

Transmisión vertical del virus de la hepatitis C

J. Casanovas Lax, G. Silva García, J. Vargas Romero, M^a C. Nogales Pérez, J. Aguayo Maldonado, G. Cruz Guerrero, J. González Hachero

Resumen. *Objetivos:* - Conocer la prevalencia de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) en una población de gestantes.

- Conocer la tasa de transmisión vertical del VHC.

- Valorar la repercusión y las consecuencias que tiene sobre los niños la infección materna por VHC.

Métodos: Se realizó screening ELISA 2 a 6.556 gestantes (enero 1993 -agosto 1995).

Se efectuó seguimiento prospectivo a 50 niños de madre seropositiva durante un período mínimo de 12 meses (media 15 meses).

Ensayos serológicos: screening ELISA 2, test de confirmación Inmunoblot. Técnicas de detección viral: PCR cualitativa y cuantitativa.

Resultados: 59 gestantes resultaron Ac VHC (+), positivas, lo que supone una seroprevalencia del 0,9%. De los 50 niños, 44 (88%) fueron PCR negativos y seis (12%) tuvieron PCR positiva en diversos momentos de su evolución, los seis eran hijos de madre VIH (-).

La carga viral de las madres de los niños infectados fue significativamente mayor que la carga viral de las madres de los niños no infectados.

Conclusiones: La seroprevalencia en gestantes del 0,9% es similar a la encontrada por otros autores.

La tasa de transmisión vertical ha sido del 12%, siendo significativa la correlación con la carga viral materna.

La demostración de viremia en los niños no presagia la aparición de enfermedad clínica, aunque pueden existir elevaciones intermitentes de transaminasas.

An Esp Pediatr 1997;47:627-632.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C; transmisión vertical; VHC; RNA-VHC.

VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Abstract. *Objective:* The objectives of this study were to know the prevalence of hepatitis C virus (HCV) in a population of pregnant women, to evaluate the vertical transmission rates of HCV in a prospective study and to determine the repercussions and consequences in children born to infected mothers.

Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Este trabajo pudo realizarse gracias a la financiación aportada por el Fondo de Investigación Sanitaria (Expediente FIS n.º: 94-0346).

Correspondencia: Javier Casanovas Lax. C/ Torrequeiro 31-B. 41700 Dos Hermanas. Sevilla

Recibido: Febrero 1997

Aceptado: Junio 1997

Patients and methods: A total of 6556 pregnant women were tested for HCV antibodies from January 1993 to August 1995. We followed 50 babies born to infected mothers for at least 12 months (mean 15 months). Serological assays employed included a screening ELISA II confirmed with immunoblot. Viral detection was performed by qualitative and quantitative PCR for HCV-RNA.

Results: Fifty-nine pregnant women were AcHCV (+). This represents a seroprevalence of 0,9%. Of the 50 babies followed, 6 were PCR (+) and 44 were PCR (-). The risk of transmission is correlated with the titer of HCV-RNA in the mother. All mothers of infected babies were HIV (-).

Conclusions: The rate of prevalence in our pregnant women population is 0.9%. We found a vertical transmission rate of 12%. The high serum HCV-RNA titers in the mothers are a risk factor of transmission of HCV. The viremia in the children does not predict the apparition of the clinical disease, although they can exhibit intermittent increases of transaminases.

Key words: Hepatitis C virus; Vertical transmission; HCV; HCV-RNA.

Introducción

La ausencia de factores de riesgo parenteral en buena parte de la población infectada por el virus de la hepatitis C (VHC), es una constante en todos los estudios epidemiológicos de hepatitis C. El desconocimiento del modo de adquisición del virus en estos casos ha sugerido la posibilidad de que la transmisión vertical jugara algún papel en la epidemiología de la infección por VHC^(1,2).

Los estudios⁽³⁻⁵⁾ sobre transmisión vertical del VHC permanecen controvertidos debido, en parte, a las distintas características de las gestantes evaluadas y a las dificultades para establecer en las embarazadas pruebas diagnósticas reproducibles del estado de infección por VHC.

Algunos autores⁽⁶⁻⁸⁾ han comprobado la influencia de la coinfección materna VHC-VIH y de las altas tasas de viremia (VHC) durante la gestación como determinantes de transmisión vertical del VHC.

Por otra parte persisten en el momento actual discrepancias en cuanto a las tasas de transmisión vertical y a los mecanismos de transmisión perinatal, siendo además limitados los conocimientos respecto a las consecuencias que para los niños tiene la infección materna por VHC durante la gestación.

Tabla I Carga viral en gestantes RNA-VHC positivas

PCR CUANTITATIVA N° copias / ml	Número de gestantes
Menos de 50.000	13 (42%)
Entre 50.000 y 100.000	3 (10%)
Entre 100.000 y 500.000	5 (16%)
Entre 500.000 y 1.000.000	5 (16%)
Más de 1.000.000	5 (16%)

Siguiendo estas premisas, los objetivos de nuestro estudio han sido los siguientes:

1.- Conocer la prevalencia de la infección por VHC en la población de gestantes del área sur de Sevilla.

2.- Conocer en qué medida y por qué mecanismos se produce la transmisión vertical del VHC cuando la madre padece infección crónica o infección aguda en el tercer trimestre de la gestación.

3.- Valorar la repercusión y las consecuencias a medio plazo que tiene sobre los niños la infección materna por VHC durante el embarazo.

Pacientes y métodos

Madres

Se ha realizado screening para VHC a 6.556 gestantes en el tercer trimestre del embarazo mediante test ELISA de segunda generación (Sanofi-Pasteur, monolisa anti HCV) durante el periodo comprendido entre el 1-1-1993 y el 31-8-1995.

A las 59 gestantes ELISA 2 positivas se les determinó: Inmunoblot VHC (Sanofi Diagnostics Pasteur, Deciscan); RNA-VHC por PCR, tanto cualitativa, como cuantitativa (Roche Diagnostics System, AMPLICOR HCV Kit Y AMPLICOR HCV MONITOR); Serotipo VHC (Murex); enzimograma hepático; anticuerpos frente al VIH (Abbott, Imx HIV1/HIV2 de tercera generación, las muestras positivas para VIH por el método de Abbott fueron retestadas con los equipos comercializados por Merieux, Vidas HIV (1 + 2); Ac frente al VHB (Abbott, IMX HBsAg); Serología luética (TPHA reditest de Biokit, bio-Merieux).

Niños

Se efectuó seguimiento prospectivo a 50 niños de madre seropositiva, mediante controles en sangre de cordón, a las 48 horas de vida y a los 6, 12 y 18 meses de edad respectivamente, determinándose en cada uno de los controles ELISA 2, Inmunoblot, PCR cualitativa, enzimograma hepático. En caso de positividad en los anticuerpos maternos frente a VIH, VHB o lúes se determinó, asimismo en los niños la serología correspondiente en los diversos controles

Leche materna

Se recogieron 35 muestras de leche materna (madres Ac VHC

Tabla II Comparación de las cargas virales de virus C entre gestantes VIH(-) y VIH(+)

Gestantes sin coinfección (n° 24) Carga viral media: 335.291 copias/ml de VHC		Gestantes con coinfección (n° 9) Carga viral media: 1.924.485 copias/ml de VHC
Menos de 50.000	(12 casos)	40.000
Entre 50.000 y 100.000	(3 casos)	ND *
Entre 100.000 y 500.000	(3 casos)	ND
Entre 500.000 y 1.000.000	(4 casos)	180.000
Más de 1.000.000	(2 casos)	5.800.000
		390.000
		1.900.000
		960.000
		4.200.000
p=0,008		
ND: no disponible		

séricos positivos) mediante expresión manual o succión suave con mamadera eléctrica. Las muestras se recogieron a partir de las 48 horas de vida y fueron remitidas al laboratorio en dos alícuotas de 10 cc, determinándose: Test ELISA 2 VHC, Inmunoblot VHC y PCR cualitativa para RNA-VHC

Relación de la carga viral materna con el riesgo de transmisión vertical

Se realizó estudio comparativo entre las cargas virales de las madres de los niños no infectados vs las cargas virales de las madres de los niños infectados, con el fin de conocer si la tasa de carga viral materna se correlaciona con la transmisión de la infección a los niños y si esa correlación tiene o no significación estadística. (Test no paramétrico de Mann-Whitney y análisis discriminante de la cifra de corte).

Resultados

Madres

1) De la población de 6.556 gestantes evaluadas, 59 (0,9%) resultaron ELISA 2 e Inmunoblot positivas para el virus C.

De las 59 gestantes seropositivas 11 (19%) tenían coinfección VIH. 45 (76,3%) resultaron RNA-VHC positivas. Tuvieron elevación de transaminasas durante el embarazo 7 (11,8%) gestantes.

De las 45 gestantes con PCR cualitativa positiva durante la gestación, pudo realizarse determinación de PCR cuantitativa en 31 (68,8%). En la tabla I se muestran las tasas de carga viral expresadas en copias/ml, según intervalos de carga viral.

De las 11 gestantes con coinfección VHC/VIH, 9 (81,8%) tenían RNA-VHC cualitativa positiva, pudiendo realizarse la cuantificación en 7 de ellas. Las determinaciones de PCR cuantitativa para el virus C en las gestantes con y sin coinfección VIH, se muestran en la tabla II. El grupo de las 7 gestantes con coinfección VHC/VIH mostró unas tasas de carga viral para el VHC (media de 1.924.485 copias/ml) significativamente más altas (p = 0,008) que el grupo de 24 gestantes sin coinfección

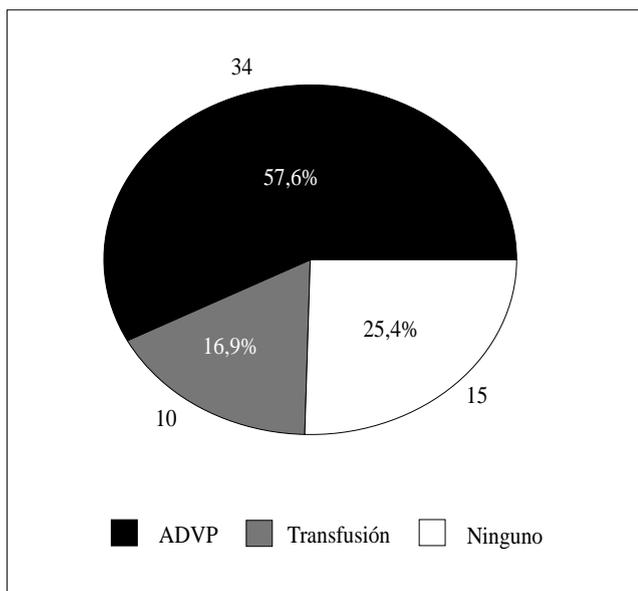


Figura 1. Factores de riesgo parenteral en gestantes VHC positivas.

VIH (media de 335.291 copias/ml).

2) De las 59 gestantes seropositivas, se identificó un factor de riesgo bien conocido de transmisión percutánea por virus C en 44 (75%), antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral en 34 (58%) y antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados con anterioridad a 1991 en 10 (17%). En las 15 (25%) restantes no se identificaron factores de riesgo (Figura 1).

Niños

De las 59 gestantes seropositivas, nacieron 56 recién nacidos vivos. De los 56 niños, pudieron ser objeto de seguimiento 50 niños.

Del total de 50 niños, 44 (88%) fueron negativos durante todo el período de seguimiento para las determinaciones de PCR y fueron considerados no infectados por virus C. De estos 44 niños, 43 (97,7%) tuvieron anticuerpos VHC positivos (tanto ELISA 2 como Inmunoblot) en sangre de cordón y en la muestra de sangre a las 48 horas de vida. De los 44 niños, únicamente 1 (2,3%), tuvo anticuerpos negativos, tanto en sangre de cordón, como a lo largo de todo su seguimiento (18 meses). Los 43 niños con anticuerpos positivos en sangre de cordón y a las 48 horas de vida fueron aclarando sus anticuerpos en diversos momentos a lo largo de los primeros 15 meses de vida.

La edad media de negativización fue a los 9 meses de edad. En ninguno de ellos se ha observado hasta el momento actual seroconversión posterior a la negativización, 15 niños se negativizaron a los 6 meses de vida, 27 niños se negativizaron entre los 9 a 12 meses de vida, 1 niño se negativizó a los 15 meses de vida.

2) De los 50 niños en seguimiento, en 6 (12%) se objetivó RNA-VHC por PCR cualitativa positiva en diversos momentos

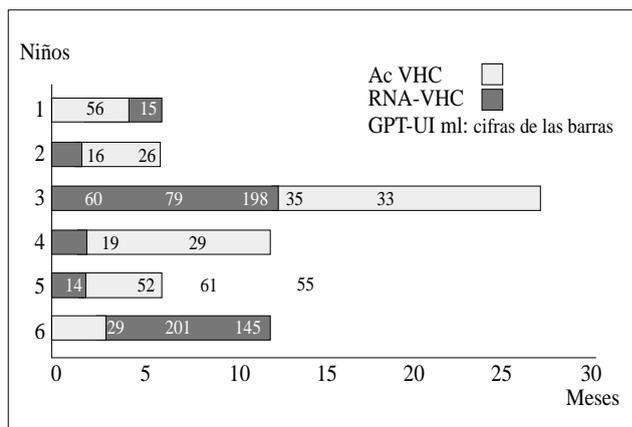


Figura 2. Evolución de los niños infectados. Ac VHC / RNA-VHC / GPT.

de su evolución y fueron catalogados de infectados por el virus C. Los 6 niños infectados eran hijos de madre con infección VHC aislada sin coinfección VIH. El tiempo medio de seguimiento de este grupo de niños fue de $21,83 \pm 7,22$ meses (rango 12-32 meses). En los 6 niños con infección por virus C se comprobó PCR positiva en algún momento de su evolución. En la figura 2 se muestra la evolución de los 6 niños en cuanto a Ac VHC, PCR y GPT.

En los seis niños infectados por virus C, la evolución de los anticuerpos fue variable, persistiendo tres de los niños con anticuerpos frente al virus C con posterioridad a los 12 meses de edad. No se objetivaron en ninguno de los seis niños períodos ventana de negativización de anticuerpos con positivización posterior.

De los 6 niños, 4 (66,6%) tuvieron PCR positiva en sangre de cordón y a las 48 horas de vida (casos 2, 3, 4, 5). De estos 4 niños, tres (casos 2, 4, 5) no tuvieron ninguna otra determinación positiva de PCR a lo largo de su evolución. El caso 3 mantuvo la PCR positiva a los 6 y 12 meses, negativizándose a los 18 meses.

De los 6 niños, 2 (33,3%) tuvieron PCR negativa, tanto en sangre de cordón, como a las 48 horas de vida (casos 1 y 6). El caso 1 tuvo PCR positiva a los 6 meses de vida (en dos muestras distintas) negativizándose a los 12 meses. El caso 6 tuvo PCR positiva a los 2 y 8 meses, persistiendo PCR positiva a los 12 meses al cerrar el estudio.

De los 6 niños, 3 (50%) mantuvieron cifras de transaminasas normales a lo largo de todo el seguimiento (casos 1, 2, 4).

En los casos 3, 5 y 6 las cifras de transaminasas estuvieron elevadas en algunas determinaciones según se muestra en la figura 2.

Leche materna

De los 50 niños controlados, 32 (64%) fueron alimentados con leche materna, pudiéndose analizar la muestra de leche en 28 madres. De los 32 niños alimentados con leche materna, 10 (31,2%) tomaron leche materna con algún marcador de virus

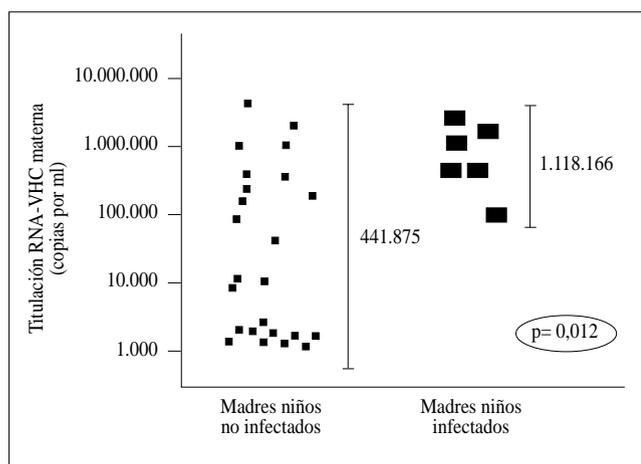


Figura 3. Carga viral en madres de niños PCR (-) y PCR (+).

C positivo. En estos 10 niños los resultados de las muestras de leche analizadas fueron las siguientes:

-8 muestras de leche tuvieron Ac ELISA 2 e Inmunoblot positivos y PCR negativa. Esta leche la tomaron 8 de los niños

-1 muestra de leche tuvo Ac ELISA 2 positivos, Ac confirmación negativos y PCR positiva. Esta leche la tomó uno de los niños.

-1 muestra de leche tuvo Ac ELISA 2 negativos, Ac confirmación negativos y PCR positiva. Esta leche la tomó uno de los niños.

De los dos niños que tomaron leche con PCR positiva, sólo uno de ellos (caso 2) tuvo la PCR sérica positiva y la positividad se limitó al período neonatal inmediato.

Carga viral materna y riesgo de transmisión vertical

Del grupo de las 44 madres de niños con PCR negativa, 33 tenían PCR cualitativa positiva, pudiendo realizarse determinación de carga viral en 24 de ellas.

Del grupo de las seis madres de niños con PCR positiva, todas ellas tenían PCR cualitativa positiva y en las seis pudo realizarse determinación de carga viral.

La titulación media de carga viral (RNA-VHC) de las 24 madres de los niños con PCR negativa fue de 441.875 copias/ml (Figura 3).

La titulación media de carga viral (RNA-VHC) de las 6 madres de los niños con PCR positiva fue de 1.118.166 copias/ml (Figura 3).

La diferencia de titulación de carga viral durante el embarazo entre ambos grupos de madres resultó estadísticamente significativa ($p = 0,012$).

En el análisis discriminante, la cifra de corte correspondiente a la carga viral materna en el tercer trimestre del embarazo a partir de la cual sería más probable que el niño resultara PCR positivo, fue de 908.750 copias/ml de RNA-VHC materna.

Discusión

La seroprevalencia frente al virus C en nuestra población no seleccionada de gestantes del área sur de Sevilla ha sido del 0,9%. En varios estudios^(9,10) realizados en Europa sobre poblaciones de gestantes evaluadas mediante test de segunda generación, las cifras de seroprevalencia, al igual que en nuestra población, estuvieron en torno al 1%

Los factores de riesgo más frecuentes de padecer infección por VHC en las gestantes analizadas han sido, al igual que en otros estudios^(2,11), los antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (57,6%) y los antecedentes de transfusión sanguínea o hemoderivados con anterioridad a 1991 (16,9%).

Aunque se ha planteado por algunos autores⁽¹²⁾ la posibilidad de instauración de screening universal de la infección por VHC en gestantes, esta estrategia no parece justificada en el momento actual, tanto por razones de coste / beneficio, como por la contraindicación relativa que supone el tratamiento materno con interferón durante la gestación, y también por la no disponibilidad de profilaxis efectiva en el recién nacido.

La transmisión vertical del virus C, aunque ha sido comunicada de forma inequívoca por varios autores^(13,14) que han demostrado secuencias genómicas casi idénticas en distintos binomios madre/hijo, no se produce de forma sistemática, mostrando los numerosos estudios realizados una gran variabilidad en las tasas de transmisión vertical^(7,15-17).

En nuestro estudio la tasa total de transmisión vertical respecto a madres con anticuerpos positivos frente al virus C, fue del 12%, siendo los 6 niños infectados por virus C hijos de madres sin coinfección VIH, lo que contrasta con el estudio de Zanetti et al.⁽⁵⁾ en que ninguno de los RN de 94 madres sin coinfección se infectó.

En el estudio de Moriya⁽¹⁵⁾ realizado sobre 16.714 madres "asintomáticas" sin coinfección, sí se produjo transmisión perinatal en el 2,3% de los niños. Matsubara et al.⁽¹⁸⁾ sobre una población de 31 gestantes con infección por virus C sin coinfección VIH, objetivaron una tasa de transmisión vertical del 9,7%.

La mayor frecuencia de transmisión vertical del virus C, observada en algunos estudios^(4,9,19,20), cuando la madre tiene coinfección VHC/ VIH, estaría en relación, probablemente, con una mayor tasa de carga viral de virus C en las gestantes con coinfección respecto a las gestantes con infección por virus C aislada.

Al igual que otros autores^(7,8) encontramos una relación significativa entre la carga viral materna durante el tercer trimestre de la gestación, expresada en N° de copias/ml de RNA-VHC y la tasa de transmisión vertical. Pudimos comprobar una diferencia estadísticamente significativa entre las cargas virales séricas de las gestantes que transmitieron la infección por virus C a sus hijos y las cargas virales séricas de las madres que no transmitieron la infección por virus C a sus hijos, situándose la cifra de corte de carga viral materna a partir de la cual sería más probable que la madre transmitiera la infección a su hijo en 908.750 copias/ml de RNA/VHC.

Respecto al momento de la transmisión de la infección madre/hijo, teóricamente habría varias posibilidades:

1) La transmisión *intraútero* a través de la *placenta* durante el tercer trimestre de la gestación, no puede ser descartada. En nuestro estudio 4 de los niños infectados (casos 2, 3, 4, 5) tuvieron viremia con PCR positiva, ya en el período neonatal inmediato constatada tanto en sangre de cordón como en sangre periférica a las 48 horas de vida. En estos niños la transmisión podría haberse producido *intraútero*, dado que, como se ha comprobado en el animal de experimentación por Weiner⁽¹³⁾, el virus inoculado experimentalmente es indetectable en el suero antes de su replicación hepática, por lo que la constatación de una viremia periférica en el período neonatal inmediato abogarían por la transmisión *intraútero*.

2) La transmisión *intraparto* a partir de sangre materna contaminada en el momento del parto, es la más probable en los niños con PCR negativa en el período neonatal inmediato y que presentan *viremia* retardada de aparición durante los primeros meses de vida, tras un período variable de replicación viral en que el virus sería indetectable en el suero⁽²¹⁾. Este mecanismo de transmisión intraparto pudo ser el responsable de la infección en los otros dos niños infectados de nuestro estudio, correspondientes a los casos 1 y 6, que tuvieron PCR positiva por primera vez a los 6 y 2 meses de vida respectivamente.

3) Los otros dos mecanismos potenciales de transmisión madre-hijo del virus serían a través de la *lactancia materna* y en el período *postparto* a través de contacto íntimo intrafamiliar.

Se ha considerado que la leche materna podría ser un vía potencial de transmisión del virus C desde una madre infectada a su hijo. En nuestro estudio detectamos 2 muestras de leche con RNA-VHC por PCR positiva. Se detectaron, asimismo otras nueve muestras con anticuerpos positivos y con PCR negativa.

Lin et al.⁽²²⁾ detectaron la presencia de anticuerpos y de RNA-VHC por PCR en 11 muestras de calostro y de leche ulterior correspondientes a 14 madres, observando, al cuantificar el virus en las muestras de leche, cargas virales muy inferiores a las detectadas en el suero de las propias madres. Ninguno de los niños de estas 14 madres que se alimentaron con leche materna durante períodos variables de tiempo presentó infección por virus C.

En nuestro estudio no se pudo establecer ninguna relación estadística entre alimentación con leche, cuyas muestras tuvieron algún marcador de virus C positivo y el desarrollo de infección en los niños. Si pudimos constatar que 8 de los niños que no se infectaron tomaron leche materna con algún marcador de virus C positivo.

La posibilidad de que ingestiones por vía enteral de leche materna con cargas virales exigüas sean capaces de provocar infección en los niños, no ha podido demostrarse hasta la actualidad, más bien al contrario, la mayoría de los estudios sugieren la poca importancia de la lactancia materna como vía de infección para el virus C⁽¹⁵⁾.

El comportamiento variable de la duración de la viremia en los niños también ha sido constatado por otros autores. En un conjunto de seis estudios^(3,4,7,8,23,24) en que se comprobó una viremia positiva en 8 niños los cuales fueron seguidos por un pe-

ríodo superior a 12 meses, 50% negativizaron la viremia a lo largo del primer año de vida y el 50% restante persistieron con viremia detectable en suero más allá de los 12 meses de vida.

Algunos niños parecen pues, ser capaces de librarse del virus C a lo largo de los primeros meses de vida. Es difícil asegurar si esta aparente desaparición de la viremia es debida a una replicación viral muy débil que provoca que la PCR se vuelva indetectable o si realmente se produce un auténtico aclaramiento viral.

Respecto a la evolución clínica de estos niños con PCR positiva, podemos decir que la demostración de una viremia al nacimiento o en diversos momentos a lo largo del primer año de vida, no presagia la aparición de enfermedad clínica. Ninguno de nuestros niños con PCR positiva presentó signos clínicos de enfermedad hepática, aunque en algunos casos puede haber elevaciones intermitentes de las transaminasas, como ocurrió en los casos 3, 5 y 6 de nuestro estudio.

Teniendo en cuenta la tendencia a la cronicidad de la infección por virus C junto con la variabilidad de las evoluciones serológicas, virológicas y bioquímicas y la posibilidad de intermitencias en la positividad de los marcadores de virus C, los niños con infección por virus C adquirida por vía vertical son subsidiarios de seguir siendo controlados durante varios años^(25,26) y en caso de persistencia de la viremia y/o persistencia de alteraciones bioquímicas, valorar la posibilidad de realización de biopsia hepática y aunque la experiencia actual en este grupo de niños es escasa, de la instauración de tratamiento con interferón.

Bibliografía

- 1 Van der Poel CL, Cuypers HTM, Reesink HW. Risk factors in HCV infected blood donors. *Transfusion* 1991; **31**:777-9.
- 2 Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Domínguez A, Navas E et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin* 1994; **103**:721-724.
- 3 Lam JP, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mock JYQ, Simmonds P. Infrequent Vertical Transmission of Hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1993; **167**:572-576.
- 4 Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Veereman-Wauters G et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; **338**:17-18.
- 5 Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizocolo G, Caccamo ML et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; **345**:289-91.
- 6 Maccabruni A, Caselli D, Mondelli M, Degioanni M, Cerino A. Vertical transmission of hepatitis C virus and HIV. *AIDS* 1993; **7**:1024-5.
- 7 Ohto H, Terazawa s, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from Mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; **330**:744-50.
- 8 Lin Ho-Hsiung, Kao Jia-Horng, Hsu Hong-Yuan, Ni Yen-Hsuan, Yeh Shiou-Hwei, Hwang Lih-Hwa et al. Possible Role of High-Titer Maternal Viremia in Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus. *J Infect Dis* 1994; **169**:638-41.
- 9 Tanzi E, Bresciani S, Bulgarelli I, Cambie G, Paccagnini S, Strighi C et al. Vertical transmission of HCV (abstract n° 124). Third International Conference. Current trends in chronically evolving viral hepatitis. Pisa 1992.

- 10 Bortuzo T. Etude de la transmission verticale du virus de l'hepatite C. These de doctorat en medecine. Clermont Ferrand 1993.
- 11 Bohman VR, Stettler RB, Little BB, Wendel GD, Sutor LJ, Cunningham FG. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus antibody in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; **80**:609-13.
- 12 Lynch-Salomon DI, Combs CA. Hepatitis C in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 1992; **79**:621-29.
- 13 Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, Ching K, Kansopon J, Chien DY et al. A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with a multiples variants. *J Virol* 1993; **67**:4365-8.
- 14 Inoue Y, Takeuchi K, Chou WH, Unayama T, Takahashi K, Saito I et al. Silent mother-to-child transmission of hepatitis C virus through two generations determined by comparative nucleotide sequence analysis of the viral cDNA. *J Infect Dis* 1992; **166**:1425-8.
- 15 Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, Yoshizawa. Transmision of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed & Pharmacother* 1995; **49**:59-64.
- 16 Roudot-Thoraval F, Pavlotsky JM, Thiers V, Deforges L, Girollet PP, Guillot F et al. Lack of Mother-to-infant Transmission of Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-seronegative Women: A prospective study with Hepatitis C virus RNA testing. *Hepatology* 1993; **17**:772-7.
- 17 Fischler B, Lindh G, Lindgren S, Forsgren M, Von Sydow M, Sangfelt P et al. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; **28**:3536.
- 18 Matsubara T, Sumazaki R, Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. *Eur J Pediatr* 1995; **154**:973-8.
- 19 Novati R, Thiers V, D'Arminio Monforte A, Maisonneuve P, Principi N, Conti M et al. Mother-to-Child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction (ver comentarios). *J Infect Dis* 1992; **165**:720-723. Comentado en: *Hepatology* 1992; **16**:1497-1499.
- 20 Zuccotti GV, Ribero ML, Giovannini V, Fasola M, Riva E, Portera G et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J Pediatr* 1995; **127**:278-80.
- 21 Ercilla MG, Fortuny C, Roca A. HCV vertical transmission. A prospective study. In: Abstract book of the second International Symposium on HCV. Tokyo 10-14 de mayo, 1993;505.
- 22 Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; **126**:589-91.
- 23 Wejstall R, Widell A, Mansson AS, Hermodsson S, Norkrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992; **117**:887-90.
- 24 Kuroki T, Nishiguchi S, Fukuda K, Ikeoka N, Murata R, Isshiki G et al. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) detected by HCV-RNA analysis. *Gut* 1993; **34**(2 Suppl):52S-53S.
- 25 Lacaille F. Conduite a tenir chez un enfant dont la mere a une hepatite chronique C. *Arch Pediatr* 1996; **3**:951-3.
- 26 Nowicki MJ, Balistreri WF. The hepatitis C virus: identification, epidemiology and clinical controversies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **20**:248-74.