de la existencia de los nuevos tratamientos, y de las barreras económicas para su acceso, el reclamo de diferentes asociaciones y la puesta en la agenda pública de la enfermedad tuvieron como resultado un conjunto de intervenciones políticas por parte del Estado. Estas intervenciones tuvieron como objetivo la regulación en el acceso a los tratamientos, articulando los intereses económicos de las industrias farmacéuticas con las posibilidades de los afectados, lo que implicó una reconfiguración de la enfermedad en términos de la política sanitaria, pero también de la representación del perfil de los enfermos, de la experiencia de los afectados, e incluso en términos epidemiológicos.

Finalizando el período anterior, se habían aprobado en muchos lugares del mundo una serie de terapias que combinaban drogas orales con muy buenos resultados de eficacia y seguridad.

En el año 2014 en Argentina, las organizaciones civiles habían realizado múltiples acciones para que estos fármacos fueran aprobados argumentando que, “Estas drogas son de vital importancia para disponer de tratamientos efectivos y poder personalizar tratamientos, de demostrada y mayor eficacia” (Hepatitis 2000, 2014).

En el año 2015, como consecuencia de la lucha llevada a cabo por distintas instituciones, se aprobaron, en Argentina, el daclatasvir (un inhibidor de la NS5A), el simeprevir (inhibidor de proteasa de segunda generación) y el sofosbuvir (inhibidor de la polimerasa viral). Luego del registro por la ANMAT de estos fármacos, el Ministerio de Salud de la Nación resolvió su compra y posterior distribución en 2016.

Como resultado del elevado costo de estas drogas se generó un debate a nivel global, regional y local para asegurar el acceso al tratamiento. Inicialmente, en Argentina, solo se administraba a pacientes que se encontraban en estadios avanzados

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

de su enfermedad hepática, logrando aprobarse en el año 2017 el tratamiento para todos.

La falta de acceso a los medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis C, en países de bajos, medianos e incluso elevados recursos, se debía, en gran parte, a los altos costos de los mismos. El abordaje del tema de los medicamentos protegidos por patentes y la posibilidad de la producción de genéricos resulta relevante en este período de la historia social y sanitaria de la Hepatitis C. La lucha de las ONGs y profesionales de la salud por garantizar el derecho a la salud se caracterizó por la premisa que sentenciaba “Los medicamentos no son una mercancía, son un bien social para garantizar el acceso a un Derecho Humano Fundamental, a la Salud” (Fundación Grupo Efecto Positivo, 2015).

### 3.3.2 *Argentina y los nuevos fármacos antivirales*

A partir de los avances en el conocimiento del ciclo vital del VHC se pudieron desarrollar los nuevos agentes antivirales de acción directa. Estos fármacos posibilitaban el tratamiento de la enfermedad en menor tiempo, con menores reacciones adversas y mayor porcentaje de cura, cuestiones muy alentadoras para los pacientes y la sociedad en general.

Con respecto al mecanismo de acción de estos fármacos, los objetivos terapéuticos incluían a la proteasa NS3A, la polimerasa NS5B y la proteína NS5A, siendo la primera generación de AVD los inhibidores de proteasa. Se había demostrado que un único antiviral directo no podía evitar, por sí solo, la reproducción del VHC porque tenía la capacidad de replicarse a velocidad muy alta y generar variaciones en su estructura genética provocando resistencia a los fármacos antivirales.

Si comparamos con lo que ocurrió en otras partes del mundo, en Argentina, los antivirales directos orales se aprobaron con posterioridad. El registro de estos fármacos comenzó en abril del año 2015 y solamente se aprobaron aquellos que requerían ser combinados con IFN/RBV, es decir, aún no llegaban los tratamientos libres de Interferón.

El primero registrado por parte de la ANMAT fue el daclatasvir, con nombre comercial Daklinza. La disposición de la ANMAT fue la 2658 del 9 de abril de 2015. Este, fue el primer paso hacia un tratamiento para la Hepatitis C libre de Interferón. El daclatasvir era un inhibidor de la proteína no estructural NS5A del VHC, una proteína que forma parte esencial del complejo de replicación viral. La disposición justificaba la aprobación del registro para suministrar una opción de tratamiento para la infección crónica por el virus de Hepatitis C en adultos, de acuerdo a los estudios clínicos

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

publicados. El registro de este medicamento había sido solicitado por Bristol Myers Squibb CO representada en Argentina por Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. El daclatasvir estaba indicado para ser administrado combinado con otras especialidades medicinales (ANMAT a, 2015).

En este contexto, la participación pública de los pacientes afectados que anhelaban acceder al tratamiento libre de Interferón comenzó a ser un elemento importante en la reconfiguración de la enfermedad. Como primer paso, enviaron una carta al Ministro de Salud de la Nación, en abril de 2015, solicitando su urgente intervención para que los pacientes con hepatitis crónica a virus C, pudieran hacer efectivo su legítimo derecho de acceder al “grado máximo de salud”. Esta carta estaba acompañada de numerosos testimonios de enfermos que requerían estos fármacos con urgencia para salvar su vida (FHCVSF, 2015 a).

Al poco tiempo, se aprobó el registro en la ANMAT del simeprevir, nombre comercial Olysio, por la Disposición N° 3877 del 20 de mayo de 2015. El simeprevir era un inhibidor de proteasa de segunda generación y estaba indicado para administrarse combinado con PEG IFN y RBV para el tratamiento de HCV crónica genotipo 1 en adultos, con hepatopatía compensada, incluida la cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo o habían fracasado en el tratamiento previo de IFN pegilado con o sin RBV. El laboratorio que había solicitado el registro era Janssen Cilag Farmacéutica S.A. y el fármaco se elaboraba en Italia. Tanto el simeprevir como el daclatasvir requerían del sofosbuvir para poder implementar los nuevos regímenes de tratamientos libres de Interferón (ANMAT b, 2015).

Faltaba el registro del sofosbuvir (SOF), cuyo costo elevadísimo era la causa de la demora. Por tal motivo, el Ministro de Salud de la Nación, Daniel Gollan, había viajado a la India para negociar la llegada de medicamentos genéricos producidos en el gigante asiático al mercado argentino. En especial, la versión genérica de Sovaldi (Sofosbuvir), el fármaco de última generación para el tratamiento de la Hepatitis C que generó polémica en todo el mundo por su elevado costo (Mirada profesional, 2015). De hecho, la farmacéutica estadounidense Gilead, el fabricante de uno de los fármacos más caros del mundo, había autorizado a siete laboratorios indios a lanzar genéricos de Sovaldi, a un precio sensiblemente menor al que se comercializaba en Europa y Estados Unidos (El País, 2014).

Debido a que el SOF todavía no había sido registrado en Argentina, los pacientes siguieron movilizándose, al igual que en otros países de América Latina. A su vez, estos reclamos eran apoyados por médicos que justificaban administrar estas drogas a sus

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

pacientes. Para apoyar a los pacientes, un médico argentino viajó al Vaticano para entregar al Papa Francisco una carta donde solicitaba su ayuda para la lucha contra la Hepatitis C (Martins, 2015). El problema del precio de estos medicamentos era denunciado por médicos y pacientes. En Estados Unidos, el Sovaldi (SOF) del Laboratorio Gilead había ingresado al mercado con un costo de 84000 dólares por paciente. Luego, en cada país, los gobiernos tenían que alcanzar acuerdos con los Laboratorios sobre los precios en el marco de una negociación desigual. El presidente de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado afirmaba que las negociaciones de los precios por país, eran asimétricas. Por ejemplo, en Brasil, el país con más enfermos en América Latina, se había llegado a un acuerdo:

“El programa nacional de salud incluía el uso de Sovaldi+Daclatasvir por 12 semanas, Sovaldi+Simeprevir por 12 semanas o Sovaldi+Rivabirin por 12 a 24 semanas. El costo total de tratamiento de estos regímenes era de USD \$10.000 por paciente” (FHCVSF, 2015 b). Con respecto a los genéricos, los países de menores ingresos de LA podrían estar incluidos en un acuerdo especial entre Gilead y laboratorios situados en India para asegurar el acceso al tratamiento” (FHCVSF, 2015 b).

Finalmente, la tercera droga perteneciente al conjunto de los nuevos antivirales directos, registrada por la ANMAT fue el sofosbuvir. Este fármaco fue registrado por dos Laboratorios: LABORATORIOS RICHMOND SACIF (Argentina) por Disposición N° 8971 y GILEAD SCIENCES INC (USA, representado por GADOR S.A.), por Disposición N° 8974 el 30 de octubre del año 2015.

Laboratorios RICHMOND registró el sofosbuvir con nombre comercial PROVIRASE y era elaborado en la República Argentina y GILEAD con nombre comercial SOVALDI. La disposición de registro por Laboratorios Gilead, justificaba la aprobación del sofosbuvir por ser una de las opciones terapéuticas innovadoras para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la HCV en adultos. Consideraba que existía en nuestro país un Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales que actuaba en consonancia con las directrices de la OMS y que la Dirección de SIDA, Hepatitis Virales y ETS indicaba que el tratamiento para la HCV había mejorado paulatinamente en cuanto eficacia, habiendo surgido en los últimos tres años una gran cantidad de opciones terapéuticas que permitían una mayor tasa de curación, tratamientos más cortos y menos reacciones adversas. El sofosbuvir estaba indicado para el tratamiento de la HCV crónica producida por los Genotipos 1, 2, 3 o 4 como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

En este contexto para facilitar el acceso al tratamiento para la Hepatitis C, finalizando el año 2015, países del Mercosur y Estados asociados de la OMS concretaron un mecanismo de compra de medicamentos de alto costo con el apoyo de la OPS/OMS.

“Para el medicamento sofosbuvir, producido por Gilead, los países recibieron una oferta por el precio más bajo aplicado en la región, que es el usado por Brasil (US\$ 81,85 por tableta). Los ministerios evaluarán otras propuestas para consensuar las mejores opciones de compra de otros medicamentos para tratar la hepatitis C” (OPS, 2015).

De esta manera, se lanzaba una nueva e innovadora plataforma de cooperación entre los Estados Miembros de la OPS/OMS y el Fondo Estratégico de la OPS en el área de negociación de precios y adquisición de medicamentos facilitando el acceso a medicinas clave. La OPS reconocía que el alto costo de los medicamentos esenciales para salvar vidas era un desafío para los sistemas de salud de los países, ya que estos insumos consumían porcentajes crecientes de sus presupuestos nacionales de salud (OPS, 2015)

La negociación de los precios de los medicamentos a partir de la unión de distintos países para sumar esfuerzos y la intervención de actores de mayor peso regional y global mejoró sustancialmente la accesibilidad de los pacientes con Hepatitis C crónica a los nuevos tratamientos. En la declaración suscripta al final de la reunión de los Ministros de Salud de los distintos gobiernos, el texto precisaba:

“El diálogo acerca del tratamiento para hepatitis C fue una experiencia exitosa. Para el medicamento sofosbuvir llegamos para todos los países al precio más bajo aplicado en la región que es el de Brasil, conforme la propuesta efectuada por la empresa Gilead. También nos propuso otra alternativa terapéutica, con dosis fija combinada (sofosbuvir/ledispravir), con costo de tratamiento 14% más bajo del actual, en la que trabajaremos”, precisaron los ministros. Pese al logro, manifestaron su “preocupación” dado que hubo “oferta de precios abusivos, que corresponden aproximadamente al 580% más que el precio aplicado en Brasil para el medicamento daclatasvir, del laboratorio Bristol”. Por eso los responsables de Salud del bloque expresaron su rechazo “a la falta de compromiso con la salud pública y con el acceso a medicamentos con propuestas de precios incompatibles con la sustentabilidad”. Asimismo, afirmaron que pretenden fortalecer el proceso de compra conjunta y adelantaron que evaluarán otros medicamentos para diferentes enfermedades, con la seguridad de que “otros países en desarrollo con las mismas dificultades, se sumarán a esta estrategia” (Salud y Fármacos. Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, p. 44, 2015).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Durante el encuentro, el Ministro de Salud de la República Argentina, el Dr. Daniel Gollan, manifestaba “Creo que es un hito en política de precios de medicamentos en la región y creo que debemos felicitarnos y felicitar al equipo técnico” (Salud y Fármacos. Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, p.44, 2015).

Al mismo tiempo que los gobiernos negociaban los precios de los medicamentos las asociaciones de pacientes y familiares continuaban manifestándose. Una muestra de las actividades de grupos de pacientes en contra de los costos de estos medicamentos fue la irrupción en el Simposio Internacional de Hepatitis realizado en Argentina en el año 2015, organizado por la Fundación Huésped, para protestar contra el Laboratorio Gilead, fabricante de Sovaldi. Las asociaciones de pacientes (Red Argentina de Personas Positivas, Red Bonaerense de Personas con VIH/SIDA, Red Argentina de Mujeres viviendo con SIDA y la Fundación HCV Sin Fronteras) irrumpieron en el simposio para reclamar contra el monopolio de “una patente ilegítima” en el preciso momento que disertaba el representante de Gilead. Por su parte, el ministro de salud argentino alentaba estos reclamos debido a que había convocado a las asociaciones de pacientes, a las sociedades científicas y a los laboratorios a “luchar juntos por el acceso a medicamentos sin estar condicionados por el precio”. (Pharma Baires, 2015).

En diciembre del año 2015 hubo cambio de gobierno en la República Argentina e inmediatamente la Fundación HCV sin Fronteras presentó una carta al nuevo Ministro de Salud de la Nación, el Dr. Jorge Lemus, para que se cumpla con la promesa de las autoridades de salud anteriores de brindar tratamientos para Hepatitis C de nueva generación para 1200 personas que estaban en grave estado de salud. La movilización permanente de las ONGs no daba tregua a las autoridades de Salud, atentos frente a toda amenaza de demora de implementación de las nuevas terapias.

Finalmente, el 30 de diciembre del año 2015 y el 5 de enero de 2016, se publicaron en el Boletín Oficial las Contrataciones Directas para la compra del Daclatasvir y Sofosbuvir respectivamente.

En el caso del Daclatasvir la adjudicación fue para el Laboratorio Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L., titular del único certificado registrado por la ANMAT (Contratación Directa 117/2015). Cabe aclarar que la mencionada firma declaraba poseer la comercialización exclusiva del producto requerido y que, a su vez, notificaba que la firma GLOBAL FARM S.A. actuaría por cuenta y orden de ésta. El costo por cada comprimido ascendía a 44,28 dólares.

El Sofosbuvir fue adquirido por Contratación Directa N° 115/2015 y los laboratorios adjudicados fueron RICHMOND S.A.C.I.F. y GADOR S.A. En el caso de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Richmond, el precio por comprimido era de 17,2 USD (Probirase) y en el caso de Gador (Sovaldi), 71,8 USD por comprimido. La diferencia era notable. El Probirase era un genérico del sofosbuvir, el primero en la región, elaborado en Argentina por Laboratorios Richmond, un Laboratorio Nacional (El Cronista, 2015).

Una vez aprobadas las compras, había que distribuir los fármacos y nuevamente las organizaciones de la sociedad civil tuvieron que intervenir para acelerar los tiempos. El Ministerio de Salud de la Nación comenzó la distribución de los nuevos fármacos en marzo de 2016 a través del Programa Nacional para el control de las Hepatitis Virales. De esta manera se distribuyeron los primeros tratamientos para personas en estado grave y, se logró completar el acuerdo realizado durante 2015 (en la gestión anterior) con ONGs de personas afectadas y sociedades médicas que componían el Comité Asesor externo del Programa.

### 3.3.3 *El acceso a los medicamentos. Patentes y derechos humanos. El caso del sofosbuvir.*

El problema del acceso a los medicamentos, especialmente en los países en desarrollo, se agravó desde la conformación de la Organización Mundial de Comercio (OMC) en 1995, con la incorporación del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, “ADPIC”. Este acuerdo estableció nuevas reglas de juego globales generando mayores asimetrías entre los países debido al reforzamiento de las patentes farmacéuticas a nivel mundial. Sin embargo, este acuerdo entra en conflicto con la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (DUBDH) de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) del año 2005, según la cual el acceso a la salud es interpretado como un derecho humano universal. En su artículo 14 – Responsabilidad social y salud, expresa:

“[...] Los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar: a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano” (UNESCO, DUBDH, Artículo 14, 2005).

El Artículo 15 de la misma declaración titulado. “Aprovechamiento compartido de los beneficios” es un complemento del Artículo anterior: “Los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo” (UNESCO, DUBDH, Artículo 15, 2005). Estos artículos habilitaban, de alguna manera, la oposición a las patentes farmacéuticas protectoras de productos elaborados como consecuencia del progreso de la ciencia y la tecnología a nivel global.

El ADPIC permitía que se constituyeran patentes de invención y a través de ellas se generaran monopolios, los cuales podían colocar a los medicamentos a precios inaccesibles. Además, las patentes creaban obstáculos a la investigación en torno a un problema determinado e impedían a otros el acceso a dicho conocimiento para bienes esenciales como los medicamentos (Flax, 2016).

Este acuerdo perjudicaba especialmente a los países en desarrollo como India o Brasil debido a que se habían caracterizado por producir medicamentos genéricos a nivel mundial. Diversas acciones llevadas a cabo en distintas regiones del mundo en contra del ADPIC demostraron el peso de la opinión pública internacional. Estas acciones se llevaban a cabo con el objetivo de resolver problemas que tenían para poder cumplir con sus obligaciones referidas a la propiedad intelectual y la satisfacción del derecho a la salud de sus habitantes. Así se dieron algunas modificaciones al ADPIC, enunciadas en la Declaración Relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública en la Conferencia Ministerial de la OMC en Doha (Declaración de Doha), (Spinella, 2012). En esta declaración es fundamental la referencia a licencias obligatorias y voluntarias porque permiten a los gobiernos establecer excepciones a los derechos de los titulares de patentes en caso de emergencia nacional. De esta manera los países en desarrollo podían limitar los derechos exclusivos del titular de la patente para alcanzar determinados objetivos de política pública, como por ejemplo, asegurar el suministro de medicamentos a precios más accesibles (Correa, 2002).

Entonces, para asegurar el acceso a los medicamentos, los gobiernos pueden recurrir, en un principio, a las licencias voluntarias, de modo que el laboratorio tenga la oportunidad de bajar los precios o autorizar a terceros a producirlos y si ello no ocurre, los gobiernos tienen la posibilidad de recurrir a las licencias obligatorias, “un permiso que da un gobierno para producir un producto patentado o utilizar un procedimiento patentado sin el consentimiento del titular de la patente” (Flax, p. 57, 2016). El principal reclamo que realizaban los Laboratorios era que los fármacos que se fabricaran bajo licencia voluntaria u obligatoria no llegaran a los países del primer mundo, de mayor poder adquisitivo.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

El sofosbuvir para el tratamiento de la HCV crónica fue uno de los casos emblemáticos de flexibilización de patentes. En 2014 fue reconocida la presión que se ejerció para que la India otorgara la patente para este fármaco al Laboratorio Gilead Sciences. Mientras cada píldora se vendía a 1000 dólares estadounidenses (USD) en Estados Unidos, un estudio de la Universidad de Liverpool demostró que no debería costar más de 85 euros el tratamiento de 12 semanas. Distintas actividades de la sociedad civil (Médicos sin Fronteras, Médicos del Mundo, Iniciativa de Medicamentos, acceso y conocimiento, entre otras) lograron que la India rechazara la patente por no ser “suficientemente novedosa”.

“La Oficina de Patentes india rechazó ayer la petición de Gilead para patentar el medicamento sofosbuvir usado para el tratamiento de hepatitis C”. [...] Gilead ha firmado acuerdos voluntarios de licencia con varios productores de genéricos en India, pero estos acuerdos imponen muchas restricciones, incluyendo qué países pueden tener acceso a los medicamentos producidos bajo estas licencias, así como **restricciones agresivas** para los proveedores de servicios médicos y pacientes con respecto a la distribución y el uso de los medicamentos. Con el rechazo a la patente, otras empresas que no han firmado la licencia ahora son libres de producir el fármaco. La entrada de nuevos fabricantes de genéricos debería acrecentar la competencia necesaria para reducir drásticamente los precios sobre todo en aquellos países que han sido excluidos del acuerdo de licencia voluntaria y, por lo tanto, aumentar el acceso al medicamento. Aquellos países en los que el fármaco es inasequible, y que fueron excluidos de las licencias, deben hacer todo lo posible para importar versiones genéricas más asequibles procedentes de productores que no firmaron una licencia en India” (Médicos sin Fronteras, 2015).

Para contextualizar la problemática del precio del sofosbuvir, el laboratorio Gilead comercializaba Sovaldi en base a una patente obtenida a través de la adquisición de Pharmasset Inc., en el año 2011 (comunicado de prensa de Gilead, 2011). Gilead Sciences Inc es una multinacional farmacéutica estadounidense que se ha dedicado principalmente a la comercialización de antivirales (VIH, Hepatitis B y C entre otros). El fundador de esta empresa, en 1987, fue Michael Riordan, médico y bioquímico graduado además en finanzas y gestión de empresas. A partir de la década del '90 la empresa tuvo su mayor crecimiento adquiriendo una serie de empresas farmacéuticas para obtener derechos y patentes que le permitieron un dominio de determinados sectores de la Industria Farmacéutica. La polémica había acompañado a esta empresa en varias oportunidades por sus vínculos con el gobierno de Estados Unidos, como por ejemplo en el caso de la gripe aviar y el Tamiflú y en el caso de Truvada recomendado por el

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos con fines preventivos del HIV para personas sanas que estuvieran en riesgo (2014). Sin embargo, esta medida preventiva había sido rechazada por una gran parte de la comunidad médica y organizaciones de la lucha contra el SIDA.

Gilead había comprado la empresa Pharmasset por 11.200 millones de dólares y el comprimido de sofosbuvir se comenzó vendiendo en Estados Unidos a 1000 dólares, por lo cual en un año Gilead recuperó la inversión y desde ese momento tiene ganancias extraordinarias. De esta manera, un medicamento cuyo desarrolló implicó una relativa baja inversión (parte de la cual correspondió a subsidios públicos) se transformó en inalcanzable para la mayoría de los enfermos que lo necesitan (Gollan, 2017).

El problema de los precios exorbitantes de los medicamentos no solamente afectaba a países en desarrollo. En Europa y Estados Unidos había debates públicos sobre el precio de los medicamentos y su impacto en la política sanitaria (Flax, 2016).

El diario “El País” de Madrid publicó, en 2015, una nota titulada “Médicos del Mundo recusa la patente europea de la ‘cura’ de la Hepatitis C”. La ONG sanitaria “Médicos del Mundo” era la primera vez que realizaba este tipo de acción, sentenciando que el precio de los nuevos fármacos había logrado equiparar a países ricos y pobres. El fármaco más controvertido era el sofosbuvir y el acceso a los medicamentos estaba afectado en España, Reino Unido y Francia donde el costo de 12 semanas de tratamiento era de: 25000, 44000 y 41000 euros respectivamente. Nunca antes una ONG sin ánimo de lucro se había presentado ante la Oficina Europea de Patentes para tratar de facilitar el acceso de la población a un fármaco. Médicos del Mundo optó por un recurso que consistía en recusar o impugnar una patente:

“[...] de forma que, si tiene éxito, el fármaco de marca en teoría, podría entrar en competencia con sus versiones genéricas. Para ello la organización ha recabado ayuda de abogados especializados en propiedad intelectual y científicos. Su reclamación se basaba en el hecho de que la molécula llamada sofosbuvir no aportaba suficiente novedad para justificar una patente” (Sevillano, 2015).

Su argumento planteaba que el sofosbuvir no era una droga novedosa, porque el proceso que había permitido mejorar la molécula para que pueda penetrar las células infectadas por el VHC con mayor eficacia ya se conocía desde antes (Sevillano, 2015).

La Red Latinoamericana por el Acceso a los Medicamentos publicó en Río de Janeiro: “Acciones de la sociedad civil en todo el mundo desafían a las patentes de la multinacional Gilead para impedir la apropiación de medicamentos contra la hepatitis C

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

y garantizar el acceso al tratamiento” (Red Latinoamericana por el acceso a los medicamentos, 2015). En Brasil, el Grupo de Trabajo sobre la Propiedad Intelectual (GTPI) de la Red Brasileña para la Integración de los Pueblos llevó a cabo una serie de acciones para disputar la patente de Gilead. EL GTPI, la Fundación Grupo Efecto Positivo, la Red Ucraniana de personas que viven con VIH/SIDA, la Coalición de Preparación para Tratamiento (ITPC) y la I-MAK (Iniciativa de Acceso a Medicamentos y Conocimiento) presentaron su oposición contra la patente para Sovaldi (sofosbuvir) en Argentina, Brasil, China, Rusia y Ucrania. El argumento para rechazar la patente del sofosbuvir era en todo el mundo “[...] fue desarrollado utilizando información publicada previamente y está basado en compuestos que ya se conocían” (LAM, 2015).

En este sentido, Argentina pidió rechazar la patente del sofosbuvir a través de las organizaciones civiles, Fundación Efecto Grupo Positivo y Red Argentina de Personas Positivas. El pedido se realizó al Instituto Nacional de la Propiedad Industrial y al Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual. Se presentaban amparados por la Ley de Patentes de Invención que otorgaba la posibilidad a personas jurídicas a actuar en defensa de derechos e intereses colectivos. “Venimos a solicitar la URGENTE resolución de la solicitud de patente referenciada ya que se trata de un producto farmacéutico utilizado para CURAR la infección por HEPATITIS C con gran incidencia en la Salud pública de la población argentina” (Fundación Grupo efecto Positivo, 2015).

“La molécula no es nueva desde el punto de vista químico para merecer una patente. La solicitud de patente de Gilead sobre la prodroga de Sofosbuvir debe ser rechazada porque no cumple con los requisitos de patentabilidad del artículo 4 de la Ley de Patentes de Argentina que requiere la existencia de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial para que un producto farmacéutico sea patentable. Además carece de suficiencia descriptiva, de claridad y precisión, conteniendo expresiones vagas y demasiado generales para ser patentables conforme el artículo 12 y el artículo 20 de la misma ley” (Fundación Grupo Efecto Positivo, 2015).

Con el rechazo a la solicitud de la patente por parte de la multinacional Gilead se podría producir localmente el medicamento o bien ser adquirido en sus versiones genéricas asequibles en el mercado internacional.

La oposición a patentes ilegítimas de Gilead sobre medicamentos contra la Hepatitis C tiene sus antecedentes hacia finales de los '90 cuando médicos, científicos, abogados y grupos de pacientes lucharon para acercar los medicamentos contra el VIH a millones de personas a través de disputas para eliminar las patentes. Es decir, la comunidad de personas con VIH coinfectadas con HCV tenían una historia de oposición

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

a patentes, a las cuales se unieron pacientes infectados solamente con HCV. Hacia mayo del año 2015, no había precio estimado para el sofosbuvir, pero teniendo en cuenta el presupuesto del Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales (AR\$40200000), la adquisición de este medicamento a un precio estimado de AR\$60000 por cada tratamiento podría generar un aumento del presupuesto de un 115000% o AR\$ 46000000000 para poder brindar tratamiento a todas las personas infectadas en Argentina (alrededor de 800.000). Esta cifra representaba el 4% de gastos y recursos de toda la Administración Nacional para el ejercicio 2015 (Fundación Grupo efecto Positivo, 2015).

La Fundación GEP presentó varias oposiciones a solicitudes de patentes de Gilead en Argentina que bloqueaban la producción local de sofosbuvir. La primera fue en 2015 sobre el compuesto principal y la segunda en 2017, sobre la prodroga. Estos argumentos colaboraron con el examen de las solicitudes de patente que realizara el Instituto Nacional de Propiedad Industrial de Argentina que finalmente rechazó las solicitudes. Los rechazos a las solicitudes de patente de Gilead en Argentina han permitido la producción del sofosbuvir por parte de al menos cuatro compañías farmacéuticas locales, habilitando la competencia de precios y ahorro en las compras públicas.

### *3.3.4 Evolución epidemiológica de la hepatitis C a partir de los nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico en el período 2015-2019*

Con relación a la dimensión epidemiológica del problema en estudio, Manns y colaboradores publicaron un trabajo en 2017 donde se reportaba la prevalencia global de Hepatitis C, basada en presencia de anticuerpos en 1,6% (rango de 1,3-2,1%) correspondiendo a 115 millones de individuos (rango: 92-149 millones). Sin embargo, este mismo estudio consignaba que no todas estas personas estarían infectadas, ya que algunas de ellas se habrían curado espontáneamente o habrían sido tratadas. La prevalencia de viremia global estimada (ARN viral positivo) era del 1% (rango: 0,8-1,14%) o 71 millones de individuos (rango: 62-79 millones). Estos estimados se basaban en extrapolaciones obtenidas a partir de la información brindada por 100 países y se problematizaba la disponibilidad de información global robusta debido a que los datos disponibles provenían en un 29% de países de bajos recursos y en un 60% de países de elevados recursos. A su vez, se observaba que la prevalencia de la infección variaba considerablemente a lo largo del mundo, habiéndose encontrado la mayor tasa de infección en países con una historia pasada o presente de infecciones iatrogénicas

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

(infecciones debidas a la actividad médica o terapias médicas). Por ejemplo, en Egipto, el país con la mayor prevalencia en el mundo, la vía de transmisión del virus se atribuía al tratamiento intravenoso para la esquistosomiasis en el período 1960-1970.

En general, los autores de los distintos trabajos señalaban que la notificación era incompleta, debido a tratarse de una enfermedad que permanecía asintomática durante años, y, consideraban que reflejaba las prácticas de cribado y testeo nacionales más que el número de infecciones reales (Manns *et al.*, 2017).

La distribución por edad de la población infectada dependía de la principal vía de transmisión. En países donde el uso de drogas inyectables era el principal factor de riesgo, la edad media para el pico de prevalencia era de 30 años, mientras que en los países donde la principal causa de infección era la iatrogénica el pico de prevalencia se producía entre los 50-60 años. Esta diferencia se explicaba porque los usuarios de drogas inyectables eran típicamente jóvenes mientras que la mayoría de las infecciones iatrogénicas se dieron antes de la década de 1990, época en la que el diagnóstico de la HCV no estaba disponible (Manns *et al.*, 2017, Maaroufi *et al.*, 2017).

En Brasil, un estudio nacional realizado en población urbana indicó una prevalencia de anticuerpos para el virus de HCV del 1.38% (1.12-1.64%), y los predictores de infección fueron, ser adultos mayores, uso de drogas inhalatorias e intravenosas, antecedentes de hospitalización, pertenecer a grupos sociales vulnerables y el uso de jeringas de vidrio. Sin embargo, los factores de riesgo conocidos explicaban menos del 50% de los casos infectados limitando las estrategias de prevención. En este estudio se observó una asociación entre género y vías de exposición, se encontró que el uso de drogas intravenosas e inhalatorias, coinfección con el VIH y actividad sexual de riesgo fueron más prevalentes en varones. Mientras que tratamientos quirúrgicos, otras exposiciones y transfusiones fueron más prevalentes en mujeres (Olmedo *et al.*, 2017). Un estudio realizado para describir las características clínicas y evolución de la HCV aguda en Sudamérica, con la participación de 13 unidades de patología, encontró que el factor de riesgo prevalente era la exposición nosocomial remarcando la necesidad de seguir las precauciones universales para prevenir la infección (Dirchwolf *et al.*, 2016).

En Argentina, en 2016, se realizó un trabajo para estimar la progresión de la epidemia de la HCV y medir la carga de la morbi-mortalidad relacionada. La prevalencia de anticuerpos para VHC en adultos mayores de 20 años se estimó en 1,0% con una tasa de viremia del 80%, pero, en realidad no se tenían datos precisos acerca de la incidencia y prevalencia de HCV, encontrándose áreas con alta endemidad (2,2-7,3%).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

La transmisión nosocomial aparecía como la principal ruta de transmisión y, además, se estimó que el 14,1% de individuos con HCV tenían una historia de transfusión y el 9,3% eran usuarios de drogas inyectables (Ridruejo, 2016). A pesar de haber ingresado a la nueva era de los antivirales directos los casos de enfermedad hepática terminal y muertes relacionadas con HCV estaban todavía creciendo, mientras que la prevalencia estaba disminuyendo. El incremento en el acceso al diagnóstico y tratamiento eran acciones pendientes en la República Argentina y Latinoamérica. El estudio sobre carga de enfermedad relacionado con Hepatitis C demostró que el pico de enfermedad hepática avanzada relacionada con HCV se daría en los próximos 5-15 años y la carga de enfermedad se incrementaría si no se implementaban acciones inmediatas. El modelo, utilizado también en otros países, mostró que la única vía para reducir significativamente la carga de HCV era incrementar el diagnóstico y tratamiento en diez veces. Similares resultados se habían reportado alrededor del mundo, incluyendo Latinoamérica (Brasil y México). La principal estrategia en la región era incrementar el diagnóstico, la cual debería ser específica para cada país debido a que la epidemiología y factores de riesgo variaban entre países. En Argentina, la mayoría de los pacientes se estimaba que tenían en el año 2013, 40-75 años, lo cual implicaba que habían nacido entre 1938 y 1973. En Brasil, la mayoría de los pacientes habían nacido entre 1950 y 1980, por lo tanto, se necesitaban campañas específicas de screening para cada país para poder alcanzar las metas. Otro tema pendiente era el acceso adecuado a la atención y tratamiento de los pacientes. El tratamiento con los nuevos antivirales estaba restringido por los altos costos, especialmente en países con recursos limitados. Por ello se proponían estrategias para reducir los costos y al principio priorizar a las personas que estuvieran más enfermas y dejar para después los pacientes que estuvieran en estadios tempranos de la enfermedad. Este estudio de carga de enfermedad relacionada a HCV fue el primero que se realizó en Argentina pudiendo ayudar a las autoridades de Salud Pública para tomar decisiones en políticas públicas en el sentido de reducir su impacto (Ridruejo, Fainboim & Villamil, 2016).

El cribado de la población y el diagnóstico de los pacientes infectados con Hepatitis C eran las primeras acciones que debían llevarse a cabo para posibilitar la prevención y tratamiento. Con el testeo, se lograba identificar a los individuos infectados para luego vincularlos con el cuidado, tratamiento, prevención y servicios de soporte para maximizar la salud individual y pública. A su vez, con el testeo era posible monitorear tendencias de incidencia, identificar factores de riesgo (FR) y estimar

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

prevalencia de infección crónica (Easterbrook, 2016). En Argentina, se estimaba que solamente el 15% de las personas infectadas conocían su diagnóstico.

Con referencia al testeo, se consideraba que cada país necesitaba implementar su propia estrategia de testeo. La pregunta a responder era ¿A quién testear? Era necesario evaluar la epidemiología local de la Hepatitis C, la existencia de infraestructura de laboratorio y la disponibilidad de recursos financieros y humanos.

Hay países que se focalizaron en testear personas con alto riesgo, otros realizaban testeo en la población general cuando la seroprevalencia era intermedia (> 2%) o alta (> 5%) y hay países que testeaban según cohorte de nacimiento. En este último caso el testeo se aplicaba a una cohorte de personas, adultos mayores, identificadas con alto riesgo de infección dentro de poblaciones con prevalencia general baja (Easterbrook, 2016). Por ejemplo, en Estados Unidos se realizaba el testeo una vez en la vida para todas las personas nacidas en la cohorte 1945-1965 (Ridruejo, Fainboim & Villamil, 2016).

En Argentina la Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades del hígado (AAEEH) recomendaba el cribado de personas portadoras de factores de riesgo y el cribado universal en la población adulta al menos una vez en la vida (Ridruejo, Fainboim & Villamil, 2016). Neukam y colaboradores realizaron un estudio en Argentina para determinar el rol de la edad como un FR para adquirir la Hepatitis C. Encontraron que todas las personas nacidas antes de 1973 deberían ser testeadas mientras que para personas nacidas después de 1973 el testeo podría no realizarse en ausencia de factores de riesgo (Neukam *et al*, 2017).

Con referencia a la prevención, las vacunas no estaban disponibles para prevenir la infección por el VHC. Por lo tanto, eran necesarias actividades de prevención primaria para disminuir el riesgo de adquirir la infección. Hay trabajos que presentan diferentes estrategias para prevenir la transmisión de la infección por el VHC. Por un lado, dirigidas a pacientes, intervenciones educativas tendientes a reducir comportamientos de riesgo (Koman, 2018) y, por otro lado, dirigidas a trabajadores de la salud y estudiantes para abordar todo lo referente a la falta de información, ausencia de prácticas de control de la infección, estigma y falta de conocimiento de la prevención de la infección de la HVC en la población (Khalil, 2018). Asimismo, diversos trabajos publicados reflejan interés por los programas que tienen como objetivo prevenir la transmisión de virus transmitidos por sangre especialmente en el colectivo de UDIs. Entre ellos están los programas de sustitución de opiáceos (PSO) y de intercambio de jeringas tendientes al control de la infección. Además, se comparan intervenciones psicosociales, tales como, entrevistas

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

motivacionales, terapia conductista cognitiva y manejo de contingencia con intervenciones de cuidado usuales obteniendo diferencias en la reducción de comportamientos de riesgo (Gilchrist *et al.*, 2017).

### 3.3.5 *Políticas sanitarias y asociaciones civiles: representación de la enfermedad y el acceso a los tratamientos en el período 2015- 2021*

En el plano de las políticas a nivel global, la OMS publicó en 2016 la estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Esta era la primera estrategia diseñada para luchar contra las hepatitis virales en el mundo y abordaba “los cinco virus de las hepatitis (hepatitis A, B, C, D y E), con atención especial a las Hepatitis B y C debido a la carga relativa para la salud pública que estas representan” (OMS, p.7, 2016). Esta estrategia tenía como objetivo eliminar para 2030 la amenaza que suponían las hepatitis virales para la salud pública indicando una serie de metas a cumplir con respecto a la disminución de la incidencia y mortalidad. Las hepatitis virales se consideraban una gran carga para los sistemas de salud debido a que cada año ocasionaban la muerte de 1,4 millones de personas en el mundo, siendo el 48% atribuible a la hepatitis C. El diagnóstico situacional indicaba que el alcance y la cobertura de los programas de prevención eran limitados, especialmente para los grupos de población específicos más afectados. La cobertura mundial de los programas de reducción de daños para los consumidores de drogas inyectables, incluidos los programas de distribución de agujas y jeringas no llegaba al 10%. Además, la mayoría de la población desconocía su situación con respecto a la hepatitis, menos del 5% de las personas con hepatitis crónicas sabían que estaban infectadas y, por otro lado, pocas personas tenían acceso al cuidado y tratamiento. Se estimaba que menos del 1% de las personas con hepatitis crónica habían podido acceder al tratamiento siendo el costo de los medicamentos un obstáculo importante para acceder a ellos en la mayoría de los países. También, se hablaba de los impedimentos estructurales que aumentaban la vulnerabilidad de las personas e impedían el acceso equitativo a los servicios: la estigmatización y discriminación seguían dificultando el acceso a los servicios de salud de grupos de población marginados, en particular los consumidores de drogas inyectables, trabajadoras sexuales y reclusos. También, se sugería adaptar para las hepatitis virales los programas de salud pública aplicados en otros ámbitos: programas sobre el VIH, TBC, atención crónica, entre otros. Las estrategias empleadas para mejorar la calidad y precios que hicieron posible la ampliación de la cobertura del tratamiento contra el VIH podían servir de enseñanza para aumentar el acceso a

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

tratamientos asequibles contra el virus de la HCV. Asimismo, se requería mejorar la prevención y el control de las infecciones en la atención sanitaria, especialmente las medidas relativas a la seguridad de las inyecciones, no solamente en la atención sanitaria, sino también en el entorno comunitario (OMS, 2016).

Por su parte la OPS emitió un documento en 2016 “Las Hepatitis B y C bajo la lupa, la respuesta de salud pública en la Región de las Américas” dando relevancia regional a este problema sanitario. Este informe, el primero en su tipo, consideraba a la infección crónica por el VHC equiparable a otras infecciones como la tuberculosis o la infección por el VIH.

“En toda la Región, unas 7,2 millones de personas (5,2 a 8,6 millones) padecen la infección crónica por el VHC, cuya prevalencia es del 0,73% (0,52 a 0,87%), y en América Latina y el Caribe, unas 4,1 millones de personas (2,8 a 4,6 millones) tienen hepatitis C” (OPS, p.5, 2016).

Como dato relevante, en el año 2015, solamente ocho países de la Región informaron que tenían directrices para el diagnóstico, atención y tratamiento de la infección por el VHC, entre ellos se encontraba la Argentina. Otro dato importante se refería a las personas que padecían cirrosis en la región relacionada con la HCV. Se calculaba que un millón de personas tenían cirrosis en el 2015, lo cual representaba un aumento del 32% respecto del 2010. Con referencia a la mortalidad por cirrosis, en el año 2013, se calculaban unas 88100 defunciones de las cuales el 85% eran atribuibles a la HCV. Las tasas de mortalidad reportadas en el informe para la Argentina, en 2013, por cirrosis y CHC relacionadas con HCV eran del 6,62 y 2,84 respectivamente. Se reconocían las dificultades en el registro, diagnóstico y codificación de las defunciones relacionadas con la HCV en los sistemas de registro civil, por lo cual era probable que su número haya sido subestimado. Asimismo, era relevante la información con respecto al tamizaje de la sangre para HCV. En Argentina, el primer año que se logró una cobertura del 100% del tamizaje para HCV fue el 2001.

Se calculaba que en el 2016, en la Región de las Américas, solo el 25% de las personas con infección crónica por el VHC habían sido diagnosticadas (14% en América Latina y el Caribe). En el 2016 habían recibido tratamiento 301000 personas de las cuales solo el 5% correspondía a América Latina y el Caribe.

En Argentina, según el informe, el número calculado de casos de infección por el VHC ascendía en 2015 a 332000 mientras que el número calculado de personas diagnosticadas era de 116000 (35%). Por otro lado, se habían notificado 140 personas que recibían tratamiento (0,01%).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Con respecto a los fármacos para el tratamiento de la HCV, la OMS recomendaba solamente combinaciones de antivíricos de acción directa, en lugar de los tratamientos con PEG IFN y ribavirina. En el 2015 se publicó la Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales que por primera vez incluyó a los AVD.

El diagnóstico de los pacientes y su vinculación con los servicios de atención y tratamiento permitirían mitigar la carga de enfermedad, curar a quienes padecieran la infección y prevenir posibles infecciones posteriores con repercusiones importantes para las personas y la sociedad en su conjunto. Uno de los obstáculos para el tratamiento era el costo de los medicamentos, por lo cual los países tendrían que recurrir a estrategias como las compras mancomunadas y las negociaciones de precios. Para la OPS se requería de la colaboración entre los gobiernos, la sociedad civil, los médicos clínicos y la comunidad universitaria para hacer frente a esta epidemia (OPS, 2016).

Con respecto a los informes del Ministerio de Salud de la Nación argentino acerca de las Hepatitis Virales, a pesar de la existencia del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, la información se publicaba inserta en los boletines de VIH-SIDA. El informe del 2016 consideraba a la HCV como la primera causa de trasplante hepático en Argentina y una importante causa de muerte en personas con VIH. Se presentaban los nuevos tratamientos con antivirales de acción directa libres de Interferón aprobados en 2015 y la definición por parte del PNCHV con el consenso de la AAEEH, la Fundación Huésped y la SADI de los casos hiperurgentes para ser tratados de inmediato. En forma excepcional el Estado nacional financió estos tratamientos para personas atendidas por los tres subsectores de Salud (Hospitales públicos, obras sociales y pre-pagas), siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión. De las 1068 personas seleccionadas el 58,5% tenían Obra Social o Prepaga. Se contaba con cinco esquemas diferentes de tratamiento que diferían en las drogas y duración, los cuales se empleaban de acuerdo a disponibilidad de los medicamentos y genotipo viral. Como se comentó anteriormente el sofosbuvir (presente en todos los esquemas terapéuticos) se había adquirido a través de dos marcas comerciales y por ello se realizó una randomización de esta droga entre los pacientes de la lista de hiperurgentes. De esta manera se iniciaron los primeros tratamientos libres de Interferón en Argentina en marzo de 2016. Al mismo tiempo se elaboraron las guías de tratamiento de HCV con esquemas libres de Interferón en consenso con la AAEEH y se proponían criterios para el acceso al tratamiento de un grupo más amplio de pacientes en una segunda etapa. La lista de pacientes a ser tratados en la segunda etapa incluía a monoinfectados con estadios de fibrosis F3 a F4, coinfectados con VIH con estadios de fibrosis F2 a F4,

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

cirrosis descompensada, personas con trasplante hepático y receptores o trasplantados de otros órganos, entre otros casos (Ministerio de Salud de la Nación, 2016). Asimismo, teniendo en cuenta los nuevos antivirales directos para el tratamiento de la HCV y sus costos, el Sistema único de Reintegro actualizó los montos de reintegro a las Obras Sociales y prepagas. (Resolución 400/2016 de la Superintendencia de Salud). Se intentaba garantizar el acceso a los medicamentos considerados de alto impacto económico.

Si bien se estaba trabajando para que los pacientes diagnosticados pudieran ser tratados con las terapias recomendadas, muchos no lograban acceder a las mismas. Por ello, distintas organizaciones de pacientes y asociaciones de profesionales, en el año 2017, realizaron una serie de reclamos al Ministerio de Salud de la Nación. Por su parte, la AAEEH se dirigió al Ministro de Salud de la Nación, el Dr. Jorge Lemus y al PNCHV para comunicarles su preocupación por la falta de continuidad en la provisión de tratamientos de la HCV con antivirales de acción directa y las dificultades para acceder a técnicas diagnósticas y de estadificación para pacientes sin obra social. También consideraban las dificultades que tenían en todo el país los pacientes con cobertura social para acceder a su evaluación y tratamiento. Indicaban que existía un considerable número de pacientes con enfermedad avanzada a la espera de iniciar tratamiento. Además, dadas las altas tasas de curación, desde la Asociación habían ampliado las indicaciones de tratamiento a estadios menos avanzados de fibrosis esperando que el programa las incorpore (Hepatitis 2000, 2017a).

Por otro lado, los pacientes afectados dieron intervención a la Justicia por la falta de tratamientos para Hepatitis C. Las 400 solicitudes aprobadas hacía más de un año esperaban una respuesta mientras se agravaba el estado de salud de los enfermos.

“El titular de la Dirección de Acceso a la Justicia del Ministerio Público Fiscal, Julián Axat y el fiscal a cargo de la Unidad Fiscal de Investigaciones de Delitos de la Seguridad Social, Gabriel De Vedia, solicitaron al Ministro de Salud de la Nación, Jorge Lemus, que la cartera a su cargo, y de manera urgente, garantice la provisión de los tratamientos de las personas afectadas con hepatitis C ante la discontinuidad en el suministro, situación que podría afectar sensiblemente a quienes padecen la enfermedad” (República Argentina, Ministerio Público Fiscal, 2017).

Asimismo, los denunciantes pedían la inclusión de todas las personas afectadas por Hepatitis C, independientemente del estadio en el que se encontraran. En su presentación al Ministerio de Salud el fiscal solicitaba “se garantice el derecho a la salud

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

de las personas afectadas de manera efectiva y sin dilaciones [...] (República Argentina. Ministerio Público Fiscal, 2017).

La respuesta del Ministerio de Salud de la Nación a través del PNCHV fue que se encontraba una licitación en curso para diferentes medicamentos (sofosbuvir, daclatasvir, ribavirina, entre otros) y que había una donación de medicación para ser evaluada por la ANMAT. La donación contemplaba sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina (FHCVSF, 2017).

La donación a la que se refería el PNCHV había sido realizada por la Fundación Leo Messi al Ministerio de Salud argentino. Esta donación consistía en 1000 tratamientos orales de la combinación sofosbuvir-daclatasvir, los cuales llegaron en noviembre del año 2017, luego de más de un año de gestión (Hepatitis 2000, 2017b).

El comunicado de prensa de la Fundación Leo Messi anunciaba que donaría 3000 dosis de medicamentos para la Hepatitis C que salvarían 3000 vidas. De las 3000 dosis, 1000 eran para la República Argentina. Messi había presidido la gala de inauguración de la campaña “Stop the wait” contra la Hepatitis C celebrada en El Cairo, Egipto, donde se consiguieron donaciones para 25000 tratamientos más (Fundación Leo Messi, 2017). Egipto se había convertido en un destino de turismo sanitario con precios accesibles para el tratamiento de la Hepatitis C donde se fabricaba el sofosbuvir. “Las compañías de viajes ofrecen en Egipto paquetes que incluyen el tratamiento, el viaje y el alojamiento y hasta paseos turísticos por entre 5.000 y 6.000 euros”. El costo del tratamiento en Egipto (el país con la mayor prevalencia de HCV en el mundo) era mucho menor debido a un acuerdo firmado con Laboratorios Gilead para vender sus medicamentos con importantes descuentos (Agencia EFE, 2017).

Para conocer cuál era la proporción de pacientes que accedían al tratamiento antiviral en Argentina e identificar factores asociados con falta de acceso, un grupo de investigadores analizó 143 solicitudes de tratamiento con AVDs para HCV realizados por centros de salud públicos y privados que participaban de un proyecto de telemedicina dirigido por el Hospital Italiano de Buenos Aires. Participaron 13 centros de salud de 8 provincias argentinas y se consideró falta de acceso cuando el tratamiento no fue otorgado dentro de los 60 días de la solicitud (2016-2017). La conclusión fue que pertenecer al subsistema público de salud en lugar de a otros subsistemas de salud (pre-pagas y obras sociales) era el único factor independiente asociado con la falta de acceso al tratamiento. El acceso global al tratamiento fue del 70%, mientras que los pacientes dependientes del sistema público pudieron acceder en el 46% (IC 95%: 30-

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

63%), los pacientes dependientes del sistema privado u obras sociales tomados en conjunto lo hicieron en el 78% (IC 95%: 70-86%) (Marciano *et al.*, 2018).

En 2018, se produjo, en Argentina, un cambio radical en las recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis C. Una circular del Ministerio de Salud con fecha 23 de mayo de 2018 aseguraba que “Desde el Programa de Hepatitis Virales a partir de diciembre de 2017 se entrega tratamiento a todos los pacientes con hepatitis C, independientemente del estadio de fibrosis u otra condición (genotipo, falla renal, etc.)” (Ministerio de Salud de la Nación, p.1, 2018). Por ello, se actualizaron las recomendaciones desde el Programa Nacional para el tratamiento de la Hepatitis C en el contexto de acceso universal al mismo y en función de la medicación disponible (PNCHV, Guía de recomendaciones tratamiento de Hepatitis C, 2018).

También, el comité de expertos en Hepatitis virales de la Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades del Hígado (AAEEH), en las Guías HCV 2018, en referencia a ¿Quiénes deben ser tratados? consignaba lo siguiente:

“Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, *naive* o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C, deben ser tratados independientemente del nivel de la fibrosis hepática” (Ridruejo & Galdame, p.8, 2018).

Esta universalización del tratamiento que aseguraba el Ministerio de Salud, iba en el mismo sentido que las recomendaciones de las principales asociaciones científicas y organismos internacionales. Sin embargo, la medicación para todos, dio origen a una serie de tensiones debido a que las Obras sociales y Prepagas no se hacían cargo del tratamiento para los casos más leves, a pesar de la opinión de expertos que advertía que era clave realizar el tratamiento en los estadios iniciales.

En una nota publicada en el diario Clarín en 2018, un experto en hepatitis declaraba:

“Hasta hace poco, el Gobierno solo trataba los casos más graves y recién ahora, a partir de una donación de tratamientos de la Fundación Messi al Ministerio de Salud, se está cubriendo la medicación para todos, sin importar el grado en el que se encuentre el paciente. Hay que ver qué ocurre cuando se terminen esas dosis” (Galinski, 2018).

En este artículo se aprobaba y reforzaba la recomendación del tratamiento para todos independientemente del estadio en el que se encontraran los pacientes. Por otro

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

lado, se alertaba acerca de la situación de prepagas y obras sociales que pretendían no hacerse cargo de los casos con menor tiempo de evolución de la enfermedad.

El veredicto de la Superintendencia de Servicios de Salud en la República Argentina determinó que Obras Sociales y prepagas “deben hacerse cargo de los tratamientos para los casos graves y no están obligadas a brindar cobertura a los leves” (Galinski, 2018).

Estas tensiones se reflejaban en las organizaciones de la Sociedad civil como la Fundación HCV sin fronteras. Según informaba esta organización, todavía eran muchas las personas que teniendo cobertura de salud como una obra social o prepaga no tenían acceso al tratamiento si la enfermedad no estaba avanzada. Por ello representantes de la Fundación concurren a la Superintendencia de Servicios de Salud para solicitar una respuesta a esta problemática. Los requisitos para la gestión del reintegro eran los mismos que solicitaba el PNCHV para otorgar un tratamiento a excepción de una recomendación que decía “se dará prioridad a las personas con estadios de fibrosis F3 y F4”. Así, se habilitaba a rechazar el tratamiento a las personas con menor daño hepático. Por otro lado, era real la demora en los reintegros, siendo muy pocas las solicitudes de reintegro que habían sido efectivizadas, cuestión agravada por la situación inflacionaria nacional (FHCVSF, 2018). Se pone en evidencia que el Estado cumplía el rol de financiador en los tres subsectores de Salud, para todas las personas que carecían de capacidad de compra y/o presentaran enfermedades que requerían de un gasto elevado para su atención.

Con respecto a los reclamos frente a la demora o negativa para un tratamiento o estudio, los pacientes estaban organizados y asesorados para elaborar cartas documento y en el caso de ausencia de respuesta, acción de amparo con el pedido de medida cautelar. Es decir, había un crecimiento de demandas en los tribunales de justicia como medio para asegurar la cobertura de obras sociales y planes privados de salud, cobertura de diagnósticos y tratamientos específicos (Abramovich y Pautassi, 2008).

En el año 2018, el Ministerio de Salud presentó el primer plan estratégico nacional para Hepatitis virales, 2018-2021. El anterior plan estratégico abarcó el período 2013-2017 e incluía además del VIH, Sida y las ITS, a las hepatitis virales. Es decir, este ciclo estratégico presentaba los planes por separado. Evidentemente, las hepatitis virales adquirirían mayor relevancia y especificidad. Los pilares estratégicos del plan tenían que ver con: información estratégica, prevención, diagnóstico y tratamiento, sangre segura y vacunación. El pilar de la información estratégica incluía todas las

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

intervenciones, acciones, programas que permitían mejorar el conocimiento de la epidemia para poder tomar decisiones de gestión informadas. En el caso de la Hepatitis C el pilar de la prevención resaltaba que la mayor causa de nuevos casos en la Argentina eran los procedimientos médicos no seguros y para ello se proponía conformar entes para regular y auditar los procesos médicos en todo el país. El pilar del diagnóstico y tratamiento proponía que todas las personas se realicen una prueba de hepatitis al menos una vez en la vida y que todas las personas con Hepatitis B y C tengan acceso al tratamiento (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018).

El primer Boletín sobre las Hepatitis Virales en Argentina se publicó en 2019, siendo el resultado de varios años de trabajo del PNCHV y se suma a los boletines de VIH y tuberculosis que periódicamente elabora la Dirección de Sida, Enfermedades de Transmisión Sexual, Hepatitis y Tuberculosis del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Este boletín estaba destinado a los integrantes de los equipos de salud, desde los médicos de atención primaria a los especialistas, epidemiólogos, bioquímicos, sanitarios, enfermeros, farmacéuticos, etc., con el objetivo de aportar un instrumento útil para el trabajo cotidiano, dando acceso a información necesaria para la respuesta a las hepatitis virales. Entre otros datos el informe reportaba que en el año 2017 se habían registrado 178 muertes por hepatitis virales (el 60% por HCV), 706 muertes por tuberculosis y 1500 muertes por enfermedades asociadas al SIDA, mientras que ese mismo año fallecieron 6000 personas por causas que podrían deberse en algún porcentaje a secuelas de hepatitis B y C. Esta acotación indicaba que era necesario el abordaje del registro de las causas de mortalidad en el caso de las hepatitis virales. Desde 2016 al 2019 el Programa de Control de las hepatitis virales había tratado a 4354 personas con HCV de las cuales el 33% tenía coinfección con VIH. El otro dato de relevancia indicaba que el 80% de los tratamientos se distribuyeron entre la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y Provincia de Buenos Aires (Ministerio de Salud y Desarrollo Social. República Argentina, 2019).

“Los casos notificados de hepatitis C en los últimos 10 años muestran una tendencia en leve ascenso entre 2009 y 2014 pero se acelera en 2015 y si bien desciende se mantiene el número de casos más alto que en el período previo (de 2015 a 2019 se notificaron 2.329 de los 4138 casos notificados en los 10 años). El grupo de edad con mayor tasa de notificación y con tendencia en ascenso es el de 40 a 59 años, y son más los hombres que las mujeres” (Ministerio de Salud y Desarrollo Social. República Argentina, 2019).

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

El aumento de casos en el 2015 podría explicarse por la posibilidad de tratamiento para curar la Hepatitis C, información que se había difundido a través de las autoridades sanitarias, organizaciones de la sociedad civil y medios de comunicación.

### 3.3.6 *La trayectoria de la Ley para hepatitis virales en Argentina*

Las asociaciones de pacientes habían comenzado a reclamar la sanción de una Ley para Hepatitis virales desde el año 2009 a través de un petitorio presentado en el Congreso de la Nación Argentina. Este petitorio solicitaba se instrumente un proyecto de Ley Nacional de Hepatitis que ampare a las personas afectadas por hepatitis virales crónicas (Expediente144-P-09, Cámara de Diputados, Comisión de Acción Social y Salud Pública). Se pedía el reconocimiento del impacto de estas enfermedades en la salud de la población, así como también de los derechos asistenciales de las personas que vivían con una hepatitis viral crónica, la implementación de un Plan o Programa Nacional de Prevención y Control de Hepatitis virales y la incorporación de estudios de laboratorio en el PMO con cobertura del 100% por parte de los tres subsectores del sistema de salud (Hepatitis 2000, 2009).

Esta Ley, exclusivamente para hepatitis virales no fue sancionada y estas enfermedades pasaron a estar incluidas en el proyecto de Reforma de la Ley Nacional de SIDA. La Hepatitis C como problema social y sanitario no pudo separarse del VIH, a pesar de ser problemas diferentes desde un punto de vista médico. La Ley Nacional de SIDA pasaría a llamarse “Ley de VIH SIDA, Hepatitis virales y ETS”. Esta inclusión en la Ley de VIH dependió, en gran parte de su dependencia a nivel del Ministerio de Salud de la Dirección de VIH SIDA, Hepatitis virales, ETS y TBC y por otro lado, porque muchos pacientes con VIH estaban coinfectados con HCV.

La ley N°23798 de VIH fue sancionada en el año 1990 y su reforma fue impulsada buscando la inclusión de derechos que en ese momento no fueron contemplados. Esta reforma, dicen desde la Fundación HCV sin Fronteras, adquiere una gran relevancia para las hepatitis virales y enfermedades de transmisión sexual, las cuales no estaban amparadas por ninguna legislación. Con respecto a la primera Ley sancionada de VIH/SIDA los pacientes acordaron que dicha Ley no permitió abordar de manera integral la complejidad de la problemática del VIH/SIDA. La Ley original fue complementada en años subsiguientes por otras tres leyes, aunque se consideraba que tenían una perspectiva biomédica, situación que fue debatida en los diferentes ámbitos de la sociedad civil y organismos gubernamentales.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

“Esperamos pasar de una ley con un paradigma biomédico a una que incorpore los determinantes sociales para tener un enfoque de derechos humanos y una mejor herramienta para prevenir, tratar las infecciones y erradicar el estigma y la discriminación que son el principal obstáculo en la respuesta al VIH” (FGEP, 2017).

El texto para la modificación de la Ley de Sida fue el resultado de un proceso participativo impulsado desde la Dirección Nacional de SIDA, Hepatitis virales y ETS al convocar a redes de personas, organizaciones civiles, agencias internacionales y sociedades científicas, en el año 2014. El texto ingresó al Congreso en 2016 y el 13 de junio de 2017, el proyecto de Ley que modificaba la Ley N° 23798 obtuvo dictamen favorable de la Comisión de Acción Social y Salud de la Cámara de Diputados. Posteriormente para la defensa de este Proyecto de Ley las distintas organizaciones civiles (de pacientes con VIH y también hepatitis virales) realizaron una serie de actividades, manifestaciones callejeras, pedidos de audiencia con funcionarios políticos y diputados nacionales para conseguir que sea debatido y votado en el recinto. Como consecuencia de no llegar al debate el 1 de diciembre de 2017 el proyecto perdió estado parlamentario.

Pero, las organizaciones civiles que incluían a pacientes y familiares con VIH o Hepatitis virales volvieron a insistir y en 2018 se presentó nuevamente el Proyecto de Reforma de la Ley de SIDA. Los pacientes defendían la implementación de políticas públicas desde una perspectiva de derechos, la salud como un derecho, atendiendo a poblaciones vulneradas (en contexto de encierro, usuarios de drogas, pueblos originarios), la erradicación del estigma y discriminación, la provisión de medicamentos gratuitos entre otras cosas (Expediente 3131 D 2018, Proyecto de Ley de VIH. Hepatitis Virales e Infecciones de Transmisión Sexual). Nuevamente, no se logró dictamen y a finales del año 2019 perdió estado parlamentario por segunda vez.

Cada vez que el proyecto perdía estado parlamentario, el texto se modificaba como consecuencia de la revisión colectiva del mismo. En el año 2020, se presentó por tercera vez y a pesar de haber obtenido dictamen en dos comisiones en la Cámara de Diputados, no se llevó a votación y por ello perdió estado parlamentario nuevamente.

El proyecto de Ley para derogar la Ley 23798 se volvió a presentar por cuarta vez en el año 2022 y finalmente se sancionó la Ley N° 27675 “Ley Nacional de Respuesta Integral al VIH, Hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual-ITS y tuberculosis-TBC” el 30 de junio de 2022 (República Argentina, 2022).

Entre los puntos claves de la nueva Ley se encuentran: la repuesta integral e intersectorial a estas enfermedades, lo cual “garantiza la investigación, prevención

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

integral y combinada, diagnóstico, tratamiento, cura, asistencia interdisciplinaria (social, legal, psicológica, médica y farmacológica), y la reducción de riesgos y daños del estigma, la discriminación y la criminalización hacia las personas con VIH, hepatitis virales, TBC e ITS”, la investigación y desarrollo de tecnologías locales para la producción pública nacional de medicamentos e insumos, la utilización de las salvaguardas de salud del ADPIC para garantizar la sustentabilidad de los tratamientos y la participación de las personas con VIH, hepatitis virales, otras ITS y TBC en la elaboración de lineamientos para el diseño e implementación de políticas públicas. Con respecto a este último punto, la Ley contempla la formación de una “Comisión Nacional de VIH, Hepatitis virales, otras ITS y TBC de forma interministerial e intersectorial por representantes de los organismos estatales, sociedades científicas, organizaciones de la sociedad civil con trabajo en VIH, hepatitis virales, otras ITS y TBC y redes de personas con VIH, hepatitis virales, otras ITS y TBC, cuya integración debe ser determinada por vía reglamentaria garantizando representación federal y de géneros”. También la Ley obliga a toda institución que forme parte del Sistema de Salud de la República Argentina a brindar asistencia integral, universal y gratuita (servicio público de salud, obras sociales prepagas) de las personas con VIH, hepatitis virales, ITS y TBC. Se prohíbe realizar pruebas de VIH, hepatitis virales y otras ITS en exámenes médicos pre-ocupacionales y no podrá condicionarse la permanencia o promoción en los puestos de trabajo a la realización o resultado de la prueba (en el caso que se requiera por accidentes de trabajo).

También hay un capítulo de la Ley dedicado a las mujeres y/o personas con capacidad de gestar y a los niños o niñas nacidos/as de mujeres con VIH y/o hepatitis B y/o C y/u otras ITS. Derecho a la información y acceso gratuito a la leche así como también a los tratamientos de inhibición de la lactancia.

Otro artículo relevante (el artículo 23) es la creación del Observatorio Nacional sobre Estigma y Discriminación por VIH, Hepatitis virales, otras ITS y TBC “con el fin de visibilizar, documentar, disuadir y erradicar las vulneraciones a los derechos humanos de las personas afectadas”. Por último, se destaca el Capítulo de la seguridad social que incluye el acceso a una jubilación especial de carácter excepcional para las personas con VIH y/o Hepatitis B y/o C a los 50 años y una pensión no contributiva para personas que se encuentren en situación de vulnerabilidad social (República Argentina, 2022).

Para el cierre del período que se extiende entre 2014 y 2022, destacamos la promulgación de la “Ley Nacional de Respuesta Integral al VIH, Hepatitis virales, otras

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

infecciones de transmisión sexual y tuberculosis” en la República Argentina y el rol que desempeñaron los colectivos de pacientes para que pudiera ser sancionada. Esta nueva Ley es el resultado de años de trabajo articulado entre los distintos sectores involucrados en respuesta a las epidemias del VIH, del sida y las Hepatitis Virales. Esta ley permite abordar de manera interdisciplinaria estas enfermedades, con una perspectiva de derechos humanos y de género, poniendo de manifiesto que no pueden ser abordadas ni tratadas solamente como problemáticas de salud. Por ello podemos distinguir una nueva reconfiguración de la enfermedad. El acceso integral, universal y gratuito a la salud para las personas con VIH, Hepatitis virales, ITS y/o TBC incluye a todas las instituciones del sistema sanitario argentino y esto es de gran importancia para los y las pacientes con diagnóstico de Hepatitis C ya que, actualmente no todas las personas con HCV sin daño hepático severo acceden al tratamiento y cura de su dolencia en los subsistemas de salud de obras sociales o prepagas ocasionando un grave deterioro de su salud y calidad de vida.

## 4 CONCLUSIONES

A modo de conclusión retomamos algunas de las preguntas que planteamos inicialmente, en relación con la trayectoria de la Hepatitis C como problema social y sanitario, y recuperamos las características centrales de las dimensiones cognitivas, epidemiológicas y político-sociales. Teniendo en cuenta estas dimensiones, a lo largo de la tesis fuimos develando cómo, en los diferentes momentos históricos, distintas circunstancias sociales y cognitivas fueron moldeando la configuración del problema sanitario. Retomaremos algunas de estas cuestiones en este apartado, presentándolas de un modo más estilizado.

Siguiendo una perspectiva constructivista de los problemas sociales que han desarrollado autores como Herbert Blumer y Joseph Gusfield, estudiamos el proceso que cuenta el modo en que los miembros de una sociedad vislumbran, definen y manejan sus problemas sociales (Blumer, 1971). Así, identificamos que la Hepatitis C tuvo un momento de emergencia en la sociedad, seguido del reconocimiento y su legitimación como una entidad mórbida específica, y finalmente una etapa de movilización de distintos actores para su resolución, lo que incluyó un plan oficial de acción y su implementación.

Como hemos mostrado a lo largo de la tesis, la emergencia de la Hepatitis C como problema social-sanitario tuvo lugar en la década de 1960, siendo incluida dentro de las hepatitis por suero homólogo. En la década de 1970 se la consideró comprendida por el grupo de Hepatitis no A-no B; y finalmente, hacia fines de los años 1980, obtuvo la denominación definitiva de “Hepatitis C”, una vez que se hubiera identificado su agente etiológico. El reconocimiento y legitimación de este problema sanitario, fundamentalmente en el ámbito científico y de la atención de la salud, ocurrió antes de la identificación del virus de Hepatitis C, cuestión que impulsó las investigaciones en todo el mundo con el objetivo de identificar y aislar su agente etiológico.

A lo largo de la historia de la enfermedad encontramos que los conocimientos científicos constituyeron un componente significativo en la configuración de la Hepatitis C como problema sanitario. El análisis de la evolución de estos conocimientos relacionados con la enfermedad apareció como una dimensión fundamental. Y en esta producción de conocimientos surgieron los condicionamientos relacionados con el contexto institucional, las disciplinas, y los recursos económicos. En el caso de la Hepatitis C, la producción de conocimiento se dio en determinados marcos institucionales públicos y privados (Hospitales, Universidades e Institutos de

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

investigación). A su vez, los conocimientos se produjeron en diferentes disciplinas científicas e incluyeron a médicos de distintas especialidades, hematólogos, clínicos, inmunólogos, virólogos, epidemiólogos, biólogos, bioquímicos, entre otros, quienes definieron una serie de tratamientos como las formas legítimas de intervención, tales como los trasplantes, tratamientos farmacológicos, entre otras. Asimismo, la producción científica influyó en la representación de esta enfermedad en la sociedad, y en las formas de intervención en cada uno de los tres períodos históricos analizados (Zabala, 2014).

Teniendo en consideración los aportes de Charles Rosenberg como historiador social de las enfermedades, observamos que la definición de la Hepatitis C fue variando a lo largo de la historia, y que su construcción como problema sanitario implicó múltiples dimensiones: la Hepatitis C como evento biológico (cuyo agente etiológico es un virus y ocasiona en la mayoría de los casos una enfermedad hepática crónica), como una política pública inserta en una historia institucional e intelectual de la medicina, también como la legitimación de dicha política pública, como un elemento que estructuraba la relación médico paciente y como una sanción moral a ciertos valores culturales (Rosenberg, 1992).

Un elemento que pudimos rastrear a lo largo de la tesis fueron las variaciones, a lo largo de la historia, del modo en que se concibió a los grupos de pacientes afectados por la enfermedad. En un principio, se notó que la prevalencia era mayor entre hemofílicos, transfundidos, hemodializados y usuarios de drogas inyectables, de lo que resultó un mapa epidemiológico ligado a esos grupos, y una caracterización de la enfermedad ligada a la marginalidad. Sin embargo, a medida que también se identificaban casos en personas sin factor de riesgo conocido, el problema sanitario aumentó a medida que transcurría el tiempo. De este modo, en esta permanente redefinición colectiva de esta dolencia, a inicios de los 2000, tuvo lugar una movilización de distintos grupos de la sociedad, especialmente de pacientes y familiares que, junto con la consideración del problema en los medios masivos de comunicación, implicó una redefinición cultural del problema, desligándolo del carácter marginal inicial.

Así, la dimensión cultural de la Hepatitis C, en el sentido de la representación del problema por parte de la sociedad (Gusfield, 1981), incluyó aspectos tales como el impacto del diagnóstico de la enfermedad, la divulgación del estatus de positivo, la estigmatización y la discriminación, el impacto personal y social de asociación de la enfermedad con el consumo de drogas, los prejuicios en la atención médica, el cambio

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

de identidad de los pacientes y sus dificultades para entablar relaciones con otros, cuestiones que se negaban o menospreciaban en los discursos médicos y científicos.

Al mismo tiempo, en el plano político, esta enfermedad era reconocida y legitimada por las organizaciones internacionales, regionales y nacionales de salud ingresando en la agenda sanitaria. Aquí consideramos la dimensión organizacional del problema refiriéndonos a la “propiedad” del problema, quiénes fueron y dónde lo hicieron los que recopilaron los datos acerca del perfil de los enfermos, los datos epidemiológicos, información que se procesó y fue tomada en cuenta para formular las políticas públicas y que tuvo influencia en la forma de ver/percibir la enfermedad por parte de la sociedad en su conjunto (Gusfield, 1981).

Por cierto, todos estos elementos se encuentran íntimamente relacionados. La movilización de los pacientes y sus demandas influenciaron directamente en las políticas sanitarias cuyo objetivo era el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad. El reclamo de los pacientes constituyó una verdadera movilización de la sociedad para la acción llegando a las cámaras legislativas y sus respectivas comisiones. Asimismo, el problema sanitario se discutía y encuadraba en los medios de comunicación influyendo en el destino del mismo.

También las políticas sanitarias fueron redefiniéndose al tiempo que la evolución del conocimiento permitió encontrar una cura para la enfermedad con fármacos que, en principio, no eran accesibles para todos los pacientes debido a su elevadísimo costo. Entonces, surgieron los conflictos e intereses contrapuestos entre distintos actores que dominaron la escena hacia el año 2014, tales como la industria farmacéutica, los pacientes agrupados en sociedades civiles y los gobiernos con sus políticas sanitarias.

Como consecuencia de ese proceso, se puso en marcha en Argentina, el Programa de Control de las Hepatitis Virales, cuyo contenido fue el resultado de negociaciones en las cuales se pusieron en juego distintas visiones, compromisos e intereses profesionales, institucionales y de los grupos de pacientes afectados. Así, este programa constituyó la definición oficial del problema y reflejó cómo la sociedad percibía el problema e intentaba actuar para solucionarlo. En paralelo a la creación del Programa de Hepatitis Virales, la especialidad médica “Hepatología” (adultos y pediátricos) fue reconocida por el Ministerio de Salud de la Nación, una especialidad que debido a su especificidad estaba habilitada para intervenir sobre la Hepatitis C como problema sanitario.

Una vez definido el Programa, en el momento de su implementación, nuevamente la enfermedad se definió de manera colectiva y las visiones e intereses se

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

volvieron a poner en juego: surgieron restricciones para su ejecución, beneficios para nuevos actores y pérdida de ventajas para otros. La irrupción en la escena de los nuevos fármacos orales, libres de Interferón, cambió la historia de la enfermedad y particularmente en Argentina, el registro, compra y distribución de los mismos fue impulsado desde distintos ámbitos, organizaciones de la sociedad civil, médicos especialistas e investigadores del campo.

En definitiva, hemos puesto el acento en la complejidad que supone la configuración de la hepatitis C como problema sanitario, y hemos podido ver cómo en ella se entrelazan cuestiones cognitivas, técnicas, económicas, políticas y sociales. Para ello nos hemos separado de una mirada lineal, típica de los enfoques meramente biomédicos, que podría hacer pensar que la sola producción de conocimientos o de medicamentos eficaces es una condición suficiente para la resolución del problema. Y hemos visto, en cambio, cómo la complejidad de intereses y de actores, condicionan la definición del problema, de su alcance, y de las posibles medidas que se toman para contrarrestarlo. Ha sido nuestro interés rescatar este carácter multidimensional y complejo de los problemas sanitarios, con la creencia de que su comprensión desde esta perspectiva permite, al mismo tiempo, pensar en medidas de intervención que pueden ayudar, al menos, a pensar y orientar formas de intervención que tengan en cuenta las necesidades de los actores involucrados, especialmente de aquellos que sufren la enfermedad.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

## 5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 5.1 ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Aach R. et al. (1981). Serum Alanine Aminotransferase of Donors in Relation to the Risk of Non-A, Non-B Hepatitis in Recipients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 304(17): 989–994 [citado 4 ago 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198104233041701>

Accatino L. (1979). Transfusión de sangre y Hepatitis. Archivo originalmente publicado en el Boletín de la Escuela de Medicina, actualmente incluido en el historia (2) I de Ars Medica. Tema XIV: 242-260.

Aledort L. et al. (1985). A study of Liver Biopsies and Liver Disease among Hemophiliacs. *Blood* [internet]. 66 (2): 367-372 [citado 20 jun 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3926025/>

Allen J & Sayman W. (1962). Serum Hepatitis from Transfusions of Blood. *JAMA* [Internet]. 180(13): 1079 [citado 21 jun 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1178629>

Alter H & Blumberg B. (1966). Further studies on a “new” Human Isoprecipitin System (Australia Antigen). *Blood* [Internet]. 27 (3): 297-309 [citado 19 jun 2021]. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/27/3/297/7832/Further-Studies-on-a-New-Human-Isoprecipitin>

Alter H., Holland P, Morrow, A, Purcell, R, Feinstone, S, & Moritsugu, Y. (1975). Clinical and Serological Analysis of Transfusion-Associated Hepatitis. *The Lancet* [Internet]. 306(7940): 838-841 [citado 12 ene 2023] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673675902342>

Alter H et al. (1978). Transmissible agent in non-A, non-B Hepatitis. *The Lancet* [Internet]. 311 (8062): 459-463 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673678901319>

Alter H. (1980). The Dominant Role of non-A, non-B in the Pathogenesis of Post-transfusion Hepatitis: A Clinical Assessment. *Clinics in Gastroenterology* [Internet]. 9 (1): 155-170 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://penroseinquiry.org.uk/finalreport/pdf/LIT0013717.PDF>

Alter H J et al. (1989). Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 321(22): 1494–1500 [citado 20 nov 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198911303212202>

Alter M J. (1989). Importance of Heterosexual Activity in the Transmission of Hepatitis B and Non-A, Non-B Hepatitis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 262(9): 1201 [citado 20 nov 2022]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/378484>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Alter M J et al. (1990). Risk Factors for Acute Non-A, Non-B Hepatitis in the United States and Association With Hepatitis C Virus Infection. JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 264 (17): 2231-2235 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/383789>

Anonymous (1975), The Lancet, 1975 ii 64-65 Editorial.

Awofeso N. (2001). Hepatitis C Virus Infection: A Disease of Poverty. Tropical Doctor [Internet]. 31(3): 184-184 [citado 19 ago 2021]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/004947550103100329>

Blumberg B, Alter H & Visnich S. (1965). A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 191(7): 541-546 [citado 19 jun 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/654843>

Blumberg B. et al. (1967). A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis. Annals of Internal Medicine [Internet]. 66 (5): 924-931 [citado 27 jul 2021]. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-66-5-924>

Blumberg B, Sutnick A & London W. (1968). Hepatitis and Leukemia: their relation to Australia antigen. Bull N Y Acad Med [Internet]. 44 (12): 1566-1586 [citado 10 sept 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750308/pdf/bullnyacadmed00249-0106.pdf>

Bradley D. et al. (1979). Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor viii) materials: Recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. Journal of Medical Virology [Internet]. 3 (4): 253-269 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.1890030403>

Bruguera M, Barrera J M, Ampurdanés S, Fornes X, & Sánchez Tapias J M. (2004). Utilización de las medicinas alternativas y complementarias por los pacientes con hepatitis C crónica. Medicina Clínica [Internet]. 122(9): 334-335 [citado 19 nov 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775304742268>

Bukh J, Miller R, & Purcell R. (1995). Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus: Quasispecies and Genotypes. Seminars in Liver Disease [Internet]. 15 (01): 41-63. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1007262>

Camps D et al. (1992). Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis por Virus C en hemodializados crónicos. Medicina Buenos Aires. 52: 511-515.

Choo Q et al. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science [Internet]. 244(4902): 359-362 [citado 20 nov 2021]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.2523562>

Choo Q.-L, Weiner A J, Overby L R, Kuo G, Houghton M & Bradley D W. (1990). Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. British Medical Bulletin [Internet]. 46 (2): 423-441. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072408>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Cockburn W. (1972). The Epidemiology of Viral Hepatitis in Tropical Countries. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. Amer J Dis Child [Internet]. 123(4): 345-349 [citado 10 sept 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/504483>

Colombo M et al. (1989). Prevalence of antibodies to Hepatitis C virus in italian patients with hepatocellular carcinoma. *The Lancet* [Internet]. 334 (8670): 1006-1008 [citado 5 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673689910167>

Cossart Y et al. (1969). Australia-SH Antigen in Hepatitis Patients in London. *British Medical Journal* [Internet]. 3: 755-756 [citado 27 jul 2021]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/3/5673/755.full.pdf>

Cox A L, Mosbruger T, Lauer G M, Pardoll D, Thomas D L, & Ray S C. (2005). Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 42(1): 104-112 [citado 8 ene 2023]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20749>

Cuthbert J A. (1994). Hepatitis C: progress and problems. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 7(4): 505-532 [citado 30 nov 2021]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.7.4.505>

Dane D, Cameron C & Briggs M. (1970). Virus-Like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis. *The Lancet* [Internet]. 295(7649): 695-698 [citado 19 jun 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673670909268>

Davis G L et al. (1989). Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 321 (22): 1501-1506 [citado 5 oct 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198911303212203>

Davis G L. (2006). Hepatitis C immune globulin to prevent HCV recurrence after liver transplantation: Chasing windmills? *Liver Transplantation* [Internet]. 12(9): 1317-1319 [citado 9 ene 2023]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.20889>

Dienstag J & Alter H. (1986). Non-A, Non-B Hepatitis: Evolving Epidemiologic and Clinical Perspective. *Seminars in Liver Disease* [Internet]. Vol. 6 (1): 67-81 [citado 19 jun 2021]. Disponible en: <https://www.penroseinquiry.org.uk/finalreport/pdf/LIT0011675.PDF>

Dirchwolf M et al. (2016). Clinical epidemiology of acute hepatitis C in South America. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 89(2): 276-283 [citado 22 ene 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.24588>

Donahue J et al. (1992). The Declining Risk of Post-Transfusion Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 327 (6): 369-373 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199208063270601>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Dube A, Harris G, Gahagan J, & Doucet S. (2016). Bridging the silos in HIV and Hepatitis C prevention: a cross-provincial qualitative study. *International Journal of Public Health* [Internet] 62(7), 739–746 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5585297/>

Esteban J I, González A, Hernández J M, Viladomiu L, Sánchez C, López-Talavera J C, Guardia J. (1990). Evaluation of Antibodies to Hepatitis C Virus in a Study of Transfusion-Associated Hepatitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 323(16): 1107-1112 [citado 12 ene 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199010183231605>

Fay O et al. (1977). Prognostic Implications of the e Antigen of Hepatitis B Virus. *JAMA* [Internet].; 238 (23): 2501-2503 [citado 8 sept 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/357029>

Feinman S. (1976). Viral Hepatitis: new aspects of an old disease. *Can Fam Physician* [Internet]. 22: 52-56 [citado 20 may 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2378208/pdf/canfamphys00317-0054.pdf>

Feinstone S, Kapikian A, & Purcell R. (1973). Hepatitis A: Detection by Immune Electron Microscopy of a Viruslike Antigen Associated with Acute Illness. *Science* [Internet]. 182(4116): 1026-1028 [citado 21 may 2021]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.182.4116.1026>

Findlay G M, MacCallum F O & Murgatroyd F. (1939). Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [internet]. 32(5): 575-586 [citado 16 feb 2023]. Disponible en: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19392901031>

Findor J A. (1991). Prevalencia de anticuerpos antiviral de la hepatitis C (anti HCV) en diferentes poblaciones de hepatopatías crónicas con una prueba de primera generación. *ACTA Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]. 21 (4): 221-225 [citado 4 nov 2021]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-105625>

Foster G. (2008). Editorial: Injecting drug users with chronic hepatitis C: should they be offered antiviral therapy? *Addiction* [Internet]. 103(9): 1412-1413 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2008.02214.x>

Fried M. & Hoofnagle J. (1995). Therapy of Hepatitis C. *Seminars in Liver Disease* [Internet]. 15 (01): 82-91 [citado 22 ago 2021]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-1007265>

Gardner H. (1950). A note on the history of epidemic viral hepatitis in Germany. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 8(5): 561–564 [citado 25 jul 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934350903019>

Genesca J, Esteban J & Alter H. (1991). Blood-Borne Non-A, Non-B Hepatitis: Hepatitis C. *Seminars in Liver Disease* [Internet]. 11 (02): 147-164 [citado 21 ago 2021]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1040432>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Gilchrist G. et al. (2017). A Systematic Review and Meta-analysis of Psychosocial Interventions to Reduce Drug and Sexual Blood Borne Virus Risk Behaviours Among People Who Inject Drugs. *AIDS and Behavior* [Internet]. 21(7): 1791-1811 [citado 21 abr 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10461-017-1755-0>

Gocke D & Kavey N. (1969). Hepatitis Antigen. *The Lancet* [Internet]. 293 (7605): 1055-1059 [citado 15 jul 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673669917012>

Goldfield M. et al. (1975). The consequences of administering blood pretested for HBs Ag by third generation techniques: a progress report. *The American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 270(2):335-342 [citado 20 jul 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/1235475>

Gordon S C, Elloway R S, Long J C & Dmuchowski C F. (1993). The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: Blood transfusion vs. Intravenous drug use. *Hepatology* [Internet]. 18(6): 1338-1343 [citado 15 en 2023]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840180609>

Grady G & Chalmers T. (1964). Risk of Post-Transfusion Viral Hepatitis. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 271 (7): 337-342 [citado 21 jun 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196408132710702>

Haj-Ali Safló O & Hernández Guijo J M. (2009). Coste-eficacia del tratamiento de la hepatitis C crónica en España. *Gastroenterología y Hepatología*. [Internet]. 32(7): 472-482 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570509004191>

Hepworth J & Krug G J. (1999). Hepatitis C. A socio-cultural perspective on the effects of a new virus on a Community's Health. *Journal of Health Psychology* [Internet]. 4(2): 237-246 [citado 21 jul 2021]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/135910539900400216?journalCode=hpqa>

Hess G. (1989). Hepatitis C Virus And Sexual Transmission. *The Lancet* [Internet]. 334(8669): 987. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(89\)90999-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(89)90999-9/fulltext)

Hézode C et al. (2009). Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 360(18): 1839-1850 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0807650>

Hézode C et al. (2012). Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with Peginterferon alfa 2a & ribavirin in treatment-naïve, HCV genotype 1 or 4 subjects: Phase 2b COMMAND 1 SVR12 results. *Hepatology*. 56 (Suppl.): 553A-554.

Holland P & Alter H. (1981). Non-A, Non-B Viral Hepatitis. *Human Pathology* [Internet]. 12 (12): 1114-1122 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817781803322>

Hoofnagle J et al. (1986). Treatment of Chronic non-A, non-B Hepatitis with Recombinant Human Alpha Interferon. *N Engl J Med* [Internet]. 315:1575-1578 [citado

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

19 jun 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198612183152503>

Hopf U et al. (1990). Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *Journal of Hepatology* [Internet]. 10 (1): 69-76 [citado 6 nov 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016827890900753>

Hopwood M & Southgate E. (2003). Living with hepatitis C: A sociological review. *Critical Public Health* [Internet]. 13(3): 251-267 [citado 15 nov 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0958159032000114453>

Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G & Choo Q.-L. (1991). Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* [Internet]. 14 (2): 381-388 [citado 11 abril 2021]. Disponible en: [https://journals.lww.com/hep/Citation/1991/08000/Molecular\\_biology\\_of\\_the\\_hepatitis\\_C\\_viruses\\_.26.aspx](https://journals.lww.com/hep/Citation/1991/08000/Molecular_biology_of_the_hepatitis_C_viruses_.26.aspx)

Hulse G. (1997). Australia's public health response to HIV and HCV: A role for "affected" communities. *Drug and Alcohol Review* [Internet]. 16(2): 171-176 [citado 15 ene 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1080/09595239700186461>

Inchauspé G & Michel M L. (2007). Vaccines and immunotherapies against hepatitis B and hepatitis C viruses. *Journal of Viral Hepatitis* [internet]. 14(s1): 97-103. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2893.2007.00922.x>

Jones P. (1984). Management of haemophilia. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 59(11): 1010-1012 [citado 12 jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1628806/pdf/archdisch00728-0010.pdf>

Koman D. (2018). Increasing Hepatitis C Virus Knowledge Through an Evidence-Based Educational Intervention. *Gastroenterology Nursing* [Internet]. 41(2): 95-102 [citado 20 abr 2021]. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/sga/2018/00000041/00000002/art00003>

Khuroo M. (1980). Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *The American Journal of Medicine* [Intern-et]. 68 (6): 818-824 [citado 21 jun 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934380902004>

Krug G J. (1995). Hepatitis C: Discursive Domains and Epistemic Chasms. *Journal of Contemporary Ethnography* [Internet]. 24(3): 299-322 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/089124195024003003>

Krugman S, Giles J & Hammond J. (1967). Infectious Hepatitis. *JAMA* [Internet]. 200(5): 365-373 [citado 12 jun 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/332914>

Krugman S. (1976). Viral Hepatitis: Overview and Historical Perspectives. *Yale J Biol Med.* [Internet]. 49(3): 199-203 [citado 11 jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2595355/pdf/yjbm00144-0006.pdf>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Kuo G et al. (1989). An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* [internet]. 244(4902): 362–364 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.2496467>

Kwo P Y et al. (2010). Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 376(9742): 705-716 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673610609348>

Lang K & Weiner D B. (2008). Immunotherapy for HCV infection: next steps. *Expert Review of Vaccines* [Internet]. 7(7): 915-923 [citado 9 ene 2023]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.7.7.915>

Lawitz E et al. (2013) Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. Phase II data on sofosbuvir in all genotypes from the NEUTRINO and FISSION studies. *N. Engl. J. Med* [internet]. 368: 1878-1887 [citado 6 ene 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214853>

Lindenbach B et al. (2005). Complete Replication of Hepatitis C Virus in Cell Culture. *Science* [Internet]. 309 (5734): 623-626 [citado 25 nov 2021]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1114016>

MacNalty A S. (1937). Acute infectious jaundice and administration of measles serum. Annual report of the chief medical officer of the Ministry of Health.

Manns M P et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 358 (9286): 958-965 [citado 10 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673601061025>

Manns M et al. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 3, 17006 [citado 2 enero 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp20176>

Manns M P & von Hahn T. (2013). Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 12 (8): 595-610 [citado 13 ene 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd4050>

Maarufi A et al. (2017). Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries-volume 4. *Journal of viral hepatitis* [Internet]. 24 Suppl 2:8-24 [citado 30 dic 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvh.12762>

Marciano S et al. (2018). Evaluación del acceso a antivirales para el tratamiento de la hepatitis C en un país con recursos limitados. *Revista de Gastroenterología de México* [Internet]. 83(2): 208-211 [citado 7 mar 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618300648>

Maugh T. (1980). Where is the hepatitis C virus? *Science* [Internet]. 210(4473): 999-1000 [citado 30 jul 2021]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.6776629>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

McCollum R. (1969). The natural history of hepatitis. Bull N Y Acad Med. [Internet]. 45(2): 127–142 [citado 3 jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750352/pdf/bullnyacadmed00227-0015.pdf>

McDonald S. (1918). Acute yellow atrophy in syphilis. The British Medical Journal [Internet]. 1(2977): 76–78 [citado 26 jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2339883/pdf/brmedj06927-0006.pdf>

McHutchison J G et al. (1998). Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. New England Journal of Medicine [Internet]. 339 (21): 1485-1492 [citado 24 nov 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199811193392101>

Miller W et al. (1975). Specific Immune Adherence Assay for Human Hepatitis A Antibody. Application to Diagnostic and Epidemiologic Investigations. Experimental Biology and Medicine [Internet]. 149(1): 254–261 [citado 21 may 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/167376/>

Mosley J. (1965). The Surveillance of Transfusión-Associated Viral Hepatitis. JAMA [Internet]. 193(12):1007-1010 [citado 19 jun 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/656573>

Mosley J & Kendrick M. (1969). Hepatitis as a wordl problem. Bull N Y Acad Med [Internet]. 45(2): 143–166 [citado 22 jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750348/pdf/bullnyacadmed00227-0031.pdf>

Neukam K. et al. (2017). Prevalence of hepatitis C virus infection according to the year of birth: identification of risk groups. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 37(2): 247-254 [citado 22 ene 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-017-3123-4>

Olmedo D B. et al. (2017). Exposure source prevalence is associated with gender in hepatitis C virus patients from Rio de Janeiro, Brazil. Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz [Internet]. 112(9): 632-639 [citado 22 ene 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/PdcgvW5mvMZQBxhGHzbScrz/abstract/?lang=en>

Oubiña J R, Quarleri J F, Rudzinski M, Parks C, Badía I & Cappa S M G. (1995). Genomic characterization of hepatitis C virus isolates from Argentina. Journal of Medical Virology [Internet]. 47 (1): 97-104 [citado 7 nov 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.1890470118>

Paredes A & Zweben J. (2001). Editorial: The Hepatitis C Epidemic, Shall We Remain Silent? Journal of Addictive Diseases [Internet]. 20 (1): 1-7 [citado 19 ago 2021].

Paul J, Havens W, Sabin A & Philip C. (1945). Transmission Experiments In Serum Jaundice and Infectious Hepatitis. Journal Of The American Medical Association [Internet]. 128(13): 911-915 [citado 16 feb 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/275134>

Pecheny M, Manzelly H & Jones D. (2002). Vida cotidiana con VIH/SIDA y/o HCV. Diagnóstico, tratamiento y proceso de expertización. Seminario V. Serie Seminarios

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Salud y Política Pública. Centro de Estudios de Estado y Sociedad [Internet]. Disponible en: <https://repositorio.cedes.org/bitstream/123456789/3878/1/SSPP200205.pdf>

Pérez V & Gorodisch S. (1977). Progresos en Hepatitis viral. Medicina Buenos Aires 37 (1): 54-60.

Pestka J M et al. (2007). Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 104(14): 6025-6030 [citado 10 ene 2023]. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0607026104>

Pol S, Thiers V, Carnot F, Zins B, Romeo R, Berthelot P & Bréchet C. (1995). Efficacy and tolerance of  $\alpha$ -2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. Kidney International [Internet]. 47(5): 1412-1418 [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381558962X>

Poordad F et al. (2011). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. New England Journal of Medicine [internet]. 364(13): 1195-1206 [Citado 26 oct 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1010494>

Prince A. (1968). Relation of Australia And SH Antigens. The Lancet [Internet]. 292 (7565): 462-463 [citado 15 jul 2021]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(68\)90512-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(68)90512-6/fulltext)

Prince A et al. (1974). Long-Incubation Post-transfusion Hepatitis without serological evidence of exposure to Hepatitis-B Virus. The Lancet [Internet]. 304 (7875): 241-246 [citado 4 ago 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673674914123>

Proper S (1938). Hepatitis after Prophylactic Serum. Br Med J. [Internet]. 2(4055): 677-678 [citado 3 jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2210600/pdf/brmedj04216-0034.pdf>

Puente Veloso S. (1967). Epidemiología y profilaxis de las hepatitis por virus. Anales de Medicina y Cirugía [Internet]. 62 (204): 401-446 [citado 15 jul 2021]. Disponible en: [http://ramc.cat/wp-content/uploads/2021/09/Anales-Any-1967\\_n%C3%BAm.204.pdf](http://ramc.cat/wp-content/uploads/2021/09/Anales-Any-1967_n%C3%BAm.204.pdf)

Ramonet M. et al. (1985). Etiología de la Hepatitis Viral Aguda en una población pediátrica. Medicina (Buenos Aires). 45: 273-278.

Ramonet M, Vazquez L, Gomez S et al. (1993). Prevalence of Hepatitis C Virus (HVC) Antibodies in High Risk Groups. Pediatric Research [Internet]. 33(6): 660–660 [citado 22 nov 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr1993697>

Resnik R, Stone K & Antonioli D. (1983). Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Digestive Diseases and Sciences [Internet]. 28(10): 908-911 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01317042>

Ridruejo E, Fainboim H & Villamil A. (2016), Cribado, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis a virus C en la práctica clínica. Medicina [Internet]. 76: 390-398 [citado 20 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v76n6/v76n6a14.pdf>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Rostaing L et al. (1995). Preliminary results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 10 (supp6): 93-96 [citado 19 nov 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/7770930>

Schujman L et al. (1994). Riesgo relativo de transmisión del virus de la Hepatitis C en pacientes politransfundidos. *Medicina* (Buenos Aires). 54: 199-202.

Schvarcz R et al. (1995). Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 46 (1): 43-47 [citado 19 nov 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.1890460110>

Sileoni S, Depetris A & Rivadeneira J. (1975). Distribución del antígeno de la hepatitis B en Córdoba, Argentina. *Rev. Asoc. Arg. Microbiol.* 7 (1).

Simmonds P. et al. (1994). A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* [Internet]. 19 (5): 1321-1324 [citado 7 nov 2021]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840190538>

Sockalingam S, Links P S, & Abbey S E. (2010). Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *Journal of Viral Hepatitis* [Internet]. 18(3):153-160 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2893.2010.01393.x>

Sookoian S. et al. (1997). Problemática de la infección por el virus de la hepatitis C en donantes de sangre: evaluación clínico-epidemiológica, virológica e histológica. *Medicina* (Buenos Aires) [Internet]. 57 (6): 699-707 [citado 10 oct 2021]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-209840>

Sousa V V de & Cruvinel K P de S. (2008). Ser portador de hepatite C: sentimentos e expectativas. *Texto & Contexto – Enfermagem* [Internet]. 17(4): 689–695 [citado 26 nov 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.br/tce/a/jrnDqJGCJMVK5tdJwdpYtWP/abstract/?lang=pt#>

Spinella L. (2012). El estudio “The price of innovation”, ¿Una investigación de políticas como ideas? *Revista Redbioética/UNESCO* [internet]. Año 3. 1(5): 76-86 [citado 8 mar 2022]. Disponible en: <https://redbioetica.com.ar/wp-content/uploads/2018/11/RevistaBioetica5.pdf>

Spurling N, Shone J & Vaughan J. (1946). Homologous Serum Jaundice. *Br Med J*. [Internet]. 2(4472): 409–412 [citado 26 jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2054341/pdf/brmedj03799-0003.pdf>

Stoll-Keller F et al. (2009). Development of hepatitis C virus vaccines: challenges and progress. *Expert Review of Vaccines* [Internet]. 8(3): 333-345 [citado 21 ago 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2966876/>

Sulkowski MS. et al. (2012) High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2 or 3. *Hepatology*. 56: LB-2.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Tanno H et al. (1978). The role of the Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis in Argentina. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 3 (2):119-123 [citado 5 sept 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.1890030205>

Tanno H et al. (1995). Hepatitis C virus RNA and long-term response to recombinant interferon- $\alpha$ 2b in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* [Internet]. 2 (2): 97-102 [citado 19 nov 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00013.x>

Tong M et al. (1981). Studies on the Maternal-Infant transmission of the viruses which cause Acute Hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 80: 999-1004 [citado 10 oct 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/001650858190072X>

Trapero Marugán M, Pérez Gisbert J, Pajares García J M, & Moreno Otero R. (2004). Producción científica española relacionada con el virus de la hepatitis C. Un estudio a través de MedLine (1980-2002). *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 27(7): 397-402. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-429-pdf-S0210570503704865>

Van Ameijden E J C, van den Hoek J A R, Hartgers C, & Coutinho R A. (1994). Risk Factors for the Transition from Noninjection to Injection Drug Use and Accompanying AIDS Risk Behavior in a Cohort of Drug Users. *American Journal of Epidemiology*. 139(12); 1153-1163.

Van den Hoek J A, van Haastrecht H J, Goudsmit J, de Wolf F & Coutinho R A. (1990). Prevalence, Incidence, and Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection among Drug Users in Amsterdam. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 162 (4): 823-826 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/162/4/823/2190453>

Villarejos V et al. (1976). Seroepidemiologic Investigations of Human Hepatitis caused by A, B, and a Possible Third Virus. *Experimental Biology and Medicine* [Internet]. 152: 524-528 [citado 3 ago 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/967881/>

Viola L et al. (1991). Are hepatitis C virus antibodies involved in chronic liver diseases other than non-A, non-B hepatitis? *Hepatology* [Internet]. 14(6): 1303-1304 [citado 30 oct 2021]. DOI:10.1002/hep.1840140660. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.1840140660>

Waterson A P. (1972). Serum Hepatitis and the Seroprophylaxis of Measles. *Zeitschrift Für Naturforschung B* [Internet]. 27(3) : 233-241 [citado 23 jun 2021]. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/znb-1972-0304/html>

Weiner A et al. (1990). Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *The Lancet* [Internet]. 335(8680): 1-3 [citado 15 ago 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/014067369090134Q>

Wilson M P et al. (2010). Hepatitis C and Depressive Symptoms: Psychological and Social Factors Matter More Than Liver Injury. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* [Internet]. 40(2): 199-215 [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/PM.40.2.f>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Wright T L et al. (1994). Interferon- $\alpha$  therapy for hepatitis c virus infection after liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 20 (4): 773-779 [citado 18 nov 2021]. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.1840200402>

Yoshizawa H et al. (1980). Viruslike particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees. *Gastroenterology* [Internet]. 79 (3): 512-520 [citado 9 jun 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0016508580903777>

Zuckerman A. (1969). Viral Hepatitis and the Australia-SH Antigen. *Nature* [Internet]. 223: 569-572 [citado 17 jun 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/223569a0>

Zuckerman A. (1978). The Three types of human viral Hepatitis. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 56 (1): 1-20 [citado 16 jul 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395536/pdf/bullwho00438-0011.pdf>

## 5.2 BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Abramovich V & Pautassi L. (2008). El derecho a la salud en los tribunales. Algunos efectos del activismo judicial sobre el sistema de salud en Argentina. *Salud Colectiva* [Internet]. 4(3):261-282 [citado 21 mar 2022]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-82652008000300002&script=sci\\_arttext&lng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1851-82652008000300002&script=sci_arttext&lng=en)

Agnese G. (2011). Historia de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Imaginario y espacio rural. (1963-1990). Rosario: Prohistoria Ediciones.

Almeida Filho N. (2000). La ciencia tímida. Buenos Aires: Lugar Editorial.

Almeida Filho N, Silva Paim J. (1999). La crisis de la Salud Pública y el movimiento de la salud colectiva en Latinoamérica. *Cuadernos médico-sociales* [Internet]. 75:5-30 [citado 5 dic 2019]. Disponible en: [https://nutricion.fcm.unc.edu.ar/wpcontent/uploads/sites/16/2013/06/Salud\\_colectiva\\_almeida\\_filho.pdf](https://nutricion.fcm.unc.edu.ar/wpcontent/uploads/sites/16/2013/06/Salud_colectiva_almeida_filho.pdf)

Álvarez A. (2004). El rol de los lazaretos en el control del cólera y la fiebre amarilla. Buenos Aires 1870-1915. *Historia Revista* [Internet]. 9 (2): 287-317 [citado 6 abril 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4852216>

Álvarez A. (2008). ¿Un enemigo menos?: erradicación y reemergencia del paludismo en la Argentina 1940-1960. *Diálogos Revista Electrónica de Historia* [Internet]. ISSN 1409-469X. Número especial 2008: 174-194 [citado 7 abril 2020]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/dialogos/article/view/31128>

Álvarez A. (2010). La experiencia de ser un 'niño débil y enfermo' lejos de su hogar: El caso del Asilo Marítimo, Mar del Plata (1893-1920). *História, Ciências, Saúde—Manguinhos* [Internet]. 17(1): 13-31 [citado 10 abril 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.br/hcsm/a/PVSyHdg6sggRYV6v5DG9GyD/?lang=es>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Álvarez A. compiladora. (2018). La historia de la salud y la enfermedad [Internet]. Mar del Plata: EUDEM [citado 18 abril 2020]. Disponible en: <https://aportesdelahistoria.com.ar/la-historia-de-la-salud-y-la-enfermedad-adriana-alvarez-compiladora/>

Armus D. (2002). "Milonguitas" en Buenos Aires (1910-1940): tango, ascenso social y tuberculosis. História, Ciências, Saúde-Manguinhos [Internet]. Vol. 9 (suplemento): 187-207 [citado 28 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/hcsm/v9s0/08.pdf>

Armus D. compilador, (2005a). Avatares de la medicalización en América latina (1870-1970). Buenos Aires: Lugar editorial.

Armus D. (2005b). El viaje al centro. "Tísicas, costureritas y milonguitas en Buenos Aires, 1910-1940". Salud Colectiva [Internet]. 1 (1): 79-96 [citado 29 marzo 2020]. Disponible en: <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/38/16>

Armus D. (2007). , La ciudad impura: salud, tuberculosis y cultura en Buenos Aires, 1870-1950. Historia y Sociedad. 16: 189-225.

Armus D. (2012). Los alpes suizos en las sierras cordobesas. El Valle de Punilla y la historia sociocultural de la tuberculosis, 1870-1960. Estudios [Internet]. Número especial: 19-35 [citado 5 abr 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6979186>

Belmartino S. (1999). Nuevas reglas de juego para la atención médica en la Argentina. ¿Quién será el árbitro? Buenos Aires: Lugar Editorial.

Belmartino S. (2009). Las políticas de salud en el siglo XX: legados históricos. 5° Foro del Bicentenario. Panel de Políticas públicas y salud [citado 30 octubre 2020]. Disponible en: [http://www.unsam.edu.ar/escuelas/politica/centro\\_historia\\_politica/material/190.pdf](http://www.unsam.edu.ar/escuelas/politica/centro_historia_politica/material/190.pdf)

Blumer H. (1971). Social Problems as Collective Behavior. Social problems. 18 (3): 298-306.

Carbonetti, A (2010). Historia de una epidemia olvidada. La pandemia de gripe española en la Argentina. 1918-1919. Desacatos [Internet]. 32: 159-174 [citado 29 junio 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/desacatos/n32/n32a12.pdf>

Carbonetti A. (2012). Historia epidemiológica de la tuberculosis en la Argentina. 1914-1957. Estudios [Internet]. N° Especial: 37-52 [citado 3 abril 2020]. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/restudios/article/view/2550>

Carbonetti A, Rodríguez M & Aizenberg L. (2013). Tuberculosis y tifoidea en Argentina: discursos y conflictos en la construcción del sanatorio de Ascochinga, 1925. Dynamis [Internet]. 34 (2): 447-464 [citado 29 marzo 2020]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/dyn/v34n2/09\\_articulo3.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/dyn/v34n2/09_articulo3.pdf)

Flax J. (2016). Patentes de medicamentos y derechos humanos. Revista Redbioética/UNESCO [Internet]. Año 7, 1 (13): 49-65 [citado 23 oct 2021]. Disponible [https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/45606/CONICET\\_Digital\\_Nro.2.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/45606/CONICET_Digital_Nro.2.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Gusfield J. (1981). The culture of Public Problems: drinking-driving and the symbolic order. Chicago: University of Chicago Press.

Gusfield J. (1989). Constructing the ownership of social problems: Fun and profit in the welfare state. Social problems. 36 (5): 431-441.

La Serna C, Burijovich J, Ase I. (2007). La Reforma del Sector Salud en Argentina. En: (Unidad temática 3). Córdoba: PROAPS- IIFAP (UNC).

Laurell A. (1981). La salud enfermedad como proceso social. Revista Latinoamericana de Salud [Internet]. 2 (1): 7-25 [citado 28 jun 2019]. Disponible en: <http://www.amr.org.ar/amr/wp-content/uploads/2015/10/n19a061.pdf>

Molinari I. (2018). Los enfermos de lepra en contexto de confinamiento. En: La historia de la salud y la enfermedad. Mar del Plata: EUDEM [citado 18 abril 2020]. Disponible en: <https://aportesdelahistoria.com.ar/la-historia-de-la-salud-y-la-enfermedad-adriana-alvarez-compiladora/>

Rosenberg C. (1992). Explaining epidemics and other studies in the history of medicine. Cambridge: University Press.

Spinelli H. 2010. Las dimensiones del campo de la salud en la Argentina. Salud Colectiva. 2010; 6(3):275-293.

Testa D. (2011). Poliomiелitis. “La herencia maldita” y la esperanza de la rehabilitación. La epidemia de 1956 en la ciudad de Buenos Aires. Intersticios [Internet]. 5 (2): 309-323 [citado 4 abril 2020]. Disponible en: <http://www.intersticios.es/article/view/8358>

Testa D. (2012). La lucha contra la poliomiелitis: una alianza médico-social, Buenos Aires, 1943. Salud Colectiva [Internet]. 8 (3): 299-314 [citado 4 abril 2020]. Disponible en: <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/169/148>

Testa D. (2014). El síndrome pos-polio y sus anudamientos en el pasado. Intersticios [Internet]. 8 (1): 233-248 [citado 4 abril 2020]. Disponible en: <http://www.intersticios.es/article/view/12317>

Testa D. (2018). “¡Todavía estamos aquí!”. Síndrome pos-polio y activismo en la web. Clío y asociados. La historia enseñada. [Internet]. (26) ISSN 2362-3063: 138-149 [citado 5 abril 2020]. Disponible en: [https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/art\\_revistas/pr.9085/pr.9085.pdf](https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/art_revistas/pr.9085/pr.9085.pdf)

Zabala J. (2010). La enfermedad de Chagas en la Argentina. Bernal: Universidad Nacional de Quilmes.

Zabala J. (2012). La enfermedad en su laberinto: avances, desafíos y paradojas de cien años del Chagas en Argentina. Salud Colectiva [Internet]. 8(Supl 1): S9-S21 [citado 30 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/sc/v8s1/v8s1a02.pdf>

Zabala J. (2014). Enfermedades, conocimiento y políticas. Nuevas perspectivas en el estudio de los problemas sociales. En: Perspectivas Latinoamericanas en el Estudio Social de la Ciencia, la Tecnología y la Sociedad. Kreimer P; Vessuri H; Velho L; Arellano A. (Editores). Ciudad de México: Siglo XXI. 2014. p396 - 399. isbn 9786070306082.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

### 5.3 FUENTES DOCUMENTALES

Agencia EFE. (2017). La Fundación Leo Messi donará 3.000 dosis de medicamentos para la hepatitis C. Diario El Mundo [Internet]. 2 mar [citado 25 oct 2021]: Sec. Deportes. Disponible en: <https://diario.elmundo.sv/Deportes/la-fundacion-leo-messi-donara-3-000-dosis-de-medicamentos-para-la-hepatitis-c>

ANMAT a. (2015). Disposición N° 2658/15. Registro de la especialidad medicinal de nombre genérico Daclatasvir y nombre comercial Daklinza.

ANMAT b. (2015). Disposición N°3877/15. Registro de la especialidad medicinal de nombre genérico Simeprevir y nombre comercial Olysio.

Bär N. (2013). Hepatitis C: nuevos remedios revolucionarán su tratamiento. La Nación [Internet]. 11 nov [citado 5 oct 2021]: Sec. Sociedad. Disponible en: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/hepatitis-c-nuevos-remedios-revolucionaran-su-tratamiento-nid1637170/>

Cañas G & Prats J. (2014). Rebelión europea para abaratar el último fármaco contra la Hepatitis C. El País [internet]. 14 julio [citado 10 oct 2021]. Disponible en: [https://elpais.com/sociedad/2014/07/14/actualidad/1405361623\\_798618.html](https://elpais.com/sociedad/2014/07/14/actualidad/1405361623_798618.html)

Correa C M. (2002). Repercusiones de la declaración de Doha relativa al acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública. [Internet]. Publicación de la Organización Mundial de la Salud [citado 9 de octubre de 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68356/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2002.3\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68356/WHO_EDM_PAR_2002.3_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Díaz D. (2014). Pedido de rápida aprobación de Sofosbuvir para Hepatitis C en Argentina. Comunicaciones, Fundación HCV sin Fronteras [Internet]. [Citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hcvsinfronteras.org/pedido-de-rapida-aprobacion-de-sofosbuvir-para-hepatitis-c-en-argentina/>

Easterbrook P. (2016). Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection – 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. Journal of Hepatology [Internet]. 65(1): S46-S66 [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016827816304251>

El Cronista. (2015). Laboratorios Richmond lanzó un nuevo producto contra la hepatitis C [Internet]. Disponible en: <https://www.cronista.com/negocios/Laboratorios-Richmond-lanzo-un-nuevo-producto-contr-la-Hepatitis-C-20151105-0047.html>

El País. (2014). Gilead permite fabricar genéricos del último fármaco contra la Hepatitis C [Internet]. 15 sept [citado 22 oct 2021]: Sec. Sociedad. Disponible en: [https://elpais.com/sociedad/2014/09/15/actualidad/1410804629\\_622104.html](https://elpais.com/sociedad/2014/09/15/actualidad/1410804629_622104.html)

Ercolano C. (2008). Personas hemofílicas a las que se les transmitió la hepatitis C reclaman al INADI. Perfil [Internet]. 14 nov [citado 16 jun 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/personas-hemofilicas-a-las-que-se-les-trasmiti-hepatitis-c-reclaman-al-inadi/>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Fasio E, Schroder T y la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (2008). Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. Acta Gastroenterol. Latinoam. [Internet]. 38 (1): 56-74 [citado 27 oct 2021]. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-antecedentes/2008/Vol-38-N1/Vol38N1-PDF10.pdf>

Fundación Grupo Efecto Positivo. (2015). Hepatitis C: la cura podría costarle al Programa gratuito de Control de las Hepatitis Virales un 115.000 % más [Internet]. 24 mayo [citado 22 nov 2021]. Disponible en: <https://www.fgep.org/hepatitis-c-oposicion-a-la-patente-de-sofosbuvir-en-argentina/>

Fundación Grupo Efecto Positivo. (2017). La sociedad civil hace historia: el proyecto para la nueva Ley de VIH/sida, hepatitis virales e ITS obtuvo dictamen en Comisión de Salud de Diputados [Internet]. 14 jun [citado 25 mar 2022]. Disponible en: <https://www.fgep.org/sociedad-civil-hace-historia-proyecto-nueva-ley-vih-sida-hepatitis-virales-its-dictamen-diputados/>

Fundación Grupo Efecto Positivo. (2022). Cuarta vez en el Congreso: las organizaciones presentamos el proyecto de ley de respuesta integral al VIH, Hepatitis virales, Tuberculosis e ITS [Internet]. 30 mar [citado 30 ago 2022]. Disponible en: <https://www.fgep.org/cuarta-vez-en-el-congreso-las-organizaciones-presentamos-el-proyecto-de-ley-de-respuesta-integral-al-vih-hepatitis-virales-tuberculosis-e-its/>

Fundación HCV sin Fronteras. (2011). Las Hepatitis en Argentina tendrán un programa para combatirlas [internet]. 27 oct [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hcvsinfronteras.org/las-hepatitis-en-argentina-tendran-un-programa-para-combatirlas/>

Fundación HCV Sin Fronteras. (2015 a). Carta de personas afectadas por hepatitis C al Ministro de Salud de Argentina [Internet]. 22 abril [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hcvsinfronteras.org/hepatitis-c-carta-de-los-afectados-al-ministro-de-salud-de-argentina/>

Fundación HCV Sin Fronteras. (2017). Respuesta del Ministerio de salud sobre tratamientos para hepatitis C [Internet]. 14 jun [citado 30 oct 2021]. Disponible en: <https://hcvsinfronteras.org/respuesta-del-ministerio-salud-tratamientos-hepatitis-c/>

Galinski P. (2018). El tratamiento se acorta y tiene menos efectos adversos. Clarín [Internet]. 15 abril [citado 10 mar 2022]: Sec. Sociedad. Disponible en: [https://www.clarin.com/sociedad/tratamiento-acorta-efectos-adversos\\_0\\_BycRLR12G.html](https://www.clarin.com/sociedad/tratamiento-acorta-efectos-adversos_0_BycRLR12G.html)

Gollan D. (2017). El medicamento es un bien social. Soberanía Sanitaria [Internet]. Disponible en: <https://revistasoberaniasanitaria.com.ar/el-medicamento-es-un-bien-social/>

Hepatitis 2000. (2009). Formularios para firmar por una Ley Nacional de Hepatitis Virales en Argentina [Internet]. 8 oct [citado 12 mar 2022]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/formularios-para-firmar-por-una-ley-nacional-de-hepatitis-virales-en-argentina/>

Hepatitis 2000. (2010). Hepatitis B y C, Orden del día, Congreso de la Nación [internet]. 27 nov [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/hepatitis-b-y-c-orden-del-da-congreso-de-la-nacin/>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Hepatitis 2000. (2011a). Hepatitis virales, mensaje de la Dra. Chan, Directora general de la OMS, subtítulos en español [video]. Disponible en: [http://www.youtube.com/watch?v=IxJUAgmONYQ&feature=channel\\_video\\_title](http://www.youtube.com/watch?v=IxJUAgmONYQ&feature=channel_video_title)

Hepatitis 2000. (2011 b). Lanzamiento de Programa de Hepatitis Virales en la Provincia de Buenos Aires [Internet]. 17 abr [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/lanzamiento-de-programa-de-hepatitis-virales-en-la-provincia-de-buenos-aires/>

Hepatitis 2000. (23 enero 2012). Travesía Hepatitis C Argentina Chile [Video]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=-qdmnWfO4k>

Hepatitis 2000. (2014). Pedido de rápida aprobación de Simeprevir, Daclastavir y más en Argentina [Internet]. 5 dic [citado 21 nov 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/pedido-de-rapida-aprobacion-de-simeprevir-daclatasvir-y-mas-en-argentina/>

Hepatitis 2000. (2017a). Pacientes y médicos reclaman al Ministro de Salud por tratamientos para hepatitis C en Argentina [Internet]. 7 jun [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/pacientes-medicos-reclaman-al-ministro-salud-tratamientos-hepatitis-c-argentina/>

Hepatitis 2000. (2017b). Llegaron a la aduana argentina 1000 tratamientos para hepatitis C [Internet]. 21 nov [citado 21 oct 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/llegaron-la-aduana-argentina-1000-tratamientos-hepatitis-c/>

Hepatitis 2000. (2020). Ley de Hepatitis en Argentina petitorio al Congreso de la Nación [Internet]. 21 jun [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/ley-de-hepatitis-en-argentina-petitorio-al-congreso-de-la-nacin/>

Hepatitis 2000. (2021). Quiénes somos? Sobre nosotros, nuestro trabajo y nuestros objetivos. [Internet]. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/quienes-somos/>

Martins A. (2015). Por qué si por primera vez hay una cura para la hepatitis C ésta todavía no llega a millones en América Latina. BBC News Mundo [Internet]. 9 sept [citado 25 jul 2021]. Disponible en: [https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/09/150901\\_hepatitis\\_c remedios america latina am](https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/09/150901_hepatitis_c remedios america latina am)

Médicos sin Fronteras. (2015). India rechaza la patente del Sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C. 16 ene [citado 25 feb 2022]. Disponible en: <https://www.msf.es/actualidad/india-rechaza-la-patente-del-sofosbuvir-tratamiento-la-hepatitis-c>

Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. (2007). Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria [Internet]. Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación [citado 25 nov 2021]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2019-10/2007\\_manual-normas-control-enfermedades-notificacion-obligatoria.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2019-10/2007_manual-normas-control-enfermedades-notificacion-obligatoria.pdf)

Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. (2014). Las Hepatitis virales en la Argentina. Buenos Aires.

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. Dirección de Sida y ETS. (2016). Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina N° 33 [internet]. Buenos Aires [citado 30 ene 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-33>

Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina. Presidencia de la Nación. Dirección de SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual, Hepatitis y TBC. Circular de Hepatitis. 23 mayo 2018.

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Argentina. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud. (2018). Respuesta a las hepatitis virales. Plan Estratégico Nacional 2018-2021. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001400cnt-2019-01\\_respuesta-hepatitis-virales.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001400cnt-2019-01_respuesta-hepatitis-virales.pdf)

Ministerio de Salud y Desarrollo Social. República Argentina. (2019). Boletín sobre las Hepatitis Virales en la Argentina N°1. Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales [Internet]. Buenos Aires: Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC [citado el 16 nov 2019]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001592cnt-2019-10\\_boletin-hepatitis.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001592cnt-2019-10_boletin-hepatitis.pdf)

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). (2005). Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Artículo 14 [Internet]. Disponible en: [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa)

Organización Mundial de la Salud. (1957). Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de defunción. Clasificación Internacional de Enfermedades [Internet]. Ginebra: OMS [citado 20 jul 2021]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70940/ICD\\_10\\_1957\\_v1\\_spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70940/ICD_10_1957_v1_spa.pdf)

Organización Mundial de la Salud. (1964). Comité de expertos de la OMS en Hepatitis. Segundo Informe [Internet]. Ginebra: OMS [citado 3 jul 2021]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37597/WHO\\_TRS\\_285\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37597/WHO_TRS_285_spa.pdf?sequence=1)

Organización Mundial de la Salud. (1974). Weekly Epidemiological Record, Viral Hepatitis N°: 1-4 [Internet]. Ginebra: OMS [citado 16 ago 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/219675/WER4901\\_1-1.PDF](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/219675/WER4901_1-1.PDF)

Organización Mundial de la Salud. (1975). Hepatitis vírica. Informe de una reunión de la OMS [Internet]. Ginebra: OMS [citado 27 jul 2021]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40887/WHO\\_TRS\\_570\\_spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40887/WHO_TRS_570_spa.pdf)

Organización Mundial de la Salud (1980). Prevalence of markers of Hepatitis B virus infection in various countries: a WHO Collaborative Study. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 58 (4): 621-628 [citado 11 sept 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395942/pdf/bullwho00427-0105.pdf>

Organización Mundial de la Salud (1988). Progress in the control of viral Hepatitis: Memorandum from a WHO meeting. [Internet]. Geneva: OMS. 66 (4): 443-455 [citado 20 may 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc2491173>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

Organización Mundial de la Salud (1997). Weekly Epidemiological Record. [Internet]. Volumen 72, 46: 341-348 [citado 10 oct 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/230304>

Organización Mundial de la Salud (1999). Weekly Epidemiological Record. [Internet]. Volumen 74, 49: 421-428 [citado 19 nov 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/231006>

Organización Mundial de la Salud. (2009). Hepatitis virales. Informe de la Secretaría. [Internet]. Consejo Ejecutivo. 126ª reunión [citado 21 oct 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/2645>

Organización Mundial de la Salud. (2010). Hepatitis virales. 63ª Asamblea Mundial de la Salud. WHA 63.18. Punto 11.12 del Orden del día. 21 de mayo de 2010 [citado 21 oct 2021]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5184/A63\\_R18-sp.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/5184/A63_R18-sp.pdf)

Organización Mundial de la Salud. (2014). Hepatitis. Mejora de la salud de los pacientes con hepatitis víricas. 67ª Asamblea Mundial de la Salud. Punto 12.3 del orden del día provisional. 28 de marzo de 2014 [citado 6 mar 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/qb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_13-sp.pdf](https://apps.who.int/qb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_13-sp.pdf)

Organización Mundial de la Salud. (2016). Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas, 2016-2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization [citado 15 enero 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-mundial-sector-salud-contra-hepatitis-viricas-2016-2021>

Organización Panamericana de la Salud. (1980). Distribución de Marcadores de Virus de Hepatitis B (VHB) en la sangre de Donadores de 13 países del Hemisferio Occidental: Actas Del Taller Latinoamericano De La Cruz Roja Sobre Hepatitis B. Bol of Sanit Panam [Internet]. 89 (3):239-248 [citado 8 sept 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17229/v89n3p239.pdf?sequence=1>

Organización Panamericana de la Salud. (1987). La Hepatitis en las Américas: Informe del Grupo Colaborador de la OPS. Bol of Sanit Panam [Internet]. 103 (3): 185-209 [citado 9 sept 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17957/v103n3p185.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Organización Panamericana de la Salud. (2015). Países del Mercosur y Estados Asociados concretaron mecanismo de compra de medicamentos de alto costo con el apoyo de la OPS [Internet]. 16 nov [citado 2 dic 2021]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11441:2015-mercosur-estados-asociados-concretaron-mecanismo-de-compra-de-medicamentos-de-alto-costo-con-apoyo-ops&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11441:2015-mercosur-estados-asociados-concretaron-mecanismo-de-compra-de-medicamentos-de-alto-costo-con-apoyo-ops&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0)

Organización Panamericana de la Salud. (2016). La Hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas [internet]. Washington, OPS [citado 20 en 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31447>

Pegué E. (2011). Lanzamiento de Programa de Hepatitis Virales en la Provincia de Buenos Aires. Hepatitis 2000 [Internet]. 17 abr [citado 20 oct 2021]. Disponible en:

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

<https://hepatitis2000.org/lanzamiento-de-programa-de-hepatitis-virales-en-la-provincia-de-buenos-aires/>

Pereyra J. (2008). Entrevista: María Eugenia de Feo Moyano, titular de la Fundación HCV sin Fronteras: "La falta de prevención y la desinformación propagan la hepatitis". Río Negro [Internet]. 19 may [citado 5 ago 2021]: Sec. Opinión. Disponible en: <http://www1.rionegro.com.ar/diario/2008/05/19/20085o19b03.php>

Pharma Baires. (2015). Gollan promete que todos tendrán acceso a nuevos tratamientos Hepatitis C [Internet]. 31 ago [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <http://pharmabaires.com/489-gollan-promete-que-todos-tendran-acceso-a-nuevos-tratamientos-hepatitis-c.html>

Red Latinoamericana por el acceso a los medicamentos. (2015). Acciones de la sociedad civil en todo el mundo desafían a las patentes de la multinacional Gilead para impedir la apropiación de medicamentos contra la hepatitis C y garantizar el acceso al tratamiento [Internet]. 20 may [citado 28 oct 2021]. Disponible en: <https://www.redlam.org/ejes-de-accion/acciones-de-la-sociedad-civil-en-todo-el-mundo-desafian-a-las-patentes-de-la-multinacional-gilead-para-impedir-la-apropiacion-de-medicamentos-contr-la-hepatitis-c-y-garantizar-el-acceso-al-tratamient/>

Reggiardo M. V. et al. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. (2014). Consenso Argentino de Hepatitis C 2013. Acta Gastroenterológica Latinoamericana [Internet]. 44: 154-173 [citado 2 nov 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199331220018.pdf>

República Argentina, Ministerio de Salud. (2004). Resolución 310/2004 [Internet]. 15 abr [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=94218>

República Argentina, Administración de Programas Especiales. (2004). Resolución 500/2004 [Internet]. 27 ene [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=92321>

República Argentina, Defensor del Pueblo de la Nación. (2005). Resolución 75/2005 [Internet]. 7 sep [citado 20 oct 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-73-2005-109580/texto>

República Argentina, Administración de programas Especiales (2006). Resolución 350/2006 [Internet]. 18 ene [citado 21 oct 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=113161>

República Argentina, El Senado y Cámara de Diputados (2009). Proyecto de Ley, Expediente 1068-D-2009 [Internet]. 23 mar [citado 21 oct 2021]. Disponible en: <https://hcdn.gob.ar/proyectos/proyecto.jsp?exp=1068-D-2009>

República Argentina. (2013). Ley 26850 [Internet]. Ampliase beneficio acordado por Ley 25.869. Modificación. 24 abr [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/210000-214999/214824/norma.htm>

Ferrer C.A. La Hepatitis C en la República Argentina: evolución social y cognitiva de un problema sanitario. [Tesis de Maestría]. Maestría en epidemiología, gestión y políticas de salud. Universidad Nacional de Lanús. 2023.

República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. (2016). Resolución 400/2016 [Internet]. 25 oct [citado 30 oct 2021]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=266970>

República Argentina. Ministerio Público Fiscal. (2017). Solicitaron al Ministerio de Salud de la Nación que reactive tratamientos para 400 pacientes con hepatitis C [internet]. 23 jun [citado 25 oct 2021]. Disponible en: <https://www.fiscales.gob.ar/atajo/solicitaron-al-ministerio-de-salud-de-la-nacion-que-reactive-tratamientos-para-400-pacientes-con-hepatitis-c/>

República Argentina. Honorable Congreso de la Nación. (2022). Ley N° 27675 “Ley Nacional de Respuesta Integral al VIH, Hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual-ITS- y tuberculosis-TBC-.30 jun [citado 24 mar 2023]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do;jsessionid=C34A2D39AEB0334A906CFD0CD3A01A92?id=368130>

Ridruejo E. & Galdame O. (2018). Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis crónica por virus C. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado [Internet]. [Citado 7 mar 2022]. Disponible en: <http://mail.aaeeh.org.ar/images/CONSENSOSYGUIAS/Guias-XX18---ltima.pdf>

Salud y Fármacos. (2015). Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas. Para abaratar costos, países del Mercosur deciden compra conjunta de fármacos contra la Hepatitis C [Internet]. 16 nov [citado 28 oct 2021]. Disponible en: <https://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/nov201503.pdf>

Sevillano E G. & Marín Yarza M. (2014). Sanidad financiará el fármaco innovador contra la Hepatitis C. El País [Internet]. 24 sept [citado 10 oct 2021]: Sec actualidad. Disponible en: [https://elpais.com/sociedad/2014/09/24/actualidad/1411560678\\_526469.html](https://elpais.com/sociedad/2014/09/24/actualidad/1411560678_526469.html)

Sevillano E G. (2015). Médicos del Mundo recusa la patente europea de la ‘cura’ de la hepatitis C. El País [Internet]. 10 feb [citado 20 oct 2021]: Sec internacional. Disponible en: [https://elpais.com/internacional/2015/02/10/actualidad/1423529741\\_364653.html](https://elpais.com/internacional/2015/02/10/actualidad/1423529741_364653.html)

Silva M O et al. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. (2012). Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C genotipo 1. Acta Gastroenterológica Latinoamericana [Internet]. 42:234-249 [citado 2 nov 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199324184018.pdf>

Travesía Hepatitis sin Fronteras, nota TN Noticias (2006). Organización Hepatitis 2000 [Internet]. 28 julio [citado 7 abr 2022]: Sec. Legales, derechos, amparos, leyes. Disponible en: <https://hepatitis2000.org/travesia-hcv-nota-tn-noticias/>