

Capítulo 155

INFECCIONES DEL HÍGADO

Dr. C. Enrique Arús, Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, Dr. Pedro Almirall Carbonell, Dra. Zaily Dorta Guridi, Dr. Angel Arturo Escobedo Carbonell, Dr. C. Enrique Galbán García, Dra. María Elena González López, Dra. Yadina Martínez Pérez, Dra. María de la Caridad Montalvo Villalba, Dr. C. Agustín Menardo Mulet Pérez, Dra. Caridad Ruenes Domech, Dra. Ana Luisa Torres González, Dr. Héctor Vega Sánchez, Dr. C. Eduardo Vilar Gómez

Hepatitis virales

Las hepatitis víricas son enfermedades infecciosas del hígado que se caracterizan por necrosis hepatocelular e inflamación. Existe una amplia variedad de virus que pueden causar hepatitis, los *primariamente hepatotropos*, conocidos así porque infectan fundamentalmente al hígado por su marcada afinidad o tropismo por este órgano (virus de las hepatitis A, B, D, C y E) y los *no primariamente hepatotropos* (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zóster y herpes simple), que pueden afectar al hígado y ocasionar manifestaciones clínicas de hepatitis, pero por lo regular infectan primariamente a otros órganos. Las manifestaciones clínicas e histológicas causadas por los virus de las hepatitis en general son muy similares, aunque algunos tienen sus particularidades muy bien definidas. Actualmente se reconocen cinco tipos de virus de las hepatitis (Tabla 155.1).

Aspectos anatomopatológicos de las hepatitis virales

Las hepatitis causadas por virus hepatotropos son capaces de provocar alteraciones anatomopatológicas en el hígado que suelen ser comunes y básicas:

- Desorganización de los acinos y cordones celulares: variación de tamaño y forma del hepatocito.
- Necrosis de hepatocitos: aislada, en focos, confluyente, lobulillar y periportal.
- Degeneración balonzante y acidofila.
- Cuerpos apoptóticos dispersos.
- Infiltrado inflamatorio lobulillar y portal (a predominio de linfocitos).
- Hiperplasia de células de Kupffer.
- Colestasis.

Las alteraciones morfológicas de lesión y muerte celular y las de respuesta inflamatoria, representan las

Tabla 155.1. Características generales diferenciales de los virus de las hepatitis A, B, D, C y E

Característica	Virus hepatitis A	Virus hepatitis B	Virus hepatitis D	Virus hepatitis C	Virus hepatitis E
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Virio de satélite	Flavivirus (pestitivirus)	Calicivirus
Genoma	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Incubación (días)	15 a 45	30 a 180	30 a 180	15 a 150	15 a 60
Trasmisión	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Hipertransaminasemia en forma aguda	Severa	Muy severa	Muy severa	Moderada	Severa
Cronicidad	No	Si	Si	Si	No
Prevención	Vacuna	Vacuna	-	-	-

lesiones fundamentales que ocurren en el hígado en las hepatitis causadas por virus hepatotropos, tienen un aspecto histológico similar, con pérdida del patrón normal de los cordones celulares, con los hepatocitos irregulares en forma, tamaño y coloración, que varían en localización y extensión en el lobulillo.

Una alteración fundamental del daño celular es el balonamiento, con los hepatocitos hinchados, redondeados y citoplasma clarificado y la otra es la necrosis, que se presenta en forma de pérdida aislada de células con la falta del hepatocito en el cordón celular o pérdida de grupos de hepatocitos distribuidos en focos, por todo el lobulillo. La presencia de hepatocitos disminuidos de volumen con el citoplasma acidófilo y núcleo picnótico, como hepatocitos en apoptosis, denominados *cuerpos acidófilos*, es otra figura de daño celular. La regeneración de hepatocitos al mismo tiempo que ocurren las lesiones celulares, aumentan la irregularidad de la arquitectura del lobulillo.

La respuesta inflamatoria es fundamentalmente a linfocitos y macrófagos, distribuida por todo el lobulillo, de manera no uniforme, con una mayor acumulación celular en los focos de necrosis, se observan las células de Kupffer aumentadas en volumen y número, con restos celulares pigmentados en su interior por la necrosis y apoptosis de los hepatocitos. Los espacios porta con leve a moderado infiltrado linfomonocitario y ligero edema, en ocasiones con la salida a la lámina limitante del infiltrado linfoide, que puede confundirse con áreas de necrosis periportal.

Se pueden presentar otras alteraciones histológicas como colestasis intracelular y canalicular con diferente intensidad de las lesiones y menos frecuente esteatosis ligera microvacuolar. Desde el punto de vista histológico no hay diferencias que permitan diagnosticar con certeza el tipo de virus causante, aunque se describe que en la hepatitis A hay mayor daño celular de localización periportal, en la hepatitis B mayor lesión celular centrolobulillar, en la hepatitis C cambios grasos ligeros, aumento del número de cuerpos acidófilos, aumento de los linfocitos intrasinusoidales y menos frecuente daño del epitelio de conductos biliares pero sin su destrucción, en la ocasionada por virus D se describe marcado agrandamiento de los hepatocitos con el citoplasma microvacuolado con aspecto de morula, las alteraciones en la hepatitis E se describen similares a la de la A.

Hepatitis virales en Cuba. Control epidemiológico

En la actualidad, dado al avance en el conocimiento de datos epidemiológicos y etiológicos de los virus

causantes de las denominadas hepatitis víricas ha conllevado la aplicación de medidas preventivas generales, y la posibilidad de disponer de inmunoprofilaxis pasiva y activa. La aplicación de estas medidas ha disminuido de manera espectacular la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades en los países donde se ha podido aplicar. Un ejemplo es Cuba donde se han realizado numerosos trabajos con el objetivo de analizar e interpretar las tendencias y los patrones, identificar grupos de riesgo y determinar los mecanismos de transmisión de las hepatitis a todos los niveles. En el caso de las hepatitis virales la notificación obligatoria se inició en 1960 mediante tarjetas de *enfermedades de declaración obligatoria*, en las que estaban establecidos el reporte individual y detallado de los enfermos agudos con evidencias clínicas de la enfermedad y el estudio de la enzima alanina amino transferasa por encima de los valores de 12 U. En 1987 se implantó el nuevo programa de prevención y control de las hepatitis virales, con los objetivos de conocer la participación de las hepatitis A, B y no A, no B, dentro de estas, para prevenir y controlar la transmisión de los virus A y B. Se estableció la clasificación operacional por tipo a partir de la realización del antígeno de superficie de la hepatitis B a todo enfermo agudo diagnosticado, considerando como hepatitis B los que tuviesen resultados positivos. Los resultados del antígeno de superficie de la hepatitis B negativos en los enfermos se consideraron casos de hepatitis A, sin antecedentes de exposición a sangre, productos hemoderivados o presencia de riesgo parenteral.

A partir de 1987, en que se clasificó 11,8 % de las hepatitis virales agudas, este indicador se elevó hasta alcanzar en 1993, 86,2 % de los casos diagnosticados, tal es así que por acuerdo del Ministerio de Salud Pública y a sugerencia de la Dirección Nacional de Epidemiología, se propone que el Laboratorio de Hepatitis Virales del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí fuese el Laboratorio de Referencia Nacional para el estudio de las hepatitis víricas.

Otro hecho importante fue la introducción del diagnóstico de la hepatitis B por el sistema Suma en 1992, con una red de laboratorios que cubre todo el país, y el de hepatitis C en 1995, que actualmente utiliza sistemas de tercera generación.

Las vertientes de la vigilancia de la hepatitis viral en Cuba que incluyen al laboratorio de diagnóstico virológico son:

- Estudio etiológico de brotes de hepatitis viral aguda.
- Estudio etiológico de casos graves y fallecidos por fallo hepático fulminante.

- Estudio etiológico de pacientes con hepatitis viral aguda, menores de 24 años de edad y detección del antígeno de superficie de la hepatitis B positivo.
- Vigilancia de la incidencia de la hepatitis B aguda.
- Estudio de la eficacia de la vacunación en los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B.
- Vigilancia de la incidencia de los anticuerpos del virus de la hepatitis C en los bancos de sangre de todo el país.

La norma es que las hepatitis evolucionen a la curación espontánea, pero aproximadamente 0,2 % a 1 % de las hepatitis pueden evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda (larvada-fulminante). Solo el virus de la hepatitis B y el C pueden evolucionar a la cronicidad. El virus de la hepatitis C es en la actualidad el responsable de prácticamente todas las hepatitis crónicas de origen vírico en la población.

La hepatitis por virus de la hepatitis C representa en la actualidad la máxima preocupación para los hepatólogos dado que no existe inmunoprolifaxis pasiva ni activa. Gracias a las medidas preventivas adoptadas en los bancos de sangre desde 1989, en las unidades de hemodiálisis, al empleo de la eritropoyetina recombinante y a otras medidas sanitarias, el riesgo de contagio ha disminuido extraordinariamente. El riesgo en la actualidad queda conferido a la transmisión vertical por madres virus hepatitis C positivas, a posibles infecciones nosocomiales en el medio hospitalario y a casos esporádicos de infección, cuya fuente es difícil de encontrar. La prevalencia en la infancia se estima en alrededor de 2 %.

Hepatitis por virus A

Estructura del virus

El virus de la hepatitis A es un pequeño virus de ARN de cadena sencilla, de 27 nm y resistente al calor, ácido y éter, que se integra dentro del género heparnavirus de la familia picornavirus. Este picornavirus (Fig. 155.1) está formado por una poliadenilación 3', y un genoma de ARN de sentido positivo rodeado por una cápside icosaédrica desnuda (no envuelta) que mide cerca de 28 nm de diámetro. En el terminal 5' de la hebra de ARN hay una proteína viral llamada VPg. Solo hay un serotipo para el virus de la hepatitis A

Epidemiología

Situación en Cuba

El virus de la hepatitis A es la causa más frecuente de hepatitis en Cuba, y evoluciona epidemiológicamente

de forma endemo-epidémica presentándose ciclos epidémicos entre 3 y 5 años. En los últimos años la magnitud de los picos epidémicos ha presentado tendencia a la disminución, si bien las condiciones higiénico-sanitarias no han mejorado de manera ostensible respecto a la segunda mitad del siglo xx.

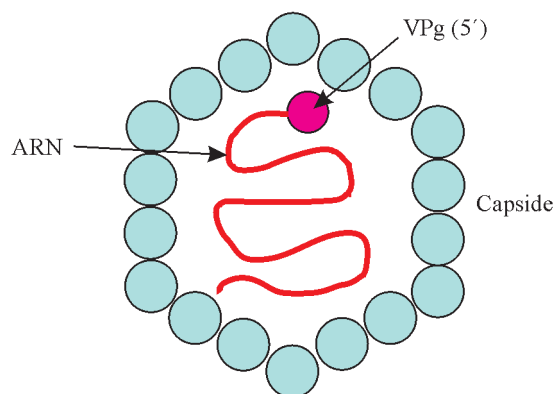


Fig. 155.1. Virus A.

Como ocurre en los países en desarrollo de endemia elevada, pequeños brotes epidémicos en círculos infantiles, donde asisten niños pequeños, son relativamente frecuentes predominando la transmisión interpersonal. Los brotes de transmisión hídrica y por alimentos contaminados (pastelería mariscos y otros), pueden ocurrir de manera ocasional en escuelas y centros cerrados (contaminación fecal). Un estudio realizado en la década de los 70 del siglo xx evidenció que más de 80 % de la población a los 15 años de edad tenían anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.

El virus se excreta por las heces durante dos semanas antes de que aparezca la ictericia y un periodo semejante después de que aparezca la clínica. En los menores de 5 años, una de las etapas de más contagio en zonas de elevada endemia, la hepatitis A suele ser subclínica. La prevalencia en Cuba es de 5 % en la infancia y llega hasta 15 % en la adolescencia.

A partir de 1987, año en que se inicia la clasificación de las hepatitis virales según tipos, se incrementa el porcentaje de casos clasificados desde 11,8 % hasta alcanzar más de 90 % en la primera década del siglo XXI. Del total de la incidencia de casos agudos de hepatitis viral le corresponde al virus de la hepatitis A algo más de 90 %, aunque es probable que alguna proporción corresponda realmente al virus de la hepatitis E.

Distribución mundial

Es un virus de distribución mundial, típico de la niñez, más común en condiciones de hacinamiento y

escasa higiene. La disminución de la incidencia de virus de la hepatitis A en los países desarrollados se asocia con el acceso a agua de buena calidad, a mejoras en la higiene ambiental en especial al mejor manejo y tratamiento de los desechos humanos y más recientemente, en algunos países, a la incorporación de la vacuna contra el virus de la hepatitis A en los programas de vacunación de rutina (Fig. 155.2).

De acuerdo con patrones epidemiológicos su distribución se clasifica en tres niveles:

- Zonas con altos niveles de infección: en los países en desarrollo con condiciones de saneamiento y prácticas de higiene deficientes, la mayoría de los niños (90 %) han sufrido la infección antes de los 10 años. Los infectados durante la infancia no padecen síntomas visibles. Las epidemias son poco frecuentes porque los niños mayores y los adultos suelen estar inmunizados. En estas zonas las tasas de morbilidad sintomática son bajas y los brotes epidémicos son raros. Pequeños brotes se han descrito entre homosexuales masculinos por contacto oro-anal. En Estados Unidos 33 % de la población general muestra algún signo serológico de que ha tenido infección por el virus de la hepatitis A.
- Zonas con niveles intermedios de infección: en los países en desarrollo, los países con economías en transición y las regiones con niveles desiguales de saneamiento, los niños suelen eludir la infección durante la primera infancia. Paradójicamente, esas mejoras de la situación económica y del saneamiento

pueden traducirse en una mayor vulnerabilidad en los grupos de más edad y en tasas de morbilidad superiores, pues la infección afecta a adolescentes y adultos, y pueden ocurrir grandes brotes epidémicos.

- Zonas con bajos niveles de infección: en los países desarrollados con buen nivel de saneamiento e higiene las tasas de infección son bajas. Puede haber morbilidad entre los adolescentes y adultos de los grupos con mayor riesgo, como los consumidores de drogas inyectables, los hombres homosexuales y las personas que viajan a zonas de alta endemicidad, así como en algunas poblaciones aisladas, por ejemplo, comunidades religiosas cerradas.

La hepatitis A se presenta de forma endémica en todas las partes del mundo, la incidencia exacta es difícil de estimar debido a la alta proporción de infecciones subclínicas. Se considera que al menos 1,5 millones de nuevos casos se reportan cada año. Si bien la incidencia real en los países desarrollados está disminuyendo, la infección es casi universal en los países en desarrollo.

En Cuba, el virus de la hepatitis A es el principal responsable de hepatitis aguda viral. Sus tasas de incidencia históricas en décadas anteriores fueron elevadas, por lo regular con cifras superiores a 100 por cada 100 000 habitantes. No obstante, en el último quinquenio su incidencia ha mostrado un descenso considerable y llegó a 5,0 en el 2012.

El virus de la hepatitis A es un patógeno fecal-oral y la transmisión se asocia particularmente con la comida

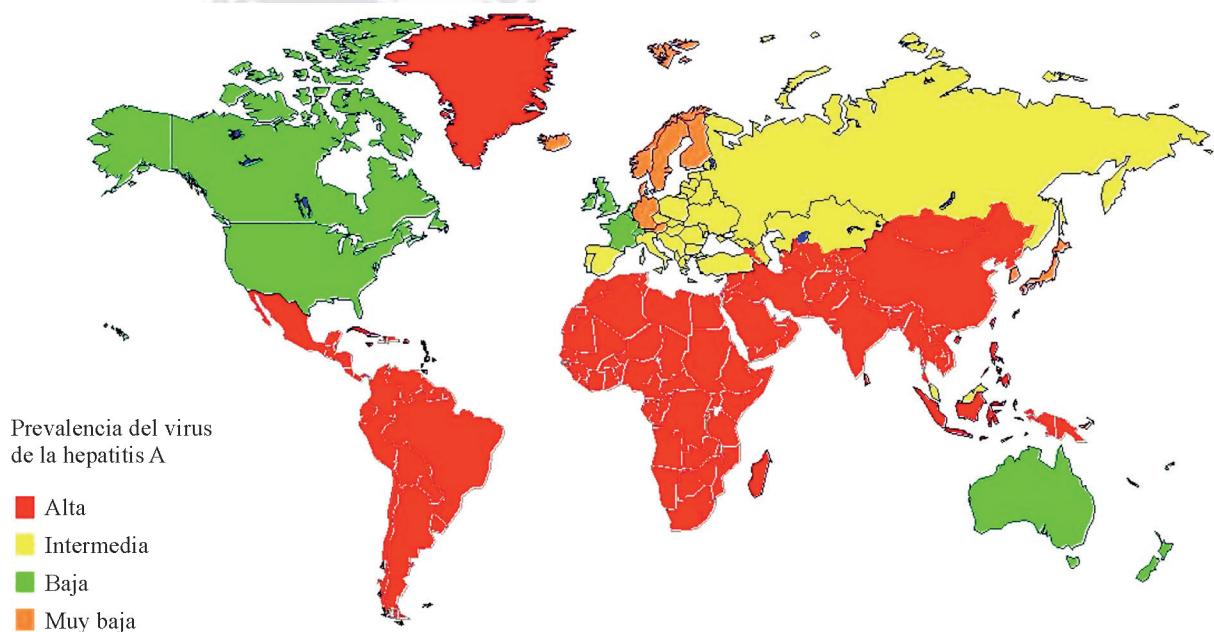


Fig. 155. 2. Distribución geográfica de la infección por virus de la hepatitis A.

contaminada con heces y agua (Fig. 155.3). El marisco es especialmente notorio como un vehículo para la propagación del virus de la hepatitis A. La infección es muy común en condiciones de hacinamiento y malas condiciones sanitarias, instituciones para discapacitados mentales son particularmente vulnerables.

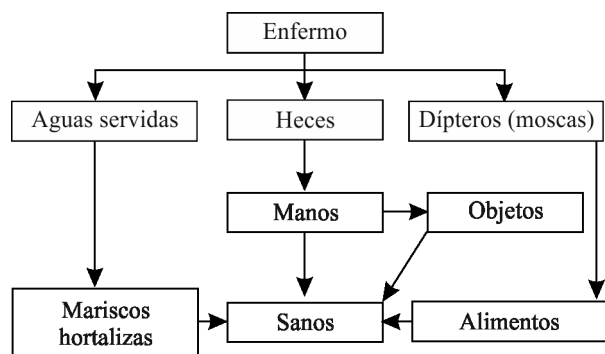


Fig. 155.3. Vías de transmisión del virus de la hepatitis A.

Muchos brotes transmitidos por los alimentos puede atribuirse a la falta de higiene en los manipuladores de alimentos infectados que diseminan el virus durante el periodo de incubación. La fuente del brote a menudo se remontan a los alimentos crudos o alimentos que se han manipulado de manera incorrecta después de la cocción. Hasta hace poco, alrededor de 50 % de los adultos jóvenes en el Reino Unido tenían evidencia de infección previa, pero como en el caso de otros países industrializados, la incidencia está disminuyendo rápidamente y la hepatitis A se está convirtiendo en una enfermedad de adultos jóvenes, más que los niños de estos países.

La hepatitis por virus A es frecuentemente adquirido por los viajeros procedentes de zonas donde la infección por el virus de la hepatitis A es de baja prevalencia a un área donde es hiperendémica.

Reservorio

Los seres humanos son el único reservorio para el virus de la hepatitis A en raras ocasiones se ha detectado en Chimpancés y otros primates no humanos, pero su importancia en la transmisión de la infección al hombre no es importante. Distribución Mundial

Modo de transmisión

De una persona a otra por vía fecal-oral. El agente infeccioso está presente en las heces y la carga viral llega a su máximo en una o dos semanas antes del comienzo de los síntomas.

De manera general ocurren casos por contacto interpersonal con personas infectadas. Los brotes de

fuentes comunes se originan por contaminación de agua o alimentos. En Estados Unidos se han documentado algunos brotes vinculados al uso de drogas inyectables. Aunque raros se han notificados casos de transmisión por transfusión de sangre y concentrados de factores de la coagulación, probablemente obtenidos de donantes en periodos virémicos.

El periodo de incubación es de 15 a 50 días, promedio de 28 a 30 días.

En el periodo de transmisibilidad la infectividad máxima ocurre durante la segunda mitad del periodo de incubación y continúa algunos días después del inicio de la ictericia (o en fase de incremento de amino transferasas en casos anictéricos). Se ha documentado, en algunos niños y lactantes, la excreción del virus en las heces hasta por un máximo de 6 meses.

Susceptibilidad y resistencia

La susceptibilidad es general. El comportamiento de la enfermedad en los lactantes y niños pequeños es muy leve y los casos anictéricos predominan. La infección en adultos y personas de mayor edad suele ser clínicamente más importante.

Los principales factores de riesgo incluyen:

- Contacto cercano con niños menores que asisten a guarderías y adultos mayores en asilos.
- Convivir con un paciente con hepatitis.
- Relación sexual que condiciona la diseminación fecal-bucal del virus a través del contacto buco-anal.
- Viajes a otras zonas de alta endemicidad ocasionalmente grave.

Medidas preventivas, control epidemiológico del paciente y de brotes epidémicos

- La notificación de los casos es obligatoria.
- En los últimos años la Organización Mundial de la Salud recomienda incluir el empleo rutinario de la vacuna contra el virus de la hepatitis A en los programas de inmunización de los países en desarrollo, si bien solo unos pocos países lo han incluido. Una dosis de la vacuna contra el virus de la hepatitis A dentro de las dos semanas posteriores al contacto con el virus tiene efectos protectores, por lo que puede ser utilizada en el control de brotes epidémicos, no obstante, para garantizar una protección vacunal a más largo plazo se deben administrar de dos a tres dosis
- Educación de la población para lograr buen saneamiento e higiene personal, con atención especial al lavado metódico de las manos y a la eliminación sanitaria de las heces.

- Tratar apropiadamente el agua y contar con sistemas adecuados de distribución y de eliminación de aguas servidas.
- Las administraciones de los centros de asistencia diurna debe insistir en las medidas que permitan reducir al mínimo la posibilidad de transmisión fecal-oral, inclusive el lavado minucioso de las manos antes de comer. Si en un centro han aparecido uno o más casos de hepatitis A, es necesario valorar la aplicación de inmunoglobulinas estándar al personal asistencial y a los niños atendidos. También hay que considerar su administración a los contactos del núcleo familiar de los niños de dos años o menores, que acuden a los centros donde han ocurrido los brotes y se hayan identificado casos en tres o más familias.
- A las personas que viajan a zonas muy endémicas, que incluyen África, el Oriente Medio, Asia y América Central y del Sur, se les debe administrar la vacuna.
- Cocer a temperaturas elevadas durante 4 min los alimentos (ostras almejas y otros crustáceos) obtenidos de zonas contaminadas, antes de consumirlos.
- Eliminación sanitaria de las heces, la orina y la sangre de los enfermos.
- Inmunización de contactos: vacunación, si es posible de los contactos intradomiciliarios escolares (misma aula) de un caso, antes de las dos semanas de notificado el caso índice. Si no se dispone de vacuna se recomienda aplicar inmunoglobulinas por vía intramuscular a razón de 0,02 mL/kg de peso corporal, para la inmunización pasiva, tan pronto sea posible después de la exposición, pero en el término de dos semanas a todos los contactos del hogar y sexuales. En los centros de atención diurna hay que aplicar la inmunoglobulina a todos los contactos de la sala de clases. La inmunoglobulina no está indicada para los contactos en la situación común que tiene lugar en oficinas, escuelas o fábricas.
- Investigación de los contactos y de la fuente de infección: búsqueda de casos que pasaron inadvertidos y conservación de la vigilancia de los contactos en el hogar del enfermo o en un brote proveniente de una fuente común, de las personas expuestas al mismo riesgo.
- Tratamiento específico: ninguno, pero en caso de epidemia:
 - Identificar el modo de transmisión por investigación epidemiológica, es decir, si fue de persona a persona o por un vehículo común, y detectar a la población expuesta a un mayor peligro de infección. Eliminación de cualquier fuente común de infección. Si la hepatitis A se identifica en un manipulador de alimentos, hay que administrar inmunoglobulina

a los demás manipuladores del establecimiento. El ofrecimiento de gammaglobulina estándar puede considerarse si los manipuladores de alimentos participaron en la preparación de alimentos que no fueron bien cocidos, si se observan deficiencias en la higiene personal y si la inmunoglobulina puede administrarse en el término de dos semanas después de la última exposición.

- Deben hacerse esfuerzos especiales para mejorar las prácticas de saneamiento e higiene, y eliminar la contaminación fecal de los alimentos y el agua.
- En los brotes concentrados en instituciones se puede justificar la profilaxis en masa con inmunoglobulina.

Patogenia

El virus se une a un receptor que se encuentra en la superficie de los hepatocitos y en algunas otras células. El receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (havr-1) tiene un ectodominio que contiene una región N-terminal de tipo inmunoglobulina rica en cisteína, continuada por una región de tipo mucina que se extiende desde la primera hasta más allá de la superficie celular. La región de tipo inmunoglobulina se requiere para la unión del virus de la hepatitis A. El virus se fija a un receptor de la célula hepática penetra en su citoplasma donde se replica usando una ARN polimerasa ARN dependiente codificada por el mismo virus, posteriormente sale del hígado a través de la bilis hasta las heces. Seguida de una infección, el sistema inmune produce anticuerpos en contra del virus de la hepatitis A y le confiere inmunidad a la persona contra futuras infecciones (Fig. 155.4).

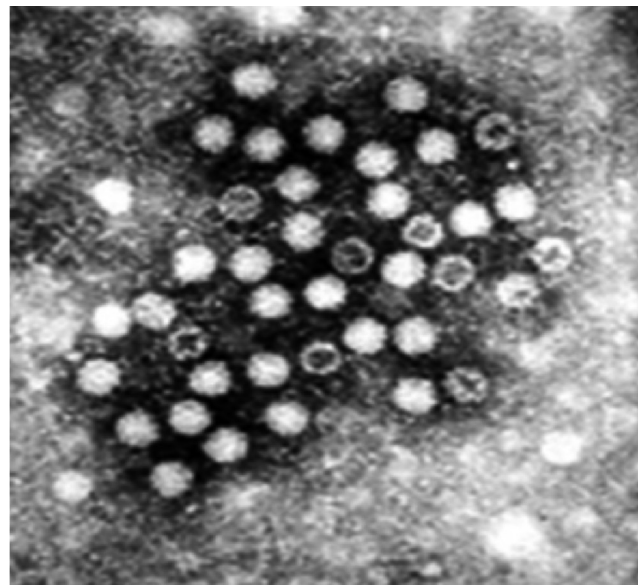


Fig. 155.4. Virus de La hepatitis A mostrado por microscopía electrónica.

Los cambios patológicos son comunes a todos los tipos de hepatitis viral, con necrosis de las células del parénquima y la inflamación periportal. Pocas veces hay necrosis masiva en los casos de hepatitis fulminante.

El virus de la hepatitis A no es citopático en cultivos. Estudios en seres humanos no muestran necrosis hepatocítica difusa. Los mecanismos inmunes para explicar la patogenia están relacionados con el daño celular que se provoca por respuesta inmune mediada por células, mientras que los anticuerpos circulantes limitan la diseminación del virus. Los linfocitos T atraídos por el virus de la hepatitis A conectan con las células infectadas y desencadenan la inmunopatogenia. Los linfocitos TCD8+ median el daño celular hepático y las células asesinas lisan las células hepáticas en cultivos.

Diagnóstico clínico

La hepatitis por virus A es una enfermedad aguda o subclínica con manifestaciones variadas, autolimitada y leve. La edad de presentación es determinante de severidad. La relación entre la forma anictéricas/ictérica es de 12:1 a 1:3,5 y en más de 90 % de los casos en menores de 5 años son silentes.

Existen diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad:

- Inaparente: es asintomática, se reconoce la enfermedad a través de la detección de diferentes anormalidades por haber estado expuestos a la enfermedad y sometidos a vigilancia, por lo regular las amino transferasas están elevadas.
- Clásica: se presenta en más de 90 % de los casos y se caracteriza por tres fases fundamentales:
 - Fase prodrómica: los pacientes refieren cuadro leve de decaimiento, febrícula o fiebre elevada, escalofríos, cefaleas leves, malestar general, fatiga, pérdida de apetito, vómitos y dolor abdominal, visión u olfacción de alimentos que provoca náuseas. Un modo atípico muestra diarrea, tos, rinorrea o artralgias, urticaria sin colestasis o clínicamente parecida a un cuadro gripal. Ocurre entre los días uno a siete del inicio de la ictericia.
 - Fase de estado o ictérica: aparición de la coloración amarilla de piel y mucosa (ictericia en 50 %), aumento de tamaño del hígado, dolor a su palpación, coluria, acolia-hipoacolia. En este periodo, a excepción de la anorexia que puede persistir, el resto de los síntomas prodrómicos mejoran o desaparecen. Puede existir esplenomegalia y linfadenopatías cervicales. Puede aparecer un rash transitorio en esta etapa. La duración es variable de acuerdo con la edad del

paciente, pero por lo general dura de 30 a 45 días.

- Fase de convalecencia: los órganos afectados retornan paulatinamente a la normalidad, esta fase se extiende desde la desaparición de la ictericia y el resto de los síntomas hasta la total recuperación clínica, bioquímica y serológica. Por lo regular ocurre entre una a cuatro semanas, pero algunos casos pueden extenderse y por lo regular se logra la recuperación definitiva antes de los cuatro a seis meses.
- Anictérica: no existe ictero, pero sí el resto de las manifestaciones clínicas compatibles con una hepatitis aguda.
- Formas atípicas: las más comunes incluyen la colestásica que se caracteriza por una ictericia obstructiva, severa, con prurito, coluria y acolia, que puede suele prolongarse hasta 12 semanas y en los casos prolongados hasta 29 semanas, el patrón bioquímico característico es una marcada elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, por lo regular las amino transferasas luego de una elevación inicial marcada, descienden y se mantiene por debajo de 500 U/L, la recuperación ocurre sin dejar secuelas. Otra de las formas atípicas es la recidivante, las formas bifásicas se reportan en 6 % a 10 % de los casos, pueden también ser polifásicas, después de un periodo inicial de hepatitis aguda (alrededor de un mes) le sigue una remisión que puede durar hasta 15 semanas con normalización de las amino transferasas, luego reaparecen los síntomas que pueden ser más o menos severos que el cuadro inicial, se elevan bruscamente las amino transferasas hasta alcanzar niveles superiores a 1 000 U/L. Se describe una tercera forma, la hepatitis con componente autoinmune que se da como consecuencia de la formación de inmunocomplejos, más frecuentes en la hepatitis por virus B, en la A son muy raras, incluye urticaria y otras erupciones cutáneas, *rash* evanescente (14 %), artralgias (11 %), artritis, erupción maculopapilar eritematosa en las extremidades bajas, manifestación cutánea de vasculitis, con o sin manifestaciones purpúricas y crioglobulinemia. Puede manifestarse como un síndrome nefrótico o una glomerulonefritis membranoproliferativa por depósito de inmunocomplejos. Por último, la forma prolongada se refiere a los casos que de forma atípica se prolonga su cuadro clínico y de laboratorio más allá de cuatro meses, hasta 12 meses o más tiempo. Ocurre de forma rara, por lo general el apetito es adecuado, pero persisten el malestar, la laxitud y la fatiga. Esta forma constituye una prolongación en la duración de la fase aguda de la enfermedad.

Complicaciones

Las complicaciones pueden ser hepáticas o extrahepáticas

Hepáticas

Insuficiencia hepática aguda

Se desarrolla en 0,01 % a 0,3 % de los casos, se instaura en la evolución del cuadro y se caracteriza por agravación del ictero, reducción progresiva del tamaño del hígado, ascitis, trastornos hemorrágicos y alteraciones neuropsiquiátricas. Puede tener una buena supervivencia hasta 67 % comparado con otras etiologías, siempre que no se asocie a complicaciones como edema cerebral, fallo renal, respiratorio, cardiovascular o alteraciones metabólicas. La coexistencia de hepatitis A en pacientes portadores de virus de la hepatitis C o B pueden ser más severas y hasta fatales. El trasplante hepático puede ser la solución definitiva en los casos que se sospeche irrecuperabilidad del fallo hepático.

Hepatitis autoinmune

Ocurre en personas con una predisposición genética donde la infección desencadena el desorden inmunológico actuando como detonador de la enfermedad autoinmune. Aparecen autoanticuerpos y defectos en la respuesta inmunológica.

Extrahepáticas

Las complicaciones extrahepáticas son las relacionadas fundamentalmente con el depósito vascular de inmunocomplejos e incluyen el síndrome de Guillain-Barre, meningitis aséptica, meningoencefalitis, mielitis, anemia aplásica, anemia hemolítica, pancreatitis, miocarditis, pericarditis, nefritis intersticial, púrpura trombocitopenica, crioglobulinemia, entre otras.

La severidad y expresión clínica de las complicaciones depende en gran medida del virus y del estado inmunológico del huésped.

Exámenes complementarios

El diagnóstico clínico es complementado por los estudios bioquímicos, hematológicos y serológicos.

Las amino transferasas aumentan por encima de diez veces su valor normal, frecuentemente con valores entre 800 U/L y 1 000 U/L, luego disminuyen paulatinamente hasta la total recuperación en un periodo por lo regular inferior a seis meses.

La bilirrubina se eleva de forma importante, mayor aun en la forma colestásica, fundamentalmente la fracción conjugada.

La fosfatasa alcalina suele elevarse hasta tres veces por encima del límite superior de la normalidad.

Por lo regular no existe repercusión hematológica excepto en las formas complicadas que se acompañan de anemia de tipo hemolítica o aplásica o en las colestásicas donde existe prolongación del tiempo de protrombina que se corrige con la administración de vitamina K.

La determinación de marcadores serológicos virales es de gran importancia para definir la etiología.

Marcadores virales

- Directo: ARN en heces, suero e hígado, solo por técnicas especiales, difícil por sus concentraciones mínimas
- Indirecto: determinación de inmunoglobulinas, IgM hasta seis meses, IgG confiere inmunidad a largo plazo.

El diagnóstico se hace detectando en el suero el anticuerpo del tipo IgM contra este virus (antivirus de la hepatitis A IgM), positivo en el 99 % de los casos al inicio de esta enfermedad, con un pico durante el primer mes y permanece en el suero durante cuatro a seis meses y en ocasiones pueden declinar los valores hasta un año.

Cuando disminuyen los niveles de antivirus de la hepatitis A IgM, progresivamente aumentan los títulos de anticuerpo IgG, y este probablemente persista de por vida, una prueba negativa para la determinación de anticuerpos totales excluye el diagnóstico de infección por hepatitis A (Fig. 155.5).

Cuando existe un segundo episodio de hepatitis A se alteran de nuevo las pruebas inmunoquímicas, el anticuerpo IgM se presenta en títulos altos y los títulos de anticuerpos IgG se hacen crecientes después de la semana seis de evolución.

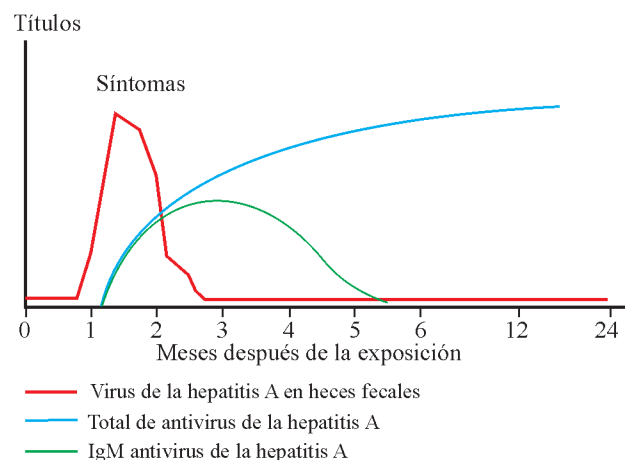


Fig. 155.5. Evolución serológica de la hepatitis A.

Existen varios métodos para determinar los anticuerpos, pero se deben utilizar los más sensibles o de tercera generación como el radioinmunoensayo o el inmunoensayo enzimático.

Diagnóstico histológico

Es importante destacar que la hepatitis aguda por virus de la hepatitis A no evoluciona a la cronicidad, por lo tanto, no es indicación realizar biopsia hepática, a menos que se sospeche coexista otra enfermedad hepática que no se haya diagnosticado previamente. Las características morfológicas generales son comunes a todos los virus, no obstante, a modo de resumen existe: degeneración hepatocelular con necrosis focal de las células hepáticas, infiltración de mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) en espacios porta y parénquima, proliferación de células de Kupffer y regeneración hepatocelular, las lesiones predominan en el parénquima y afectan todos los lobulillos. Entre estos cambios morfológicos existen algunos que permiten sugerir hepatitis secundaria a virus A como son la necrosis en la zona I del ácino hepático y la colestasis, sin embargo, no son exclusivos al virus al que se asocian, y existen otros agentes etiológicos diferentes al virus, como los medicamentos, que pueden generar una imagen indistinguible a la hepatitis viral aguda.

Diagnóstico diferencial

Se deben tener en cuenta la historia de ingesta de bebidas alcohólicas o de medicamentos hepatotóxicos y en ocasiones la mezcla de ambos como sucede con el paracetamol.

Antecedentes familiares de enfermedades hepáticas que hace sugerir enfermedades metabólicas de origen genético como la enfermedad de Wilson (realización de estudios séricos de ceruloplasmina y cobre).

Estados de inmunosupresión como el sida que predispone a infecciones como el citomegalovirus y el herpes simple. Estas enfermedades se pudieran detectar a través de la búsqueda de antígenos y anticuerpos específicos para cada infección.

Criterios de curación

El virus de la hepatitis A no produce estado de portador ni hepatitis crónica, por lo que en la mayoría de los casos su evolución natural es a la curación, los criterios para establecer la curación son la desaparición de los síntomas, normalización de las amino transferasas y la aparición de IgG antiviral de la hepatitis A total que confiere inmunidad.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la aplicación de medidas generales y la inmunoprofilaxis activa y pasiva.

Medidas generales

- Dieta: no existe régimen dietético específico, no es necesario las dietas hipercalóricas e hiperproteicas, la dieta es normal, equilibrada, según la tolerancia del paciente.
- Reposo: el reposo estricto no es necesario, ya que no existe evidencia sobre sus efectos en la recuperación, en el periodo sintomático debido a la presencia de astenia prácticamente el paciente lo exige volviendo a sus actividades normales cuando desaparecen los síntomas. En la fase asintomática no hay que limitar la actividad física, la deambulación precoz no retrasa la recuperación ni origina ningún otro trastorno.
- Tóxicos: se debe proscribir el alcohol en la enfermedad aguda, así como en la convalecencia hasta la normalización total de la bioquímica, debido a la hepatotoxicidad que implica el etanol. Se recomienda abstinencia entre 30 y 180 días. Las drogas hepatotóxicas deben prohibirse y la utilización de medicamentos por el paciente solo deben ser los necesarios e imprescindibles. Pueden utilizarse analgésicos, de preferencia el paracetamol a dosis generosas y exceptuar los que provocan toxicidad como los antiinflamatorios no esteroideos. Los anticonceptivos orales deben suspenderse. En caso de ser necesario antibióticos se prefieren los que tienen excreción renal.

Inmunización pasiva

La inmunoglobulina de reservorio o gammaglobulina actualmente tiene importancia en la profilaxis contra virus de la hepatitis A para viajeros, fuerzas de paz, militares y contactos.

La inmunización pasiva/activa resulta a partir del uso de inmunoglobulinas en el contexto de la posexposición, es útil para prevenir la diseminación de casos en brotes pequeños o cerrados (Tabla 155.2).

Inmunización activa

Se han aprobado dos vacunas del virus de la hepatitis A inactivado para su uso, las vacunas que recibieron licencias son de cepas de cultivo en células. Son seguras y muy inmunogénicas. Ambas vacunas crecen en células RMC-5 purificadas, inactivadas en formalina con aldehído de adyuvante: efectivas en dos semanas en una dosis intramuscular con 97 % a 100 % de efectividad.

Tabla 155.2. Recomendaciones profilaxis posexposición del virus hepatitis A

Edad años	Tiempo exposición	Profilaxis recomendada
Todas	Menos de dos semanas desde la exposición	Inmunoglobulinas, 0,02 mL/kg
Todas	Más de dos semanas desde la exposición	Ninguna
Mayor de 2	Más de dos semanas desde la exposición y con probabilidad de reexposición	Inmunoglobulinas, 0,02 mL/kg + vacuna
Menor de 2	Menos de dos semanas desde la exposición o para la profilaxis preexposición	Inmunoglobulinas, 0,06 mL/kg cada cinco meses durante el periodo de exposición
Mayor de 2	Más de dos semanas desde la exposición, pero son probables reexposiciones	Vacuna

Se puede repetir a los 6 a 12 meses si se espera reexposición, con una protección 10 a 30 años.

Los títulos obtenidos con refuerzos son muy elevados, pero menores a los conseguidos tras la infección natural.

En Estado Unidos en 1995 se puso a la venta una vacuna contra la hepatitis A, en la actualidad se cuenta con esta vacuna preparada con antígeno viral inactivado, su eficacia aproximada es de 97 % con tres dosis; en adultos las dosis recomendadas son dos, ambas de 1 440 ELU (1 mL), la vacuna se debe administrar intramuscularmente en el brazo (deltoides) al inicio. La segunda dosis se debe dar de 6 a 12 meses más tarde, no se conoce con certeza la duración de la inmunidad, se piensa que es por más de 10 años, la vacuna es distribuida bajo el nombre de Havrix (VAQTA).

Havrix (SmithKline Beecham) es una vacuna inactivada con formaldehído preparado a partir de virus de la hepatitis A HM 175 crecido en células diploides humanas. Está disponible en jeringas precargadas que contienen una suspensión turbia, blanca. Cada dosis de 1 mL contiene no menos de 720 unidades inmunoenzímicas de la hepatitis viral, una proteína absorbida en adyuvante de hidróxido de aluminio. La vacuna se recomienda para las personas con mayor riesgo de infección.

Esto incluye a los que viajen o viven en áreas de endemidad media o alta. Otros grupos de alto riesgo incluyen los últimos contactos cercanos de personas infectadas y los contactos potenciales de casos como el cuidado de niños o trabajadores de la salud. En el caso de contacto, la inmunoglobulina debe ser administrada simultáneamente con Havrix en sitios diferentes. Havrix se aplica intramuscular y el régimen consta de dos dosis de 1 mL de vacuna separadas dos semanas a un mes de diferencia y proporciona anticuerpos antiviral de la hepatitis A durante al menos un año. Con el fin de obtener una inmunidad más persistente de hasta

10 años, una dosis de 1 mL de refuerzo se recomienda entre 6seis a 12 meses después de la dosis inicial. Havrix no se debe dar a las personas con graves infecciones febriles. En pacientes en hemodiálisis y en inmunocomprometidos, los títulos de anticuerpos adecuados no se puede obtener después de la inmunización primaria y, por lo tanto, tales pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna. Havrix se puede aplicar con la vacuna recombinante contra la hepatitis B y es poco probable que ocurra interferencia con otras vacunas inactivadas o vivas. A pesar de los riesgos en el embarazo son probablemente insignificantes, la vacuna no se recomienda durante el embarazo a menos que exista un riesgo claro de hepatitis A.

Las reacciones adversas son leves y se limitan a los primeros días después de la vacunación. Las quejas más comunes son dolor, eritema e induración en el sitio de inyección.

Se recomienda administrar la vacuna a estos grupos:

- Viajeros a zonas endémicas.
- Niños que asisten a guarderías.
- Trabajadores y residentes de instituciones para retrasados mentales.
- Adictos a drogas intravenosas.
- Manipuladores de alimentos.
- Homosexuales.
- Pacientes con enfermedades crónicas del hígado.
- Trabajadores de alcantarillado.

Pronóstico

El virus no permanece en el cuerpo después de que la infección desaparece.

Más de 85 % de las personas con hepatitis A se recuperan en un periodo de tres meses y casi todos los pacientes se recuperan dentro de un periodo de 6 meses.

Hay un bajo riesgo de muerte, generalmente entre los ancianos y personas con enfermedad hepática crónica.

Hepatitis por virus B

Estructura del virus

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de los hepadnavirus. Los hepadnavirus infectan preferentemente hepatocitos, aunque se han detectado pequeñas cantidades de ADN viral en riñón, páncreas y en células mononucleares. El virión completo, también llamado partícula de Dane, tiene un diámetro aproximado de 42 nm. Se compone de una envoltura o cubierta formada por proteínas sintetizadas por el genoma viral (antígenos de superficie) y moléculas lipídicas derivadas del huésped, y una partícula central o *core*, compuesta por las proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa (Fig. 155.6). El virus de la hepatitis B también genera partículas esféricas de 20 nm a 22 nm o filamentosas, que solo contienen proteínas de la envoltura y que, por tanto, no son infecciosas al no contener genoma viral. Curiosamente, estas partículas son mucho más numerosas que los viriones, normalmente en una proporción que varía entre 1 000/1 y 10 000/13.

El genoma del virus de la hepatitis B es una cadena circular incompleta de ADN de doble hélice, de aproximadamente 3 200 pares de bases. Contiene cuatro secuencias de lectura parcialmente solapadas que codifican las proteínas de la envoltura (región preS-S), del *core* (región precore-core; preC-C), de la polimerasa y de las proteínas X. La región preS-S codifica los tres antígenos de superficie (S, preS1, preS2) a través de tres codones de inicio diferentes. La proteína más abundante es la proteína S de 24 kD, conocida como el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). La proteína pre-S1 ha sido implicada en la unión del virión al hepatocito y en su liberación de la célula infectada. La secuencia preC-C se traduce finalmente en dos proteínas, dependiendo del codón de inicio: el antígeno e de hepatitis B (HBeAg), que se secreta a la sangre, y la proteína del *core* de hepatitis B (HBcAg). Todavía no se sabe cuál es la función del HBeAg ya que no forma parte de la estructura del virión y no parece necesario para la replicación viral, tal y como se demuestra al cultivar con éxito en el laboratorio cepas mutantes que no producen HBeAg. Además, la aparición de estas cepas mutantes, llamados *pre-core*, es frecuente en las personas con enfermedad por virus de la hepatitis B. La proteína X es un potente activador transcripcional de muchos promotores, entre los que se incluyen varios oncogenes de las células infectadas o del propio virus de la hepatitis B. La proteína X es imprescindible para la replicación y diseminación *in vivo* del virus de la hepatitis B, y se ha implicado en la patología del hepatocarcinoma.

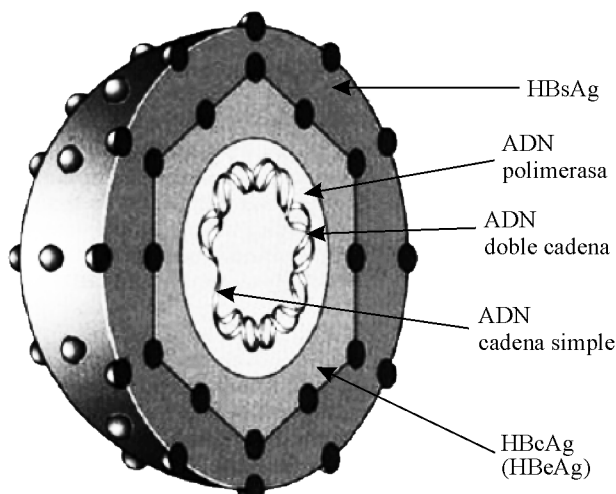


Fig. 155.6. Estructura del virus de la hepatitis B.

Epidemiología

El virus de la hepatitis B es un virus de transmisión hemática. Se introduce en el cuerpo mediante la exposición directa a la sangre y a través del contacto sexual. La proporción de adultos infectados con el virus de la hepatitis B que se convierten en portadores y permanecen infectados durante más de seis meses es de menos de 5 %. Para quienes se infectan con el virus de la hepatitis B en el nacimiento o en la primera infancia, el riesgo de convertirse en portadores del virus puede alcanzar el 90 %.

Se calcula que existen 350 millones de personas infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis B a escala mundial, de las cuales 25 % termina sufriendo graves daños hepáticos. El virus de la hepatitis B es el causante de hasta 80 % de los casos de cáncer de hígado en todo el mundo. En el 2006 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos calcularon que 46 000 estadounidenses se infectaron con el virus de la hepatitis B y que entre 1 millón y 1,4 millones de personas tienen infección crónica con el virus de la hepatitis B. Otro reporte en Canadá calcula que cada año se infectan al menos 5000 canadienses con el virus de la hepatitis B y que hay alrededor de 240 000 canadienses tienen la infección crónica. Los asiáticos y los inmigrantes de otras zonas del mundo donde la hepatitis B es endémica muestran tasas de infección más elevadas, la mayoría se infecta al nacer o en los primeros años de su infancia (transmisión vertical).

Casi todos los afectados por el virus de la hepatitis B están libres de síntomas y llevan una vida normal. Sin embargo, cerca de 25 % de los casos pueden evolucionar a formas avanzadas de la enfermedad tales como la cirrosis hepática y el cáncer de hígado. En los casos

graves, la hepatitis B puede ocasionar insuficiencia hepática y resultar mortal. Existe una vacuna eficaz para prevenir el virus de la hepatitis B. También hay distintos tratamientos que pueden reducir o detener la progresión de la enfermedad.

Aunque se ha avanzado en la generación de antivirales orales a partir del conocimiento de la pandemia provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, las armas terapéuticas para la erradicación del virus de la hepatitis B son aún insuficientes. En la actualidad no existe un tratamiento para el estado de portador inactivo, la prevención es el único medio efectivo para combatir este terrible mal. La administración pasiva de inmunoglobulinas o la vacunación masiva específica contra la hepatitis B constituyen métodos eficaces y seguros para prevenir la infección por virus B, sin embargo, aún existen países del tercer mundo en que las coberturas de vacunación a la población son escasas.

En Cuba, en la década de los 80, la hepatitis B constituía un importante problema de salud, por lo que se trabajó con el propósito de producir una vacuna para establecer un programa de vacunación masiva como lo preconizaba la Organización Mundial de la Salud, con el objetivo de prevenir y controlar la enfermedad. Esta decisión resultó un gran reto científico para el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, que logró elaborar un producto vacunal por métodos recombinantes, cuya evaluación comenzó en 1989 con la aplicación del candidato vacunal en adultos para medir su seguridad e inmunogenicidad. A partir de 1992 la vacuna pasó a formar parte del programa nacional de inmunización para todos los recién nacidos del país y se implementó la vacunación a diferentes grupos poblacionales y de riesgos, y ya en 2008 se habían vacunado más de cuatro millones de cubanos y la población menor de 27 años quedó vacunada contra la hepatitis B, todo lo que permitió interrumpir la transmisión de la hepatitis B aguda en niños menores de 15 años a partir del 2000. La implementación del programa de vacunación desde la década de los 90 permitió una drástica reducción de la incidencia de la hepatitis B aguda en la población general.

La hepatitis por virus de la hepatitis B en estos momentos se puede considerar excepcional, y solo puede verse en niños que no han sido vacunados con el antiviral de la hepatitis B al nacer.

Patogenia

En condiciones normales, el virus de la hepatitis B no es directamente citotóxico para los hepatocitos. Muchos pacientes infectados por el virus de la hepatitis

B están asintomáticos y el daño hepático es muy pequeño, incluso cuando la replicación es alta y mantenida a lo largo del tiempo. En la actualidad se cree que el daño hepático es consecuencia, fundamentalmente, de la intensidad de la respuesta inmune del organismo frente a los antígenos virales. Solo en algunos pacientes inmunodeprimidos tras el trasplante hepático, que desarrollan una forma particular de hepatitis de evolución rápida se admite que, al menos en parte, el daño es citopático directo. Esto parece deberse a la altísima replicación viral y el cumulo de gran cantidad de proteínas del virus en los hepatocitos.

Patogenia viral

El virus de la hepatitis B consta de varios genotipos o cepas diferentes que se denominan con letras de la A a la H. Los distintos genotipos del virus de la hepatitis B están asociados a niveles específicos de replicación viral, progresión de la enfermedad hepática y eficacia terapéutica. En Estados Unidos, pueden encontrarse los genotipos A (35 %), B (22 %), genotipo C (31 %) y D (10 %). La prueba para determinar el genotipo del virus de la hepatitis B está cada vez más extendida, ya que ciertos genotipos responden mejor que otros a algunos medicamentos, por ejemplo, los genotipos A y B pueden responder mejor al tratamiento con interferón que los que los genotipos C y D.

Los investigadores están observando, además, que las mutaciones víricas o el riesgo de daño hepático pueden depender del genotipo que tenga cada persona.

Historia natural de la infección

La historia natural de la infección por virus de la hepatitis B es muy heterogénea y depende de la interacción entre factores virales, del huésped y factores ambientales. Cuando el virus de la hepatitis B infecta a una persona susceptible, el virus penetra en el hepatocito y su ADN se integra en el ADN hepatocitario transformándose en una forma de ADN covalente, circular y cerrado (ADN ccc). El ADN ccc se transcribe en el núcleo del hepatocito formando ARN que posteriormente se traduce en el citoplasma formando nuevas partículas virales. Así el ADN ccc sirve de molde para la formación de nuevos virus que infectan nuevos hepatocitos y permanece siempre en el núcleo del hepatocito hasta que este sea destruido. La replicación del virus B no es directamente citotóxica para las células. Esto explica el hecho de que a pesar de la alta replicación viral los portadores de virus B pueden estar asintomáticos y presentar daño hepático mínimo.

Durante la replicación viral se expresan varios antígenos en el interior del hepatocito, algunos se expresan en la membrana celular (HBcAg) y otros se liberan como partículas circulantes al torrente sanguíneo (HBsAg y HBeAg). El sistema inmunitario del huésped reconoce estos antígenos como extraños y desencadena una respuesta inmune. Por un lado, se activa una respuesta Th1 que activa los linfocitos CD-8 y la formación de factor de necrosis tumoral alfa lo que provoca la destrucción de los hepatocitos infectados. Por otro lado, se activa la respuesta Th-2 donde los linfocitos B producen anticuerpos frente a distintos antígenos que neutralizan los virus circulantes evitando la infección de nuevos hepatocitos.

Si la respuesta inmune es eficaz se destruyen todos los hepatocitos infectados y se consigue la resolución de la infección. Si por el contrario la respuesta inmune no es suficiente la infección se cronifica evolucionando en cinco fases (Fig. 155.7).

Una vez que la persona adquiere la infección, esta se comporta diferente dependiendo de la edad en la que fue adquirida. Se plantea que los pacientes que se infectan durante la etapa prenatal y escolar, la resolución de la infección se alcanza solamente en 10 % de los casos y 90 % evolucionan hacia la cronicidad. De lo contrario, cuando la infección ocurre en la etapa de adultez, la eliminación del virus se logra en 95 % de los casos. Se describe que 2 % a 10 % de los pacientes con hepatitis crónica por virus B evolucionan hacia la cirrosis hepática, de estos el 4 % se descompensan, el 3 % son candidatos al trasplante hepático o se mueren

durante el tiempo de espera, y de 2 % a 8 % desarrollan carcinoma hepatocelular.

Para un correcto entendimiento de la patogenia y las diferentes fases de la hepatitis viral tipo B, se debe profundizar en el conocimiento e interpretación de los marcadores serológicos de la infección por virus B:

- HBsAg: infección aguda y crónica.
- HBeAg: altos niveles de replicación viral e infectividad.
- Anti HBeAg: bajos niveles de replicación viral e infectividad.
- IgM anticore (HBcAg): infección reciente o agudización.
- IgG anticore (HBcAg): infección resuelta o crónica.
- Anti HBsAg: inmunidad a la infección.
- ADN del virus de la hepatitis B cualitativo: infección viral.
- ADN del virus de la hepatitis B cuantitativo: niveles de replicación viral.

La hepatitis crónica por virus B aparece cuando la infección se prolonga más allá de los seis meses. De acuerdo con el antígeno E se puede dividir en:

- Hepatitis B crónica HBeAg positivo (también denominada “variante salvaje del virus de la hepatitis B”): está definida por la presencia de HBsAg, HBeAg y ausencia de anticuerpo contra el antígeno e del virus de la hepatitis B. En estos casos el ADN del virus de la hepatitis B está presente a altos niveles (más de 105 copias/mL). Usualmente se da en los primeros años de infección.

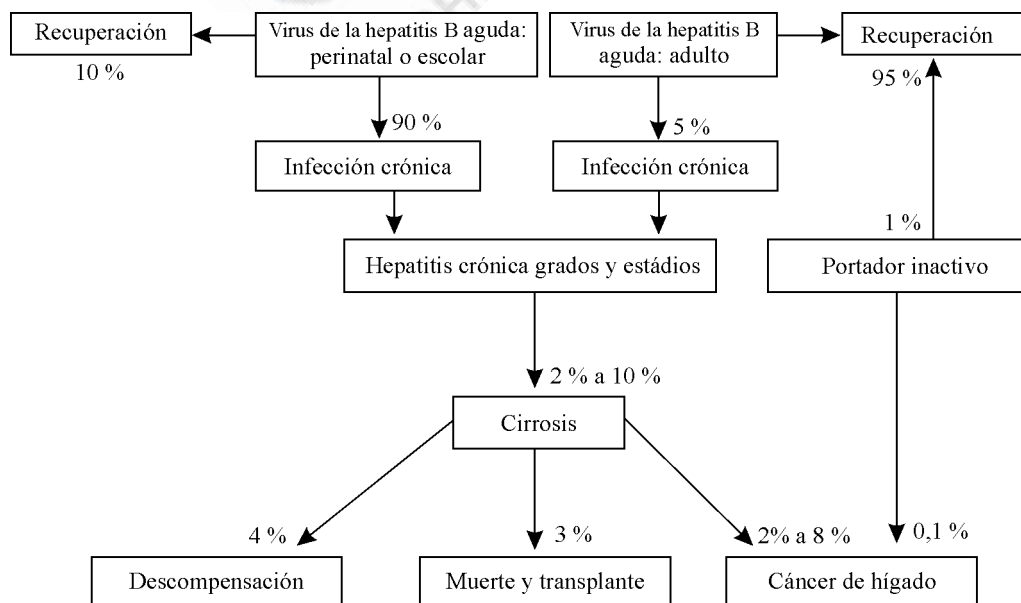


Fig. 155.7. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B.

- Hepatitis B crónica HBeAg negativo: ocurre en dos situaciones, ya sea que existan mutaciones a nivel del core promoter o del precore, y se caracteriza por HBsAg positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo y presencia de bajos niveles de ADN del virus de la hepatitis B (entre 10³ copias/mL y 10⁴ copias/mL). Usualmente se da en fases avanzadas de la infección crónica.

Fases de la infección

La interacción del virus B con el sistema inmune del huésped humano permite identificar diversas fases de la infección que pueden tener implicaciones distintas en cuanto a pronóstico y tratamiento. Estas se presentan solamente en la infección crónica (Tabla 155.3).

Fase de tolerancia inmune

Se caracteriza por ausencia de actividad bioquímica (las amino transferasa son normales) en presencia de replicación activa con antígeno e del virus B (HBeAg) presente y altos niveles de ADN del virus de la hepatitis B en el suero. La biopsia hepática en esta fase es normal y no muestra actividad inflamatoria. Se presenta después de la transmisión vertical del virus, y se observa en las primeras dos décadas de vida y no cuando la infección se adquiere más tarde. En esta fase no hay depuración espontánea del virus. Es fase se presenta fundamentalmente en pacientes jóvenes (niñez o infancia) que han adquirido la enfermedad en el periodo neonatal.

Fase inmune activa

También llamada *fase de inmunoaclaramiento*, se caracteriza por exacerbación clínica y bioquímica de la hepatitis crónica, con elevación de amino transferasa y disminución, pero aún niveles elevados, de ADN del virus de la hepatitis B. La biopsia hepática se presenta

con actividad necroinflamatoria indicando destrucción mediada inmunológicamente de los hepatocitos infectados. Hay presencia de HBeAg por persistencia de replicación viral (hepatitis crónica B/HBeAg positivo) y con el tiempo puede haber seroconversión con desaparición de este antígeno y aparición de su anticuerpo (anti-HBeAg) mostrando el paso a un estado no replicativo. Esta seroconversión puede verse afectada según el genotipo presente, y es así como los pacientes asiáticos con genotipo C seroconvierten más tardíamente que los de genotipo B, conllevando a un periodo de infección activa más largo y con mayor riesgo de daño hepático progresivo.

Fase no replicativa

En esta fase nuevamente desaparecen los síntomas y las manifestaciones clínicas de enfermedad hepática, y las personas infectadas se convierten en “portadores inactivos”. Los niveles de ADN del virus de la hepatitis B son bajos, las amino transferasas se normalizan y es habitual encontrar evidencia serológica de seroconversión del HBeAg al anti-HBeAg. Esta fase se denominó erróneamente fase de “portador sano”, pero cayó en desuso debido a que algunos de estos pacientes presentan periodos de exacerbación clínica de hepatitis y el riesgo de hepatocarcinoma está latente, aun en ausencia de cirrosis.

Fase de reactivación

Esta fase se presenta después de un periodo de tiempo de permanecer en estado de “portador inactivo”, y se caracteriza por una nueva elevación de niveles de ADN del virus de la hepatitis B posterior a una mutación en el genoma del virus a nivel de la región o del promotor del *core*. No hay presencia del HBeAg porque estas mutaciones interfieren en la transcripción de este antígeno. Los pacientes en esta fase se denominan con

Tabla 155.3. Fases de la infección crónica por virus B

Fases	Estado del HBeAg	Niveles ADN del virus de la hepatitis B (copias/mL)	Niveles de alanino amino transferasa	Histología hepática
Tolerancia inmune	Positivo	Altos (> 10 ⁵)	Normal	Normal o mínima inflamación
Fase inmune activa (hepatitis crónica B)	Positivo (salvaje) o negativo (mutantes)	Alto (salvaje > 10 ⁵) (mutantes 10 ³ a 10 ⁴)	Elevado	Inflamación crónica
No replicativa o de portador inactivo	Negativo	Bajo (< 10 ⁴)	Normal	Normal o mínima inflamación
Fase de reactivación	Negativo	Fluctuantes (> 10 ⁴)	Elevado fluctuante	Inflamación crónica

la clasificación hepatitis crónica B/HBeAg negativo y suelen cursar con mayor riesgo de progresión de la enfermedad a cirrosis y tienen más resistencia a los tratamientos disponibles.

Hepatitis aguda por virus B

Diagnóstico clínico

El periodo de incubación desde la exposición aguda hasta los síntomas clínicos oscila entre 60 y 180 días. La presentación clínica varía desde una infección asintomática hasta una hepatitis colestásica con ictericia, y rara vez insuficiencia hepática.

La historia natural de la hepatitis viral aguda presenta cuatro etapas clínicas:

- Periodo de incubación: es el tiempo transcurrido desde la exposición al virus y la aparición de los síntomas, y oscila entre 45 y 120 días. Existen diferentes factores que influyen en la duración de este periodo tales como el tamaño del inóculo, la ruta de la infección, la coinfección con otros agentes antivirales, la alteración de la patogenicidad viral por agentes químicos y físicos, la interacción virus-hospedero y la administración concurrente de anticuerpos específicos.
- Fase preictérica o prodrómica: esta etapa puede extenderse hasta más de un mes y es caracterizada por fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, mialgias, entre otros síntomas. Además, los pacientes refieren molestias en cuadrante superior derecho a consecuencia del aumento de tamaño del hígado.
- Fase icterica: Comienza aproximadamente a los 10 días del inicio de los síntomas. Se caracteriza por coloración amarilla de piel, mucosas, conjuntiva y esclerótica, y se acompaña de coluria y acolia. Al examen físico se constata hepatomegalia y en ocasiones esplenomegalia.
- Periodo de convalecencia: este es variable en el tiempo, durante este las funciones del parénquima hepático se recuperan gradualmente, desaparecen los síntomas y signos de infección a causa de la regresión completa de los síntomas.

Exámenes complementarios

En la infección aguda el HBsAg y los marcadores virales de replicación activa (HBeAg y ADN del virus de la hepatitis B) se vuelven detectables alrededor de las seis semanas después de la incubación, antes del establecimiento de los síntomas clínicos o las anomalías bioquímicas. Estas pruebas permanecen positivas durante la fase prodrómica y en la fase clínica de la

enfermedad. Las anomalías bioquímicas suelen coincidir con la fase prodrómica de la enfermedad aguda y a veces persisten durante varios meses. Al comenzar los síntomas la IgM anti-HBcAg se vuelve detectable. La presencia de este anticuerpo junto a la IgG anti-HBcAg puede permanecer en suero durante varios meses e incluso la última durante toda la vida. El anti-HBsAg es el último marcador serológico que aparece una vez que se alcanza la resolución espontánea de la infección y esto generalmente ocurre con la desaparición en suero del HBsAg.

El diagnóstico bioquímico de hepatitis aguda depende en gran medida de los niveles de bilirrubina sérica y de amino transferasa. El valor sérico de alanina amino transferasa es más alto que el valor de sérico de aspartato amino transferasa y los niveles de ambas amino transferasa suelen usualmente ser diez veces superiores a su valor normal (1 000 U/L a 1 500 U/L). Las elevaciones de la bilirrubina son por lo general leves (5 mg/dL a 10 mg/dL), aunque pueden ser mayores en caso de hemólisis o insuficiencia renal.

Una vez que se diagnostica una hepatitis aguda es esencial obtener pruebas de función de síntesis hepática tales como el tiempo de protrombina y la albúmina sérica. La evidencia de un tiempo de protrombina prolongado de forma progresiva y superior a los 17 s deben alertar al médico sobre la probable aparición de una hepatitis fulminante. Ante la presencia de este cuadro clínico se debe enviar el paciente a una unidad de cuidados intensivos al grave y valorar la posibilidad de trasplante hepático.

Complicación

La complicación más grave de la infección aguda por virus de la hepatitis B es la insuficiencia hepática aguda fulminante o grave, definida como el establecimiento de encefalopatía hepática o prolongación del tiempo de protrombina dentro de las ocho semanas de inicio de los síntomas. Aunque esta complicación es poco frecuente (ocurre en menos de 1 % de los casos), el pronóstico es ominoso una vez que se ha desarrollado.

La hepatitis fulminante se da entre 0,3 % a 1,5 % y es de gravedad extrema y con mal pronóstico. La hepatitis aguda B puede evolucionar a distintos cuadros clínicos. La coinfección con el virus C da lugar a un cuadro de hepatitis aguda muy agresiva e incluso hepatitis fulminante.

Como en el caso de la hepatitis A, durante el embarazo aumenta la posibilidad de parto prematuro y aborto además de dar lugar a transmisión vertical.

Medidas preventivas para la hepatitis por virus B

Existen tres estrategias principales para prevenir la infección por virus de la hepatitis B:

- Modificación de la conducta para evitar la transmisión de la enfermedad: Es probable que los cambios en las prácticas sexuales en respuesta a la infección por virus de inmunodeficiencia humana hayan contribuido con la incidencia decreciente de la infección por virus de la hepatitis B, además, el avance en las medidas de pesquisa activa de los productos derivados de la sangre ha reducido el riesgo de la hepatitis B por transfusiones o hemoderivados.
- Inmunoprofilaxis pasiva: la inmunoprofilaxis pasiva se emplea en cuatro situaciones:
 - Neonatos nacidos de madres portadoras de antígeno de superficie positivo.
 - Después de la exposición de un pinchazo con una aguja.
 - Después de la exposición sexual.
 - Después del trasplante de hígado en pacientes positivos para HBsAg antes del trasplante.
- Inmunización activa: la prevención de la infección mediante la vacunación es una estrategia importante para disminuir el riesgo de infección crónica por virus de la hepatitis B.

Infección crónica por virus B

Diagnóstico clínico

El riesgo de infección crónica aumenta en gran medida en pacientes con menor capacidad de reconocer y eliminar la infección viral, ejemplos de esto lo constituyen estos grupos:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
- Pacientes sometidos a inmunosupresión exógena luego del trasplante de órganos sólidos y los que reciben quimioterapia contra el cáncer.
- Las personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana.
- Infección adquirida al nacer tiene hasta 90 % de evolucionar a la cronicidad.

Las manifestaciones clínicas son típicamente ligeras e inespecíficas. La enfermedad evoluciona de forma inadvertida y puede llegar hasta la cirrosis, donde el paciente desarrolla complicaciones. Estos pacientes se mantienen asintomáticos por mucho tiempo con evidentes alteraciones bioquímicas e histológicas, aunque existen algunos infectados crónicamente que

no muestran alteraciones clínicas ni bioquímicas de la enfermedad son conocidos como portadores inactivos de la infección por virus de la hepatitis B.

La enfermedad puede tener periodos de exacerbación que clínicamente son semejantes a la hepatitis aguda, pueden corresponder a una fase de reactivación viral o una sobreinfección por otro virus hepatotropo.

El examen físico puede mostrar pocos datos. La hepatomegalia es un signo poco común y ante la presencia de estigmas periféricos de insuficiencia hepática o hipertensión portal se debe confirmar el diagnóstico de un estadio avanzado de la enfermedad.

Manifestaciones extrahepáticas

- Síndrome similar a la enfermedad del suero.
- Vasculitis aguda necrotizante.
- Glomerulonefritis membranosa.
- Acrodermatitis de la infancia.
- Crioglobulinemia esencial mixta.

El pronóstico de la infección crónica por virus B es determinado básicamente por la presencia de replicación viral activa (altos niveles de ADN del virus de la hepatitis B en suero) y por el grado de lesión histológica en el hígado. Los pacientes con altos niveles de replicación viral (más de 10^4 copias/mL o 20000 U/L) tienen una mayor probabilidad de progresión acelerada de la enfermedad. Estos pacientes tienen una tendencia a desarrollar más precozmente cirrosis hepática y cáncer de hígado.

La infección por virus de la hepatitis B en portadores inactivos tiende a ser una enfermedad leve y se desarrollan pocas complicaciones aun después de periodos de seguimiento prolongados.

Se exponen los pasos a seguir en el diagnóstico y estadiaje de un paciente con virus de la hepatitis B (Fig. 155.8).

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus B

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis crónica B es evitar el desarrollo de cirrosis hepática, hepatocarcinoma, y en última instancia la muerte relacionada con la infección por virus de la hepatitis B. El fármaco ideal es el que logra la erradicación del virus, con la consiguiente desaparición del HBsAg y la seroconversión al anti-HBsAg, sin embargo, estos objetivos son alcanzables solo en una pequeña proporción de pacientes tratados con los fármacos disponibles en la actualidad, debido a que el ADN viral queda integrado en el genoma del hepatocito (ADN ccc) y por lo tanto no puede ser erradicado completamente.

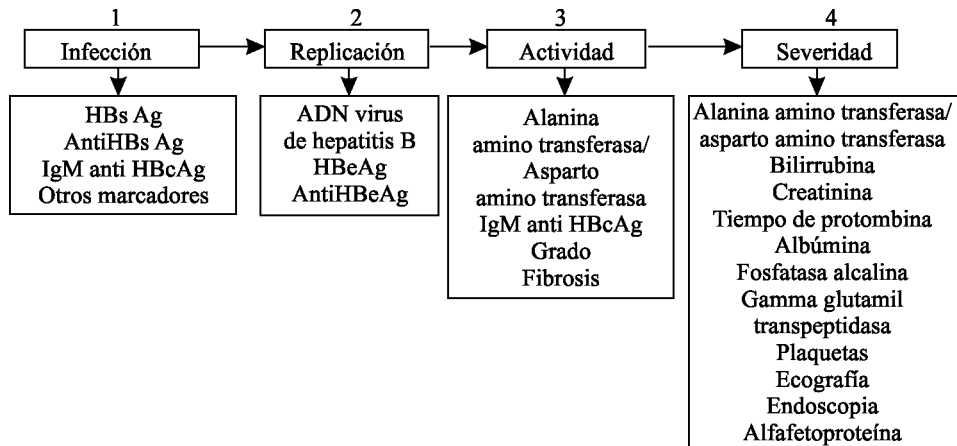


Fig. 155.8. Pasos a seguir en el diagnóstico y estadiaje de un paciente con infección por virus de la hepatitis B.

Basado en dos aspectos fundamentales: los altos niveles de ADN viral se asocian a peor pronóstico de la enfermedad y las tasas de curación son inferiores al 20 %, el objetivo fundamental del tratamiento es la disminución de los niveles de ADN viral hasta que sea indetectable con técnicas sensibles (reacción de cadena de polimerasa en tiempo real), es decir, la respuesta viral completa. Esto va asociado a la denominada respuesta bioquímica que muestra normalización de los valores de alanino amino transferasa y aspartato amino transferasa, así como la respuesta histológica asociada una mejoría de la inflamación o la fibrosis. Los pacientes con hepatitis crónica B con HBeAg positivo, el objetivo primordial es lograr la seroconversión del HBeAg al anti-HBeAg, y en pacientes con HBeAg negativo debe alcanzar una negatividad sostenida del ADN viral en suero una vez concluido el tratamiento.

Fármacos disponibles

Interferones

El interferón es una citocina clave del sistema inmune innato, el interferón estándar es el primer fármaco empleado en el tratamiento de la hepatitis crónica B. Posteriormente se desarrolló una nueva preparación en la que se añadió al interferón una molécula de polietilenglicol (interferón “pegilado”) que reduce su excreción renal y prolonga su vida media, lo que permite la administración semanal del producto.

El objetivo principal de la terapia con interferón pegilado (peg-interferón) es conseguir el control inmunológico sostenido sobre el virus.

Interferón pegilado alfa-2a (180 µg)

- El interferón pegilado alfa-2a se aplica a la dosis de 180 µg por vía subcutánea cada semana por 48 semanas.

- Efectos adversos: síntomas pseudogripales luego de cada inyección (fiebre, mialgias y cefalea), astenia, alopecia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, depresión mayor que puede llegar al suicidio, hipo o hipertiroidismo, anemia, trastornos neurológicos (temblores y parestesias), diarrea, entre otros. El tratamiento es ambulatorio y necesita ser monitorizado mensualmente.
- Las dosis se regulan en base a la función renal del paciente, si bien no hay estudios específicos en virus de la hepatitis B, se administrara 135 µg por vía subcutánea una vez por semana, tal como se administra en casos de infección crónica por virus de hepatitis C.

El uso de interferón está contraindicado en estas situaciones:

- Cirrosis con manifestaciones de hipertensión portal clínicamente significativa: vórices de esófago, ascitis, ictericia, encefalopatía y deterioro de la función hepática.
- Plaquetas: menor que 70,000/mm³.
- Neutrófilos: menor que 1,500/ mm³.
- Cardiopatía grave.
- Neoplasia de cualquier tipo.
- Diabetes mellitus insulino dependiente no controlada.
- Psoriasis.
- Depresión mayor.
- Adicción al alcohol y drogas ilícitas.
- Síndrome convulsivo no controlado.
- Enfermedades autoinmunes.
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes conocidos del fármaco.
- Antecedente de tratamiento previo con interferón sin respuesta.

Análogos de nucleótidos

El objetivo de la terapia antiviral es la supresión de los niveles de ADN viral hasta lograr hacerlo indetectable (terapia de supresión viral mantenida):

- Son fármacos que ayudan a controlar la replicación del virus de la hepatitis B, pues interfieren en su ciclo vital, de modo que el virus no puede realizar más copias de sí mismo.
- Estos fármacos vienen en la presentación de tabletas para su administración vía oral, una vez al día.
- La dosis se regula en base a la función renal del paciente.
- La duración del tratamiento depende de la negativización de la carga viral y de la seroconversión del HBeAg según el tipo de virus B que se decida tratar. De forma general la duración del tratamiento es indefinida y su culminación está dada por la presencia de seroconversión en hepatitis B con HBeAg positivo. En pacientes con hepatitis B HBeAg negativo el tratamiento con antivirales se debe prolongar por tiempo indefinido mientras se mantengan negativos los niveles de ADN viral.

Los análogos de nucleósidos se dividen en varios grupos, de acuerdo con la estructura química:

- L-nucleósidos: lamivudina y telbivudina.
- Fosfonatos acíclicos: adefovir y tenofovir.
- Grupo ciclopentano: entecavir.

Los análogos de los nucleósidos son fármacos que se administran por vía oral y son muy bien tolerados, por lo que la adherencia puede ser superior a la del interferón. Los antivirales orales logran reducciones rápidas de la viremia, sin embargo, las tasas de recaídas una vez suspendido el tratamiento son muy elevadas en ausencia de seroconversión del HBeAg.

El gran inconveniente de estos fármacos es el desarrollo de mutaciones del virus de la hepatitis B que confieren resistencia al tratamiento. Estas mutaciones aparecen en la transcriptasa inversa durante el uso prolongado del antiviral oral y tienen como consecuencia una reducción de la afinidad por el fármaco frente al que aparecen. Las resistencias son más frecuentes cuando se mantiene un nivel de replicación viral bajo durante el tratamiento, lo que permite la selección de cepas mutantes resistentes. Por otra parte, hay que tener en cuenta la posibilidad de resistencias cruzadas a varios fármacos de la misma familia. El uso prolongado de antivirales orales propicia la aparición de mutantes sobre todo en los considerados dentro del grupo de baja barrera de resistencia (lamivudina, emtricitabina y telbivudina). El perfil de resistencia en pacientes tratados

con antivirales de alta barrera de resistencia (adefovir, entecavir y tenofovir) es excelente, mostrando muy bajos porcentajes de mutantes resistentes hasta los años de tratamiento continuo.

La primera decisión que se debe tomar ante un paciente al que se ha diagnosticado la hepatitis B crónica es la de si necesita o no tratamiento.

Están bastante claros los grupos de pacientes que, de entrada, no necesitan tratamiento:

- Pacientes en fase de inmunotolerancia, caracterizada por transaminasa normales, niveles elevados de ADN viral, histología normal (en principio no hay indicación de hacer biopsia hepática).
- Portadores inactivos de virus de la hepatitis B que son caracterizados por bajos niveles de ADN viral (menos de 2 000 U/mL o 10³ copias/mL) y transaminasa normales. Es necesario distinguir de los pacientes con hepatitis HBeAg negativo, en los que hay baja carga viral y periodos prolongados de amino transferasas normales. El seguimiento a largo plazo permite caracterizar a unos y otros porque en los que tienen HBeAg negativo suelen elevarse el ADN y las amino transferasa.
- Tampoco deben tratarse los casos de hepatitis B oculta o latente (HBsAg negativo con ADN detectable).

Las diferentes guías y conferencias de consenso están de acuerdo en que, en líneas generales, todo paciente con replicación viral activa e inflamación y fibrosis significativas es candidato a recibir tratamiento. En los pacientes HBeAg positivo se considera un nivel de ADN de 20 000 U/mL o 10⁴ copias/mL como el punto de corte para el inicio de tratamiento. Únicamente la guía europea establece un valor inferior (2 000 U/mL) como indicador de replicación viral activa. En el caso de pacientes HBeAg negativo el nivel de ADN establecido por la guía americana es de 20000 U/mL, a diferencia de la europea asiática que lo fijan en 2 000 U/mL.

En cuanto al nivel de alanino amino transferasa para considerar la indicación de tratamiento también hay diferencias entre las diversas recomendaciones. Tanto la guía americana como la asiática consideran indicado el tratamiento cuando la cifra de alanino amino transferasa está elevada al menos dos veces el valor normal. En cambio, según la guía europea, cualquier paciente con virus de la hepatitis B y elevación de alanino amino transferasa puede ser candidato a recibir tratamiento.

Otro factor que se debe tener en cuenta en la evaluación de los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B que pueden precisar tratamiento, es

la necesidad de realizar biopsia hepática. Un estudio retrospectivo demostró que hasta 37 % de los pacientes con hepatitis crónica B y niveles normales de alanino amino transferasa tenían fibrosis o inflamación significativas. De ahí que las guías más recientes aconsejen hacer biopsia a los pacientes con valores de alanino amino transferasa poco elevados (entre uno a dos veces el valor normal), y tener en cuenta también otros factores como la edad (por debajo de los 40 años no suele haber lesión significativa y en el caso de HBeAg positivo pueden presentar seroconversión) y el estatus HBeAg (los pacientes HBeAg negativo son pacientes de más larga evolución y por tanto es más probable que presenten mayor lesión histológica).

Finalmente, hay situaciones en las que el tratamiento está claramente indicado y debe iniciarse cuanto antes por el riesgo vital que conllevan:

- Cirrosis hepática descompensada: ascitis, hemorragia por hipertensión portal, encefalopatía, entre otras).
- Insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante: no es necesario en la hepatitis aguda sin criterios de gravedad definidos por encefalopatía, alteración de la coagulación o ictericia de más de cuatro semanas de duración.
- Reactivaciones graves de la hepatitis B en las que haya ictericia y alargamiento del tiempo de protrombina.
- En los pacientes con cirrosis hepática compensada hay indicación de tratamiento independientemente de los valores de ADN o amino transferasas.

Elección de fármaco

Hay los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B (Tabla 155.4) y se establecen las ventajas e inconvenientes de Peg-interferón y análogos de nucleósido en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B (Tabla 155.5).

Combinación de fármacos

El sustento teórico para elegir una combinación de fármacos en el tratamiento de la hepatitis B crónica, principalmente si no tienen un perfil de resistencias cruzadas, es la prevención de la aparición de variantes del virus de la hepatitis B resistentes a los antivirales, así como el posible sinergismo que redundaría en una eficacia mayor de la combinación en relación con la monoterapia, de forma análoga a lo que sucede en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Pero han de tenerse en cuenta algunos aspectos negativos: mayor costo y aumento de efectos

adversos. A diferencia de los análogos, no se han descrito resistencias al interferón, por lo que la asociación a un análogo puede ser una buena opción, y así se ha visto que la combinación de lamivudina más interferón logra una mayor tasa de negativización del ADN a las 48 semanas en comparación con lamivudina tanto en HBeAg positivo como HBeAg negativo, pero no es superior al interferón en monoterapia.

Las recomendaciones de tratamiento combinado de inicio se limitan a estas circunstancias: cirrosis hepática principalmente si hay descompensaciones, coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana que precisan tratamiento antirretrovira, antes y después del trasplante hepático. Estas recomendaciones no están basadas en estudios controlados aleatorizados, sino en series de casos y en el riesgo de progresión rápida de la enfermedad y posibilidad de complicaciones graves en estos pacientes en ausencia de control de la infección por virus de la hepatitis B.

Monitorización del tratamiento y resistencias

En los pacientes tratados con interferón, se recomienda determinar el ADN en las semanas 12 y 24, y si no hay respuesta primaria o es parcial (ADN negativo o reducción de $1 \log_{10}$ U/mL en comparación con el valor basal), se aconseja suspender el tratamiento y cambiar a un análogo de nucleósido, siguiendo las mismas recomendaciones de los pacientes no tratados previamente. También se puede hacer tratamiento con análogos en los pacientes que no han respondido o recidivan tras un ciclo de tratamiento con interferón.

Evidentemente si hay respuesta viral completa lo recomendable es continuar con el mismo tratamiento y hacer el seguimiento habitual con determinación de ADN y serología. En cambio, en los pacientes en los que no haya respuesta primaria o esta sea parcial, y una vez que se haya descartado falta de adherencia al tratamiento, hay que tomar las decisiones oportunas. La toma de decisiones según el tipo de fallo de respuesta debe llevarse a cabo entre la semana 24 y 48 de tratamiento.

Una vez confirmado que el fármaco empleado no demuestra eficacia, ya sea por una ausencia de respuesta primaria o una respuesta parcial, existen dos opciones: la posibilidad de añadir otro fármaco o la de cambiar a otro distinto. En cualquier caso y siempre que se tenga disponibilidad, es interesante hacer un estudio de las resistencias genotípicas, ya que esto puede ayudar en la selección de la estrategia y del fármaco.

La actitud a seguir en los casos en que no haya respuesta primaria, surjan resistencias o haya rebrote viral durante el tratamiento, puede ser:

Tabla 155.4. Fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B

Fármaco	Administración	Dosis	Tiempo
Interferón α	Subcutánea	5 MU diarios o 10 MU tres veces por semana	24 semanas
Peginterferón α -2a	Subcutánea	180 μ g por semanal	52 semanas
Peginterferón α -2b	Subcutánea	1,5 μ g por semanal	48 semanas
Lamivudina	Oral	100 mg diarios	Indefinido
Adefovir	Oral	10 mg diarios	Indefinido
Entecavir	Oral	0,5 mg/día (sin tratamiento previo con lamivudina) 1 mg/día (con tratamiento previo y resistencia a la lamivudina)	Indefinido
Telbivudina	Oral	600 mg/día	Indefinido
Tenofovir	Oral	300 mg/día	Indefinido

Tabla 155.5. Ventajas e inconvenientes de Peg-interferón y análogos de nucleósido en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B.

Peg-interferón		Análogos nucleósidos	
Ventajas	Inconvenientes	Ventajas	Inconvenientes
Duración limitada (seismeses)	Administración subcutánea	Administración oral	Larga duración del tratamiento por tiempo indefinido
No resistencia	Efectos adversos frecuentes	Efectos adversos poco frecuentes	Aparición de resistencias
Mayor tasa de pérdida de HBeAg en 1 año	Contraindicado en: – Cirrosis – Embarazo – Hepatitis aguda – Inmunodeprimidos	Seguros en pacientes con enfermedad descompensada	
Mayor tasa de pérdida de HBsAg con tratamiento más corto			

- Fallo de lamivudina:
 - Añadir tenofovir (adefovir si no se dispone de tenofovir).
 - Cambiar a tenofovir/emtricitabina.
- Fallo de adefovir:
 - Añadir lamivudina.
 - Cambiar a tenofovir y añadir un segundo fármaco sin resistencia cruzada.
 - Cambiar a tenofovir/emtricitabina.
 - Cambiar o añadir entecavir (si no hay resistencia a lamivudina).
- Fallo de telbivudina:
 - Añadir tenofovir o adefovir.
 - Cambiar a tenofovir/emtricitabina.
- Fallo de entecavir:
 - Cambiar o añadir tenofovir.
 - Cambiar a tenofovir/emtricitabina.
- Fallo de tenofovir:
 - Podría añadirse entecavir, lamivudina, telbivudina o emtricitabina.

Prevención de reactivaciones del virus de la hepatitis B

La última situación que se analiza es la de pacientes que pueden sufrir una reactivación de la infección virus de la hepatitis B porque van a recibir tratamiento inmunosupresor. La reactivación puede producirse en portadores inactivos, infecciones virales antiguas y hepatitis B oculta, y se caracteriza por reaparición de HBsAg y HBeAg, reaparición o elevación del ADN del virus de la hepatitis B mayor que 1 log U/mL en relación con la viremia basal, y elevación de transaminasa. Estas reactivaciones se han descrito con múltiples tratamientos tales como quimioterapia de tumores sólidos y hematológicos, tratamiento con inmunomoduladores o tratamientos biológicos, inmunodepresión por trasplante de órganos sólidos, y suelen presentarse al inicio del tratamiento o después de finalizar por la reconstitución inmunológica.

Tampoco ocurre la reactivación en todos los pacientes a los que se va a someter a inmunosupresión del tipo que sea. Así, se han identificado algunos factores de riesgo dependientes del propio paciente y del virus como son el sexo masculino, edad joven, ser portador de linfoma o cáncer de mama, viremia basal superior a 20 000 U/mL, HBeAg positivo. Otros factores dependientes del tipo de tratamiento (asociación de corticoides o la inclusión de rituximab en el régimen terapéutico) también pueden influir en la presencia de reactivaciones.

Lo ideal es determinar qué pacientes están en riesgo de reactivar la infección por el virus de la hepatitis B y en estos hacer tratamiento preventivo, por lo que ante todo paciente que vaya a recibir este tipo de tratamientos se recomienda hacer determinación de HBsAg y anti-HBcAg. En relación con el fármaco que se debe utilizar como tratamiento profiláctico, casi todos los estudios hacen referencia a lamivudina.

Las principales guías recomiendan que los portadores HBsAg con niveles de ADN indetectable y duración estimada del tratamiento menor de 12 meses sean tratados con lamivudina o telbivudina, si el tratamiento va a ser más prolongado se aconseja entecavir o tenofovir, especialmente si el ADN basal es elevado (mayor que 2 000 U/mL). En cuanto a la duración del tratamiento tras la quimioterapia, se aconseja entre 6 y 12 meses una vez finalizada esta.

En los pacientes con HBsAg negativo y anti-HBcAg positivo, si el ADN es indetectable, no se recomienda profilaxis. Pero si el ADN es detectable (hepatitis B oculta), el riesgo de seroconversión es elevado y se aconseja que sean tratados con lamivudina de forma preventiva o bien se haga un seguimiento muy estricto del paciente.

Hepatitis por virus D

La hepatitis por virus delta o D, considerada la más severa de las originadas por virus hepatotrópos, es la inflamación del hígado originada por la infección por el virus defectivo D en coinfección o sobreinfección, en el curso de una infección aguda o crónica, respectivamente, por el virus B del que depende y que puede manifestarse en el primer caso como hepatitis aguda, a veces fulminante, o evolucionar a la cronicidad, principalmente en los casos de sobreinfección.

Estructura del virus

Desde su descripción por Rizzeto en 1977, han continuado los estudios sobre el virus delta o virus D de la

hepatitis. El virus delta fue encontrado solo en el núcleo de los hepatocitos de algunos pacientes infectados por el virus de la hepatitis B.

Este agente infeccioso tiene varias características propias y en sentido estricto no es un virus en sí por lo menos un virus completo. Puede ser descrito como un virus defectivo satélite que solo provoca hepatitis con la presencia y la participación del virus de la hepatitis B. Comparte, además del hecho de ser un virus satélite, otras características propias de los virus ARN defectuosos de plantas como los virioides y los ARN satélites. Su replicación es semejante a la de los virioides y los ARN satélites.

Para su desempeño como virus satélite el virus de la hepatitis D codifica una proteína que se requiere para la formación de la cápside y que necesita de la participación de otro virus, en su caso el virus de la hepatitis B.

Con una estructura semejante a la quimérica, conformada por un genoma viral específico de ARN y un antígeno también específico el antígeno del virus de la hepatitis D (AgVHD), encerrado en una envoltura de antígeno de superficie del virus B (HBsAg), el virus de la hepatitis D se presenta como una partícula redondeada de 36nm promedio de diámetro, el que puede fluctuar entre 35 nm y 41nm.

El antígeno delta posee dos isoformas que se originan en las células infectadas: el antígeno delta pequeño con 24kD, que es cardinal para la replicación genómica y el antígeno delta grande con 27kD, que inhibe la replicación y participa en el ensamblaje del virus. La diferencia de longitud radica en la presencia, en el extremo carboxilo terminal, de 19 aminoácidos.

Tanto el antígeno delta como el ARN del virus de la hepatitis D son encapsulados por proteínas de envoltura que proceden de los antígenos pre-S y S del virus de la hepatitis B. La cápside o cubierta proteica es la estructura que rodea y protege el ácido nucleico y está conformada por subunidades estructurales o capsómeros constituidos por un número limitado de proteínas.

Debido al alto grado de apareamiento interno de bases intramoleculares el genoma del virus de la hepatitis D se pliega con una configuración semejante a una varilla o bastón y consiste en un ARN de 1,7Kb. Presenta dos regiones altamente conservadas de similar longitud, que se consideran importantes para la replicación, el autoclivaje y el ensamblaje. La cadena circular del genoma es envuelta por el HBsAg para constituir la partícula infecciosa en sí.

La replicación, que es limitada al hígado, puede ocurrir en las células hepáticas en ausencia de virus de la

hepatitis B, pero este es imprescindible para la cubierta de los viriones del virus de la hepatitis D y permite su propagación de un hepatocito a otro. El proceso de la replicación ocurre a través un ARN mensajero, llamado antígenoma, mediante un apareamiento de bases intramoleculares extenso, en forma de un mecanismo de círculos rodantes, es decir, para cadena genómica y antígenómica lleva a la formación de un genoma en forma de varilla no ramificada. Tanto el ARN genómico como el antígenómico, pueden plegarse adquiriendo una estructura en forma de varilla con alto grado de apareamiento de las bases. La ARN polimerasa es una enzima cardinal para la replicación y es dependiente del huésped.

Dado que las cadenas genómicas, en el proceso de la replicación, como cadenas únicas se encuentran en exceso (denominadas plus positivas) se encuentran en exceso con respecto a las antígenómicas (negativas minus) se convierten en el molde para las sucesivas vueltas de la cadena minus. Esta cadena minus multi-mérica lineal sirve a su vez de molde para la síntesis de la cadena plus.

Aunque generalmente se habla solo de tres genotipos principales el análisis genético, en la actualidad, ha descrito ya la existencia de ocho genotipos. El genotipo 1 tiene una amplia distribución mundial y es el que con mayor frecuencia se observa en Europa, los países del Este Medio, Norteamérica y el Norte de África, con un curso variable de la enfermedad. Los genotipos 5 y 8 se han observado en el centro y en el oeste de África. El genotipo 3 se presenta de forma prácticamente exclusiva en la parte norte de Suramérica, en países tales como Colombia, Venezuela, Perú y Ecuador y se asocia con frecuencia a enfermedad severa. Los genotipos 2 y 4 se han registrado en el este de Asia y se han vinculado con afecciones de menor intensidad que las ocasionadas por el genotipo 1.

Epidemiología

A pesar de que la caracterización e identificación del virus Delta o D fue realizada por Rizzeto y colaboradores hace casi cuatro décadas, la infección por virus D no es precisamente una enfermedad nueva. Muestras de hígado procedentes de Brasil de 1930 al igual que muestras de sangre almacenadas ofrecen evidencia de su presencia en pacientes procedentes del ejército norteamericano en 1947 así como en pacientes de la ciudad de Los Ángeles desde 1967.

Debido a su existencia como infección ligada a la del virus B, la hepatitis D no es precisamente poco

frecuente. Su diseminación ha ocurrido de igual manera que la del virus B, de forma principal a través de la vía parenteral. Es de una gran endemicidad en los países del Mediterráneo, Este Medio, África Central, y regiones del norte de Suramérica. En los países occidentales la alta prevalencia puede ser registrada en los adictos a drogas por vía parenteral que son HBsAg positivos. A nivel mundial más de 350 millones de personas se consideran que están infectadas crónicamente con virus de la hepatitis B y se estima que de estas alrededor de 15 millones a 20 millones son antivirales de hepatitis D positivos. La hepatitis delta tiene una gran endemicidad en el sur de Europa, la región oeste de Turquía y Mongolia, país en el que hasta un tercio de las hepatitis crónicas son causadas por la infección por virus de la hepatitis D.

La implementación del programa de vacunación contra el virus B ha originado una significativa disminución de la incidencia de infección por virus de la hepatitis D en el sur de Europa. No obstante, la hepatitis crónica aun representa un problema de salud en la Europa Central en especial debido a la inmigración desde áreas con alta endemicidad.

En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia de la infección por virus de la hepatitis D que va desde 2 % en homosexuales masculinos a 20 % en prostitutas y en pacientes hemofílicos y hasta 30 % en portadores del virus B, sin embargo, no se dispone de la prevalencia entre los adictos a drogas por vía parenteral.

A pesar de los avances obtenidos con la vacunación para la hepatitis B que ha traído como consecuencia una disminución de la frecuencia de la hepatitis D importante, pero que todavía no ha desaparecido por lo que es necesaria un constante vigilancia. Fenómenos como la globalización y el incremento del flujo migratorio constituyen un reto que hay que enfrentar por los riesgos epidemiológicos que conlleva entre estos la potencial diseminación de la hepatitis D por personas procedentes de áreas endémicas a otros que no lo son, pero en los que existen receptores apropiados para la replicación del virus D en los portadores del virus B.

En síntesis los principales grupos de riesgo son:

- Adictos a drogas por vía parenteral, sean o no portadores de un virus B.
- Portadores de HBsAg.
- Promiscuos sexuales: prostitutas y homosexuales masculinos.
- Personas procedentes de áreas endémicas.
- Hemofílicos, aunque han disminuido el riesgo gracias al pesquisaje del virus B en banco de sangre, además de la vacunación.

Patogenia

Aunque el conocimiento sobre la patogenia de la hepatitis delta es limitada, las observaciones en la clínica han suministrado muestras de la participación de procesos, mediados por mecanismos inmunes, en la hepatopatía por virus D. La respuesta celular inmune contra el virus de la hepatitis D se ha descrito por algunos investigadores e indican que la cantidad y la calidad de las respuestas de las células T pueden estar asociadas con algún control sobre la infección. Se ha observado, además, que la frecuencia de las células TCD4+ es mayor en los pacientes con hepatitis delta que en individuos con infección por virus B o virus C. Esto sugiere que la hepatitis por virus D es una afección, de manera primordial, mediada inmunológicamente, en particular en la infección por el genotipo 1 del virus de la hepatitis D. Por ende la terapéutica antiviral debe tener como principal propósito reforzar la inmunidad antiviral de hepatitis D para conferir un control a largo plazo de la infección. Se ha observado que la calidad de la respuesta celular tipo específica al virus de hepatitis D es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con interferón pegilado a-2 (peg-interferón).

No obstante, hay algunos patrones de comportamiento patológico que indican la existencia de un mecanismo citopático de la enfermedad viral en la producción de la hepatopatía. Este es el de caso de brotes de hepatitis severa como el ocurrido en Suramérica entre aborígenes yuca en Venezuela, inducidos por el genotipo 3 del virus delta. No obstante, en los casos habituales de hepatitis delta, la histopatología hepática no suele diferir, en líneas generales, de las que se observa en pacientes con hepatitis B o C con lesiones necroinflamatorias acompañantes. Es importante destacar que la viremia por virus de la hepatitis D no se asocia de forma directa con la etapa de la hepatopatía.

La coinfección con múltiples virus se asocia con varios patrones de inhibición recíproca de replicación viral. Así con frecuencia se ha observado supresión de la replicación viral. Incluso entre 70 % a 90 % de los pacientes con hepatitis delta son HBeAg negativos con bajos niveles de ADN de virus de la hepatitis B. Aunque la evolución de la hepatitis delta HBeAg positiva no está bien estudiada es cardinal destacar que en el contexto de una coinfección por virus de la hepatitis D, incluso pacientes con HBeAg positivos pueden ser negativos para el ADN del virus de la hepatitis B.

No solo hay evidencia creciente de que el virus de la hepatitis D puede suprimir la replicación del virus de la hepatitis B, sino también de que lo puede hacer con la

replicación del virus de la hepatitis C, en los pacientes con triple infección. Menos de una quinta parte de los pacientes con HbsAg, antiviral de la hepatitis C y antiviral de hepatitis D positivos son positivos al ARN de virus de la hepatitis C. No se conoce bien que ocurre con respecto a la supresión de la replicación del virus de la hepatitis C, en estos pacientes con coinfecciones virales. Es de interés aclarar que la dominancia viral puede cambiar con el tiempo. Por esto un paciente con una triple infección debe seguirse, atenta y cuidadosamente, para poder indicar, de manera oportuna, en caso de ser necesario un tratamiento dirigido hacia el virus dominante.

Historia natural de la infección

La infección por el virus de la hepatitis D en su historia natural sigue dos vías fundamentales en dependencia de si ocurre por coinfección o por sobreinfección. No obstante, también se ha mencionado un tercer patrón de infección, en la circunstancia de un trasplante hepático, la infección por el virus de la hepatitis D latente, la que se detecta en el aloinjerto hepático antes que la reinfección por virus de la hepatitis B se manifieste en el órgano injertado.

En el caso de la coinfección aguda de virus de la hepatitis B con virus de la hepatitis D la hepatitis aguda evoluciona hacia la recuperación en más de 90 % de los casos, sin embargo, puede conllevar un alto riesgo para el desarrollo de una hepatitis fulminante. En general, la histopatología de la coinfección por virus B y D es más severa que la infección por virus B sola. Por el contrario cuando se origina por sobreinfección, en un paciente portador crónico de un HBeAg, el virus D solo es eliminado, de forma espontánea, en una minoría de pacientes. En la sobreinfección la frecuencia de la evolución a la enfermedad hepática crónica es alta. La hepatitis crónica por virus C conduce a formas más severas de hepatopatías que la ocasionada por la infección crónica por virus B sola. Esto implica un curso más acelerado en la progresión de la fibrosis, así como el incremento de una descompensación más temprana de la cirrosis y un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Los pacientes infectados con virus de la hepatitis D genotipo 1 se asocia a una menor supervivencia. Esta es menor también cuando se presenta en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Su asociación con el virus de inmunodeficiencia humana hace que el riesgo en estos pacientes de desarrollar una cirrosis hepática sea elevado. Este riesgo de evolución a la cirrosis es mucho mayor en los que presentan la infección cuádruple virus de hepatitis D, virus de la

hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana, que en los triplemente infectados con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico clínico

Los pacientes pueden estar asintomáticos. En la coinfección la hepatitis aguda por lo general es auto-limitada y su pronóstico es a largo plazo bueno, hasta alrededor de 95 % de recuperación, con muy baja frecuencia de evolución a la cronicidad. Sin embargo, la posibilidad de una hepatitis severa, fulminante, es mucho mayor que en la sobreinfección.

La hepatitis por infección del virus D desde el punto de vista clínico es semejante a otras hepatitis virales, de hecho es indistinguible de la hepatitis B sola. En los casos sintomáticos el paciente puede presentar fiebre, coluria luego seguida de ictericia, prurito, dolor abdominal usualmente en el cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos. En casos más severos confusión mental y manifestaciones purpúricas hemorrágicas.

En el examen físico hay mucosas ictericas y presencia de hepatomegalia y esplenomegalia. Si bien la hepatitis fulminante se observa más en la coinfección en la sobreinfección puede ser severa e incluso fulminante o solo detectarse por una elevación de las amino transferasas. Por esto la posibilidad de una infección por virus de la hepatitis D debe ser siempre considerada en los portadores de virus B cuando presentan una recaída.

Exámenes complementarios

Se manifiesta, de manera básica, por las enzimas de citólisis como expresión del proceso necroinflamatorio de la hepatitis, ya sea aguda o crónica originada por el virus D:

- Amino transferasas: hipertransaminemia que en el caso de la coinfección presenta, principalmente en adictos a drogas por vía parenteral, dos picos de elevación separados en el tiempo por una o dos semanas. Esto se debe a que el virus de la hepatitis D se establece e inicia su actividad luego del virus de la hepatitis B.
- Bilirrubina: puede exhibir diversos grados de elevación en dependencia de la magnitud de la insuficiencia hepática o del componente colestásico que pueda presentar.
- Tiempo de protrombina: prolongado en los casos agudos graves o en los crónicos en etapas avanzadas y de descompensación.
- Electroforesis de las proteínas: hipergammaglobulinemia en los casos de cirrosis hepática.

Diagnóstico histológico

Desde el punto de vista microscópico además de las lesiones hísticas comunes a todas las hepatitis provocadas por virus hepatotrópos se pueden observar cambios histopatológicos característicos, aunque no específicos por completo. De esta forma se puede presentar en la infección aguda por virus de la hepatitis D esteatosis microvesicular junto a picnosis nuclear de los hepatocitos conocidas como *células en mórula* y necrosis granular eosinófila, cambios que se atribuyen al efecto citotóxico directo del virus D.

También se pueden encontrar células de aspecto romboidal, de contornos irregulares, citoplasma intensamente eosinófilo, con nucleo picnótico y a veces ausente, aislados o en grupos. Es notable la ausencia de infiltrado inflamatorio a su alrededor.

En la forma crónica la actividad necroinflamatoria se caracteriza por infiltrado constituido por linfocitos, macrófagos, escasas células plasmáticas y algunos neutrófilos. Es a menudo severa, pero tampoco es específica.

En pacientes de epidemias tanto de África ecuatorial como de Suramérica se ha observado esteatosis microvesicular en los hepatocitos, necrosis eosinofílica intensa y grandes cantidades de antígeno delta en el hígado. Estas alteraciones hísticas también se han registrado en adictos a drogas por vía parenteral de la ciudad de Nueva York. En algunos casos también se han observado células de aspecto morular, semejante a plantas.

En la biopsia hepática el diagnóstico de certeza lo confiere la presencia del antígeno delta en los núcleos de los hepatocitos que se observa más en las infecciones crónicas que en las agudas, pero disminuye en la cirrosis ya constituida. El antígeno Delta se localiza con técnicas inmunohistoquímicas, como la inmunoperoxidasa, en el núcleo de los hepatocitos. La presencia del antígeno delta en el núcleo de la célula hepática guarda correlación con la viremia.

También es posible detectar en el tejido hepático el ARN del virus de la hepatitis D, ya sea por una técnica de hibridación molecular *in situ* o mediante la reacción de cadena de polimerasa. Pero son procedimientos costosos que se utilizan, sobre todo, en centros de investigación.

Diagnóstico etiológico: marcadores virales

En la década de los 80 del siglo xx el diagnóstico de la hepatitis delta activa dependía de la detección de un anticuerpo contra virus de la hepatitis D tipo IgM

(antivirus de hepatitis D IgM). Este puede ser útil en la actualidad en pacientes que tienen un ARN de virus de la hepatitis D negativo, pero que presentan una hepatopatía que no puede ser explicada por otras causas. Es importante tener presente que dada la variabilidad del genoma y la ausencia de estandarización de las pruebas de ARN virus de hepatitis D, puede existir falsos negativos o estar por debajo del límite de detección en los casos de carga viral fluctuante. En esas circunstancias la prueba de ARN virus de hepatitis D debe ser repetido y en caso de estar disponible realizar un IgM antivirus de hepatitis D.

Dado que solo en determinados centros está disponible la determinación de ARN virus de hepatitis D de utilidad práctica la siguiente combinación diagnóstica.

La coinfección se diagnostica por la presencia de antivirus de hepatitis D IgM junto a títulos elevados de IgM anti-HBc (Fig. 155.9). Estos marcadores aparecen en la primera semana y el Ig M antivirus de hepatitis D desaparece alrededor de las cinco a seis semanas aunque a veces puede tardar hasta 12 semanas. Cuando el Ig M antivirus de hepatitis D desaparece entonces aparece el IgG antivirus de hepatitis D. Existe un periodo denominado de ventana entre la desaparición del primero y la aparición del último. La desaparición del IgM antivirus de hepatitis D corrobora la resolución de la infección por virus de la hepatitis D mientras que su persistencia es predictora de cronicidad. El antígeno Australia (HBsAg) es positivo, pero en bajos títulos e incluso puede ser indetectable. El IgM-antiHBC también es suprimido. De manera que si no se investiga la presencia de marcadores del virus de hepatitis D, por no sospecharse esta posibilidad, puede ocasionar una confusión diagnóstica que haga pensar que se trata de una hepatitis viral de otra causa como la originada por el virus C.

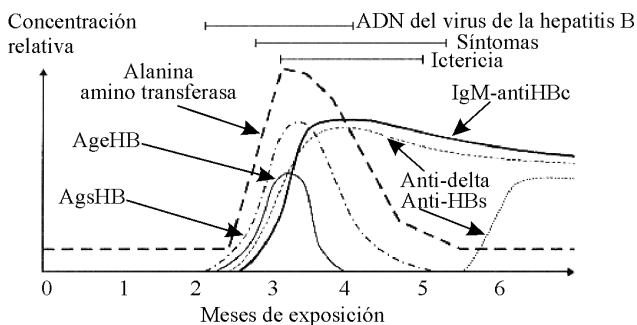


Fig. 155.9. Marcadores virales de la infección aguda por coinfección B y D.

La sobreinfección se caracteriza por la presencia temprana en el suero de IgM antivirus de hepatitis D usualmente al mismo tiempo que la IgG antivirus de hepatitis D y por el hecho de que ambos anticuerpos persisten (Fig. 155.10).

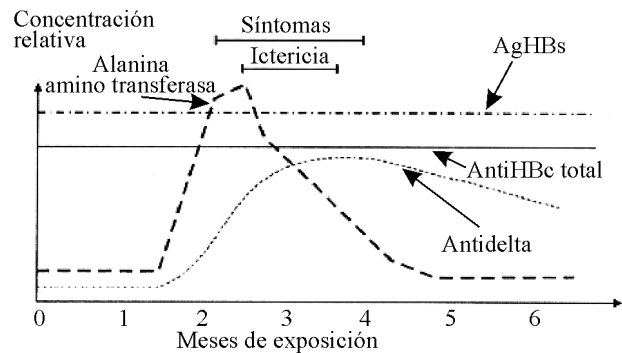


Fig. 155.10. Marcadores virales de la sobreinfección delta.

Aunque estos pacientes, por lo general, tienen negativo el IgM Anti-HBc pueden tener bajos títulos de este anticuerpo. Los pacientes con una hepatitis crónica o una cirrosis hepática activa por una infección crónica delta con frecuencia presentan en suero un IgM antivirus de hepatitis D positivo.

La presencia de ARN del virus de hepatitis D puede ser detectada en suero o a nivel hepático por medio de la reacción de cadena de polimerasa o por tinción inmunohistoquímica, respectivamente.

Debido a que la hepatitis delta solo ocurre en el contexto de una coinfección o de una sobreinfección es fundamental en la estrategia diagnóstica de la infección por virus B realizar un determinación del ADN virus de la hepatitis B, cualitativa y cuantitativa, así como así como del HBeAg y del anti-HBe. Wedemeyer recomienda como indicación obligatoria las pruebas de anticuerpos para el virus C y para el virus de inmunodeficiencia humana. Según la experiencia de ese autor hasta un tercio de los pacientes con un antivirus de hepatitis D positivo también presentan también un antivirus de la hepatitis C positivo.

A todos los pacientes con un antígeno de superficie al virus B positivo se les debe realizar por lo menos en una ocasión un anticuerpo antivirus de hepatitis D. Un resultado positivo no es sinónimo de hepatitis delta activa y el ARN de virus de hepatitis D puede llegar a ser negativo lo que indica una recuperación de la infección por virus de hepatitis D. Con el paso del tiempo, en un plazo mayor y luego de la recuperación, los antivirus de hepatitis D pueden llegar a desaparecer. No obstante el antivirus de hepatitis D puede persistir durante años, incluso en pacientes con una seroconversión de HBsAg.

Para establecer que existe una replicación activa esta debe ser confirmada con la detección del ARN de virus de hepatitis D. Si este es positivo entonces se procede, como paso siguiente, a la evaluación histopatológica del grado de actividad necroinflamatoria y del estadio de la enfermedad hepática. De acuerdo con esta se toma la decisión del tratamiento antiviral. Junto a esto es conveniente el pesquisaje de un carcinoma hepatocelular que pueda estar injertado.

El análisis cuantitativo del ARN del virus de hepatitis D no presenta una correlación con el estado de la hepatopatía por virus de hepatitis D de forma que se indica solo cuando se va a efectuar un tratamiento antiviral, dado que tiene utilidad en la evaluación evolutiva de la respuesta terapéutica. Así pacientes que luego de un tratamiento de 24 semanas no presentan una caída de 3 log o más en los niveles de ARN del virus de hepatitis D no tienen ulterior beneficio con el tratamiento antiviral con peg-interferón.

El genotipaje del virus de hepatitis D es realizado solo en algunos laboratorios de investigación muy especializados, aunque puede ser de ayuda en la identificación de los pacientes con un mayor o menor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática avanzada, en especial la cirrosis hepática.

Los casos de hepatitis aguda por coinfección por virus de la hepatitis B y virus de hepatitis D típica, sin olvidar la posibilidad de casos graves, presentan:

- Clínica: síntomas subjetivos: astenia, anorexia, malestar o dolor de variable intensidad en hipocondrio derecho.
- Síntomas objetivos (signos físicos): coluria, coloración icterica de piel y mucosas, hepatomegalia con variable sensibilidad dolorosa a la palpación y esplenomegalia.

- Analítica de laboratorio: elevación de las amino transferasas. Se pueden registrar dos picos de hipertransaminemia, principalmente en adictos a drogas por vía parenteral, con un intervalo de separación de una a dos semanas. La bilirrubina puede estar elevada.
- Tiempo de protrombina: prolongada en casos con evolución tórpida o casos graves.
- Marcadores virales: IgM anti-HBc, elevados títulos en suero.
- Presencia de antígenos-HD, de ARN del virus de hepatitis D o de IgM anti-HD en etapas iniciales de la afección.

¿Cuándo se debe sospechar la posibilidad de infección crónica por una hepatitis D en pacientes con un HBsAg positivo?

- Con hepatitis crónica y anti-HBe positivo.
- Con hepatitis crónica hasta el momento que presentan una exacerbación o una elevación súbita e inesperada de las amino transferasas.
- Con una hepatopatía rápidamente progresiva o con un cirrosis hepática de rápida aparición luego del inicio de la infección por virus de la hepatitis B.

Los principales aspectos que más caracterizan la historia natural de la infección por virus de la hepatitis D, según sus dos patrones principales de infección y los diferencian a estos (Tabla 155.6).

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse en el caso de la hepatitis aguda con otras hepatitis virales por virus hepatotrópos: A, B, C

Tabla 155.6. Comportamiento clínico, de amino transferasas, marcadores virales y evolución de acuerdo con la coinfección o la sobreinfección por virus de la hepatitis D

Comportamiento	Coinfección(ausencia previa de antígeno de superficie del virus B)	Sobreinfección(presencia previa de antígeno de superficie del virus B)
Clínica y amino transferasas	Hepatitis aguda Doble pico de elevación de alanino amino transferasa	Descompensación de una hepatopatía previa compensada
Marcadores virales	Antígeno de superficie del virus B positivo ADN del virus de la hepatitis B positivo IgM anti-HBc positivo IgM antiviral de la hepatitis D positivo	Antígeno de superficie del virus B positivo ADN del virus de la hepatitis B positivo IgM anti-HBc negativo IgM antiviral de la hepatitis D positivo
Evolución (pronóstico)	La mayoría va hacia la resolución	Mayor frecuencia de progresión a cirrosis hepática

y E. Los antecedentes epidemiológicos pueden ayudar en la orientación clínica, pero los marcadores virales permiten la diferenciación como tal.

De manera similar puede hacerse con hepatitis provocadas por virus no hepatotropos como es el caso de la mononucleosis infecciosa y enfermedades como la leptospirosis, en especial en los casos con toma hepática manifiesta.

Con la hepatitis alcohólica, la ausencia de antecedentes de ingestión de alcohol en dosis excesivas así como el índice aspartato amino transferasa/alanino amino transferasa menor o igual que 1 y la presencia de los marcadores virales ayudaran a establecer el diagnóstico.

La hepatitis autoinmune en su forma de presentación aguda debe estar presente en el pensamiento diagnóstico, pero la ausencia de manifestaciones o trastornos autoinmunes asociados, de anticuerpos no organoespecíficos y organoespecíficos, de hipergammaglobulinemia, el sexo masculino y por supuesto la presencia de marcadores virales.

La hepatitis por fármacos se puede excluir por la ausencia de consumo de estos, así como con la presencia de marcadores virales.

La colangitis, la colecistitis y el absceso hepático debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en especial en los casos en que junto a la ictericia se destaque el dolor en el cuadrante superior derecho y más aún si existe una hepatomegalia dolorosa a la palpación. Por supuesto los antecedentes clínicos, los resultados de la analítica, la virología, la imagenología y si fuese menester la laparoscopia ayudan a precisar no solo si se trata de uno u otro diagnóstico sino de la coexistencia de ambos.

El síndrome de Budd-Chiari debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial, pero los antecedentes, los elementos clínicos, los marcadores y la imagenología permiten discernir bien un diagnóstico de otro.

En el caso de la hepatitis crónica D con o sin evolución a cirrosis hepática o cirrosis hepática constituida, pues el diagnóstico diferencial es con la hepatitis crónica C, con la hepatitis crónica B sola, con la hepatitis autoinmune, con la hepatopatía alcohólica en fase avanzada, y en fin, con la cirrosis hepática de causas diversas.

Prevención

Debido a que el virus D necesita de la existencia de una infección por virus B al prevenir esta también se hace con la infección por virus B. En Cuba gracias a las sistemáticas campañas de vacunación con herbiovac, vacuna de fabricación nacional, de los grupos vulnerables y de riesgo se ha logrado una considerable

disminución en la incidencia y en la prevalencia de los pacientes con infección por virus B e indirectamente la potencial posibilidad de un emerger de la infección por virus D.

Es importante recalcar en las recomendaciones a todo paciente, y más con una infección por virus B, de que debe extremar los cuidados y evitar el uso de jeringuillas potenciales contaminadas, como es característico en los adictos a drogas por vía intravenosa. Además, siempre se debe insistir en el empleo de preservativos para evitar la transmisión sexual, que aunque menos probable que la vía parenteral es una posible vía de transmisión de la infección.

Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis delta tanto aguda como crónica comprende el tratamiento sintomático y el específico. El sintomático está en dependencia de la forma de presentación de la enfermedad o de la etapa de la hepatopatía en que se hace el diagnóstico.

Tratamiento específico

Fármacos análogos de los nucleótidos y de los nucleósidos

Medicamentos análogos de los nucleótidos y de los nucleósidos, cuya diferencia radica en la presencia o no de un grupo fosfato en su composición, se han utilizado en el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B. Los análogos de los nucleósidos conforman gran parte de los antivirales en la actualidad. Ejercen su acción por la inhibición de la replicación del ácido nucleico viral ya sea mediante la inhibición de enzimas en las vías del metabolismo de las purinas o las pirimidinas o a través de la inhibición de la polimerasa del ácido nucleico.

Sin embargo, no han mostrado efectividad contra la infección por el virus de la hepatitis D. De este modo el famciclovir, la lamivudina, la ribavirina, el entecavir, análogos de los nucleósidos, así como el análogo de nucleótido, adefovir, han resultado inefectivos contra la infección por virus de la hepatitis D. Estos resultados desalentadores pueden esperarse dado que la replicación del virus D no posee un paso que requiera de la reversotranscriptasa.

Desde la mitad de la década pasada un inhibidor de la polimerasa, un análogo de nucleósido, la clebudina que se ha venido investigando en el tratamiento de la hepatitis B ha mostrado inhibir la viremia en castores con infección crónica por virus D. Sin embargo en 2009 se publica un reporte de miopatía por clebudine

en pacientes con hepatitis crónica B, por toxicidad mitocondrial, por lo que su oferta en el mercado internacional se detuvo.

Otros tratamientos empleados

Entre otros tratamientos empleados está el factor-gamma 2 humoral tímico que es un péptido sintético derivado del timo, que posee efectos inmunomoduladores y que se ha reportado su efectividad en pacientes con hepatitis crónica B. Sin embargo, no se ha observado respuesta ni viral ni bioquímica en pacientes con hepatitis crónica D.

Es el caso también del levamisol, antihelmíntico con reconocidas propiedades inmunomoduladoras, que se ha empleado sin efectos favorables en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis D.

Interferon alfa recombinante

Desde mediados de la década de los 80 se ha empleado el interferón en el tratamiento de la hepatitis delta. A partir de esa fecha se han realizado varios ensayos para precisar la dosis y la duración con mejores resultados, y por ende la más apropiada, en el tratamiento con interferón de pacientes con hepatitis por virus delta. Entre los estudios realizados en años recientes, tanto los que han empleado alta dosis como los que se mantenido por un mayor tiempo de tratamiento, han mostrado mejores resultados en los pacientes con infección por virus de hepatitis D. Incluso Wedemeyer hace referencia a un caso reportado por Lau y colaboradores de resolución, luego de 12 años de tratamiento, tanto de la infección por virus D como por virus B. Lamentablemente, solo una minoría de pacientes puede tolerar las altas dosis de interferón o el tratamiento prolongado.

Interferón pegilado alfa

En la primera década del siglo XXI el interferón se ha empleado también, aunque en pequeños ensayos, en pacientes con hepatitis por virus D y se ha reportado respuesta virológica sostenida en alrededor de 20 % de los casos. En un ensayo multicéntrico internacional con la participación de Alemania, Turquía y Grecia, 90 pacientes con hepatopatía crónica por infección por virus D compensada fueron seleccionados de manera aleatoria y divididos en tres grupos, cuyo respectivos tratamientos estuvieron constituidos por: interferón pegilado de 180 µg más adefovir divipoxilo 10 mg, grupo A con 31 pacientes; interferón pegilado de 180 µg más placebo, grupo B con 29 pacientes, y adefovir divipoxilo 10mg solo, grupo C, con 30 pacientes. Fueron tratados por 48 semanas excepto los 10 pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento ya fuera

por progreso de la enfermedad o por efectos adversos al tratamiento asociado al interferón. Los dos grupos tratados con interferón pegilado mostraron una reducción, significativamente mayor con respecto a los que se empleó solo el adefovir divipoxilo, en la media de los niveles del ARN del virus de hepatitis D a las 48 semanas de tratamiento. Mientras que la media de los niveles de HbsAg fue similar tanto el grupo tratado con interferón pegilado solo como el de monoterapia con adefovir divipoxilo fueron similares tanto en la semana 0 como en la semana 48 de tratamiento, no resultó así con el grupo con ambos medicamentos asociados. De este modo el grupo con la combinación de interferón pegilado y adefovir divipoxilo mostró una caída de los niveles de HBsAg en la semana 48. Esto concuerda con el informe de Manesis y colaboradores sobre pacientes en los cuales el análisis de los niveles de antígeno de superficie de virus B en paciente con hepatitis crónica delta tratados a largo plazo con interferón alfa mostraron un descenso notable.

Entre las conclusiones de ese estudio se arribó a que el interferón pegilado presenta una eficacia antiviral contra el virus de la hepatitis D en más de un 40 % de los pacientes con negativización del ARN virus de hepatitis D luego de las 48 semanas en el 25 % de los casos mientras que el adefovir divipoxilo tiene poca efectividad en la reducción del ARN de virus de hepatitis D, pero es una opción a tener presente en los pacientes con una replicación del virus de la hepatitis B importante. La combinación terapéutica de interferón pegilado más adefovir divipoxilo no ha demostrado ventajas en la reducción ni del ARN virus de hepatitis D ni en la del ADN virus de la hepatitis B. La combinación del interferon pegilado con un nucleótido es superior a la monoterapia sola en la reducción de los niveles de HBsAg en pacientes infectados con el virus B. En años recientes se ha venido investigando la efectividad del tratamiento con interferón pegilado a-2 a en combinación con otros fármacos como el tenofovir para el tratamiento de la hepatitis por virus D.

Novedosos recursos terapéuticos se están investigando en la actualidad, teniendo en cuenta el ciclo vital del virus de la hepatitis D. Este puede ser estructurado en cuatro fases:

- Fijación del virión D al hepatocito y penetración.
- Traslocación al núcleo.
- Replicación del genoma.
- Ensamblaje del virión.

Dos de estas cuatro etapas, la primera y la última, se han convertido en el centro de atención de la inves-

tigación farmacoterapéutica en la búsqueda de nuevas dianas hacia las cuales dirigir el tratamiento.

Entre los potenciales fármacos en estudio están los inhibidores de la entrada al hepatocito. Respecto a la posibilidad del último paso del ensamblaje del virión y de su secreción hay dos posibles enfoques: uno es el empleo de inhibidores de la glucosidasa y el otro con el uso de inhibidores de la prenilación.

Inhibidores de la glucosidasa.

En las células hepáticas infectadas por virus de la hepatitis B y D, el HBsAg, deja el hepatocito a través del retículo endoplásmico en donde las enzimas glucosidasa de este organito modifican la cubierta glucoproteica de manera que se pliegue de forma apropiada para la traslocación a través de este. Los inhibidores de la glucosidasa originan un inadecuado plegamiento de las proteínas de la envoltura y como consecuencia la secreción de viriones. Pero aunque es una opción terapéutica interesante ha originado preocupación por la posibilidad de que sea "peor el remedio que la enfermedad". Objeción sustentada en que la retención de las proteínas de la cubierta del virus de la hepatitis B pudiera estimular procesos oncogénicos y llevar al desarrollo de un hepatocarcinoma celular.

Inhibidores de la prenilación

Entre otras opciones que se están investigando Wedemeyercita los inhibidores de la prenilación como prometedores de acuerdo con el reporte de Bordier y colaboradores.

El antígeno delta grande presenta en su terminal carboxilo una cisterna que contiene cuatro aminoácidos motivo por el que sirve de sustrato para la preniltransferasa, la que añade un grupo prenyl al antígeno delta mayor. Se ha probado que la prenilación del antígeno delta es necesaria para la morfogénesis del virión.

Los inhibidores de la prenilación han mostrado abolir, de forma específica, la producción de partículas semejantes al virus de la hepatitis D *in vitro* e *in vivo*. Estos resultados sustentan el fundamento de su empleo en la infección por virus delta en seres humanos, más aún que al parecer no presentan efectos secundarios importantes.

Se requieren ulteriores investigaciones con estos novedosos antivirales para precisar en su justa medida el lugar que deben ocupar en el tratamiento de la hepatitis por virus D y hasta el momento el único recurso terapéutico disponible es el basado en el empleo de interferones.

Para finalizar se describe en forma resumida una estrategia terapéutica a partir de un algoritmo de trata-

miento propuesta por Yurdaydin y colaboradores frente a un paciente con hepatitis crónica B y antígeno de hepatitis D positivo (Fig. 155.11).

Trasplante hepático

El trasplante hepático (el cual será tratado en detalle en otro capítulo de este libro) es una opción reservada para las hepatitis agudas graves, fulminantes, y para la cirrosis hepática avanzada.

Virus de la hepatitis C

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa del hígado que tiene un espectro que puede variar desde una enfermedad aguda transitoria con una duración de algunas semanas hasta una infección que puede persistir toda la vida y evolucionar a formas más severas de la enfermedad como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular. Esta enfermedad es provocada por el virus de la hepatitis C, un virus con ARN de cadena simple que pertenece a la familia *Flaviviridae*. El virus de la hepatitis C se replica utilizando una polimerasa de ARN dependiente de este ácido, esta estrategia se asocia a una tasa elevada de errores de replicación que tiene como resultado algo que caracteriza a este virus, un grado notable de variabilidad genética.

La infección por el virus de la hepatitis C es un grave problema de salud a nivel mundial. Se estima que entre 130 millones y 180 millones de personas están infectadas crónicamente por el virus de la hepatitis C, lo que representa una prevalencia global aproximada de 3 %. La hepatitis C es la causa de 40 % de todos los casos de cirrosis terminal y la responsable de 60 % de los carcinomas hepatocelulares y de 30 % de los trasplantes de hígado en los países industrializados.

La característica más llamativa del virus de la hepatitis C es su capacidad para inducir una infección persistente hasta en 85 % de las personas infectadas a pesar de que ocurre una respuesta inmune tanto humoral como celular satisfactoria.

Biología molecular del virus de la hepatitis c

Estructura genómica del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus ARN, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb, y un tamaño que oscila entre 55 nm y 65 nm. Tiene una cápsida proteica y una envoltura. Taxonómicamente se encuentra encuadrado en los flavivirus y presenta una serie de genotipos, subtipos y cuasiespecies

El genoma (Fig. 155.12) contiene un marco abierto de lectura único de, aproximadamente 3 000 aminoáci-

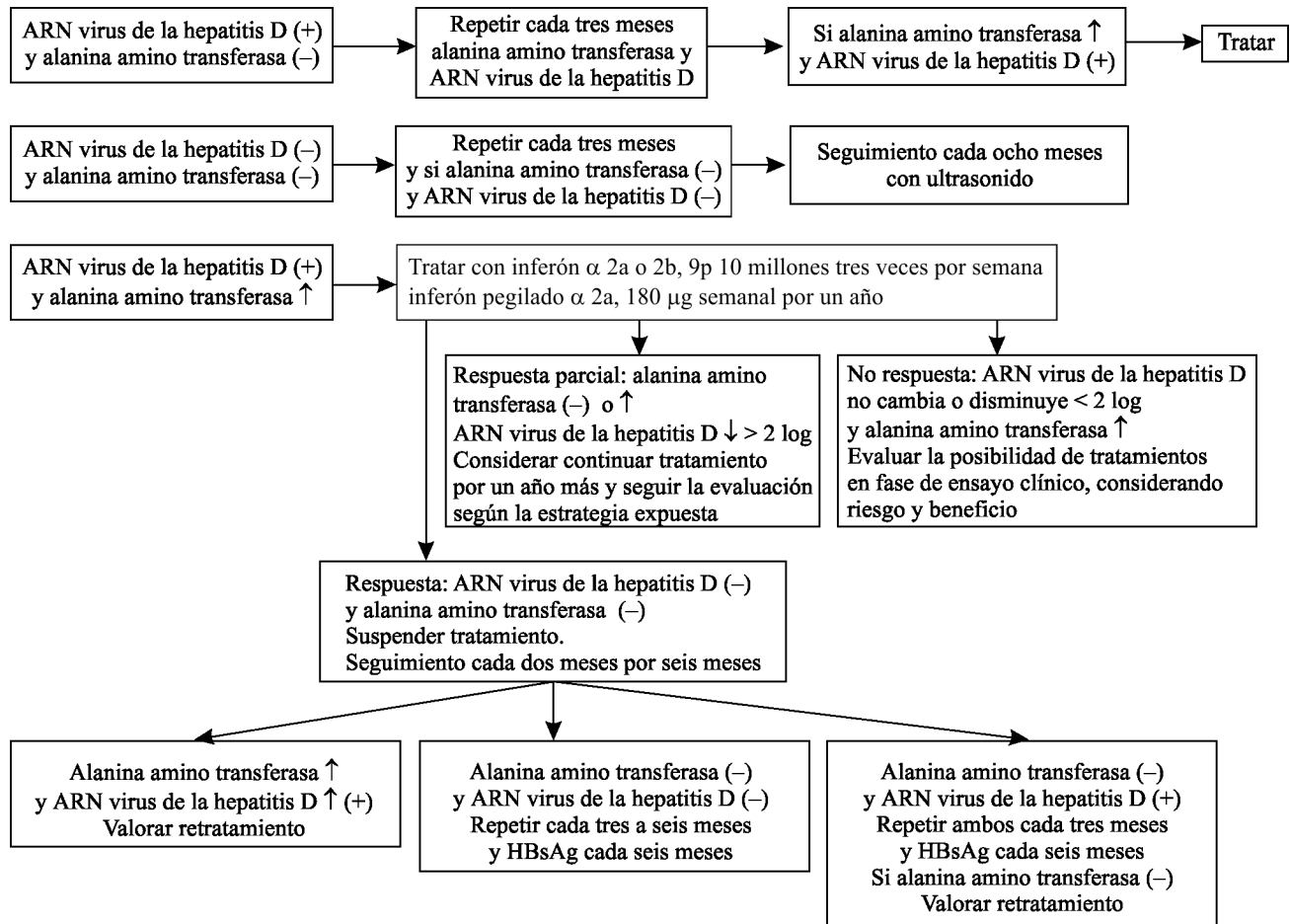


Fig. 155.11. Esquema de estrategia terapéutica frente a un paciente con hepatitis crónica B y antiviral de hepatitis D positivo.

dos, flanqueado por regiones no traducidas altamente conservadas, denominadas 5'UTR y 3'UTR. De las dos, la región 5' es la mejor conservada, la que menos varía, con analogías superiores al 98 %, y cuya principal función es permitir la unión del ribosoma de las células del hospedero al ARN vírico en la estructura conocida como IRES (*Internal Ribosome Entry Sites*). Contiene tres proteínas estructurales (core, E1, E2) y siete proteínas no estructurales o NS (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).

El marco de lectura presenta dos regiones: una estructural y otra no estructural. La primera es capaz de codificar las proteínas de la cápsida (C) y las gp31 y gp70 (E1 y E2) de la envoltura. Los primeros 191 aminoácidos del extremo N-terminal de la región estructural codifican las proteínas de la cápsida. Estas proteínas tienen capacidad de unirse al ARN viral, son inmunógenas y presentan una secuencia de aminoácidos altamente conservados entre los diferentes aislamientos víricos y las gp31 y gp70 (E1 y E2) de la envoltura. A continuación, se encuentra la región HVR2. E1 y E2

se relacionan físicamente entre sí para desempeñar una función importante en la fijación del virus y su entrada en las células diana.

La segunda región, no estructural, codifica para toda una serie de enzimas con acción proteasa, helicasa, ARN-polimerasa dependiente de ARN, entre otras. Dentro de esa región, es importante reseñar el papel de NS3 y, sobre todo, NS5 por presentar esta el sitio de unión a la PKR (protein-quinasa) y la zona ISDR (región determinante de la sensibilidad al interferón), ambas implicadas en los fenómenos de variabilidad y resistencia al tratamiento. Es importante la enorme variabilidad en la secuencia de aminoácidos de regiones región hipervariable de E2 o NS5A. Esta variabilidad puede generarse a través de mecanismos de selección específicos que operan en el virus y que están asociados con escape del sistema inmune. Por ejemplo, la región hipervariable en E2 puede ser blanco de anticuerpos neutralizantes y la persistencia entonces requiere variaciones continuas de la secuencia viral para evadir la respuesta de células B.

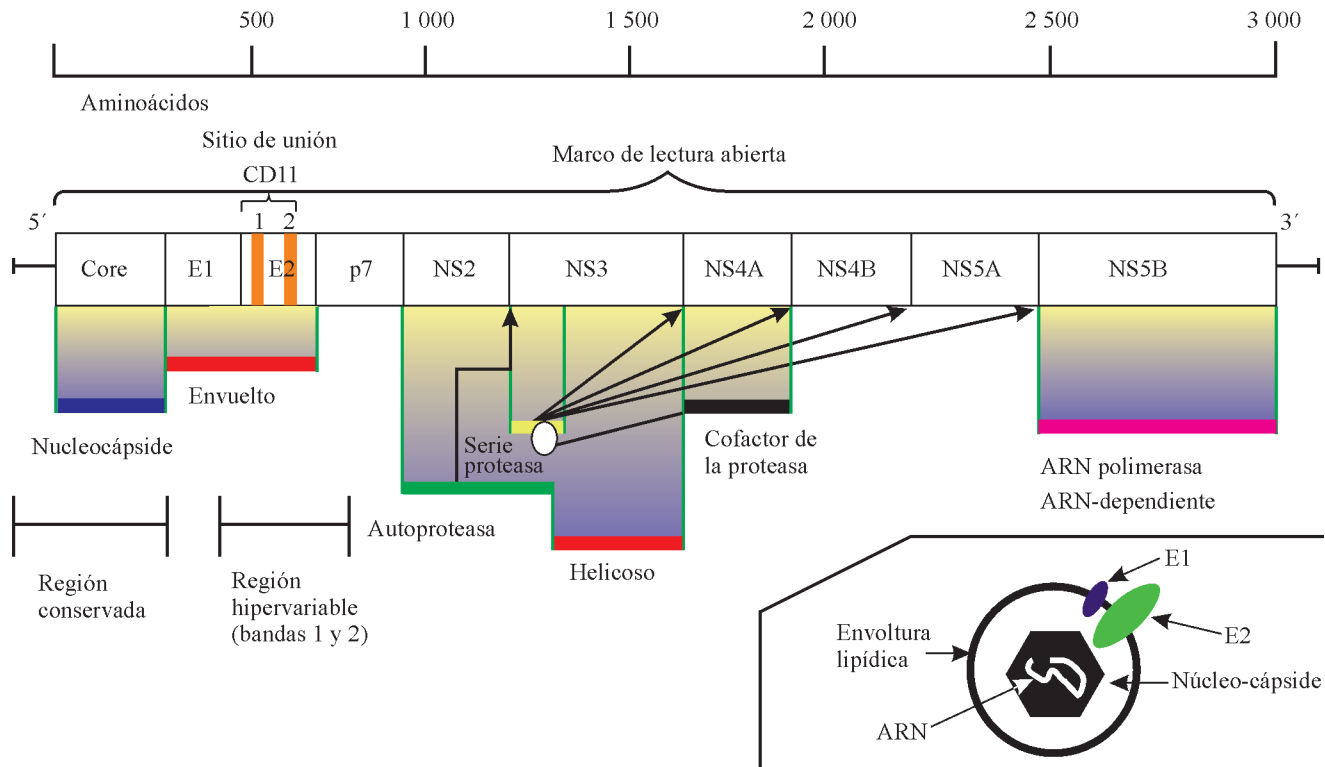


Fig. 155.12. Esquema del genoma viral.

Variabilidad genética del virus de la hepatitis C

De entre los virus de interés en patología humana, el virus de la hepatitis C es uno de los virus con un mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento. La heterogeneidad genética es una de las características biológicas más relevantes del virus de la hepatitis C y puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos. Se identifican seis genotipos principales denominados del “1” al “6” y los subtipos que son más de 100 determinados con las letras “a” a la “k”.

La poliproteína de cepas correspondientes a diferentes genotipos puede variar hasta 30 %, llegando a ser las diferencias de hasta 50 % en zonas más variables como las proteínas de envoltura E1 y E2. La variabilidad genética es especialmente elevada en la porción aminoterminal de la proteína E2 o región hipervariable 1. En cada genotipo se ha identificado un número variable de subtipos, que se denominan 1a, 1b, 2a, 2b, entre otros. Algunos genotipos como el 1a, 2a y 2b están ampliamente distribuidos por todo el mundo mientras que otros como 5a y 6a, están restringidos a determinadas áreas geográficas. En Estados Unidos, Japón y Europa Occidental los genotipos más frecuentes son el 1a, 1b, 2a y 3a, aunque la frecuencia relativa de cada uno de

estos es variable entre distintos países e incluso entre distintas regiones de un mismo país. El genotipo 1a predomina en Norteamérica y en el Norte de Europa, mientras que el 1b predomina en Japón y en el Sur y el Este de Europa.

La elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la enzima responsable de la replicación (la ARN polimerasa dependiente de ARN) son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus. El virus tiene una vida media de 2,5 h en sangre y existe una alta producción diaria de partículas virales (10^{12}) en los pacientes con infección crónica; la cinética de replicación viral es, por lo tanto, superior incluso a la del virus de inmunodeficiencia humana. En segundo lugar, la enzima que se encarga de la replicación tiene una tasa de error aproximada de 10^{-4} . De este modo, es fácil comprender que la población que infecta a un individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas muy relacionados entre sí, con una homología superior a 98 %, y que se denominan cuasiespecies, que es responsable de la variabilidad intragenoma. La cuasiespecie predominante es la que cuenta con mayor capacidad replicativa en el huésped. Durante la infección, el número y la composición de mutantes en la población viral cambian constantemente en relación con los cambios de su entorno, lo que constituye una gran ventaja adaptativa para el virus.

Cuando el conjunto replicativo está bien adaptado a su entorno, las mutaciones nuevas tienden a ser deletéreas y a disminuir la capacidad general de replicación de los genomas que lo portan. Cuando, por el contrario, el conjunto replicativo no está bien adaptado, las nuevas mutaciones pueden ser ocasionalmente ventajosas, empujando a la selección a una nueva distribución en el espacio de secuencias virales.

Sin embargo, la variabilidad genética no parece ser igual en todas las áreas del genoma, hay unas partes del genoma que están bien conservadas, mientras que otras muestran distintos grados de variabilidad. En la región codificadora, los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la secuencia de este último, conocida como región hipervariable 1, muestran la mayor variación genética, por lo que se ha utilizado para la identificación de las distintas variantes virales o cuasiespecies de las personas infectados con el virus de la hepatitis C, mientras que el gen de la proteína core es el más altamente conservado. La región 5'-NTR y porciones de 3'-NTR también están conservadas.

La región hipervariable 1 es, probablemente, el mayor epítipo de neutralización del virus de la hepatitis C y las mutaciones que se acumulan en esta región permiten al virus evitar la neutralización contribuyendo al establecimiento de infecciones persistentes, y en la respuesta deficiente al tratamiento con interferón. La aparición de anticuerpos contra la secuencia predominante de la región hipervariable 1 se sigue con la aparición de una nueva cuasiespecie con una secuencia en región hipervariable 1 que no es reconocida por los anticuerpos previos. También hay datos que apoyan la aparición de mutantes de escape frente a la respuesta inmune celular ejercida por linfocitos T citotóxicos frente a epítipos localizados en regiones conservadas como la proteína NS3. Así, la diversidad de las cuasiespecies del virus de la hepatitis C puede, por tanto, contribuir al desarrollo de cronicidad durante la infección debido a los rápidos cambios que suceden en las proteínas de la envoltura viral como mecanismo de escape a la presión inmune ejercida por el huésped. Sin embargo, el escape inmunitario no parece ser el único mecanismo que utiliza el virus para persistir en el huésped.

Existen pacientes infectados por más de un genotipo o subtipo, lo que se denomina infección mixta. En un mismo paciente solo se han descrito por el momento variantes intragenoma, y no variantes intergenoma, lo que quiere decir que no se ha demostrado el cambio de genotipo o de subtipo. Según esto, si se tiene en cuenta la tasa de mutación anual del virus de la hepatitis C, se puede deducir que para que se origine el cambio de

subtipo desde el virus salvaje deben pasar al menos 50 a 60 años. Todo esto puede cambiar en el futuro si se confirman los datos recientes que describen el primer caso de recombinación intergenotipo en el virus de la hepatitis C.

Ciclo vital del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C se replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos (Fig. 155.13), pero también es capaz de infectar y replicarse en otras células como las células dendríticas y células B. En el suero el virus de la hepatitis C se puede encontrar libre, unido a inmunoglobulinas o asociado a lipoproteínas de muy baja densidad y lipoproteínas de baja densidad, esta última es la forma infectiva más plausible. Las glicoproteínas de la envoltura viral son capaces de unirse a múltiples proteínas de membrana que pueden servir como receptores. Entre estas proteínas se encuentra el receptor de lipoproteínas de baja densidad, el receptor *scavenger* de clase B tipo I (SR-BI), la molécula de adhesión intercelular 3 no integrina específica de células dendríticas (Dc-SING, CD209) y la tetraspanina (CD81). Una vez que el virus está dentro de la célula, la nucleocapside pierde su envoltura y se libera el ARN vírico. Posteriormente los ribosomas del huésped introducen el genoma viral en el retículo endoplásmico y ocurre la poliproteína del virus. Las peptidasas del huésped y las proteasas NS2 y NS3 del virus procesan a la poliproteína y de esta forma se producen las proteínas víricas estructurales, tanto las del centro como las de la envoltura, así como la mayoría de las no estructurales, formándose lo que se denomina complejo de replicación en la red membranosa. La cadena positiva del ARN genómico se ensambla con las proteínas estructurales virales para formar nuevas partículas víricas. Finalmente, el virión es liberado mediante la ruta de secreción mediada por el aparato de Golgi, y luego estas se exportan por exocitosis.

Polimorfismo del gen IL28B en la hepatitis C

Recientemente se han publicado estudios de asociación de varios polimorfismos de un solo nucleótido que se localizan dentro o en las inmediaciones de los genes que codifican para la familia del interferón-lambda (cromosoma 19 (19q13), los que se han asociado con la eliminación espontánea del virus de la hepatitis C y con la respuesta al tratamiento del virus de la hepatitis C. Los polimorfismos de nucleótido simple constituyen el cambio de una base, por ejemplo, en lugar de una citosina, se puede encontrar una timina, en puntos bien localizados del ADN.

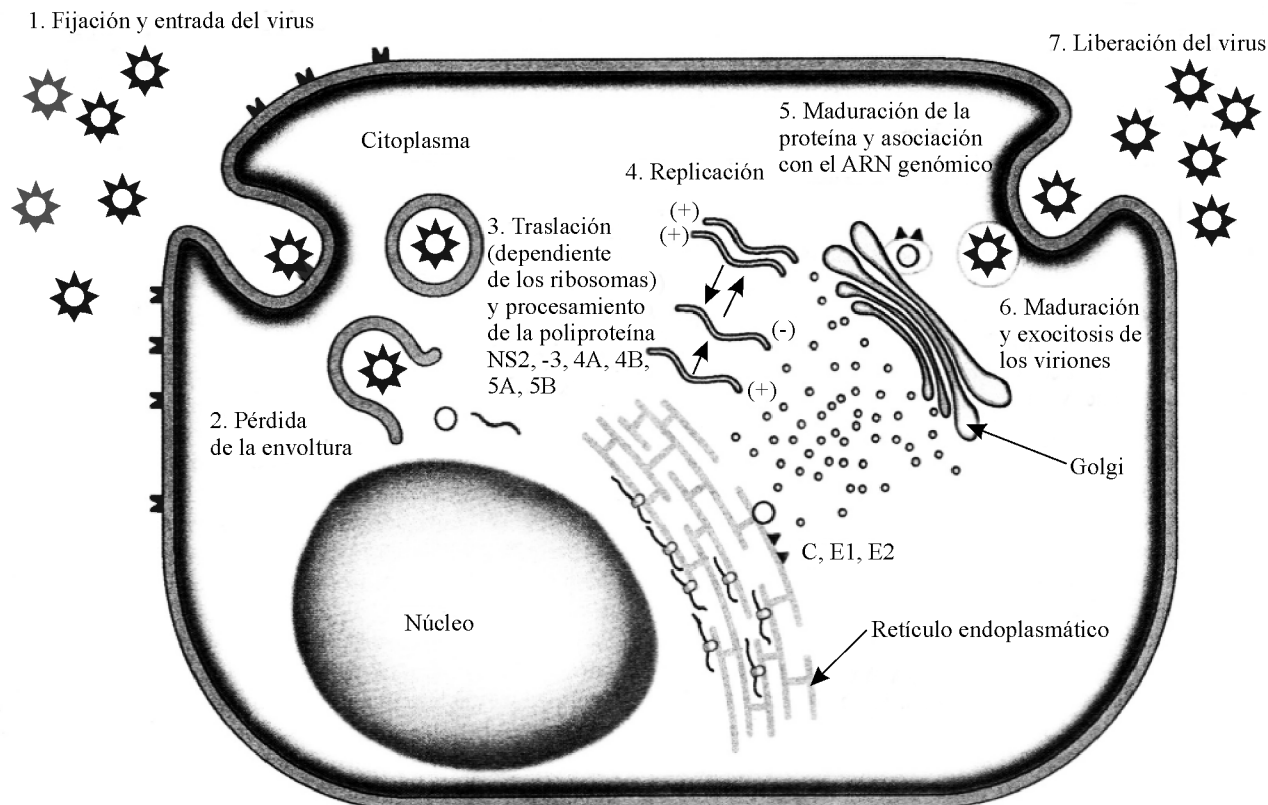


Fig. 155.13. Ciclo vital del virus de la hepatitis C.

El gen IL28B codifica la interleukina 28, también conocido como interferón lambda tipo III (interferón-lambda-3). La IL28B es un mensajero químico de las reacciones inmunológicas que presenta actividad antiviral (citocina relacionada al interferón-alfa).

Los polimorfismos de nucleótido simple con una asociación más fuerte se detectaron cerca del gen IL28B, concretamente rs12979860 y rs8099917, que están separados por unas 4378 bases y en fuerte desequilibrio de ligamiento.

Las personas con dos copias del alelo C (genotipo CC) para el polimorfismo de nucleótido simple rs12979860 son más propensas a responder al tratamiento, que las personas TT. También el alelo C es más frecuente en pacientes en los que la infección por el virus de la hepatitis C se resuelve espontáneamente. Por el contrario, los individuos portadores del genotipo CT o TT son menos propensos a responder al tratamiento.

Polimorfismo IL28B y genotipo viral

El efecto de los polimorfismos de nucleótido simple de IL28B se ha observado principalmente en los pacientes infectados por virus de la hepatitis C con genotipo

1 y 4, conocidos como malos respondedores. Así, los pacientes que poseen el alelo C en estado homocigoto (haplotipo CC) en rs12979860, presentan una tasa de respuesta virológica sostenida aproximadamente dos veces superior a la que presentan los pacientes con un haplotipo CT y casi tres veces superior a la que presentan los pacientes homocigotos para el alelo T (TT).

Por otro lado, en la mayoría de estudios existe una clara relación entre el genotipo IL28B favorable y una mayor reducción en los niveles de ARN del virus de la hepatitis C durante las primeras semanas de tratamiento en los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4 del virus de la hepatitis C.

Epidemiología

Magnitud

La infección por el virus de la hepatitis C es un importante problema de salud pública global, estimándose que alrededor de 3 % de la población mundial está infectada con virus de la hepatitis C y que hay más de 170 millones de personas infectadas. La prevalencia de infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C en la población general es variable en los diferentes países

y regiones ya que en los países industrializados suele ser relativamente baja (1 % a 2 %) mientras que en los países mediterráneos del Este y África la prevalencia suele ser mucho mayor (5 % a 10 %).

Una revisión preliminar de la literatura mundial realizada a finales de la década pasada por la Organización Mundial de la Salud, señalaba que la infección por virus de la hepatitis C estaba extendida prácticamente por todo el mundo y agrupó los niveles de prevalencia conocidos en cinco estratos que van desde menos de 1 % hasta más de 10 %.

En Latinoamérica, Bolivia refería una prevalencia superior a 10 % y en Brasil los valores oscilaban, en sus diferentes regiones, entre 2,5 % y 4,9 %, mientras que en el resto de los países variaba entre 1 % a 2,4 %.

Estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud informan que cada año ocurren alrededor de 50 000 muertes directamente atribuibles al virus de la hepatitis C, pero también se estima que otras 300 000 muertes adicionales por año son probablemente debidas al cáncer de hígado causado por el virus de la hepatitis C, junto a una proporción significativa de algo más de 750 000 muertes por cirrosis, estos datos sugieren que el virus de la hepatitis C es responsable de más de un millón de defunciones anuales.

El virus de la hepatitis C no es tan infeccioso como el virus de la hepatitis B pero, en cambio, la infección puede volverse crónica en hasta 80 % de los casos lo que puede ocasionar igualmente secuelas tan graves como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

En Cuba, la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes de sangre voluntarios empleando inmunoensayos de tercera generación ha mostrado, en los últimos cinco años, una prevalencia media anual entre 0,8 % y 0,5 %. Un estudio realizado en una muestra aleatoria de población general de dos municipios de La Habana en el que los casos positivos al inmunoensayo empleado para pesquisa fueron confirmados por transcripción reversa-reacción de cadena de polimerasa, mostró una prevalencia de 0,6 %.

Otros estudios realizados, en los últimos 10 años, en subgrupos de población con mayor riesgo han presentado estos resultados:

- Pacientes sometidos a hemodiálisis: 40 % a 52 %.
- Pacientes oncológicos: 1,45 %.
- Hemofílicos: 59 %.

Vías de transmisión

Está bien documentada su transmisión por sangre transfundida no tamizada, agujas hipodérmicas compartidas entre toxicómanos y uso de material sin esterilizar

o mal esterilizado. Menos frecuentes son las formas de transmisión sexual y perinatal y las que derivan de prácticas culturales como circuncisión, tatuaje y otras perforaciones de la piel.

Vía parenteral

El virus de la hepatitis C puede ser transmitido por una gran variedad de rutas, pero la más eficaz es la parenteral. El consumo de drogas inyectables y las transfusiones de hemoderivados son claramente definidos entre las más importantes.

Las transfusiones de sangre total y sus derivados fueron, en el pasado, la principal vía de transmisión y por tanto el más importante factor de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C en los países desarrollados. A partir de la década de los 90, la introducción obligatoria de la determinación de anticuerpos antiviral de la hepatitis C en los bancos de sangre de muchos países redujo drásticamente el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C a través de la transfusión de hemoderivados.

La proporción de usuarios de drogas ilícitas intravenosa, infectados con el virus de la hepatitis C suele ser muy elevada, estudios serológicos realizados en España y Estados Unidos, muestran seroprevalencia entre 40 % y 95 %.

La propagación de la infección por el virus de la hepatitis C en unidades de hemodiálisis ocurre principalmente como transmisión nosocomial debido al uso de equipos, componentes de estos o materiales contaminados, exposición entre pacientes y violaciones de normas epidemiológicas. Actualmente se considera que la prolongación del periodo de tiempo de los pacientes sometidos a hemodiálisis es, probablemente, el principal factor de riesgo para la infección entre los pacientes con insuficiencia renal crónica.

La transmisión del virus de la hepatitis C también puede ocurrir como consecuencia de trasplantes de órganos. Para reducir al mínimo posible este riesgo es necesario el empleo sistemático de técnicas de biología molecular en la selección de los donantes y prestar una atención meticulosa y constante a las medidas de asepsia y de control de la infección, que permitan eliminar las numerosas oportunidades de transmisión que pueden estar presente para estos pacientes.

Otras vías

Aunque el virus de la hepatitis C se transmite generalmente por la vía parenteral, existen otras vías como la transmisión sexual. Se considera a esta variante como probable vía de infección en alrededor de 20 % de los casos en los que no se identifican otros facto-

res de riesgo. Los elementos a tener en cuenta como principales factores de riesgo para esta modalidad de transmisión son el elevado número de parejas sexuales, tanto heterosexuales como homosexuales y bisexuales, mayor aun cuando no se emplea de manera sistemática la protección con condón, poseer antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual o seropositividad para el virus de inmunodeficiencia humana, tener prácticas sexuales de alto riesgo e incluso personas con una pareja única, pero usuarios de drogas ilícitas intravenosa o que cumplen alguno de los otros postulados anteriores.

Transmisión perinatal

Es la causa principal de infección en niños con una prevalencia aproximada de 5 %. Se limita casi siempre a mujeres con ARN del virus de la hepatitis C detectable en sangre periférica. Algunos estudios han encontrado que una alta concentración de ARN del virus de la hepatitis C en suero y la presencia de coinfección de la madre con el virus de inmunodeficiencia humana se asocia con un mayor riesgo de transmisión. El parto por cesárea no se recomienda en mujeres embarazadas infectadas únicamente por el virus de la hepatitis C. En cuanto a la lactancia, las madres infectadas pueden amamantar a sus hijos con seguridad si los pezones no están dañados.

Otros mecanismos

A pesar del conocimiento de los factores de riesgo para la transmisión de la hepatitis C, casi el 50 % de los pacientes infectados no presentan una historia que sugiera una ruta de adquisición parenteral. La principal hipótesis que explica este hecho es la exposición parenteral inaparente (inyecciones intramusculares no estériles, tatuajes, *piercing*, acupuntura, cirugía, afeitado en barberías donde no se cumpla el recambio sistemático de las cuchillas o la desinfección de las navajas. La infección transmitida por procedimientos relacionados con la atención sanitaria puede ocurrir en algunos países donde las prácticas parenterales sean deficientes. La ocurrencia de transmisión en el medio intrafamiliar es muy rara, pero algunos casos se han documentado en la literatura.

Periodo de incubación

Oscila entre dos semanas y seis meses, pero lo común es de seis a nueve semanas. La infección crónica asintomática puede persistir, incluso, hasta 20 años o más, antes del comienzo de la cirrosis o hepatocarcinoma primario.

Periodo de transmisibilidad

De una a varias semanas antes de comenzar los primeros síntomas. En la mayoría de las personas persiste por tiempo indefinido.

Susceptibilidad y resistencia

La susceptibilidad es general. No está precisado el grado de inmunidad que confiere la infección. En modelo experimentales (chimpancés) se han demostrado infecciones repetidas por el virus de la hepatitis C.

Medidas de control

Medidas preventivas

- En bancos de sangre, la búsqueda sistemática de la presencia de infección por virus de la hepatitis C en sangre donada y desecho de las positivas. La búsqueda debe hacerse preferiblemente mediante el empleo de técnicas de biología molecular en cada una de las unidades o *pools* de donantes de pequeño tamaño (amplificación de ácidos nucleicos) y si esto no fuera viable emplear pruebas de alta sensibilidad para detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (tercera generación) en unidades de sangre individuales complementado por la evaluación minuciosa de los donantes, buscando exposición a alguno de los principales factores de riesgo identificados para este subgrupo (historia previa de transfusión, uso de cocaína intranasal, uso de drogas endovenosas, promiscuidad sexual y uso de *piercing* en las orejas entre los hombres).
- Control de la transmisión en instituciones de salud que incluye todas las medidas de prevención de infecciones que se transmiten mediante la sangre: desinfección adecuada del equipamiento e instrumental que pueda entrar en contacto con sangre de pacientes, empleo preferente de jeringas y agujas desechables y educación del personal con riesgo.
- Desaconsejar el uso de tatuajes y establecer medidas sanitarias en los sitios donde se realizan.
- Diagnóstico precoz y tratamiento de las personas expuestas a sangre de personas con virus de la hepatitis C positivas.

Patogenia

Los mecanismos por los que el virus de la hepatitis C es capaz de dañar al hepatocito y causar una infección persistente que puede durar toda la vida aún no están totalmente esclarecidos.

Se conocen factores que determinan esta persistencia del virus:

- Su naturaleza de *cuasi* especie.
- Una respuesta inmune innata inadecuada.
- Una inducción o un mantenimiento insuficiente de la respuesta inmune adaptativa.
- El escape del virus a las respuestas inmunes eficientes a través de varios mecanismos, tales como la infección de lugares inmunológicamente privilegiados, la interferencia del virus en el procesamiento de los antígenos o en otras respuestas inmunitarias y la reducción de la efectividad de las citocinas antivíricas provocada por el propio virus
- La inducción de tolerancia inmunológica.

El resultado de la interrelación huésped-virus es la imposibilidad de eliminar al virus, a pesar que se desarrollan anticuerpos contra varias proteínas víricas. Además, debe tenerse en cuenta que la respuesta inmune es específica para cada cepa y se conoce en los estudios realizados en animales de experimentación que los que se recuperan de una infección por el virus de la hepatitis C son susceptibles a la reinfección.

El mecanismo por el que ocurre la lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis C es complejo e intervienen tanto factores dependientes del virus como dependientes de la respuesta inmunitaria.

La función del virus en la patogenia de la lesión hepática es importante y actúa directamente a través de la lesión celular causada por el virus intacto o de proteínas virales. Las alteraciones severas de la función hepática en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C e inmunodeprimidos que muestran lesiones moderadas del hígado a pesar de un ARN viral elevado en suero, permiten inferir un efecto citopático del virus.

La esteatosis hepática, lesión histopatológica que se distingue en la infección por el virus de la hepatitis C, está en relación con este efecto citopático directo y es posible que en esto intervenga la proteína central y NS5A.

En el mecanismo inmunológicamente mediado de la lesión hepática interviene tanto la rama celular como humoral de la respuesta inmune, pero la función de las respuestas inmunitarias celulares son fundamentales en el mecanismo patogénico de la infección por el virus de la hepatitis C, mientras que la respuesta humoral de anticuerpos parece no tener una función protagónica.

La infección por el virus de la hepatitis C produce linfocitos T supresores citotóxicos (CD8) específicos del virus, linfocitos T colaboradores/inductores (CD4) y células asesinas naturales que infiltran al hígado.

Los linfocitos T colaboradores del tipo1 producen interleucina 2 (IL-2) e interferón γ que actúan como

estímulos importantes para la respuesta inmunitaria antivírica del huésped, incluida la producción de linfocitos T citotóxicos y la activación de las células asesinas naturales. Los linfocitos T colaboradores del tipo 2 producen IL-4 e IL-10 que potencian la producción de anticuerpos.

La respuesta inmunitaria celular de linfocitos T provoca una inhibición de la replicación del virus mediante las citocinas antivíricas que producen, pero también conllevan a una citólisis de las células infectadas, es decir, la respuesta inmune celular es imprescindible para resolver la persistencia del virus, pero esta lleva implícito la destrucción de los hepatocitos.

Los anticuerpos de la rama humoral de la respuesta inmune frente al virus de la hepatitis C es contra epítomos de todas las proteínas víricas, aunque no se conoce con exactitud la participación de estos anticuerpos circulantes contra el virus de la hepatitis C en la patogenia de la lesión del hepatocito.

Otros factores, también de tipo inmune, como es el sistema del antígeno leucocitario humano, pueden tener su función y contribuir a la gravedad de la lesión hepática y la persistencia del virus.

En resumen, el daño que se provoca en el hígado por la infección por el virus de la hepatitis C tiene un doble mecanismo, el daño citopático directo del virus y el daño causado por la respuesta inmunitaria por los linfocitos T citotóxicos y las citocinas inflamatorias.

Historia natural

La infección crónica por el virus C evoluciona de forma inaparente en la mayoría de los pacientes y en muchos se identifica al acudir al médico por otros motivos y hacerse estudios bioquímicos o al realizar una donación de sangre.

El estudio de la historia natural de la infección por este virus no es fácil, pues la identificación del inicio de la enfermedad en la mayoría de los casos es imposible por la forma silenciosa que esta adopta, hecho que es imprescindible para posteriormente definir la existencia de la enfermedad crónica. Se ha aceptado que la progresión de la fase aguda a la crónica (Fig. 155.14), lo que es una marcada tendencia que caracteriza la enfermedad, está definida por la persistencia de los niveles elevados de las amino transferasas séricas durante seis meses o más, pero preferiblemente actualmente se acepta la presencia del virus en sangre en este periodo de tiempo, lo que ocurre entre 54 % y 86 % de los casos (Fig. 155.15). La fase crónica de la enfermedad en la mayoría de los pacientes evoluciona durante décadas, hasta llegar a sus estadios finales. Todo

este tiempo ocurre generalmente sin síntomas, hasta que se presentan los eventos de descompensación de la enfermedad, secundarios a la hipertensión portal y al compromiso severo de la reserva funcional del hígado, lo que habitualmente sucede varios años después de haberse diagnosticado la cirrosis hepática.

También hay hechos que pueden acompañar a la hepatitis C y dificultan saber su verdadera historia natural, pues modifican de forma importante el curso de la enfermedad. Entre estos se señala la coinfección con el virus de la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana, el alcoholismo y los tratamientos antivirales.

El estudio de la historia natural de esta enfermedad y los factores que tienen un impacto en su progresión,

van indefectiblemente unidos al desarrollo de la fibrosis hepática, y es esta la que tiene una función protagónica fundamental en la evolución de la enfermedad.

Desde etapas muy tempranas en el conocimiento de la hepatitis C se diseñaron estudios para conocer la historia natural de esta enfermedad. Lo ideal es un diseño que esté constituido por una gran cohorte de personas representativas de ambos sexos, de diferentes etnias y grupos de edades, en quienes pueda haberse reconocido con seguridad el momento de la infección y por tanto del periodo agudo de la enfermedad, poder seguir a estas personas, sin tratamiento, hasta una recuperación completa o durante todo el periodo de cronicidad, y finalmente poder conocer la causa de muerte. Es obvio,

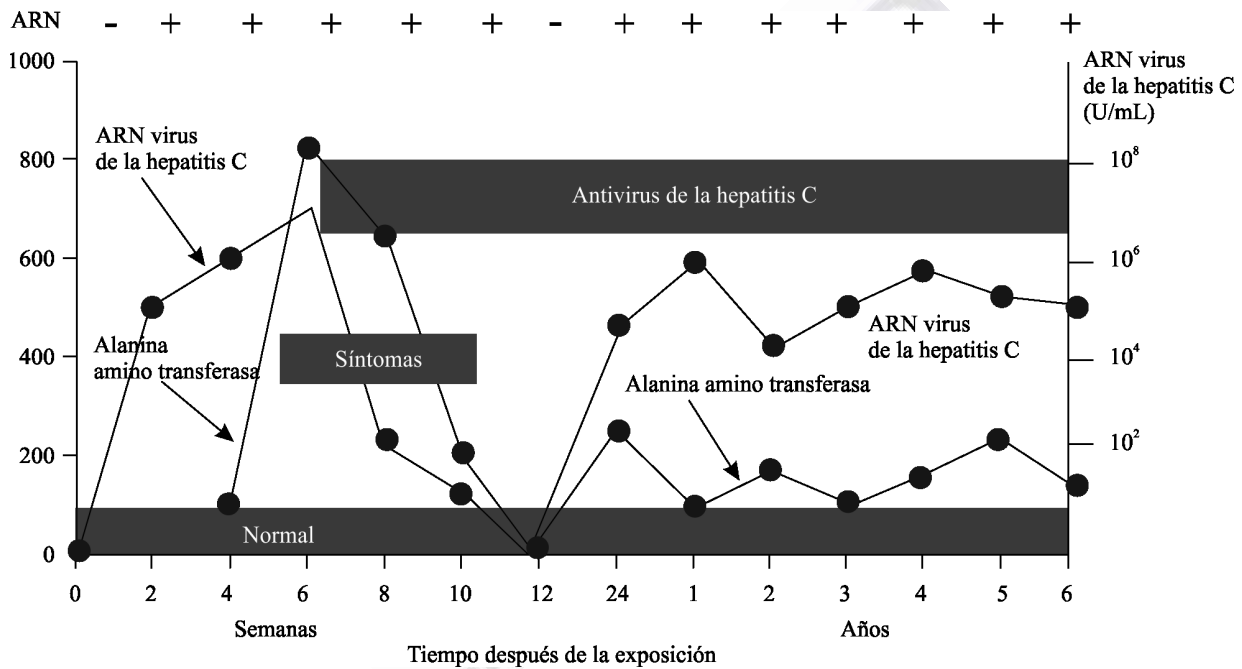


Fig. 155.14. Hepatitis aguda de evolución hacia la cronicidad.

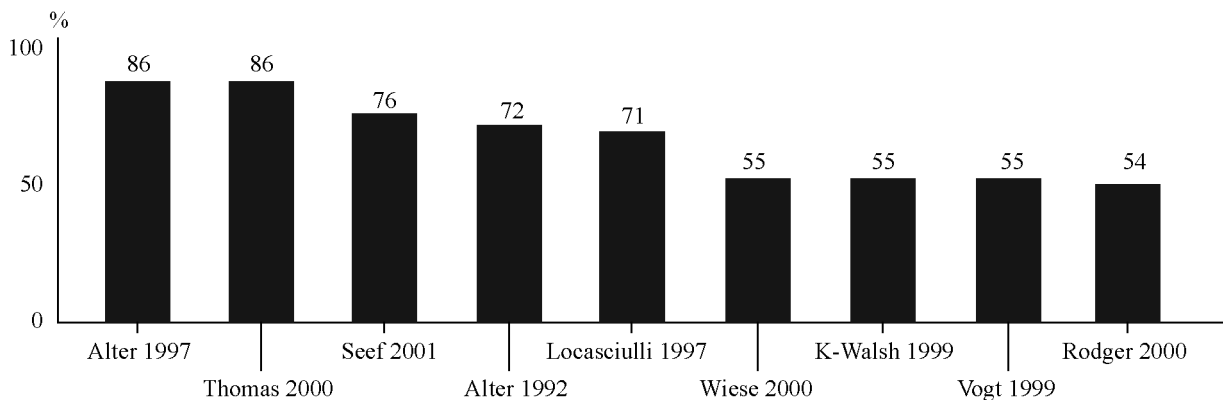


Fig. 155.15. Persistencia del virus de la hepatitis C después de la infección aguda.

que esta investigación, con estas características, es muy poco probable poder llevarla a cabo.

Se han utilizado diferentes estrategias para estudiar la evolución natural de esta enfermedad: estudios transversales en los que se valora a pacientes con hepatopatías terminales mediante marcadores de la infección por el virus de la hepatitis C, estudios puramente retrospectivos, estudios prospectivos y métodos combinados retrospectivos-prospectivos.

Los estudios retrospectivos fueron los primeros realizados, se basaron en pacientes atendidos por enfermedades crónicas del hígado en diversas instituciones. Aplicando este método se trató de detectar el posible momento de la infección basándose en el antecedente de la primera transfusión de sangre o hemoderivado recibido o la primera inyección de droga. Con estas investigaciones se hicieron conclusiones relacionadas con el tiempo de duración de la enfermedad, la que presumiblemente se había iniciado 20 a 30 años antes. En el análisis de un grupo de pacientes procedentes de estos estudios se pudo llegar a la conclusión que entre 17 % y 55 % de los pacientes, con una media de 42 %, habían evolucionado hacia la cirrosis.

En los estudios prospectivos la investigación de la historia natural comienza en el momento que se identifica el caso de hepatitis aguda postransfusional (no A, no B o C). Los resultados son muy diferentes a los de estudios de estrategia retrospectiva, la cirrosis se desarrolló entre 7 % y 16 % (media 11 %) de un representativo grupo de pacientes. El carcinoma hepatocelular entre 0,7 % y 1,3 % y las muertes relacionadas con enfermedades hepáticas entre 1,35 y 3,7 %.

Las investigaciones de tipo retrospectivos-prospectivos consisten en hacer un seguimiento prospectivo a grupos de personas que en el pasado tuvieron hepatitis aguda C. Se han identificado estudios que han comenzado en la niñez y han continuado hasta la etapa de adulto joven, amplios estudios en mujeres jóvenes, drogadictos por vía parenteral, hepatitis adquirida en la comunidad y grupos con hepatitis no A, no B, tipo C asociadas a transfusión.

En una investigación de hepatitis aguda postransfusional tipo C en la que los pacientes fueron seguidos durante 25 años, se detectó cirrosis en 15 %. Esta cifra es mucho más elevada al compararla con grupos que han tenido otros modos de transmisión del virus. Debe tenerse en cuenta que durante la transfusión ocurre una exposición a una gran carga viral al compararse con pequeños inóculos que ocurren en otras vías de transmisión.

En dos estudios, uno irlandés y otro alemán, se investigaron dos grandes grupos de mujeres que habían

sido contaminadas al administrarles inmunoglobulina. En el primero de estos se le practicó biopsia, 17 años después del inicio de la infección, a 363 de ellas, demostrándose cirrosis solo en 7 mujeres (2 %). En el estudio alemán, 20 años después de la infección, no se detectó cirrosis.

Un estudio de personas infectadas por el virus de la hepatitis C, adquirida en la comunidad cuyas muestras de suero congeladas se estudiaron 45 años después, comprobó que 5,9 % había desarrollado cirrosis. En otro trabajo llevado a cabo en Australia donde se estudiaron los sueros 25 años después de una hepatitis viral aguda, se detectó que 6 enfermos (6 %) de los 95 iniciales tenían cirrosis.

En un estudio de cohorte se siguió un grupo de 1667 adictos a drogas por inyección se demostró la instalación de cirrosis hepática en 1 % de las personas que fueron evaluados, en una media de seguimiento 8,8 años después.

En el estudio de Sheeff y colaboradores se compararon 568 pacientes con hepatitis postransfusional no A no B con 984 controles emparejados que recibieron transfusiones, pero que no desarrollaron hepatitis. Tras un seguimiento medio de 20 años, no se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas entre los casos y controles (51 % y 54 %), pero la mortalidad atribuible a las hepatopatías fue mayor en el primer grupo que en el segundo (3,3 % y 1,5 %). Del grupo positivo para el virus de la hepatitis C, 90 % mostraba signos de hepatitis crónica o cirrosis. De este gran estudio multicéntrico se derivaron importantes conceptos relacionados con la evolución natural de la infección postransfusional por el virus de la hepatitis C:

- Alrededor de la cuarta parte de los pacientes se recupera de forma espontánea de la infección por el virus de la hepatitis C, con eliminación del ARN del virus del suero, y en 10 % de los casos con pérdida simultánea de los marcadores serológicos de infección por el virus de la hepatitis C.
- De 75 % de los pacientes con infección persistente por el virus de la hepatitis C, solo 15 % a 20 % desarrollan una hepatopatía progresiva, mientras que en el resto la evolución fue benigna.

El seguimiento más largo publicado hasta la fecha es un estudio de la evolución natural de la infección por el virus de la hepatitis C durante 45 años que se efectuó en 8568 reclutas, de los que 0,2 % era positivo para el antígeno de la hepatitis C. En este estudio la mortalidad por hepatopatía en el grupo positivo para virus de la hepatitis C fue baja y solo algo distinta a la del grupo

control. Estos datos indican que la infección por el virus de la hepatitis C es una enfermedad menos progresiva de lo que se pensaba, ya que solo acaba evolucionando hacia una hepatopatía terminal potencialmente grave en el 15 % a 20 % de las personas infectadas, el resto muere por causas no relacionadas con la enfermedad hepática.

También se han efectuado estudios de la evolución natural de la infección por el virus de la hepatitis C en niños infectados a edades tempranas, e indican una evolución clínica global benigna. En una investigación que se llevó a cabo en Alemania se hizo un seguimiento durante una media de 17 años a 458 niños infectados durante una cirugía cardíaca efectuada antes de la implantación de las medidas de cribado de los donantes de sangre, casi la mitad de los niños infectados eliminó la infección de manera espontánea, y del resto, solo en uno se observó una elevación persistente de la concentración sérica de alanino amino transferasa. A 17 pacientes se le realizó una biopsia hepática, solo en dos se encontró fibrosis portal y ambos tenían una insuficiencia cardíaca congestiva, lo que puede justificar la mayor agresividad del cuadro histológico.

En otro estudio de seguimiento de 35 años a 31 adultos infectados al nacer a través de minitransfusiones procedentes de un único donante, la progresión de la enfermedad fue lenta y se asoció a una evolución favorable. La mayoría de los pacientes tenía concentraciones de alanino amino transferasa normales o fluctuantes, y ninguno desarrolló cirrosis.

Si se analiza la progresión a la cirrosis en las tres estrategias de estudio se observa que existe una notable diferencia entre estos. En el grupo de estudios retrospectivos la media de esta tórpida evolución fue de 42 %, en los prospectivos 11 % y en la combinación de ambos métodos 2,6 %, sin tener en cuenta el grupo de hepatitis postransfusionales y teniendo en cuenta este último grupo 4,3 %.

Esta diferencia está determinada principalmente por dos factores: primero, los métodos utilizados para llevar a cabo los estudios, segundo las características de las poblaciones estudiadas y el tiempo de duración del seguimiento.

Factores que influyen en la progresión de la infección

Factores relacionados con el virus

Los factores que dependen del virus, que se han estudiados en su probable relación con la progresión de la enfermedad son la carga viral, el genotipo y las cuasispecies, pero no ha podido ser demostrado que desempeñen una función en esta progresión.

Factores relacionados con el huésped

Existe una clara relación entre la edad al momento de la infección y la historia de la enfermedad. Los pacientes con edades más jóvenes al momento de la infección tienen las tasas más bajas de progresión. Existen datos que apoyan que la infección adquirida antes de los 40 años de edad progresa lentamente. La cirrosis se desarrolla 20 años después de la infección solo entre 2 % y 8 % de estas personas. Sin embargo, las que se infectan después de los 40 años, el 20 % alcanzan la cirrosis en 20 años. El conocimiento de cómo será la evolución después de estos primeros 20 años no es bien conocida, si la fibrosis continuará en una curva en meseta, lineal o exponencial es una interrogante para lo que aún no existe una respuesta concluyente.

Los modelos de evolución natural de la hepatitis C indican que la progresión hacia la fibrosis no es lineal en el tiempo, sino que es más lenta en edades jóvenes y aumenta en cada periodo de 10 a 15 años, ocurriendo la mayor aceleración a partir de los 45 a 50 años.

En un estudio en que se evaluó la relación entre la edad al adquirir la infección y la intensidad de la fibrosis, se encontraron que 45 pacientes de 57 (78 %) con poca o ninguna fibrosis tuvieron una edad menor de 40 años al adquirir la infección, solamente 21 % de las personas con poca o ninguna fibrosis tenían más de 40 años al ponerse en contacto con el virus.

En una investigación conducida por Poynard en un modelo matemático basado en biopsias hepáticas de 2213 pacientes, se plantea que durante los primeros 10 años de la infección hay una pequeña, si es que existe alguna, progresión de la enfermedad, a no ser que la infección ocurra después de los 50 años de edad.

La intervención de la edad en la progresión de la fibrosis puede estar relacionada con una mayor vulnerabilidad de las personas mayores a factores ambientales, sobre todo al estrés oxidativo, con la reducción del flujo sanguíneo hepático, con la toxicidad mitocondrial o con la disminución de la función inmunitaria.

Se ha reportado una moderada evidencia que indica que la tasa de progresión de la enfermedad hepática es más baja entre las mujeres al compararla con los hombres. No se ha podido identificar una asociación estadísticamente significativa entre las variables sexo e intensidad de la fibrosis.

Se ha señalado la influencia de factores étnicos en la tasa de progresión de la fibrosis, es más baja entre afroamericanos infectados que entre los caucásicos. El riesgo de evolución a la cirrosis es menos en los pacientes afroamericanos que en los blancos (2,2 % a 22 % frente 7,2 % a 30 %).

Se ha planteado que influencias genéticas pueden desempeñar una función en la progresión de la hepatitis crónica C, así ocurre en personas con algunos tipos de antígenos clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad. Otros factores genéticos a los que se les ha atribuido importancia son los polimorfismos de los genes que intervienen en la respuesta inmunitaria, tales como los que codifican al factor de crecimiento transformante β y a la angotensina II

Un factor importante en la progresión de la enfermedad es la coinfección con otros virus que comparten los mismos factores de riesgo para adquirir la infección. Se ha demostrado que la asociación del virus de la hepatitis C con el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B, conllevan a una rápida progresión de la hepatitis C. La inmunodepresión aumenta la agresividad de la evolución de la hepatitis C crónica. Los estudios realizados en pacientes con alteraciones inmunitarias tanto humorales como celulares han mostrado porcentajes de progresión a la cirrosis, significativamente mayores que los observados en pacientes inmunocompetentes.

La asociación de la infección por el virus de la hepatitis C con otras enfermedades ha demostrado una aceleración de la evolución. El aumento de los depósitos hepáticos de hierro se ha asociado con una rápida progresión de la cirrosis. En este sentido también se ha reportado que la presencia del gen de la hemocromatosis C282Y en personas con hepatitis crónica C está asociado con mayor avance de la enfermedad hepática. La esteatohepatitis no alcohólica, la diabetes mellitus tipo II y la obesidad, definida como aumento del índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 , se han asociado con grados más avanzados de fibrosis. La schistosomiasis también asociada con la hepatitis crónica C conlleva a un mayor avance de esta última, mayor incidencia de cirrosis y una mortalidad significativamente más alta.

La concentración sérica de alanino amino transferasa es otro factor predictivo de la evolución, la progresión de la fibrosis es más frecuente en los pacientes con concentraciones de alanino amino transferasa en el suero al menos cinco veces que el límite superior de la normalidad.

Los hallazgos en la biopsia inicial también están relacionados con la evolución, de manera tal que esta es mínima, al menos a lo largo de un periodo de cuatro a cinco años cuando la actividad necroinflamatoria tiene un grado mínimo y más rápida cuando los cambios necroinflamatorios son moderados o intensos.

La probabilidad acumulativa de progresión a la fibrosis en puente o a la cirrosis puede llegar a 50 %

a los 10 años en las personas con fibrosis portal y una concentración sérica elevada de alanino amino transferasa, mientras que esto solo ocurre en el 2 % de las que tienen una concentración sérica normal de alanino amino transferasa y no muestran fibrosis en el primer estudio.

Se puede resumir diciendo que el riesgo de cirrosis es significativamente mayor en los pacientes adultos, varones, que contrajeron la enfermedad después de los 45 años y a través de una transfusión de sangre, y menor en los enfermos con hepatitis C extrahospitalaria, en los drogadictos jóvenes, en las mujeres jóvenes infectadas con preparados de inmunoglobulina D, en los niños y en los lactantes.

Otros factores

El alcoholismo tiene una función importante en la progresión de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, tanto a cirrosis como a carcinoma hepatocelular.

El cigarro es tema de análisis y discusión en la función que pudiera tener en la progresión de la enfermedad. En un estudio realizado en el 2001 entre 310 enfermos con hepatitis crónica C se encontró que este nocivo hábito estuvo asociado de forma estadísticamente significativa con el incremento de la fibrosis al practicar un análisis multivariado ajustado a la edad.

Diagnóstico clínico

Hepatitis aguda C

El periodo de incubación de la hepatitis C está definido como el tiempo transcurrido desde la exposición hasta el inicio de los síntomas, que oscila entre dos semanas y seis meses, por lo común entre seis y nueve semanas. Es corto cuando el inóculo es grande, como, por ejemplo, tras la administración de concentrado de factor VIII, en estos pacientes la incubación puede ser tan corta como 2 días.

El virus de la hepatitis C es el responsable de alrededor de 20 % de los casos de hepatitis aguda

Los pacientes con hepatitis aguda C raramente tienen un periodo prodrómico como ocurre en otras hepatitis virales agudas. En la mayoría de los pacientes la enfermedad adopta una forma clínica inaparente, solo 25 % de los pacientes con hepatitis C asociada a transfusión presentan ictero y menos de 10 % una enfermedad severa. La forma fulminante ocurre raramente, excepto en pacientes con inmunodeficiencia, con una enfermedad hepática preexistente, cuando coexiste con una hepatitis A o B o coincide con una hepatotoxici-

dad por drogas, se ha reportado también siguiendo a la quimioterapia o tras la suspensión de esta. Hasta la actualidad, el papel, si es que existe alguno, del virus de la hepatitis C como causa de hepatitis fulminante es controversial. En este tema hay diferencias geográficas, raramente se ha detectado ARN-virus de la hepatitis C en casos de hepatitis fulminante en países occidentales, pero no constituye una rareza en Japón.

La evolución a subagudo con progresión hacia la insuficiencia hepática es excepcional, y cuando se presenta debe siempre buscarse otra causa de daño hepático.

Los pacientes sintomáticos, los que representan entre 20 % a 30 %, presentan malestar general, cansancio, malestar en hipocondrio derecho, anorexia, náuseas y vómitos.

La enfermedad se resuelve espontáneamente entre 10 % a 50 % de los enfermos. Esta forma autolimitada se presenta principalmente en los pacientes que tienen síntomas y desarrollan íctero.

Se ha reportado la persistencia del virus en valores que tienen un rango muy variable, los que oscilan entre 40 % y más de 90 %. La mayor evolución a la cronicidad se ha reportado en los hombres, pacientes mayores, cuando la fuente de infección conlleva un mayor inóculo como sucede en la transfusión de sangre y los pacientes que por alguna causa tienen una inmunosupresión. En Estados Unidos se ha reportado que el virus persiste mayormente en lo afroamericanos al compararlos con los blancos e hispanos.

Más recientemente se ha conocido que las altas tasas de recuperación espontánea se han observado en personas que se ha identificado un polimorfismo de simple nucleótido del gen de la IL28B en el cromosoma 19. El genotipo CC rs12979860 incrementa fuertemente la resolución de la infección por el virus de la hepatitis C, sugiriendo un papel primario de la IL28B en esta evolución de la infección.

Hepatitis crónica C

La poca expresión clínica es una de las características de la hepatitis crónica por virus C. Los síntomas son ligeros e inespecíficos y en algunos pacientes la enfermedad cursa de forma inadvertida, puede llegar hasta la cirrosis hepática sin signo ni síntomas previos de enfermedad hepática.

El cansancio, principalmente al final del día o ante actividades que anteriormente no lo ocasionaban, la astenia y la fatiga fácil son los síntomas más frecuentes, también se presentan artralgias y mialgias. Entre los síntomas inespecíficos está la depresión y la dificultad para

concentrarse. Menos común son las náuseas y el dolor en hipocondrio derecho. Síntomas que se presentan en otras enfermedades hepáticas, tales como el prurito, anorexia y pérdida de peso son menos frecuentes.

Muchos pacientes refieren una reducción significativa de su calidad de vida, que mejoran tras el tratamiento antiviral.

La mayor o menor gravedad de las manifestaciones clínicas no está en relación proporcional con la severidad de la enfermedad hepática subyacente.

El examen físico ofrece pocos datos. Puede detectarse hepatomegalia, reportándose más frecuente en los pacientes que adquirieron la enfermedad por vía posttransfusional, y la esplenomegalia se detecta en menor número de enfermos. La ictericia es rara y los estigmas periféricos de insuficiencia hepática crónica cuando se presentan son expresión que ya se ha constituido una cirrosis.

Manifestaciones extrahepáticas

La infección por el virus de la hepatitis C provoca un gran número de enfermedades extrahepáticas. Entre 40 % y 76 % de los pacientes con hepatitis crónica C desarrollan al menos una manifestación extrahepática durante el curso de la enfermedad. Es frecuente que el primero y único síntoma de una hepatitis crónica C sea una manifestación extrahepática.

En casos de fatiga crónica no específica o trastornos reumáticos, hematológicos, endocrinos o dermatológicos debe ser buscada una infección por el virus de la hepatitis C.

Los mecanismos patogénicos de todas las manifestaciones extrahepáticas del virus de la hepatitis C no están totalmente conocidos, aunque si debe señalarse que en algunas de estas existe una fuerte asociación de prevalencia epidemiológica o un claro mecanismo patogénico.

La Glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia mixta esencial, la vasculitis asociada a crioglobulinas, el linfoma B no Hodgkin, la neuropatía periférica, la fatiga crónica, los síntomas de depresión y la diabetes mellitus tipo 2, son de las enfermedades extrahepáticas que tienen una fuerte asociación epidemiológica o claro mecanismo patogénico.

También se han reportado otras manifestaciones extrahepáticas como la porfiria cutánea tarda, la sialodentitis linfocitaria focal, las úlceras corneales de Mooren, el liquen plano, la artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes del tiroides, especialmente la tiroiditis de Hashimoto, la anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica inmune.

Entre 50 % y 90 % de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial tienen antígeno de la hepatitis C, pero solo en 25 % a 30 % de estos presentan manifestaciones clínicas.

La relación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el linfoma no Hodgkin está respaldada porque la frecuencia de infección por este virus en los pacientes con este tipo de linfoma (alrededor de 15 %) es mucho mayor que en la población general o que en pacientes con otras hemopatías malignas. Aun está en estudio el mecanismo por el que el virus de la hepatitis C puede desarrollar un potencial oncogénico. El ARN del virus de la hepatitis C no se integra al genoma celular sino que muestra un linfotropismo que puede facilitar el desarrollo y la selección de clones de linfocitos B anormales debido a la estimulación crónica del sistema inmunitario.

Existen diferencias geográficas de la asociación entre el virus de la hepatitis C y el linfoma no Hodgkin, esto indica que aunque la infección puede ser el primer paso en la producción de la expansión clonal de los linfocitos B infectados, es probable que existan otras causas genéticas, ambientales u otros factores virales adicionales que intervengan en la patogenia de este linfoma.

La glomerulonefritis membranoproliferativa se expresa clínicamente por un síndrome nefrótico. La proteinuria mejora con tratamiento con interferón, pero finalmente alrededor de 10 % de los pacientes evolucionan tórpidamente hasta llegar a la insuficiencia renal crónica terminal.

Los pacientes con hepatitis C tienen una prevalencia incrementada de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus tipo 2. Los estudios moleculares han mostrado que una proteína del core del virus de la hepatitis C puede inhibir directamente la vía de señalización de la insulina e incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno.

La replicación del virus está relacionada con el metabolismo lipídico. El síndrome metabólico, dado por obesidad, resistencia a la insulina o diabetes, está asociado con un peor pronóstico en pacientes con hepatitis crónica C. La interacción entre esteatosis, proceso inflamatorio, resistencia a la insulina y débil respuesta al interferón, puede llevar a incrementar el riesgo de fibrosis hepática.

En los pacientes que tienen el virus de la hepatitis C se han detectado anticuerpos no específicos de órgano: antinucleares, antimúsculo liso y anticuerpos antimitosómicos renales/hepáticos (anti LKM-1). Aunque se ha reportado la hepatitis autoinmune entre las manifes-

taciones extrahepáticas de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, las enfermedades asociadas a estas alteraciones son mucho menos frecuentes que el resto de las manifestaciones extrahepáticas.

Exámenes complementarios

Estudios bioquímicos

La elevación de los valores séricos de las aminotransferasas es la alteración bioquímica más frecuente en los pacientes con hepatitis aguda y crónica causada por el virus de la hepatitis C.

En la infección aguda el inicio del daño hepático está marcado por elevaciones variables de la alanina aminotransferasa, siempre después de la aparición de la viremia, y su elevación puede ser tanto antes como después a la aparición de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (seroconversión antígeno de la hepatitis C).

Los picos de elevación de la alanina aminotransferasa son menores que los encontrados en la hepatitis aguda por virus A y B. Existen diferentes patrones de elevación de alanina aminotransferasa, el más típico es polifásico, con fluctuaciones significativas del nivel enzimático. En ocasiones las fases de alteración bioquímica están separadas por periodos de alanina aminotransferasa normal. Otro patrón de comportamiento de esta enzima es de tipo monofásico, con un incremento rápido hasta alcanzar un pico, seguido de una rápida disminución y, eventualmente, retorno a la normalidad. También existe el patrón en meseta con alanina aminotransferasa persistentemente elevada sin fluctuaciones significativas, la fase aguda puede, desde el punto de vista enzimático, fusionarse con el inicio de la crónica. Frecuentemente el desarrollo de la hepatitis crónica ocurre en el patrón polifásico de alanina aminotransferasa.

Los niveles de gamma glutamil transpeptidasa se muestran algo más elevados que en otras formas de hepatitis viral.

Los pacientes con hepatitis crónica tienen elevación sérica de alanina aminotransferasa, frecuentemente de forma fluctuante. En ocasiones la concentración sérica de alanina aminotransferasa puede estar normal en aproximadamente la tercera parte de los pacientes, aunque esto no es sinónimo de que existe normalidad desde el punto de vista anatomopatológico. En la mayoría de los pacientes se demuestra algún grado de daño en el estudio histológico, que puede ser desde una hepatitis crónica leve hasta una fibrosis importante, incluso cirrosis, una biopsia hepática completamente normal es muy raro observarla en estos casos. Este grupo de

pacientes son los llamados “portadores del virus de la hepatitis C con alanino amino transferasa normal”. Debe reservarse este término para los pacientes con alanino amino transferasa persistentemente normal durante un periodo de al menos 12 meses, con varias determinaciones realizadas con intervalos de al menos 1 mes y con la presencia del virus detectable en suero. Los pacientes identificados como portadores del virus de la hepatitis C con alanino amino transferasa normal pueden presentar durante su seguimiento una reactivación enzimática y comenzar a detectarse valores elevados de alanino amino transferasa.

Estudios inmunológicos

Mediante estudios inmunológicos se determina la presencia de anticuerpos frente a distintos antígenos del virus de la hepatitis C (antivirus de la hepatitis C), son los ensayos inmunoenzimáticos.

La presencia del antivirus de la hepatitis C en una persona indica exposición al virus, pero no permite diferenciar entre infección aguda, crónica o curada. El antivirus de la hepatitis C puede persistir toda la vida en un paciente curado de una infección por el virus de la hepatitis C, aunque también puede llegar a desaparecer.

En 1989 Kuo y Choo presentaron el primer ensayo para la detección de anticuerpos circulantes contra el virus. En la actualidad se dispone de sistemas diagnósticos de tercera generación que detectan anticuerpos contra antígenos de la nucleocapside (C22) y proteínas no estructurales (NS3, NS4 y NS5), que disminuyen considerablemente el periodo de “ventana”, es decir, el momento entre la exposición al virus y la aparición de anticuerpos (seroconversión a antivirus de la hepatitis C). Esto ocurre entre la séptima y octava semanas después de la infección. La sensibilidad y especificidad de estos ensayos de tercera generación es de 99 %.

En Cuba en 1994 se obtuvo un sistema para la detección de anticuerpos contra un antígeno sintético del core del virus de la hepatitis C, lo que permitió que al año siguiente se realizara el pesquisaje de todas las donaciones en los bancos de sangre del país. Esta prueba se ha mejorado y en la actualidad se dispone de uno con similares características a los de tercera generación que se comercializan internacionalmente.

La mayoría de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis C son antivirus de la hepatitis C positivos cuando se alcanza el pico de los valores séricos de alanino amino transferasa.

La detección de la IgM antivirus de la hepatitis C no es unaprueba fidedigna o de confianza para la enfermedad aguda y no está fácilmente disponible. El

diagnóstico de hepatitis aguda C puede requerir de la documentación de la seroconversión a antivirus de la hepatitis C en poblaciones de riesgo.

La presencia de antivirus de la hepatitis C en un paciente negativo para el ARN viral indica infección pasada resuelta.

El alto rendimiento que tienen los inmunoensayos enzimáticos de tercera generación ha hecho que prácticamente queden en desuso los llamados métodos confirmatorios.

El antígeno central del virus de la hepatitis C puede detectarse y cuantificarse con un sistema inmunoenzimático. Su título es directamente proporcional a la concentración sérica del ARN, y aunque el límite inferior de detección no es tan sensible como el de la reacción de cadena de polimerasa, actualmente ya se está utilizando en la práctica clínica.

Estudios de biología molecular

Análisis cualitativos

Existen métodos cualitativos para detectar el ARN del virus de la hepatitis C mediante la amplificación con reacción de cadena de polimerasa. La prueba de reacción de cadena de polimerasa cualitativa puede detectar concentraciones de 50 U/mL.

Los estudios cualitativos están indicados en estas situaciones:

- Estudio de pacientes con hepatitis aguda o crónica de causa desconocida y que sean antivirus de la hepatitis C negativo, principalmente si son enfermos inmunodeprimidos.
- Diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis C en niños nacidos de madres infectadas.
- Confirmación de la eliminación del ARN del virus de la hepatitis C tras un tratamiento antivírico.
- Estudio de pacientes con hepatopatía crónica positivos para antivirus de la hepatitis C, en los que los estudios cuantitativos no detectan ARN del virus.

El ARN del virus de la hepatitis C se detecta dentro de las dos primeras semanas a partir de la exposición.

Análisis cuantitativos

Este tipo de estudio está indicado para controlar la respuesta al tratamiento mediante la determinación de la carga viral o concentraciones del ARN del virus de la hepatitis C. En el momento actual el método mejor y más utilizado para la medición exacta de los títulos del ARN viral es la reacción de cadena de polimerasa en tiempo real, cuyo límite de detección es 10 U/mL a 15 U/mL.

La determinación de la reacción de cadena de polimerasa cuantitativa en la semana 12 de tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica C es utilizado para determinar si se ha logrado una respuesta antiviral precoz y para la toma de decisiones a partir de este momento.

Genotipos virales

El aislamiento de variaciones en la secuencia del genoma del virus de la hepatitis C ha permitido clasificar a este virus en tipos y subtipos. Se conoce que existen seis genotipos y alrededor de 100 subtipos.

Existe diferenciación geográfica en cuanto a la localización de los diferentes genotipos. La infección con el genotipo 1a y 1b es relativamente común en Europa y Estados Unidos. En Europa el genotipo 3a se presenta en individuos jóvenes con historia de adicción a drogas por vía intravenosa. El genotipo 1b ocurre en la mayoría de los infectados de 50 años y más. En Egipto, regiones del medio oriente y África, el tipo genotipo 4 es el más prevalente. El genotipo 5 está confinado a África del Sur, pero grupos aislados se han encontrado en Francia, España, Siria y Bélgica. El genotipo 6 se ha reportado en el sudeste asiático. En Cuba todos los reportes informan que el genotipo 1b es el predominante en más del 90 % de los aislamientos.

La respuesta al tratamiento está influenciada de forma importante por el genotipo viral. Se sabe que no existen diferencias en lo que a patogenicidad se refiere entre los diferentes genotipos, en todos se ha visto una enfermedad hepática severa y progresiva.

Tratamiento

Desde los primeros reportes del resultado de la terapéutica de la hepatitis crónica C con monoterapia utilizando interferón estándar y pautas de 24 semanas de tratamiento en que se obtenían respuestas que en la mayoría de las series no llegaban a 10 %, se ha avanzado notablemente, pero aún el problema no está resuelto totalmente. La obtención de los interferones pegilados (interferón-P) y su asociación con la ribavirina significó un notable avance en el tratamiento de esta enfermedad, reportándose una respuesta virológica sostenida (Tabla 15.17) que oscila entre 40 % y 56 % (para el genotipo 1 y 80 % para los genotipos 2 y 3). Por otro lado, el uso de los inhibidores de proteasa unidos al tratamiento con interferón-P y ribavirina (triple terapia) significó una mejoría significativa en los resultados del tratamiento. La reciente aprobación de inhibidores de polimerasa como, por ejemplo, el sofosbuvir y otros pendientes de aprobación como son los inhibidores de fosfoproteína (daclatasvir) en pautas de tratamiento libre de interferón ha constituido una verdadera revolución en las respuestas obtenidas en los diferentes esquemas de tratamiento.

El objetivo del tratamiento es alcanzar una respuesta virológica sostenida. Esta respuesta está asociada con reducción de la inflamación y severidad de la fibrosis y se considera un magnífico marcador indirecto de resolución de la hepatitis.

Estudios muy bien diseñados, incluyendo un meta-análisis, han concluido que el interferón reduce la frecuencia de hepatocarcinoma, aumenta la supervivencia

Tabla 155.7. Definición de respuesta virológica

Tipo de respuesta	Definición
No respuesta	El paciente que no ha sido capaz de aclarar el ARN-virus de la hepatitis C después de 24 semanas de tratamiento
Respuesta nula	No disminución del ARN-virus de la hepatitis C menor que 2log después de la semana 24 de tratamiento
Respuesta virológica rápida	ARN-virus de la hepatitis C negativo en la semana 4 de tratamiento
Respuesta virológica temprana parcial	ARN-virus de la hepatitis C detectable pero disminuyó mayor igual que 2log en la semana 12 de tratamiento
Respuesta virológica temprana completa	ARN-virus de la hepatitis C indetectable en la semana 12 de tratamiento
Respuesta al final del tratamiento	ARN-virus de la hepatitis C negativo al final de tratamiento (24 o 48 semanas de tratamiento)
Respuesta virológica	ARN-virus de la hepatitis C negativo 24 semanas después de concluido respuesta virológica sostenida al tratamiento
Breakthrough	Reaparición del ARN-virus de la hepatitis C después de haber ocurrido una respuesta virológica, aun estando el paciente en tratamiento
Recaída	Reaparición del ARN-virus de la hepatitis C durante los 6 meses de seguimiento
Responder lento	El ARN-virus de la hepatitis C disminuyó durante el tratamiento, pero no se negativizó hasta después de 12 semanas de tratamiento

y reduce la mortalidad de causa hepática; el efecto es significativo en los pacientes que logran una respuesta virológica sostenida.

La terapéutica básica actual consiste en el uso del interferón-P junto con la ribavirina. Dos tipos de interferón-P están disponibles en la actualidad interferón-P α -2a y interferón-P α -2b. En el 2011 fueron aprobados los primeros antivirales de acción directa, dos inhibidores de proteasa: boceprevir y telaprevir, ambos requieren ser usados en combinación con interferón-P y ribavirina, pues su uso en forma de monoterapia puede resultar en un rápido surgimiento de resistencia a la droga. Estos dos antivirales de acción directa solo están indicados en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 1.

El ciclo de replicación del virus de la hepatitis C presenta diversos momentos donde actúan los antivirales de acción directa, que son fármacos que inhiben directamente la replicación del virus. En los antivirales de acción directa se incluyen los inhibidores de la entrada del virus, que interfieren en la unión del virus de la hepatitis C a los receptores superficiales de los hepatocitos; los inhibidores de la proteasa de proteínas no estructurales (NS3/NS4A) que bloquean la lisis de las poliproteínas, que interrumpen la formación de la red membranosa, que es precisamente en este momento donde actúa el boceprevir y el telaprevir, y los inhibidores de la polimerasa (NS5), que detienen el proceso de copiado del ARN del virus de la hepatitis C.

Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Los factores asociados a una buena respuesta al tratamiento con interferón-P y ribavirina son la baja carga viral al inicio del tratamiento (menor que 600 000 U/mL), genotipo distinto al 1 (principalmente genotipo 2 y 3), ausencia de puentes de fibrosis o cirrosis, edad inferior a 40 años, sexo femenino, raza caucásica, ausencia de esteatosis y de obesidad (un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² se asocia a una mala respuesta al tratamiento). El genotipo CC de la IL28B es un factor potente determinante de respuesta virológica sostenida en pacientes con genotipo 1, pero en menor grado para los genotipos 2 y 3. El estudio de la cinética viral durante el tratamiento, especialmente la respuesta en la cuarta semana tiene un alto valor predictivo, se ha señalado como el más potente incluyendo la IL28B. La presencia de resistencia a la insulina y la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana constituyen factores negativos a la respuesta al tratamiento.

Cuando se analizan los factores predictivos de respuesta al tratamiento hay que tener en cuenta cuando

se adiciona al tratamiento un inhibidor de proteasa. Los pacientes con genotipo 1a tienen un mayor riesgo de desarrollar resistencia, comparado con los que tienen genotipo 1b, porque el genotipo 1a requiere el cambio de un solo nucleótido en relación a dos que requiere el genotipo 1b en posición 155 para desarrollar resistencia.

Evaluación clínica previa al tratamiento

En todos los pacientes que se prevé la aplicación de un tratamiento antiviral deben realizarse estas investigaciones y evaluación clínica con el objetivo que contribuyan a definir si el paciente debe tratarse y que tratamiento utilizar:

- Determinación de genotipo y carga viral.
- Estimación de la fibrosis hepática mediante cualquiera de los procedimientos disponibles: biopsia hepática reciente, fibroscan, considerando que hay una fibrosis significativa (equivalente a F2 de la clasificación de metavir o más, y a partir de un valor de 7,6 kPa si se evalúa a través del FibroScan), o alguno de los métodos bioquímicos indirectos.
- Determinar el polimorfismo de la IL 28B para saber si el paciente presenta un genotipo favorable, que se asocia a una mayor respuesta al tratamiento.
- Clasificar los pacientes con hepatitis crónica C en alguna de estas categorías, según si habían recibido o no un tratamiento previo con interferón-P y ribavirina y, en caso afirmativo cual fue el resultado:
 - Enfermos previamente no tratados o naive.
 - Recidivantes después de un tratamiento previo con interferón-P y ribavirina.
 - No respondedores con respuesta parcial al interferón-P y ribavirina.
 - No respondedores absolutos al interferón-P y ribavirina.
- La introducción de los inhibidores de proteasa incrementa la eficacia del tratamiento y acorta en muchos pacientes la duración de este, pero aumenta el número y la intensidad de los efectos secundarios. Por otra parte la triple terapia lleva implícito un considerable aumento de los costos del tratamiento, los que en la actualidad son inalcanzables para muchos pacientes en numerosos países. Es por estas razones que se deben aplicar conceptos de máxima eficiencia al decidir tratar a un paciente:
- Indicar el tratamiento convencional (interferón-P y ribavirina) sin añadir inhibidores de proteasa, a los pacientes que tienen muchas posibilidades de curarse con el tratamiento doble. Debe tenerse en cuenta para tomar esta decisión que el paciente

tenga factores predictivos muy buenos de respuesta al tratamiento: genotipo CC de la IL28B, baja carga viral basal, ausencia de cirrosis y ARN-virus de la hepatitis C indetectable a la semana 4 de tratamiento.

- Prescribir el tratamiento triple a los enfermos que seguramente no presentarán una respuesta virológica sostenida con tratamiento convencional.

Pautas de tratamiento acorde a los niveles de evidencia actual

Están definidos tres aspectos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C:

- La dosis apropiada de las drogas utilizadas.
- La duración adecuada del tratamiento
- Diferentes pautas de tratamiento teniendo en cuenta el genotipo viral.

Actualmente se dispone de tres preparaciones diferentes de interferón-P:

- El interferón-P α -2b unido mediante un enlace covalente a una molécula lineal de polietilenglicol de 12 kd.
- El interferón-P α -2a unido mediante enlace covalente a una molécula ramificada de polietilenglicol de 40 kd.
- El interferón-P α -2b unido a una molécula de polietilenglicol de 40 kd.

El interferón-P α -2b la dosis óptima es de 1,5 μ g/kg por semana. Al usar este tipo de interferón, la ribavirina, en pacientes con genotipo 1, se ajusta de acuerdo con el peso corporal del paciente: 800 mg para pacientes con menos de 65kg, 1000mg para pacientes entre kg 65 y 85 kg, 1200 mg para pacientes entre 85 kg y 105 kg y 1400 mg para pacientes con más de 105 kg.

EL interferón-P α -2a se administra en una dosis fija de 180 μ g por semana. La dosis de ribavirina en pacientes con genotipo 1 es de 1000 mg para pacientes con un peso corporal menor o igual que 75 kg y 1200 mg para los que tienen un peso mayor.

En una revisión sistemática en la que se identificaron 12 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a 5800 pacientes, se concluyó que el tratamiento con interferón-P α -2a incrementó significativamente la respuesta virológica sostenida al compararlo con el interferón-P α -2b y el metaanálisis de eventos adversos no reveló diferencias significativas entre ambos tipos de interferón.

La duración del tratamiento debe estar basada en el genotipo viral. Los pacientes con genotipo 1 deben ser tratados durante 48 semanas con interferón-P y ribavirina de acuerdo con el peso, mientras que los que tienen

genotipo 2 y 3 se tratan con interferón-P y ribavirina 800 mg durante 24 semanas.

Los pacientes con genotipo 4 deben tratarse con el régimen de 48 semanas.

Los pacientes con genotipo 5 y 6 no han estado representados de la misma forma en los ensayos de interferón-P y ribavirina por su frecuencia limitada mundialmente. Pero en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con interferón-P y ribavirina genotipo 6 se concluyó que 48 semanas de tratamiento era preferible a la pauta de 24 semanas.

Pacientes con genotipo 2 y 3

Los pacientes con estos genotipos deben ser tratados durante 24 semanas con dosis fija de ribavirina de 800 mg.

Los pacientes en quienes el ARN del virus de la hepatitis C es negativo al final de las 24 semanas de tratamiento deben ser reevaluados 24 semanas después de concluido el tratamiento para definir la respuesta virológica sostenida.

Los pacientes con cirrosis quienes alcanzaron una respuesta virológica sostenida deben ser chequeados cada 6 meses, lo que es independiente del genotipo, para vigilar el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Pacientes con genotipo 1

Pacientes que nunca han recibido tratamiento (pacientes *naive*)

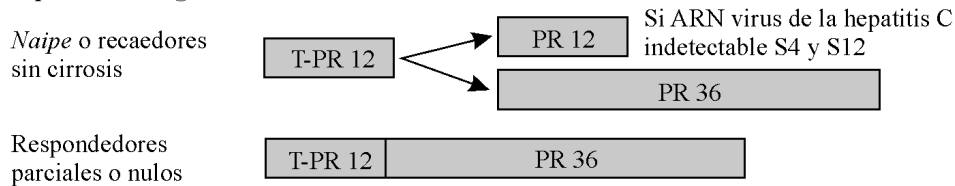
El tratamiento óptimo para los pacientes *naive*, genotipo 1 con infección crónica por el virus de la hepatitis C es la triple terapia, utilizando boceprevir o telaprevir en combinación con interferón-P y ribavirina (Fig. 155.16).

Los ensayos clínicos fase III utilizando boceprevir en combinación con interferón-P y ribavirina permitieron asumir las mejores pautas de tratamiento acorde a los resultados obtenidos

El esquema de tratamiento en estos pacientes consiste en boceprevir 800 mg tres veces al día administrado con los alimentos (cada 7 h a 9 h) junto con interferón-P y ribavirina basado en el peso, durante 24 semanas a 44 semanas, precedido de 4 semanas de interferón-P y ribavirina solos (periodo *lead-in*). En el ensayo SPRINT-2 aplicando esta pauta se obtuvo una respuesta virológica sostenida entre 63 % y 68 %.

Los pacientes sin cirrosis tratados con boceprevir, interferón-P y ribavirina, que el ARN del virus de la hepatitis C en la semana 8 y 24 es indetectable, puede considerarse acortar el tratamiento a 28 semanas en total (4 semanas de periodo *lead-in* con interferón-P y ribavirina seguidos por 24 semanas de triple terapia).

Telaprevir 750 mg cada 8 h



Boceprevir 800 mg cada 8 h

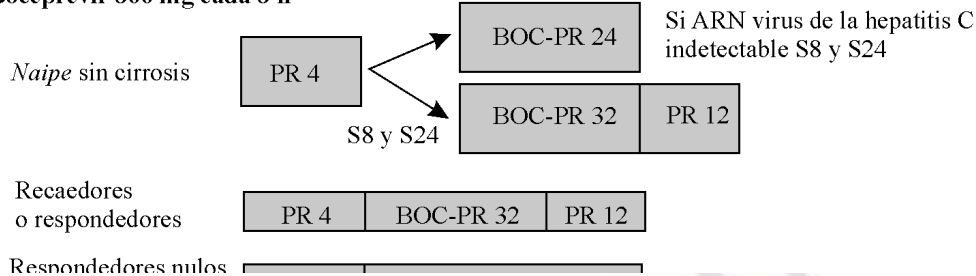


Fig. 155.16. Esquemas de tratamiento de triple terapia con interferón pegylado (P), ribavirina (R) y telaprevir (T) o boceprevir (BOC).

El tratamiento con las tres fármacos debe ser interrumpido si el nivel de ARN del virus de la hepatitis C es mayor que 100 U/mL en la semana 12 de tratamiento o detectable en la semana 24 de tratamiento.

La pauta de tratamiento con telaprevir consiste en 750 mg tres veces al día administrado con los alimentos (cada 7 h a 9 h) junto con interferón-P y ribavirina según el peso del paciente por 12 semanas, seguido por 12 semanas a 36 semanas de interferón-P y ribavirina. La respuesta virológica sostenida obtenida en el ensayo PROVE-1 utilizando este esquema de tratamiento estuvo entre 61 % y 67 %

En los pacientes sin cirrosis tratados con telaprevir, interferón-P y ribavirina en que el ARN del virus de la hepatitis C en la semana 4 y 12 de tratamiento se hace indetectable debe considerarse acortar la duración del tratamiento a 24 semanas

El tratamiento con la triple terapia (telaprevir, interferón-P y ribavirina) debe ser interrumpido si el nivel de ARN del virus de la hepatitis C es mayor que 1 000 U/mL en la semana cuatro o 12 de tratamiento, o detectable en la semana 24 de tratamiento.

El tratamiento con boceprevir o telaprevir en combinación con interferón-P y ribavirina en pacientes con cirrosis debe extenderse durante 48 semanas.

Pacientes que han recibido tratamiento previo

El fallo al tratamiento de no respuesta, es el paciente que no ha sido capaz de aclarar el ARN del virus de la hepatitis C después de 24 semanas de tratamiento. La clasificación de no respondedor incluye la *respuesta*

nula (reducción menor que 2log del ARN-virus de la hepatitis C en la semana 24 de tratamiento), la *respuesta parcial* (reducción de mayor o igual que 2log del ARN-virus de la hepatitis C en la semana 12 de tratamiento), *recaída* (reaparición del ARN-virus de la hepatitis C una vez finalizado el tratamiento) y *break through* (reaparición del ARN-virus de la hepatitis C en cualquier momento del tratamiento después de haber logrado una respuesta virológica). Los pacientes que tuvieron una recaída virológica o fueron respondedores parciales después de un curso de tratamiento con interferón estándar o interferón-P y ribavirina, pueden ser tratados con triple terapia con boceprevir o telaprevir más interferón-P y ribavirina.

El retratamiento con telaprevir, junto con interferón-P y ribavirina puede ser considerado para los respondedores nulos en un tratamiento previo.

El tratamiento guiado por la respuesta, utilizando boceprevir o telaprevir, puede aplicarse en pacientes que tuvieron una recaída o en los respondedores parciales, pero no puede ser recomendado para los respondedores nulos.

Los pacientes retratados con boceprevir más interferón-P y ribavirina que continúan con un nivel de ARN-virus de la hepatitis C mayor que 100 U/mL en la semana 12 deben suspenderse el tratamiento por la alta probabilidad de desarrollar resistencia viral.

Los pacientes retratados con telaprevir más interferón-P y ribavirina que continúan con un ARN del virus de la hepatitis C detectable mayor que 1 000 U/mL en la

semana cuatro o 12 de tratamiento debe suspenderse por la alta probabilidad de desarrollar resistencia viral.

Los pacientes que tuvieron una recaída son los ideales para el retratamiento con la triple terapia. Los pacientes que fueron retratados con interferón-P y ribavirina después de un tratamiento previo con interferón o interferón-P tuvieron una respuesta virológica sostenida de 24 % a 34 %. Sin embargo, el retratamiento añadiendo un inhibidor de proteasa incrementó notablemente la respuesta virológica sostenida 69 % a 88 %.

Tratamiento de pacientes con hepatitis aguda C

Existen evidencias consistentes que demuestran que tratar a los pacientes con hepatitis aguda C reduce el riesgo de evolucionar hacia una infección crónica.

Se ha reportado una respuesta virológica sostenida entre 83 % y 100 % utilizando altas dosis de interferón (5 millones a 10 millones diario), al menos, por 12 semanas o hasta que las enzimas se normalicen. Estas cifras son mucho más altas que la aclaración viral espontánea o las obtenidas en pacientes con hepatitis crónica C. Un metaanálisis que evaluó 16 ensayos y comparó el tratamiento con interferón con la resolución espontánea, concluyó que el tratamiento de la hepatitis aguda C reduce el riesgo de desarrollar infección crónica.

En un estudio alemán la mayoría de los pacientes con hepatitis aguda C (85 %) presentó la enfermedad sintomática. Ninguno de los pacientes que su forma clínica fue asintomática aclaró el virus espontáneamente, mientras que en los pacientes que se presentaron con síntomas, esto ocurrió en el 52 % de los casos, en un periodo de 12 semanas. La eliminación espontánea está asociada al polimorfismo de la IL28B. Los pacientes que no aclararon espontáneamente el virus se les impuso tratamiento entre 3 y 6 meses después del inicio de la enfermedad, logrando una respuesta virológica sostenida de 81 %. En otro estudio de tipo multicéntrico, en el que se impuso tratamiento entre 8 y 12 semanas después del diagnóstico con interferón-P α -2b se obtuvo una respuesta virológica sostenida de más de 90 %. En contraste, se ha reportado una respuesta virológica sostenida más baja (76 %) en pacientes que el inicio del tratamiento se dilató hasta 20 semanas después del diagnóstico. Estos resultados han permitido recomendar que el tratamiento se inicie entre 8 y 12 semanas después del inicio de la enfermedad, lo que permite que un grupo de pacientes alcance la resolución espontánea. Pero se ha señalado que en pacientes asintomáticos el tratamiento debe comenzar desde el inicio de la enfermedad por el elevado riesgo que tienen de evolucionar a la cronicidad.

Aunque se han obtenido resultados excelentes con el uso del interferón estándar, se recomienda el interferón-P por ser mucho más fácil su administración. La duración del tratamiento debe ser, al menos, durante 12 semanas

No es necesaria la administración de ribavirina por la gran cantidad de pacientes que eliminan el virus con monoterapia con interferón. Por otro lado, los inhibidores de proteasa (boceprevir y telaprevir) no se han probado en pacientes con hepatitis aguda C.

Eventos adversos

En los pacientes tratados con interferón-P y ribavirina se presentan síntomas parecidos a la influenza tales como fiebre, artralgias, mialgias y cefalea, que disminuyen espontáneamente en las primeras semanas de tratamiento.

Síntomas gastrointestinales

Las náuseas y la pérdida del apetito son los más frecuentes, la pérdida de peso que se presenta es secundaria a la anorexia y disminución de la ingesta de calorías, también se puede presentar sequedad de la boca. Además de astenia y fatiga, que se presentan independientes de la anemia, la depresión y el hipotiroidismo.

Síntomas dermatológicos

Principalmente las erupciones, las reacciones locales en el sitio de aplicación del interferón son comunes y pueden llegar a causar úlceras, por lo que debe cambiarse el lugar de la inyección. La caída del pelo es frecuente y puede persistir algunas semanas después de concluido el tratamiento, pero es totalmente reversible, aunque la estructura del pelo puede ser diferente después de concluido este.

Síntomas respiratorios

Tos, la que se debe a edema de la mucosa del aparato respiratorio, la disnea es otro síntoma relativamente frecuente. Además de hipotiroidismo e hipertiroidismo, posiblemente en relación con tiroiditis y anticuerpos antitiroideos inducidos por el interferón.

Síntomas psiquiátricos

La fatiga, como parte de los eventos psiquiátricos se presenta con frecuencia (50 % a 80 %), la irritabilidad se reporta hasta en 85 % de los pacientes. Le siguen en orden de frecuencia los trastornos de la concentración y de la memoria, los que se presentan entre 45 % y 60 % de los pacientes. Los cuadros depresivos son frecuentes, observándose también hasta en 60 % de los pacientes, pero la mayoría de los ensayos recogen solo la depresión mayor, y no se usa una escala para evaluar este

síntoma, lo que hace que exista un subregistro de los episodios de depresión ligera y moderada. Los cuadros de sicosis y delirio también pueden presentarse.

Las ideas suicidas e intentos de suicidio se presentan en menos de 1 % de los pacientes en tratamiento con interferón en monoterapia, pero en la terapia combinada con ribavirina las ideas suicidas se han reportado en 6 % de los pacientes. Los antecedentes de depresión mayor o intentos suicidas deben constituir una contraindicación para el uso del interferón.

En los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos pudiera iniciarse su tratamiento en conjunto con psiquiatras expertos. Se ha recomendado el uso de antidepresivos a bajas dosis incrementándolas dependiendo de los efectos y la tolerabilidad. También se ha sugerido utilizar estos fármacos de forma profiláctica en pacientes con antecedentes de síntomas depresivos, pero se requiere tener los resultados de estudios controlados que definan si los antidepresivos usados de forma profiláctica deben aplicarse en general para todos los pacientes.

Síntomas hematológicos

Están dados por anemia, neutropenia y trombopenia, esta última se presenta en pacientes con fibrosis hepática avanzada. La anemia es causada fundamentalmente por la hemólisis que provoca la ribavirina y la neutropenia y trombopenia por la mielosupresión ocasionada por el interferón. El uso de eritropoyetina y factor estimulante de colonias de granulocitos permite mantener las dosis del interferón y la ribavirina, lo que evita la disminución de las respuestas al tratamiento, aunque el factor estimulante de colonias de granulocitos no ha sido estudiado para esta indicación. En la trombopenia de ligera a moderada, en los casos de fibrosis hepática avanzada, puede usarse el trombopag.

Cuando se utilizan los inhibidores de proteasa los eventos adversos ocasionados por la terapia con interferón y ribavirina permanecen, pero algunos pueden ser más acentuados y pueden presentarse otros nuevos.

En los ensayos con boceprevir la anemia y la disgeusia fueron los eventos adversos más frecuentes, mientras que en los ensayos con telaprevir la anemia, el prurito, las náuseas y la diarrea se presentó más comúnmente entre los que recibieron este inhibidor de proteasa en relación con el grupo que solo se le administró interferón-P y ribavirina. En los ensayos con telaprevir fase 3 el *rash* se presentó en 56 % de los casos que se les administró este inhibidor de proteasa como parte de la triple terapia, mientras que lo presentó el 32 % de los que solo recibieron interferón-P y riba-

virina. En la mayoría de los enfermos el *rash* fue de ligero a moderado y solo en 4 % de los casos severo. El síndrome de Stevens-Johnson o la erupción relacionada con drogas con síntomas sistémicos ocurrió en menos de 1 % de los pacientes. El prurito se presentó en aproximadamente 50 % de los casos y no siempre estuvo asociado con *rash*.

La anemia se desarrolló entre los que recibieron ambos inhibidores de proteasa. La hemoglobina descendió por debajo de 10 g/dL en 49 % de los pacientes que recibieron boceprevir y 29 % en los que se le administró la terapia estándar de interferón-P y ribavirina. En los pacientes que recibieron telaprevir, la hemoglobina disminuyó por debajo de 10g/dL en 36 % de los casos comparado con 14 % en el grupo que no lo recibió.

En el tratamiento de la anemia en los ensayos con boceprevir, la respuesta virológica sostenida fue comparable entre los pacientes que solo se disminuyó la dosis de ribavirina y los que se le administraron eritropoyetina. De forma similar ocurrió en los ensayos con telaprevir, la reducción de la dosis de la ribavirina no tuvo efectos sobre la respuesta virológica sostenida, por lo que la disminución de la dosis de este fármaco debe ser el primer paso en el tratamiento de la anemia.

Teniendo en cuenta que la duración de la terapia con boceprevir es de 24 y 44 semanas, más larga que cuando se usa telaprevir (12 semanas), la anemia debe ser un factor más importante a tener en cuenta en las pautas de tratamiento con boceprevir, por lo que la reducción de la dosis de la ribavirina debe ser mayor, y debe entonces considerarse el uso de la eritropoyetina.

Nuevos fármacos

El éxito limitado del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 1, los numerosos e importantes efectos adversos de la terapia con interferón-P y ribavirina, así como los avances impetuosos en el conocimiento del ciclo de vida del virus de la hepatitis C y de las características de las proteínas estructurales del virus, han estimulado el desarrollo de muchos antivirales de acción directa muy prometedores en sus efectos terapéuticos.

La caracterización del ciclo vital del virus de la hepatitis C ha permitido desarrollar nuevas estrategias de tratamiento basadas en la inhibición de las enzimas necesarias para la replicación viral, con el objetivo de aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos del tratamiento. En la actualidad más de 100 fármacos se encuentran en diferentes fases de desarrollo, pero únicamente los inhibidores de proteasa NS3-4A boceprevir, telaprevir y simeprevir, así como un inhibidor

de polimerasa NS5A, el sofosbuvir, se han aprobado. A pesar de la potencia de los inhibidores de proteasa de primera generación, la administración prolongada en monoterapia se asocia con una rápida selección de resistencias y recaídas virológicas. La elevada tasa de errores de la ARN polimerasa del virus de la hepatitis C conlleva la producción continua de variantes del virus de la hepatitis C durante su replicación. La gran variabilidad genética de la población del virus de la hepatitis C en un paciente supone un riesgo significativo de desarrollar variantes resistentes a los nuevos inhibidores de la proteasa de primera generación. Estos conocimientos, unido a la experiencia del tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana ha indicado que el camino correcto en la terapéutica del virus de la hepatitis C es la combinación de varios agentes antivirales. Esta estrategia no solo tiene el potencial de mejorar la eficacia del tratamiento, sino también de reducir el riesgo de desarrollar variantes resistentes mediante la utilización de fármacos con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia.

Algunos agentes antivirales de acción directa en diferentes fases de desarrollo:

- Inhibidores de proteasa NS3- 4A:
 - Telaprevir (VX-950).
 - Boceprevir (SCH 503034).
 - Simeprevir (TMC 435350).
 - Danoprevir (R7227).
 - Vaniprevir (MK-7009).
 - MK-5172.
 - Asunaprevir (BMS-650032).
 - PHX1766.
 - GS-9256.
 - GS-9451.
 - ABT450.
 - IDX320.
 - ACH-1625.
- Inhibidores de polimerasa NS5B. Análogos de nucleósidos:
 - Mericitabine (R7128).
 - GS-7977 (PSI-7977).
 - GS-938 (PSI-938).
 - IDX184.
- Inhibidores de polimerasa NS5B. No análogos de nucleósidos:
 - BI207127.
 - MK-3281.
 - TMC647055.
 - Filibuvir (PF-00868554).
 - VCH759.
 - VCH916.
 - VCH222.

- ANA598.
- ABT-072.
- ABT-333.
- GS-9190.
- IDX-375.
- Inhibidores de fosfoproteína NS5A:
 - Daclatasvir (BMS-790052).
 - BMS-824393.
 - PPI-461.
 - GS-5885.
- Inhibidores de acción indirecta (inhibidores de la ciclofilina):
 - Alisporivir (debio-025).
 - Nim811.
 - SCY-635.
- Otros inhibidores de acción indirecta:
 - Nitazoxanide.
 - Miravirsén.
 - Celgosivir.

Las ciclofilinas son proteínas abundantes en muchos tejidos del ser humano, que se unen a la ciclosporina (un tipo de inmunosupresor) y que poseen una actividad enzimática de tipo peptidilprolil isomerasa, es decir, las ciclofilinas isomerizan los enlaces peptídicos desde el estado trans al cis, lo que facilita el plegamiento de proteínas y, por esto, la consecución de su estructura.

La ciclofilina B incrementa la replicación del virus de la hepatitis C por mecanismos no totalmente conocidos, semejante a la actividad moduladora de NS5B.

El alisporivir (debio-025) es un inhibidor de la ciclofilina B que ejerce una actividad antiviral, tanto en la replicación del virus de la hepatitis C como en la del virus de inmunodeficiencia humana. En un ensayo clínico este inhibidor B se combinó con el interferón- $\text{P}\alpha$ -2a y se obtuvo una reducción significativa de la carga viral en pacientes *naive* genotipos 1, 2, 3 o 4 con hepatitis crónica C al compararlos con los grupos de pacientes que se trataron con monoterapia (interferón-P o debio-025).

En otro ensayo clínico fase II en donde se trataron pacientes *naive* genotipo 1 con una terapia combinada debio-025, interferón- $\text{P}\alpha$ -2a y ribavirana por 24 lo semanas a 48 semanas, se comprobó una tasa de respuesta virológica sostenida de 69 % a 76 % comparado con 55 % en el grupo control

El debio-025 ha demostrado tener una amplia barrera de resistencia y amplio espectro desde el punto de vista de los genotipos virales.

La silibinina es la preparación hidrosoluble de la silymarina. Constituye uno de los principales flavonoides que se extrae de la leche del cardo *Silybium marianun*.

Se ha descrito su potente actividad antiviral contra el virus de la hepatitis C, tanto *in vitro* como *in vivo*. Actúa en varios pasos del ciclo de replicación del virus: inhibe directamente la actividad de la polimerasa NS5B y bloquea la entrada del virus a la célula, la transmisión y la secreción. La administración oral, evaluada en estudios controlados, no tiene ningún efecto antiviral, aun en altas dosis. Sin embargo, se ha reportado el uso endovenoso en pacientes no respondedores al tratamiento combinado interferón-P y ribavirina, comprobándose una disminución sustancial del ARN-virus de la hepatitis C.

Nuevas combinaciones terapéuticas

Actualmente los regímenes de tratamiento que combinan los antivirales de acción directa pueden clasificarse atendiendo al uso de interferón-P:

- Regímenes de terapia cuádruple: esta estrategia está basada en el interferón-P α y la ribavirina, combinados con dos antivirales de acción directa.
- Terapia toda por vía oral: este régimen se caracteriza por no utilizar interferón. Incluye varios antivirales de acción directa con o sin ribavirina,

Cuádruple terapia

Los datos preliminares de respuesta virológica sostenida de un pequeño pero muy informativo ensayo, sirvió para comprobar la capacidad potencial de la terapia cuádruple para pacientes con respuesta nula al tratamiento con interferón-P y ribavirina. En este estudio fase II, 11 pacientes con hepatitis crónica genotipo 1 que habían tenido respuesta nula, fueron tratados con la combinación de un inhibidor NS5A (BMS-790052) y un inhibidor de proteasa (BMS-650032) junto con interferón-P y ribavirina por 24 semanas. Se obtuvo 100 % de respuesta virológica sostenida, 12 semanas después de completado el tratamiento, tanto en pacientes genotipo 1a como genotipo 1b. Esta tasa de respuesta virológica sostenida resulta impresionante cuando se compara con la obtenida en los pacientes con respuesta nula, de aproximadamente 30 %, al utilizar la triple terapia de interferón-P, ribavirina y telaprevir.

En un ensayo clínico fase II se evaluó la cuádruple terapia, utilizando un inhibidor de polimerasa NS5B (tegobuvir) más un inhibidor de proteasa NS3/4A (GS-9256) en combinación con interferón-P α y ribavirina, durante 28 días en pacientes *naïve* genotipo 1. El criterio de valoración primario del estudio fue la respuesta virológica rápida, la que se alcanzó en el 100 % de los pacientes. Después de los 28 días de la cuádruple terapia, el tratamiento con interferón-P y

ribavirina fue continuado, lo que llevó a una respuesta virológica temprana completa en 94 % de los pacientes.

El método de cuádruple terapia parece ser muy prometedor en pacientes con sensibilidad limitada al interferón-P α , aun en pacientes con virus de la hepatitis C genotipo 1a.

Terapia toda por vía oral

Entre 10 % y 25 % de los pacientes tienen que suspender el tratamiento estándar de la hepatitis crónica C por la causa de los eventos adversos. El advenimiento de nuevas pautas de tratamiento con inhibidores de proteasa, que se han aprobado en varios países, aun contienen interferón-P y ribavirina. El manejo de esta terapia es complicado, no solo por los efectos adversos sino también por las interacciones entre los fármacos, lo que puede convertirse en un desafío. En consecuencia, hay una necesidad urgente de desarrollar regímenes de tratamiento libres de interferón. Basados en la experiencia del tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana es muy probable que, al menos se necesiten combinar dos o tres antivirales de acción directa para alcanzar el objetivo de lograr una supresión mantenida de la replicación viral.

Existen datos disponibles de ensayos clínicos que muestran la respuesta virológica sostenida utilizando estas combinaciones. En un estudio fase II se ensayó un inhibidor NS5A (BMS-790052) en combinación con un inhibidor de proteasa NS3/4A (BMS-650032) por 24 semanas en 10 pacientes infectados por el genotipo 1, que fueron previamente respondedores nulos a la terapia interferón-P y ribavirina, 36 % de los pacientes alcanzaron la respuesta virológica sostenida 24 semanas después de completar el tratamiento. Aunque se requieren datos de seguimiento más prolongado, este ensayo constituye una prueba que la respuesta virológica sostenida puede ser alcanzada en regímenes libres de interferón, aun en pacientes infectados por el genotipo 1b. Esto también fue puesto en evidencia en un pequeño estudio japonés (n = 10) en el que se utilizaron los mismos antivirales de acción directa durante 12 semanas en pacientes respondedores nulos con genotipo 1b, obteniéndose una respuesta virológica sostenida de 100 %.

Otro ensayo investigó 12 semanas de tratamiento de un análogo de nucleósido inhibidor de polimerasa (GS-7977) en forma de monoterapia en pacientes infectados por los genotipos 2 y 3. Se alcanzó una respuesta virológica rápida de 100 %, y posteriormente 60 % de respuesta virológica sostenida.

También se ha estudiado la terapia libre de interferón combinando los antivirales de acción directa con

ribavirina. Un ensayo clínico evaluó la combinación de un inhibidor NS3/4A (BI201335), un inhibidor de proteasa no nucleósido NS5B (BI207127) 400 mg o 600 mg tres veces al día y ribavirina por 4 semanas. La respuesta virológica en pacientes tratados con 600 mg de BI207127 fue 82 %, 100 % y 100 % en los días 15, 22 y 29 de tratamiento, respectivamente. En pacientes que recibieron la dosis más baja las tasas de respuesta virológica fueron significativamente más bajas, es de señalar también que las tasas de respuesta más bajas se presentaron en los pacientes lo con genotipo 1a al compararlo con los que tenían genotipo 1b.

Otro ensayo comparó tegobuvir (un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B), más GS-9256 (un inhibidor de proteasa NS3/4A) con o sin ribavirina, en pacientes *naive* genotipo 1. El grupo de pacientes que tomaron ribavirina tuvo una caída de los niveles de ARN viral mayor después de 28 días de tratamiento al compararlo con el grupo sin ribavirina, indicando que la ribavirina quizás sea un importante componente en la terapia libre de interferón.

Se ha investigado también los esquemas de tratamiento, todo por vía oral, con la ribavirina como uno de sus componentes. En los pacientes infectados con genotipo 2 y 3, 12 semanas con GS-7977 más ribavirina resultó en 100 % de respuesta virológica rápida y respuesta virológica sostenida en un pequeño número de pacientes *naive* ($n = 10$). Sin embargo, este esquema de tratamiento en pacientes con genotipo 1 fue menos eficiente, 6 de 10 enfermos, previamente respondedores nulos tuvieron una recaída viral después de terminar 12 semanas de tratamiento.

En el ensayo Electronse reportó el uso del nucleósido inhibidor de la polimerasa (GS-7977) y el sofosbuvir. Tres grupos de pacientes infectados por genotipo 2 y 3 se trataron con interferón-P, ribavirina y sofosbuvir, variando el tiempo de aplicación del interferón-P (cuatro semanas, 8 semanas y 12 semanas), manteniéndose fijo en 12 semanas el tiempo del sofosbuvir y la ribavirina. Todos los grupos tuvieron 100 % de respuesta virológica sostenida. Cuando se ensayó el sofosbuvir solo, durante 12 semanas, la respuesta virológica sostenida disminuyó a 60 %. En este mismo trabajo se utilizó el sofosbuvir y la ribavirina por 12 semanas en pacientes con genotipo 1, en pacientes *naive* y en pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento previo. Los pacientes que no habían tenido tratamiento previo (*naive*) tuvieron una respuesta virológica sostenida de 84 %, y el grupo que no tuvo respuesta al tratamiento previo la respuesta virológica sostenida fue de 10 %.

Se ha publicado un gran ensayo con la combinación de dos antivirales por vía oral, el daclatasvir (inhibi-

dor NS5A de fosfoproteína) y el sofosbuvir, con y sin ribavirina, en genotipo 1, 2 y 3, donde se obtuvo una respuesta virológica sostenida de 100 % en pacientes con genotipo 1 y 12 semanas de tratamiento, mientras que los grupos de pacientes tratados durante 24 semanas tuvieron una respuesta virológica sostenida de 97 %. En genotipo 2 y 3 con 24 semanas de tratamiento la respuesta virológica sostenida fue de 93 %. Los pacientes genotipo 1 que habían fallado a un tratamiento previo con boceprevir o telaprevir tuvieron una respuesta virológica sostenida de 100 %.

Se ha planteado que en un término de 10 años es probable que la mayoría de los pacientes puedan ser curados sin interferón. Sin embargo, esto no significa que este no se utilice nunca más. Aún puede ser aplicado en pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 y también utilizado para acortar los tratamientos con antivirales de acción directa. La gran ventaja del interferón es que no induce resistencia viral. No obstante, el futuro del tratamiento de la hepatitis C será libre de interferón en la mayoría de los casos.

Nuevos interferones

Dos nuevos interferones se han ensayado en el tratamiento de la hepatitis crónica C: el albinterferon que fusiona el interferón-P α -2b con albumina humana, lográndose una vida media más larga y una concentración en el plasma sostenida, pero no se han logrado beneficios con respecto a las tasas de respuesta virológica sostenida. Por otro lado el interferón-P λ -1, que es llamado también interleuquina 29 (IL-29) ha mostrado mejores resultados en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C.

Un ensayo clínico llevado a cabo con interferón-P λ -1 en su fase 1, con o sin ribavirina mostró que fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes, alcanzando una aclaración del ARN del virus de la hepatitis C a las 4 semanas mayor que $2\log_{10}$. En un análisis intermedio de la fase 2 del ensayo, este interferón se utilizó en dosis de 240 μ g, 180 μ g o 120 μ g una vez a la semana, y fue comparado con interferón-P α -2a. Resultó que la respuesta virológica rápida fue 10 % más elevada cuando se utilizó las dosis de 240 μ g o 180 μ g, y 20 % más elevada la respuesta virológica parcial completa en la comparación con el interferón-P α -2a, así como una frecuencia más baja de los efectos indeseables parecidos a la influenza.

Interacciones farmacológicas

Con relativa frecuencia los pacientes que están en tratamiento para la hepatitis crónica C reciben también alguna otra medicación, esto debe tenerse en cuenta

porque los inhibidores de proteasa pueden inhibir las enzimas hepáticas de metabolización de los fármacos tales como el citocromo P450 2C (CYP2C), CYP3A4 y CYP1A.

Tanto el boceprevir como telaprevir son inhibidores y sustratos de la glucoproteína-p, y en su mayor parte son metabolizados a nivel hepático por el sistema CYP3A, por lo que presentan interacciones medicamentosas con todos los fármacos que utilicen esas mismas vías metabólicas.

Los inhibidores de proteasa no deben administrarse con fármacos cuya eliminación dependa del sistema CYP3 y que tengan un rango terapéutico estrecho, ya que pueden provocar efectos adversos graves. Por otra parte, la administración de fármacos inductores de ese sistema pueden provocar una disminución en la exposición plasmática de boceprevir y telaprevir con la consecuente disminución de su eficacia (Tablas 155.7 y 155.8).

Virus de la hepatitis E

La hepatitis E es causada por uno de reconocidos agentes virales hepatotropos, llamados de la A a la E. El primer reporte bien documentado de esta enfermedad ocurrió en 1978 a 1979 en Kashmir, India donde se reportaron 52 000 casos con 1700 muertes y retrospectivamente en la gran epidemia de Nueva Delhi, de casi 30 000 casos de hepatitis en 1955 a 1956 después de la inundación del río Yamuna, que contaminó el agua potable de la ciudad. Más tarde, de 1976 a 1977 habían 20 000 casos reportados en Mandalay, Myanmar con 18 % de mortalidad en mujeres embarazadas. En ninguno de estos brotes se encontraron marcadores serológicos específicos para las hepatitis A y B, por lo que fue implicado un nuevo agente en la etiología de las hepatitis virales, este fue llamado inicialmente hepatitis no A no B de transmisión entérica. En la década de los 80, en Afganistán, después de un brote en un concen-

Tabla 155.7. Interacciones farmacológicas de los inhibidores de proteasa

Interacciones farmacológicas	Efecto sobre la concentración del fármaco o del inhibidor de proteasa
Antiarrítmicos: lidocaína y digoxina	Aumentan concentración
Antibacterianos : claritromicina y eritromicina	Aumentan inhibidores de proteasa, aumenta intervalo QT
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol y noretindrona	Disminuyen concentración (usar método anticonceptivo adicional)
Antiepilépticos: carbamacepina, fenobarbital y fenitoína	Aumenta concentración, disminuye inhibidores de proteasa
Antidepresivos: Escitalopran Trazodona	Disminuye concentración Aumenta concentración
Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol y voriconazol	Aumenta concentración, aumenta inhibidores de proteasa, aumenta intervalo QT
Antimicobacterianos: rifampicina y rifabutina	Disminuye inhibidores de proteasa
Antagonistas del calcio: amlodipino, diltiazem, nifedipino y verapamilo	Aumenta concentración
Corticoides: Dexametasona Fluticasona, budesonida	Disminuye inhibidores de proteasa Aumenta concentración
Anticoagulantes: warfarina, dabigatrán	Aumenta concentración, supervisar INR
Antirretrovirales: Efavirenz	Disminuye inhibidores de proteasa (administrar 1 125 mg cada 8 h de inmunosupresores)
Telaprevir, darunavir, lopinavir y ritonavir Ciclosporina y tacrolimus	Disminuye inhibidores de proteasa y disminuye concentración Aumenta concentración
Agonistas beta inhalados: salmeterol	Aumenta concentración, aumenta QT
Metadona	Disminuye concentración, aumenta intervalo QT

Tabla 155.8. Fármacos contraindicados durante el tratamiento con inhibidores de proteasa por posibilidad de efectos adversos graves o potencialmente mortales

Contraindicado su uso con inhibidores de proteasa	Acontecimientos graves o potencialmente mortales
Amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina, alfuzosina y sildenafilo	Arritmia cardíaca
Dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina	Vasoespasma/isquemia periférica
Lovastatina, simvastatina, atorvastatina	Rabdomiolisis
Trizolan o midazolán por vía oral	Depresión respiratoria

trado militar, un *pool* de extractos fecales procedente de soldados enfermos, fue ingerido por un miembro del equipo de investigación del brote, el que enfermó días después. El virus fue observado en sus heces mediante microscopia electrónica y posteriormente el virus fue aislado y secuenciado, usando muestras de bilis de *Macacos cynomolgus* infectados experimentalmente. Así surgía el virus de la hepatitis E y un nuevo camino a explorar, pasó de ser una enfermedad de países subdesarrollados limitados a Asia y África, a ser una enfermedad de más amplio rango de hospederos, distribución geográfica, modo de transmisión y presentación clínica. A nivel mundial, el virus de la hepatitis E es considerado como la causa más común de hepatitis viral aguda y se ha estimado que un tercio de la población mundial que vive en los países en vías de desarrollo se han infectado con el virus de la hepatitis E.

Estructura del virus

El virus de la hepatitis E es un virus no envuelto, con simetría icosaédrica, las partículas son esféricas con espículas y depresiones en forma de copa en su superficie (Fig. 155.17). El diámetro del virus de la hepatitis E es de 27 nm a 34 nm, con una media de 32 nm.

La partícula vírica está compuesta por un genoma de ARN lineal monocatenario, de polaridad positiva y de aproximadamente 7,2 kb de longitud. Además, posee regiones no codificantes en los extremos 5' y 3'.

El genoma del virus de la hepatitis E posee tres marcos abiertos de lectura (MAL), el MAL1 de 5 kb a 5,1kb, el MAL2 de 1,9kb y el MAL3 de 0,3kb de extensión, este último se solapa con el MAL1 en su extremo 5'.

A partir del MAL1 se codifican las proteínas no estructurales del virus tales como la metiltransferasa, una proteasa cisteína similar a la papaina, una ARN helicasa y la ARN polimerasa ARN dependiente. Este marco abierto de lectura posee otros dominios protei-

cos (H,X, Y) con función desconocida. Las proteínas metiltransferasa, helicasa y ARN polimerasa ARN dependiente participan en la replicación del virus y la proteína proteasa está involucrada en el procesamiento cotraduccional y postraduccional de la poliproteína viral.

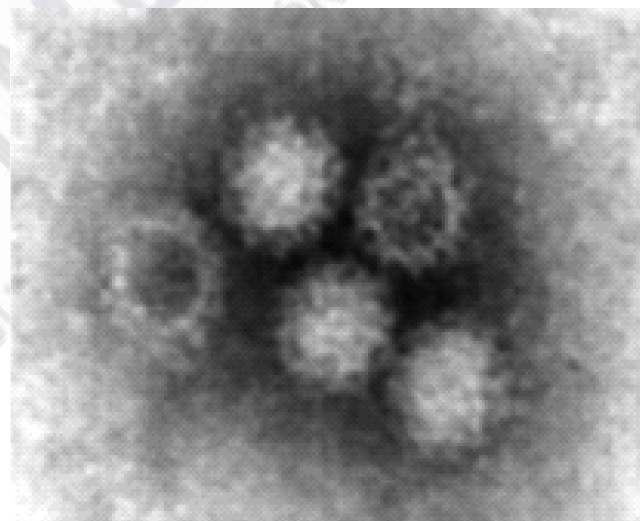


Fig. 155.17. Imagen de inmunomicroscopia electrónica del virus de la hepatitis E.

La traducción del MAL2 da lugar a la proteína de la cápside vírica, la que encapsida del genoma, neutralizando el ARN cargado negativamente. Esta proteína se une a los receptores de las células dianas del hospedero e induce la producción de anticuerpos neutralizantes. El MAL3 codifica una fosfoproteína que se asocia al citoesqueleto y tiene una función inmunogénica en el curso de la infección.

El virus de la hepatitis E se replica en el citoplasma de los hepatocitos, a partir del ARN genómico se producen las proteínas estructurales y no estructurales del virus. Desde el punto de vista taxonómico, el virus de la hepatitis E pertenece a la familia *Hepeviridae* y al género *hepevirus*. De acuerdo con la variabilidad

genética del virus, este se clasifica en cuatro genotipos (1 al 4) y diferentes subtipos. Existe un solo serotipo viral, por lo que la respuesta humoral que se produce contra la infección por virus de la hepatitis E es capaz de neutralizar de forma cruzada los cuatro genotipos del virus.

Epidemiología

La infección es endémica en países con pobres condiciones sanitarias de Asia, África, el Medio Oriente y algunas regiones del Caribe, Centro y Sur América, aunque históricamente los casos más problemáticos se han confirmado en países del sur y sureste de Asia. Sin embargo, en los últimos 15 años, el incremento de casos autóctonos o localmente adquiridos se han reportado en varios países desarrollados y la evidencia de un posible reservorio animal se ha propuesto. La hepatitis viral aguda causada por el virus de la hepatitis E se ha reportado en residentes de países desarrollados de Europa, Norte América, Australia, Asia y Medio Oriente, entre otros, pero no está relacionado con viajes a países endémicos a la enfermedad. Todo esto ha conllevado a una resurgencia en el interés de esta enfermedad y a identificación de dos patrones epidemiológicos diferentes en regiones diferentes del planeta, los que se correlacionan con los patrones de prevalencia de la enfermedad (Fig. 155.18).

El periodo de incubación en voluntarios humanos después de la exposición oral es de cuatro a cinco semanas, mientras que en brotes, en los que se conoce el momento de la contaminación del agua, es más variable, de dos a 10 semanas.

La ruta de infección predominante es fecal-oral a través de aguas contaminadas, aunque también puede ser a través de alimentos contaminados. La transmisión parenteral a través de transfusiones sanguíneas o productos hemoderivados parece ocurrir en áreas donde el virus circula de forma endémica, pero también en países no hiperendémicos. También se plantea la transmisión vertical del virus de la hepatitis E de la madre al niño. En ocasiones no se puede definir la ruta de infección, principalmente en las regiones donde el virus no es endémico o en casos esporádicos en las regiones endémicas.

Hepatitis E en regiones endémicas

En estas regiones ocurren brotes epidémicos frecuentemente, además de los brotes en la India, muchas epidemias se sucedieron en países subdesarrollados que etiológicamente se vinculaban al virus de la hepatitis E. Entre 1986 y 1988 se reportaron 120 000 casos de hepatitis E en China y 707 muertes, en otras ciudades de la India, Pakistán, Mandalay (Myanmar, antigua Burma), Kathmandu (Nepal), Gazipur (Bangladesh), República de Kirghiz (antigua Unión Soviética),

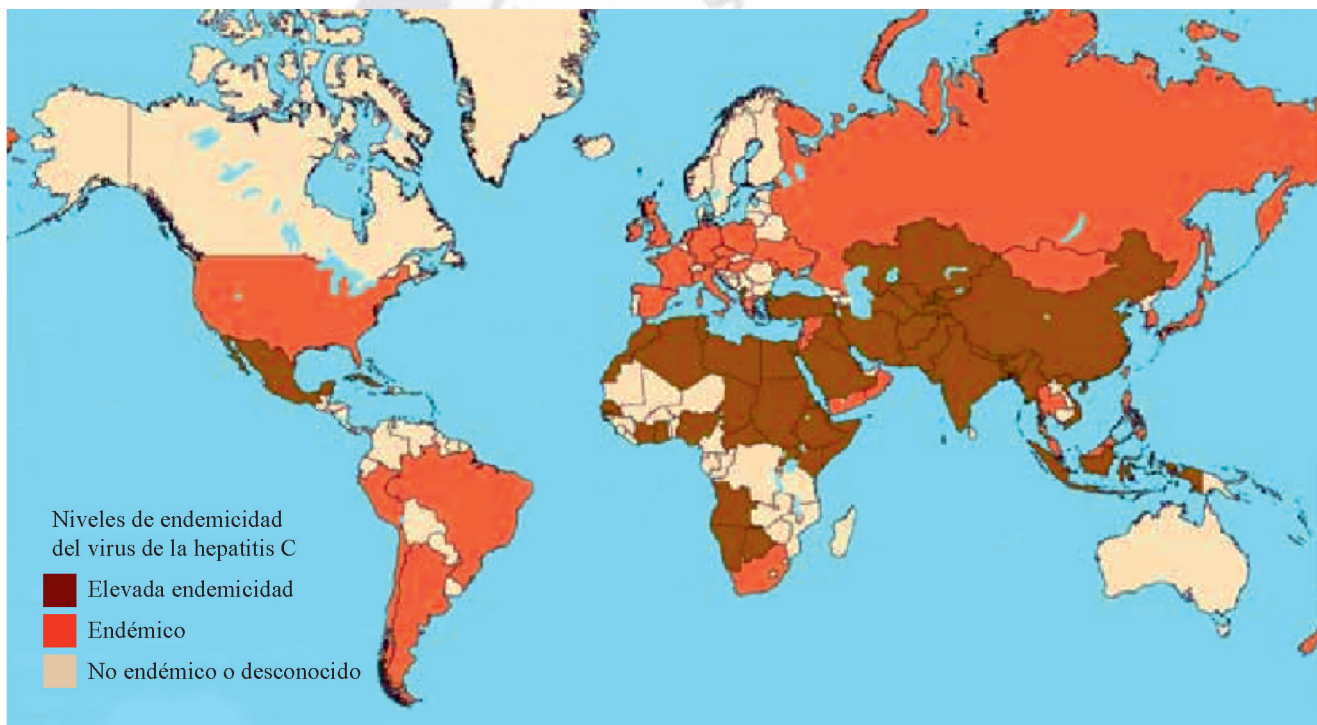


Fig. 155.18. Mapa de las regiones endémicas y epidémicas de hepatitis E.

Vietnam y Borneo. En África se reportaron epidemias en Algeria, Costa de Marfil, Namibia, en el periodo 1988 a 1989 hubo una ocurrencia de 11 000 casos de la enfermedad con 346 fallecidos en Somalia, en Sudán se reportaron 6 861 casos y 87 fallecidos. En Chad se diagnosticaron 1 442 casos y 46 muertos, con una alta incidencia registrada en los campos de refugiados, en el 2002 se describieron 715 casos en la República Centro Africana y en 2007 a 2009 se reportaron en Uganda más de 10 196 casos y 160 muertes.

Dos países en América Latina han reportado brotes debido al virus de la hepatitis E: México y Cuba. En México ocurrieron durante 1986 a 1987 cerca de 4 000 casos en dos ciudades, mientras que en Cuba se estudiaron 33 brotes de hepatitis viral aguda ocurridos en diferentes regiones del país, de los que 21,2 % resultaron positivos para la IgM antiviral de la hepatitis E como único marcador y el 42,4 % resultaron positivos para IgM antiviral de la hepatitis E y antiviral de la hepatitis A evidenciando la cocirculación de ambos virus de transmisión entérica.

Se ha planteado que estas epidemias constituyen la punta del *iceberg* ya que muchas epidemias en países subdesarrollados no se hicieron públicas por falta de infraestructura investigativa.

El virus se transmite a través de aguas contaminadas con materia fecal, especialmente en áreas donde la contaminación del agua potable es frecuente, con epidemiología similar a la del virus de la hepatitis A. Las epidemias diseminadas por el agua ocurren en brotes unimodales, con una curva de incidencia o altamente comprimida o epidemias más prolongadas, con múltiples picos de incidencia. A continuación de las epidemias, usualmente no ocurren olas secundarias de la hepatitis, lo que sugiere que la transmisión por contacto de persona a persona, no es un factor principal en la evolución de los brotes ni una vía importante en la transmisión.

Los brotes frecuentemente aparecen en la época lluviosa, donde se unen las excretas humanas con las fuentes de abasto de agua. Algunos brotes se han descrito en la temporada caliente y seca, donde los márgenes de los ríos se secan y se concentran los contaminantes fecales, así como en áreas urbanas que utilizan pipas para servir el agua. Los brotes provocados por alimentos contaminados son menos frecuentes, quizás debido a que el largo periodo de incubación no permite establecer el nexo entre el consumo de un alimento en particular y la enfermedad.

La tasa de ataque durante los brotes de hepatitis E es de 1 % a 15 %. Esta tasa es más alta en jóvenes adultos

(3 % a 30 %), cuya razón no está bien esclarecida. La baja tasa en niños es debido más a infecciones asintomáticas que a la no infección. La mayor ocurrencia de la infección en hombres puede estar dada por un mayor riesgo de exposición o a una mayor propensión a la enfermedad clínica, una vez que la persona se ha infectado.

Se ha demostrado frecuente transmisión vertical en mujeres embarazadas infectadas, produciendo hepatitis grave en el recién nacido documentado por la presencia del ARN viral e IgM antiviral de la hepatitis E. También la infección por el virus de la hepatitis E tiene una elevada incidencia en mujeres gestantes y durante las epidemias, la enfermedad icterica ocurre nueve veces más a menudo en las gestantes que en las no gestantes o que en los hombres.

La hepatitis E tiene una baja mortalidad en la población general (1 %) y más alta en niños menores de 2 años, por causas desconocidas. En mujeres gestantes, principalmente en el segundo o tercer trimestre, la mortalidad es mayor y alcanza hasta 20 %, dato que fue descrito en la gran epidemia en Kashmir, India. Además, la tasa de desarrollo de fallo hepático agudo en estas mujeres sintomáticas fue mayor en las embarazadas. Una vez que ocurre el fallo hepático, la tasa de mortalidad puede no ser diferentes entre mujeres embarazadas con hepatitis E que en las con otras causas de daño hepático severo. Se han inferido causas hormonales e inmunológicas para la aparición de esta predilección, pero la causa exacta se desconoce. La hepatitis E se ha asociado, además, con prematuridad, bajo peso al nacer y elevado riesgo de mortalidad perinatal.

En áreas endémicas, la hepatitis E es causa importante de casos de hepatitis aguda esporádicos en todos los grupos de edades. En la India es la causa más importante de hepatitis viral aguda, y la responsable de hasta 70 % de los casos en adultos. La ruta de infección de estos casos posiblemente sea la contaminación fecal de aguas y alimentos, planteándose la ubicuidad de este agente aun en ausencia de epidemias.

A diferencia de otras infecciones de transmisión entérica, la transmisión persona a persona en la hepatitis E no es común. Durante los brotes la tasa de ataque secundaria en los contactos del hogar es tan baja como 0,7 % a 2,2 % comparada con 50 % a 75 % para el virus de la hepatitis A, otro agente de transmisión entérica, aunque un reporte reciente señala que los factores intrafamiliares son elementos a tener en cuenta en situaciones de brotes, quizás más relacionado con que comparten el abasto de agua, que con transmisión persona-persona.

Hepatitis E en regiones no endémicas

Esta enfermedad ha tomado una connotación diferente en los últimos años. No se reportan brotes epidémicos, solo un pequeño número de casos esporádicos. En años anteriores se vinculaba la infección a la visita a áreas endémicas, sin embargo, recientemente este antecedente ha perdido importancia, debido a la presencia de casos autóctonos en países desarrollados como Estados Unidos, Europa Occidental y países desarrollados de Asia-Pacífico. También se ha descrito la presencia de casos autóctonos en países de Latinoamérica como Argentina, Bolivia, Brasil, Uruguay, Venezuela, entre otros.

En una serie de 40 casos esporádicos en el Reino Unido, se observaron variaciones estacionales con un pico de aparición en primavera y verano y mayor frecuencia en habitantes de zonas costeras. No se identificó el modo de transmisión en la mayoría de los casos, tomando fuerza la propuesta de diseminación zoonótica.

La diseminación zoonótica del virus de la hepatitis E fue primeramente sospechada cuando las secuencias genómicas de dos aislamientos procedentes de dos casos autóctonos de hepatitis E en Estados Unidos, estaban más relacionadas con el virus de la hepatitis E del cerdo que los aislamientos humanos del virus de la hepatitis E. Esta sospecha fue más tarde apoyada por la transmisión experimental cruzada de especies de aislamientos humanos a cerdos y del virus de la hepatitis E del cerdo a primates. La evidencia más directa de la transmisión zoonótica fue presentada por la aparición de un grupo de casos de infección por el virus de la hepatitis E tras el consumo de carne de venado no cocida adecuadamente en Japón. Las secuencias genómicas de los aislamientos del virus de la hepatitis E de esos casos fueron idénticas a las que se encontraron en la carne congelada residual, estableciendo la transmisión a través de alimentos más allá de la duda. Otro caso que involucraban al jabalí salvaje fue reportado y posteriormente se encontró que la secuencia genómica de la carne de venado poseía una elevada homología genética (99,7 %) con aislamientos del virus de la hepatitis E procedentes del jabalí salvaje y de otro venado salvaje que habitaban el mismo bosque, sugiriendo la transmisión entre esas especies de animales y del venado a los humanos.

Después de estos estudios, múltiples evidencias han apoyado la existencia de transmisión zoonótica en regiones no endémicas. Un estudio encontró que paquetes de hígado de cerdo vendidos en comercios de Japón, contenían virus de la hepatitis E genotipos 3 y 4. Estos aislamientos compartían un alto grado de identidad con un caso de virus de la hepatitis E humano.

De igual manera en Estados Unidos el ARN del virus de la hepatitis E genotipo 3, se encontró en varios paquetes de hígado de cerdo comerciales.

Adicionalmente un gran número de pacientes con infección por el virus de la hepatitis E admitieron haber consumido hígado de cerdo sin cocer o mal cocidos, sin embargo, un estudio de casos y controles en el Reino Unido, no encontró asociación entre los pacientes con infección autóctona y el consumo de carne de cerdo o contacto con estos. Los mariscos contaminados se han implicado en algunos estudios como modo de transmisión.

Además, se ha encontrado evidencia serológica y virológica de infección por el virus de la hepatitis E en varias especies de ratas, conejos, mangostas, ovejas y bovinos. Evidencia solamente serológica se ha encontrado en perros, gatos y monos *Rhesus*.

Reservorios virales

El reservorio del virus en las áreas endémicas no está bien definido, la viremia y la excreción viral prolongada de los pacientes infectados se ha propuesto, aunque la corta duración de esta lo hace improbable. Otro reservorio potencial son las infecciones subclínicas que perpetúan el virus y producen contaminación periódica de las aguas en precarias condiciones higiénico-sanitarias.

La existencia de los reservorios animales en las zonas endémicas se mantiene indefinida. La hipótesis zoonótica de la transmisión del virus de la hepatitis E está basado primariamente en:

- Elevada prevalencia de antivirales de la hepatitis E en varias especies de animales.
- Aislamiento de secuencias genómicas del virus de la hepatitis E en cerdos.
- Homología de secuencias genómicas entre aislamientos humanos y animales.

La mayoría de estos datos se han aportados por estudios en áreas no endémicas, en contraste, datos de las regiones endémicas son contradictorios. En Vietnam y China los aislamientos entre animales y casos esporádicos humanos pertenecen al genotipo 4, sin embargo, en la India los aislamientos en animales corresponden al genotipo 4 y los humanos al genotipo 1. El genotipo 1 que es el responsable de la gran mayoría de casos en las áreas endémicas, no se ha aislado nunca en cerdos, incluso en estudios experimentales el genotipo 1 es incapaz de infectar cerdos, por tanto, la transmisión zoonótica parece no ser un modo de transmisión importante en las áreas endémicas, en particular donde circula el genotipo 1.

En las áreas endémicas, la infección se adquiere por un reservorio ambiental o humano en un ambiente de precarias condiciones sanitarias, contaminación de las fuentes de abasto de agua y ausencia de higiene personal.

Grupos de riesgo

Teniendo en cuenta la principal ruta de transmisión del virus de la hepatitis E, se considera grupos de riesgo a los trabajadores de los servicios de agua potable y alcantarillado, así como los agricultores que utilizan fuentes de abastos de agua no tratadas. También constituyen grupos de riesgo (vía de transmisión parenteral) los donantes de sangre, las personas que reciben con frecuencia tratamiento inyectable debido al padecimiento de una enfermedad crónica y el personal de salud. Las evidencias también sugieren que los pacientes hemofílicos, a los que se le administran factores de la coagulación tienen una elevada prevalencia de antiviruses de la hepatitis E.

Muchos datos epidemiológicos de esta enfermedad viral están todavía por aclararse, por lo que los aspectos epidemiológicos del virus de la hepatitis E principalmente en áreas endémicas deben ser claramente medidos y no especulados. En países industrializados donde la hepatitis E es considerada una zoonosis se debe suponer un giro conceptual, que hace necesario revisar esta enfermedad clínica desde una perspectiva distinta a la que se venía utilizando.

Datos de seroprevalencia

La IgG antiviruses de la hepatitis E de naturaleza protectora puede ser detectada tempranamente y su incremento ocurre desde la fase aguda, para luego decrecer durante la convalecencia. Varios estudios de seroprevalencia del virus de la hepatitis E han reportado que la IgG persiste hasta 13 años posterior a la infección, por lo que la posibilidad de reinfecciones no puede ser excluida. Los títulos de IgG antiviruses de la hepatitis E puede persistir a niveles detectables por un periodo de tiempo variable.

En un estudio hecho en pacientes pediátricos, se encontró que dos tercios de estos negativizaron la IgG a los 9 meses después del comienzo de la enfermedad, mientras que 100 % de los adultos jóvenes mantenían los títulos de IgG a los 20 meses de haberse infectado. En otro estudio los adultos se mantuvieron positivos a este marcador 14 años después de la infección. Algunos autores atribuyen estas incongruencias a que las pruebas serológicas actuales difieren ostensiblemente en su sensibilidad y especificidad.

Los antiviruses de la hepatitis E se han detectado en pacientes sanos que viven en todas las áreas geográficas, aunque la seroprevalencia varía, es más elevada en los países subdesarrollados donde la infección es común, que en los países desarrollados donde es poco común.

En países como la India, las tasas de seroprevalencia edad específica son menores que la encontrada para la hepatitis A, sin embargo, en Egipto, las tasas de prevalencia de antiviruses de la hepatitis E en adultos es hasta 70 %, aun en ausencia de brotes. En países desarrollados las tasas de prevalencia antiviruses de la hepatitis E está en rango desde 1 % a 20 %.

En América Latina las tasas de seroprevalencia van desde menos de 1 % hasta 20 % en diferentes poblaciones estudiadas.

La contribución de casos subclínicos, la reactividad serológica cruzada con otros agentes y la presencia de falsos positivos en los ensayos serológicos usados en los estudios de seroprevalencia, son aspectos que todavía necesitan atención a la hora de estimar la verdadera prevalencia en las áreas endémicas y no endémicas (Tabla 155.9).

Patogenia

La infección experimental de humanos voluntarios y primates contribuyeron a esclarecer los eventos patogénicos de la hepatitis E. Los datos virológicos, serológicos y patológicos sugieren que el virus de la hepatitis E, similar a los otros virus de las hepatitis, es no citopático. Las manifestaciones clínicas y el daño hepático ocurren por la respuesta inmune del hospedero.

El virus es excretado en las heces de humanos y de animales infectados, por lo que se supone que sea la fuente primaria de virus infeccioso en el ambiente. La infección natural con el virus de la hepatitis E, usualmente sigue a la ingestión del virus presente en material contaminado. El sitio primario de replicación no se ha identificado, pero se presume que sea en el tracto gastrointestinal y que alcance el hígado por la vena porta. El virus se replica en el citoplasma de los hepatocitos, para ser liberado hacia el torrente sanguíneo y la bilis.

El virus de la hepatitis E es detectado en suero a partir de los 22 días posterior a la infección hasta dos semanas después del comienzo de los síntomas. No obstante, se pueden detectar periodos prolongados de viremia que oscilan de 4 semanas a 16 semanas, después de la aparición de los síntomas y signos de la enfermedad. La excreción del virus en heces ocurre desde la fase prodrómica, dos semanas después de la infección hasta 4 semanas después de la aparición del cuadro clínico de la enfermedad.

Tabla 155.9. Diferencias clínicas y epidemiológicas asociadas con la hepatitis E en regiones endémicas y no endémicas de la enfermedad.

Aspecto	Regiones endémicas	Regiones no endémicas
Región geográfica	Países en vías de desarrollo fundamentalmente en Asia, África y América Latina	Países desarrollados de Europa, Norte América, partes de Asia y Australia y países en vías de desarrollo de América Latina
Patrón epidemiológico	Grandes epidemias, pequeños brotes y casos esporádicos	Solo casos esporádicos
Transmisión hídrica	Bien conocida, ruta más común	Desconocida
Transmisión de animal a humano	No reportado	Modo de transmisión más probable
Reservorio	Primariamente humano, posiblemente ambiental	Probablemente zoonótico (cerdos, venados, entre otros)
Tasa de ataque secundario	Baja	Extremadamente rara
Enfermedad icterica	Alta	Baja
Manifestaciones extrahepáticas	Pocas	Complicaciones neurológicas y renales
Genotipo viral	Casi completamente genotipos 1 y 2, pocos casos de genotipo 4 en China	Genotipo 3, casos ocasionales de genotipo 4 en Taiwán
Grupo de edad	Hombres jóvenes, más comúnmente afectados	Usualmente personas mayores de edad
Distribución por sexo	Similar entre hombres y mujeres	Tasas más elevadas en hombres
Infección crónica	No conocida	Reportada en receptores de trasplante que reciben fármacos inmunosupresores
Severidad y mortalidad	Severidad variable, incluyendo fallo hepático fulminante	Severidad y evolución desfavorable relacionada con enfermedades coexistentes
Relación con el embarazo	Altas tasas de enfermedad sintomática y más severa en mujeres embarazadas cuando se compara con hombres y mujeres no embarazadas	No datos en mujeres embarazadas
Terapia	Ribavirina en casos severos	Ribavirina e interferón- α

El virus de la hepatitis E puede ser detectado en suero, bilis y heces antes de la elevación de las aminotransferasas y antes de que ocurran los cambios morfológicos del hígado. En infección experimental de humano voluntario, las partículas virales se observaron por inmunomicroscopía electrónica a los 34 días posterior a la infección y las enzimas hepáticas hicieron su pico a los 46 días de haber estado en contacto con el virus, con una recuperación clínica y bioquímica completa.

Diagnóstico clínico

El cuadro clínico de la hepatitis E puede ser extremadamente variable y va desde formas inaparentes o subclínicas, identificadas por las alteraciones bioquímicas o serológicas, hasta las formas más severas con ictericia, que pueden evolucionar al fallo hepático fulminante. Los síntomas referidos por el paciente pueden ir desde leves y transitorios, hasta severos y prolongados. Las

formas graves y fulminantes se observan principalmente en mujeres embarazadas, las que pueden alcanzar hasta 25 % de letalidad en el tercer trimestre de gestación. Después de un periodo de incubación de 15 días a 60 días y como promedio 32 días, comienza la fase pre-ictérica que dura de 1 día a 10 días. Los pacientes infectados desarrollan síntomas y signos clínicos, semejantes a otras hepatitis virales, estos incluyen: malestar general, anorexia, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y hepatomegalia. Otros síntomas referidos son: diarrea, prurito, artralgia y erupción cutánea. La fase icterica se inicia abruptamente, con coloración amarilla de piel y mucosas, orinas oscuras y heces claras, en los casos no complicados dura de 15 días a 40 días y la recuperación total tiene lugar en 60 días. La ictericia se hace aparente cuando la bilirrubina excede de 2,0 mg/dL a 4,0 mg/dL. Los valores de alanina amino transferasa y aspartato amino transferasa se elevan durante la enfermedad, llegando a valores de 3 010 U/L y

1 165 U/L, respectivamente. La colestasis es un rasgo predominante en esta hepatitis y debe ser diferenciada de la obstrucción de los grandes conductos biliares.

En países hiperendémicos la presentación clínica es indistinguible de otras hepatitis agudas, pero en el contexto epidemiológico de ocurrencia de brotes, la contaminación de las fuentes de abasto, predilección por hombres jóvenes y mujeres embarazadas. Un resumen de los grandes brotes ocurrido en Delhi, India en 1956; Ankra, Ghana 1963; Kashmir, India, 1978; Etiopía, 1989; Xinjing, China, 1986 a 1988, y México, 1986 a 1987, las principales manifestaciones clínicas encontradas fueron: ictericia, anorexia, orinas oscuras, malestar, dolor abdominal, artralgias, prurito, náuseas y vómitos, hepatomegalia y fiebre.

Los niños con infección por el virus de la hepatitis E adquirida de forma vertical pueden desarrollar hepatitis ictericia, hepatitis anictérica o hiperbilirubinemia; la prematuridad, hipotermia, e hipoglucemia son comunes con una mortalidad cercana al 50 %. Los infantes tenían la IgM y el ARN viral detectable, lo que argumentaba la transmisión vertical.

También en la India se ha observado en niños de hasta 15 años con hepatitis viral esporádica, que la infección múltiple con otros virus de las hepatitis, por ejemplo, A y E, no provoca una enfermedad más severa que la infección por el virus de la hepatitis E solo.

No está bien definida la causa de la mayor severidad de la hepatitis E en las mujeres embarazadas, asociándose a una alteración de las hormonas sexuales y la inmunidad. Las hormonas esteroideas directamente influyen la replicación a través de sus efectos en los elementos regulatorios virales. Por otro lado, las mujeres embarazadas de Asia a menudo sufren de deficiencias de folatos, lo que causa trastornos inmunológicos, conllevando a un mayor riesgo de infecciones virales múltiples y elevada carga viral. Estudios inmunológicos muestran un cambio en el balance TH1-TH2 hacia una respuesta TH2 en las mujeres embarazadas con infección con virus de la hepatitis E, pero no en mujeres no embarazadas con infección con virus de la hepatitis E.

En países no endémicos, la enfermedad es a menudo reconocida por los ensayos serológicos que se realizan en un paciente con hepatitis sin causa conocida. La enfermedad clínica es similar a la que ocurre en los países endémicos. Una serie de casos estudiados en el Reino Unido mostró que los pacientes generalmente presentan íctero, mientras que un pequeño grupo tiene una enfermedad anictérica, con síntomas no específicos o elevación de amino transferasas de manera asintomática. En estas regiones, la mayoría son de edad media o

ancianos, que poseen otras enfermedades subyacentes o antecedentes de abuso de alcohol y son del sexo masculino. Esta diferencia puede explicar, al menos parcialmente, la mayor tasa de evolución desfavorable en estos pacientes comparados con los que viven en áreas endémicas.

Un estudio de diferentes series de casos de pacientes con hepatitis E en países desarrollados encontró que la ictericia fue el hallazgo más común (68 % a 86 %), otros síntomas fueron astenia, fiebre, dolor en las articulaciones y músculos y dolor abdominal. También los pacientes se quejaban de cefalea, náuseas y vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso y *rash* purpúrico. Muchos de estos pacientes fueron inicialmente diagnosticados con daño hepático inducido por drogas y en muchos de estos la infección fue detectada en exámenes serológicos retrospectivos.

La mayoría de las infecciones en los países desarrollados son provocadas por el genotipo 3 y menos frecuente el genotipo 4 con un espectro clínico variado (Fig. 155.19).

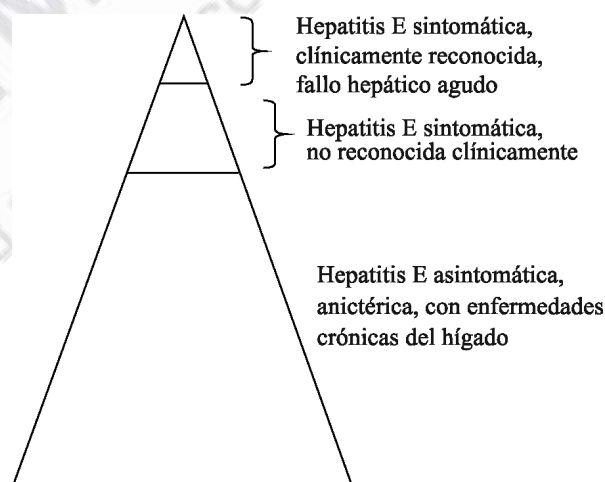


Fig. 155.19. Infecciones por el virus de la hepatitis E genotipos 3 y 4 sintomáticas, no reconocidas y asintomáticas.

Complicaciones

En infantes se ha descrito dentro del espectro clínico de la hepatitis viral aguda causada por el virus de la hepatitis E, la presencia de peritonitis bacteriana espontánea, hipertensión portal y ascitis precipitada por la hipoalbuminemia asociada a la malnutrición.

En la fase ictericia algunos pacientes evolucionan a fallo hepático fulminante, conllevando frecuentemente a desenlace fatal.

En las regiones hiperendémicas, la superinfección con el virus de la hepatitis E puede ocurrir en personas

con enfermedades crónicas del hígado de cualquier etiología, ya sean conocidas o asintomáticas, presentando una enfermedad aguda sobre una crónica y descompensación hepática, por ejemplo, presencia de ascitis, lo que pone al paciente en riesgo y evolución desfavorable.

La mortalidad de la infección aguda es baja, con un rango de 0,07 % a 0,6 %.

El fallo hepático fulminante en la mujer embarazada es una enfermedad explosiva con un periodo de preencefalopatía corto, si se compara con las mujeres no embarazadas. Estas pacientes tienen un rápido progreso a encefalopatía severa y edema cerebral. Sin embargo, la elevada ocurrencia de coagulación intravascular diseminada fue su rasgo distintivo.

En el curso de la hepatitis E se han reportado manifestaciones extrahepáticas, la mayoría de estas complicaciones neurológicas. En países subdesarrollados se ha descrito síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurálgica, mielitis transversa aguda, meningoencefalitis, entre otras. Estos cuadros son probablemente causados por el virus de la hepatitis E genotipo 1, por el lugar en que se describen.

Kamar y colaboradores han descrito una serie de complicaciones neurológicas en 6 % de los pacientes con infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis E genotipo 3, que incluyen: síndrome de Guillain-Barré, polirradiculopatía inflamatoria, neuritis braquial bilateral, encefalitis, miopatía proximal y ataxia. El ARN del virus de la hepatitis E se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes afectados crónicamente, logrando una recuperación completa o mejoría significativa en los pacientes que logran aclarar la infección viral. La presencia de cuasiespecies virales en el suero y líquido cefalorraquídeo de uno de los pacientes ha sugerido la emergencia de variantes neurotrópicas del virus de la hepatitis E.

Otras manifestaciones extrahepáticas se han descrito en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis E genotipo 3: glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis membranosa y ocurrencia de púrpura de Schonlein-Henoch durante la fase aguda de la hepatitis E en un niño.

También se ha reportado pancreatitis aguda y trombocitopenia severa en pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis E genotipo 1. La pancreatitis aguda usualmente aparece en la segunda o tercera semana después del comienzo de la ictericia y está caracterizada por dolor abdominal alto y elevación de la amilasa sérica. La severidad va de ligera a severa y se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con hepatitis se pueden presentar hemólisis, que en ocasiones ha estado relacionado con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada. La hemólisis conlleva a la anemia y marcada hiperbilirrubinemia y puede complicarse con fallo renal. Estos pacientes pueden tener una evolución prolongada de la infección. La hemólisis inmune se ha reportado también, en esta la prueba de Coomb ayuda a la confirmación del diagnóstico.

Hepatitis E en el contexto de enfermedades crónicas del hígado preexistentes

Muchas muertes por infección con el virus de la hepatitis E genotipo 3 son causadas por fallo hepático subagudo en pacientes con enfermedades crónicas del hígado preexistentes. En áreas endémicas la infección aguda puede ocurrir en pacientes con hepatitis crónica preexistente, lo que posee un riesgo elevado de evolución desfavorable.

Se ha observado la asociación de consumo de cerdo y mortalidad por enfermedad crónica del hígado en países desarrollados. El consumo de alcohol, el consumo de cerdo y la seroprevalencia del virus de la hepatitis B se han reportado como factores de riesgo independientes de muerte por enfermedades crónicas del hígado, lo cual puede explicar esta asociación.

Hepatitis E crónica

La hepatitis E similar a lo que ocurre en la hepatitis A, no progresa a la cronicidad. Sin embargo, investigaciones recientes avalan que la infección del virus de la hepatitis E genotipo 3 causa infección crónica, y esta se define por la persistencia del ARN del virus de la hepatitis E en suero o en heces por seis meses o más en pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de los casos se presentan en pacientes que reciben trasplantes de órgano sólido o en individuos con coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana o pacientes con desordenes hematológicos en quimioterapia. La infección crónica por los genotipos 1 o 2 no se ha reportado.

Los hallazgos clínicos de la hepatitis E crónica son a veces típicos de la enfermedad, algunos son asintomáticos y pocos muestran ictericia. Las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas usualmente son modestas (típicamente alanina amino transferasa alrededor 300 U/L), la IgG e IgM antiviral de la hepatitis E pueden ser negativas y nunca ocurrir seroconversión después de la infección. Por tanto, las pruebas moleculares son imprescindibles para confirmar el diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. Cerca de 60 % de los receptores de trasplante de órganos no eliminan la infección y

desarrollan hepatitis crónica, que progresa rápidamente a fibrosis hepática y 10 % a cirrosis (Tabla 155.10).

Muchos factores se han asociado con el fallo de los receptores de trasplante inmunocomprometidos para aclarar la infección por el virus de la hepatitis E: grado de inmunosupresión, el tiempo entre el último episodio de rechazo y la infección por el virus de la hepatitis E, tiempo de trasplantado, bajo conteo de leucocitos, bajo conteo total de linfocitos y bajo conteo de células T, un análisis multivariado ha señalado que el uso de tacrolimus más que ciclosporina y trombocitopenia fueron los dos factores predictivos para la hepatitis E crónica en receptores de órgano sólidos.

La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis E en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana positivos es baja, de 0 % a 0,9 %, todos estos provocados por el virus de la hepatitis E genotipo 3. De estos algunos exhibieron síntomas y signos de hepatitis aguda y otros presentaron infección crónica por el virus de la hepatitis E, uno de los que poseía evidencia histológica de cirrosis.

Factores que influyen la severidad clínica de la infección por el virus de la hepatitis E

Los factores que influyen la severidad clínica de la infección por el virus de la hepatitis E no se comprenden totalmente, depende de factores del huésped (edad y embarazo), factores virales (genotipos) y la presencia de enfermedades previas en la persona.

En estudios experimentales con animales se ha demostrado que la dosis del inoculo viral determina la severidad del daño hepático, y que dosis bajas están asociadas con infecciones subclínicas y no ser reconocida. Se han observado infecciones con escasa respuesta inmune y, sin embargo, asociadas a viremia y excreción fecal. En humanos la hepatitis fulminante por virus E está asociada con títulos virales elevados cuando se compara con la enfermedad no complicada.

La severidad puede estar relacionada con el genotipo infectante, estudios realizados en Japón, con el objetivo de comparar los hallazgos clínicos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis E genotipos 3 y 4 han indicado que el genotipo 4 tiende a presentar manifestaciones clínicas más severas que el genotipo 3, y que en infecciones mixtas genotipos 3 y 4, mostraron que el tipo 4 poseía mayor carga viral (Tabla 155.11). En las infecciones por genotipo 4 el pico de alanina aminotransferasa es significativamente más elevado, así como el valor más bajo de tiempo de protrombina. Por otro lado, el virus de la hepatitis E genotipo 3 se ha reportado como causa de fallo hepático agudo en niños argentinos, Japón y Reino Unido.

Respuesta inmune

Los estudios en chimpancé, monos *Rhesus* y en humanos voluntarios infectados experimentalmente, permitió definir el curso clínico y serológico de la infección por el virus de la hepatitis E (Fig. 155.20). Alteraciones reversibles en el conteo celular de las subpoblaciones de las células asesinas naturales, en la fase aguda de la enfermedad, constituye una de las evidencias de que la respuesta inmune innata está involucrada en la patogénesis de la infección. La respuesta de anticuerpos o IgM antiviral de la hepatitis E, aparece en el suero, desde el final del periodo de incubación (dos semanas después de la infección) y son detectadas de tres a seis meses después del inicio de los síntomas. La IgG antiviral de la hepatitis E de naturaleza protectora, puede ser detectada tempranamente y su incremento ocurre desde la fase aguda, para luego descender durante la convalecencia. La IgG persiste hasta 13 años posterior a la infección, por lo que la posibilidad de reinfecciones no puede ser excluida, en las personas infectadas con el virus. En la evolución de la hepatitis E se produce IgA, la que confiere protección a nivel de mucosa del tracto gastrointestinal y puede ser usada como marcador de infección reciente.

Tabla 155.10. Hepatitis E en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos

Característica	Inmunocompetente	Inmunosuprimido
Presentación clínica	A menudo sintomática	Raramente sintomática
Alanina amino transferasa	1 000 U/L a 3 000 U/L	300 U/L
Genotipo viral	1, 2, 3 y 4	Solo tipo 3
Diagnóstico	IgM positiva, seroconversión a IgG, reacción de cadena de polimerasa positivo en 75 % de los casos	Serología imprecisa, puede no haber seroconversión, solo diagnóstico molecular
Evolución	Resolución completa	Infección crónica 60 %, 10 % evoluciona a cirrosis
Tratamiento	En casos de hepatitis severa se usa ribavirina.	El interferón- α y la ribavirina son efectivos. Se recomienda tres meses con ribavirina

Tabla 155.11. Hallazgos clínicos y bioquímicos en pacientes infectados con el virus de la hepatitis E genotipos 3 y 4

Características	Pacientes infectados con virus de la hepatitis E		Valor de p
	Genotipo 3 (n = 7)	Genotipo 4 (n = 25)	
Edad (año)	46,9 ± 15,0	59,3 ± 13,4	No significativo
Sexo masculino (%)	71,4	84,0	No significativo
Ictericia (No, %)	4 (57,1)	23 (92,0)	No significativo
Hepatomegalia (No, %)	0	6 (24,0)	No significativo
Bilirrubina total (mg/dL) inicial	3,0 ± 2,6	8,6 ± 6,7	0,0022
Bilirrubina total (mg/dL) en el pico	5,8 ± 5,7	11,7 ± 9,1	No significativo
Alanino amino transferasa (U/L) inicial	1 294 ± 954	2 363 ± 1493	0,0373
Alanino amino transferasa (U/L) en el pico	1 577 ± 886	2 590 ± 1380	0,0338
Aspartato amino transferasa (U/L) inicial	1 041 ± 817	1 963 ± 1488	0,0453
Aspartato amino transferasa (U/L) en el pico	1 310 ± 836	2 098 ± 1384	No significativo
Más bajo porcentajetiempo protrombina	94,9 ± 0,4	72,5 ± 27,0	0,0340
Más bajo porcentajetiempo protrombinade menor o igual que 40 % (No, %)	0	7 (28,0)	No significativo
Hepatitis severa (No, %)*	0	9 (36,0)	No significativo
Hepatitis fulminante (No, %)	0	2 (8,0)	No significativo

Rango normal:

- Bilirrubina total: 0,2 mg/dL a 1,2 mg/dL.
- Alanino amino transferasa: 6 U/L a 43 U/L.
- Aspartato amino transferasa: 11U/L40 U/L.
- Protrombina: 80 % a 120 %.

* Con nivel de bilirrubina total de mayor o igual que 20 mg/dL o más bajo porcentaje de protrombina menor o igual que 40 %.

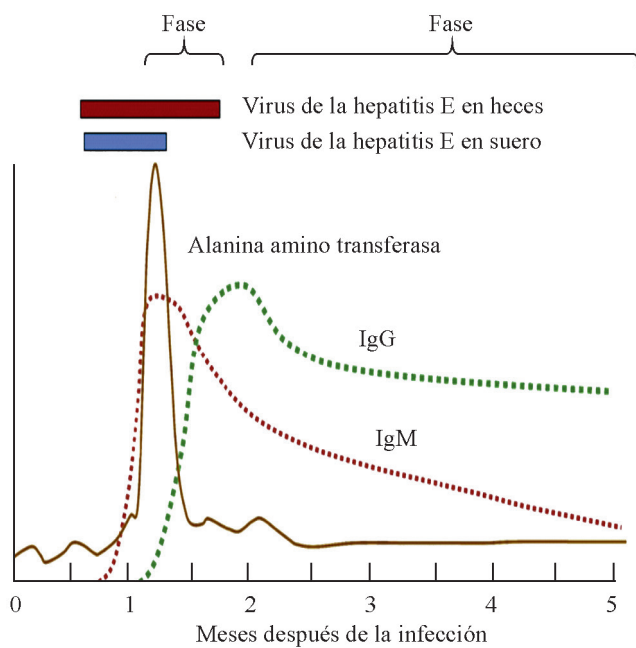


Fig. 155.20. Eventos virológicos y serológicos subsecuentes a la exposición al virus de la hepatitis E.

Los antígenos conformacionales del virus se encuentran presentes en su mayoría las proteínas del MAL2 y MAL3. Estos epítopes son neutralizantes y responsables de una respuesta inmune humoral potente contra el virus de la hepatitis E. Los anticuerpos inducidos contra el péptido 452-617 de la proteína del MAL2 son capaces de neutralizar tres variantes virales: genotipos 1, 2 y 3 del virus de la hepatitis E, lo que sugiere la existencia de un epítipo neutralizante común.

En los primeros estudios realizados por Srivastava y colaboradores sobre respuesta inmune celular al virus de la hepatitis E, se observó una expansión de linfocitos T cooperadores CD4+ al ser estimulados con la proteína de la cápside viral. Sin embargo, la proporción de células CD4+/CD69+ y CD8+/CD69+ citotóxicas productoras de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 4 no se modificó posterior a la estimulación *in vitro*.

En otra investigación se encontró que los niveles de antiviral de la hepatitis E en pacientes convaleciente de la hepatitis E fueron positivamente correlacionados con la producción de interferón gamma.

Los experimentos de activación policlonal con miristato acetato de forbol e ionomicina, utilizando células mononucleares de sangre periférica mostraron una disminución del repertorio de células T productoras de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes infectados por el virus de la hepatitis E. Esta limitada reactividad detectada en el compartimiento periférico, puede ser consecuencia de la migración y secuestro de células inmune al hígado, que es afectado por el proceso infeccioso. Aggarwal y colaboradores realizaron ensayos de linfoproliferación con células mononucleares de pacientes con hepatitis E y demostraron que estas proliferaron al ser estimuladas con péptidos de las proteínas codificadas por el MAL2 y MAL3. La expansión clonal frente a los péptidos del MAL2 fue restringida al alelo 010X del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH) DR1.

Exámenes complementarios

El diagnóstico de la hepatitis E se debe sospechar en brotes de hepatitis de transmisión fecal-oral que se presentan en países subdesarrollados, en particular la enfermedad es más severa en mujeres embarazadas. En países desarrollados no se debe descartar esta enfermedad en personas con sintomatología de hepatitis viral aguda que hayan regresado de áreas endémicas. Teniendo en cuenta que la hepatitis E se comporta como una zoonosis, en pacientes con síntomas y signos de hepatitis viral aguda, en la anamnesis se debe identificar si la persona está incluida en algún grupo de riesgo.

Las técnicas de laboratorio clínico y virológico permiten confirmar la sospecha clínica de hepatitis E. La exposición al virus puede detectarse directa o indirectamente en muestras de suero, heces y con menor frecuencia se puede emplear muestras de bilis e hígado.

Las pruebas de funcionamiento hepático, aunque no son específicas para definir la etiología de la infección viral, si constituyen un indicador del grado de lesión hepática que ocurre en la evolución de la infección.

Los niveles de alanino amino transferasa, aspartato amino transferasa y la bilirrubina se elevan en los pacientes con hepatitis E. El Centro para el Control de Enfermedades (*Center for Diseases Control*) de Atlanta, estima que en la infección aguda las cifras anormales de alanino amino transferasa y aspartato amino transferasa deben ser 2,5 veces por encima del valor normal. Los estudios clínicos han demostrado que la elevación de los niveles de la alanino amino transferasa sérica ocurre en forma de pico único, que aparece o coincide con el comienzo de la ictericia. Aunque en algunos pacientes se ha observado un patrón bifásico de elevación de las enzimas.

En la hepatitis E, los valores de la alanino amino transferasa no se elevan tanto como en la hepatitis A, en ocasiones alcanzan más de 2 000 U/L y casi nunca son menores de 100 U/L. Los movimientos de la aspartato amino transferasa se comporta de forma similar en las hepatitis A y E. Estas se elevan durante el periodo de incubación tardío y se mantienen elevadas de forma constante una vez que aparecen los síntomas, alcanzando su máximo la semana siguiente a la aparición de la ictericia. Los niveles de alanino amino transferasa son significativamente más altos que los de la aspartato amino transferasa en la hepatitis no complicada, resultando en un elevado radio alanino amino transferasa/aspartato amino transferasa (mayor que 1,4). La bilirrubina sérica total usualmente se eleva en el periodo de estado de la enfermedad y oscila de 10 mg/dL a 17,8 mg/dL, los niveles son mayores en la hepatitis E respecto a lo observado en la hepatitis A.

Cuando se desarrolla una necrosis severa, se libera aspartato amino transferasa mitocondrial en la sangre. En contraste, la disminución rápida de valores enzimáticos, inversión del índice alanino amino transferasa/aspartato amino transferasa, con valores de bilirrubina que aumentan y una enfermedad clínica severa, constituyen eventos que indican un daño hepático grave y ensombrecen el pronóstico de la hepatitis E. La relación alanino amino transferasa/aspartato amino transferasa se ha empleado como índice pronóstico de la hepatitis viral aguda.

Otros exámenes como la fosfatasa alcalina sérica, que puede incrementarse en las formas colestásicas que aparecen con frecuencia en la hepatitis E. Por otra parte, se puede constatar una elevación de los lípidos plasmáticos totales, triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas en los pacientes con hepatitis viral aguda y forman parte del patrón bioquímico de lesión del hepatocito. Los ácidos biliares séricos se elevan y su determinación en ayunas y posprandial puede ser útil para evaluar la evolución de las hepatitis aguda. Este puede utilizarse como parámetro sensible para definir la recuperación completa de la lesión hepática aguda.

Una disminución considerable de los factores de la coagulación que ocurren en el hígado, puede orientar sobre el grado de severidad de esta infección viral.

El diagnóstico virológico es el que verdaderamente ayuda a comprobar la sospecha clínica y epidemiológica de la etiología de las hepatitis virales. Las técnicas diagnósticas están encaminadas a la detección del virus o sus componentes y la detección de anticuerpos circulantes en respuesta a la entrada del agente.

Para el diagnóstico específico de la hepatitis E se utiliza principalmente las pruebas serológicas, para la

detección de antiviruses de la hepatitis E. En los países endémicos como Cuba, la detección de la IgM antiviruses de la hepatitis E indica infección aguda, mientras que la presencia de IgG antiviruses de la hepatitis E indica infección pasada y recuperación. En países no endémicos la IgG antiviruses de la hepatitis E se asocia con infección reciente.

La inmunomicroscopía electrónica y la prueba de bloqueo de anticuerpos fluorescentes, a pesar de ser poco sensibles, fueron los métodos utilizados en un inicio para el diagnóstico de la hepatitis E. Por su parte, la reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado ser una técnica sensible y específica para detectar el genoma viral en bilis, sangre, heces y tejido hepático, pero por el costo de esta no puede utilizarse para el diagnóstico de rutina. Los ensayos inmunoenzimáticos constituyen una herramienta diagnóstica fácilmente disponible para la detección de la IgM e IgG antiviruses de la hepatitis E. La IgM se mantiene como marcador de elección para diagnosticar infección aguda, mientras que la IgG antiviruses de la hepatitis E se utiliza para estudios seroepidemiológicos.

Los ensayos inmunoenzimáticos actualmente disponibles son capaces de detectar IgM antiviruses de la hepatitis E en 90 % de las infecciones agudas, si el suero es tomado de una a cuatro semanas después del comienzo de los síntomas. La IgM alcanza un pico de 1:1 000 a 1:10 000, durante las primeras cuatro semanas de iniciada la hepatitis. Después de los tres meses, solo es detectable en 50 % de los pacientes con hepatitis E.

Los títulos de IgG antiviruses de la hepatitis E puede persistir a niveles detectables por un periodo de tiempo variable. En un estudio hecho en pacientes pediátricos, se encontró que dos tercios de estos negativizaron la IgG a los nueve meses después del comienzo de la enfermedad, mientras que el 100 % de los adultos jóvenes mantenían los títulos de IgG a los 20 meses de haberse infectado. En otro estudio los adultos se mantuvieron positivos a este marcador 14 años después de la infección.

Existen en el mercado ensayos inmunoenzimáticos para la detección de IgM e IgG de Genelabs Diagnostics (Singapur), el que utiliza cuatro proteínas recombinantes del extremo 3' terminal del MAL2 (42aa) y del MAL3 (33aa) de los aislamientos de Birmania y México. La casa comercial de Biokit en España cuenta con un sistema de inmunoensayo enzimático para la detección de IgM antiviruses de la hepatitis E y en los protocolos no se refieren al aislamiento utilizado para obtener los antígenos del virus. Los otros ensayos son para detectar IgM e IgG de la Abbott (Abbott Labo-

ratories, Wiesbaden, Alemania), que utilizan como recubrimiento dos proteínas recombinantes del MAL3 (123aa) y del MAL2 (327aa) de la cepa de Birmania. La casa comercial Mikrogen posee dos ensayos inmunoenzimáticos de tipo indirecto con antígenos recombinantes de los genotipos 1 y 2 denominados recomWell virus de la hepatitis E IgM y recomWell virus de la hepatitis E IgG, para la detección de ambos anticuerpos.

Las pruebas para la detección del ARN del virus de la hepatitis E en suero y heces, empleando la transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa, complementa el diagnóstico etiológico de la hepatitis E. La detección del genoma viral no solo permite hacer el diagnóstico, sino también identificar el genotipo del virus de la hepatitis E infectante. Aún contando con la tecnología para realizarla, requiere de la disponibilidad de muestras oportunas y conservadas apropiadamente.

En los pacientes inmunocomprometidos, la técnica de elección para hacer el diagnóstico de la hepatitis E es la transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa, ya que la respuesta inmune humoral antiviruses de la hepatitis E puede ser retardada.

La correlación de la transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa en suero con la IgM antiviruses de la hepatitis E se ha observado en las primeras dos semanas de aparición de los síntomas, la que se reduce a medida que avanza la enfermedad. En algunos estudios se plantea que la reacción en cadena de la polimerasa es mejor que la IgM antiviruses de la hepatitis E, debido a la diferencia que existe en la sensibilidad de los ensayos inmunoenzimáticos. Wu y colaboradores, recomiendan que el diagnóstico de la hepatitis E debe ser tratado con cuidado, por lo que se impone combinar los resultados de las técnicas serológicas y moleculares actualmente disponibles. La detección de ARN-virus de la hepatitis E en suero o heces unido a la positividad a la IgM antiviruses de la hepatitis E y seguida por una seroconversión a IgG antiviruses de la hepatitis E apoyaría el diagnóstico de esta enfermedad.

Las técnicas de amplificación del genoma del virus de la hepatitis E se perfeccionan y se ha incorporado la transcripción reversa-reacción de cadena de polimerasa en tiempo real para cuantificar al virus. Esto pudiera ser útil para monitorear la terapia antiviral, que se prescribe sobre todo para los pacientes con hepatitis E crónica.

Diagnóstico histológico

Los cambios histológicos que ocurren en el hígado de pacientes con hepatitis E están relacionados con una necrosis focal del parénquima hepático, con infiltrado de células inflamatorias (células de Kupffer y leuco-

citios polimorfonucleares) en los lóbulos y espacios portales. Microscópicamente se puede observar a nivel de los hepatocitos la presencia de cuerpos acidófilos, balonamiento, acompañado de necrosis celular. Según las variantes genéticas del virus de la hepatitis E, la hepatitis colestásica caracterizada por un estasis de bilis canalicular y una transformación nodular del parenquima, con una moderada degeneración y necrosis de los hepatocitos. En los pacientes que tienen una evolución tórpida de la hepatitis E, se puede observar una necrosis masiva o submasiva y colapso del parénquima hepático en los casos de fallo hepático fulminante.

En pacientes infectados con el genotipo 3 del virus de la hepatitis E, se puede observar un ensanchamiento de los espacios portales, a causa de un infiltrado severo de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos. La presencia de colangiolititis, hepatocitos apoptóticos, necrosis focal y rosetas colestásicas se observaron en el tejido hepático de estos pacientes.

En pacientes receptores de trasplantes de órganos con hepatitis crónica por genotipo 3 del se constató, similar a lo observado en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C.

Tratamiento

Prevención y control de la infección por el virus de la hepatitis E

La hepatitis E es una enfermedad determinada ecológicamente y su control depende del mejoramiento de las condiciones higiénico-sanitarias de la población que reduce la exposición al virus de la hepatitis E: cloración del agua, hervir el agua de beber, la higiene personal y ambiental, correcta disposición de los desechos líquidos y sólidos con mejoramiento de la infraestructura sanitaria y la educación comunitaria. También puede ayudar la educación masiva durante y entre los brotes, con la recomendación de seguir las orientaciones y fomentar el consumo de agua hervida. Los objetivos de la prevención son: proteger al paciente individual, reducir la incidencia de la enfermedad, bajar la tasa de infección en los grupos de riesgo, disminuir la tasa global de infección y erradicar la hepatitis por este agente viral. Además, se debe hacer énfasis en la correcta manipulación de alimentos y evitar el consumo de carne y algunos vegetales poco cocidos o no cocidos.

En los países desarrollados, la prevención es más compleja debido a que existen varias rutas de infección que aun no están bien comprendidas.

Otra de las medidas debe ir encaminada a lograr una adecuada disposición final de las excretas de los cerdos

en las granjas porcinas, unido a la educación sanitaria de los trabajadores estas.

Profilaxis pasiva

Hasta la actualidad, los intentos para prevenir la hepatitis E con la administración de suero inmune obtenido del plasma de áreas endémicas al virus, no han sido exitosos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se llevaron a cabo antes del desarrollo de pruebas serológicas altamente sensibles, que permiten cuantificar los títulos de antiviruses de la hepatitis E. Probablemente, los lotes de inmunoglobulinas no tenían niveles protectoras de antiviruses de la hepatitis E. En un brote de hepatitis E en Cachemira, el uso de globulina de suero inmune redujo considerablemente la mortalidad cuando se utilizó en el tercer trimestre del embarazo. Resultados preliminares en experimentos llevados a cabo en monos *Cynomolgus* sugirieron que los anticuerpos contra el virus de la hepatitis E adquiridos pasivamente fueron capaces de modificar el curso de la enfermedad, pero no previenen la infección por el virus. Se cree que la gammaglobulina preparada de donantes con altos títulos de antiviruses de la hepatitis E o los anticuerpos monoclonales contra el virus de la hepatitis E, pueden ser útiles para prevenir la hepatitis E, durante las epidemias en un futuro no muy lejano.

Profilaxis activa

Actualmente no se cuenta con una vacuna disponible comercialmente para prevenir la infección. La producción de un preparado vacunal contra el virus de la hepatitis E es factible debido a la existencia de un solo serotipo.

Teniendo en cuenta que el virus de la hepatitis E no se replica bien en cultivo de células, el desarrollo de vacunas se ha focalizado en la obtención de candidatos por vía recombinante. La proteína del marco de lectura 2 (pMAL2) que corresponde a la cápside viral, fue expresada en *Escherichia coli* y en células de insectos. Los estudios demostraron que los primates no humanos inmunizados quedaron protegidos contra el virus de la hepatitis E. Un estudio de fase II se realizó con un candidato, que contiene la proteína de la cápside del genotipo 1, expresada en células de insectos, producido por la *Glaxo Smith Kline Biological*, de Bélgica. Los resultados fueron muy alentadores, este preparado fue bien tolerado y mostró una eficacia de 95 %, al ser administrado en población de alto riesgo de Nepal.

Otros diseños de vacunas antiviruses de la hepatitis E han evaluado a escala de laboratorio entre estos se encuentran la vacuna de ácido desoxirribonucleico

del MAL2 que indujo respuesta de inmunoglobulinas antiviral de la hepatitis E en ratones. Las partículas recombinantes similares a virus, administradas por vía oral en animales, estimuló la repuesta inmune sistémica y a nivel de mucosa contra el virus de la hepatitis E.

El más promisorio es un preparado vacunal denominado virus de la hepatitis E 239, conteniendo una proteína truncada de la cápside viral de 23 nm de diámetro del virus de la hepatitis E genotipo 1 y expresada en *Escherichia coli*. El preparado fue evaluado por un grupo chino. El estudio de fase II de la vacuna en adultos seronegativos, mostró que esta era segura e inmunogénica y confirió protección contra el virus de la hepatitis E, con una eficacia de 83 %. En el ensayo de fase III controlado, involucrando a más de 100 000 voluntarios, en China, la vacuna fue bien tolerada y protegió contra la hepatitis E con una eficacia de 100 %. La infección por ambos genotipos 1 y 4 fueron prevenidos, por lo que se postuló la protección cruzada contra diferentes genotipos del virus de la hepatitis E.

La literatura describe otra formulación vacunal, que consiste en la proteína estructural del virus cubierta por lisosomas con un plásmido en su interior que codifica la misma región. Este inmunógeno indujo una potente respuesta humoral y celular contra el virus en animales de laboratorio.

Cuando esté disponible el preparado vacunal, debe ser usado en los países subdesarrollados, donde el virus es endémico, sin embargo, este programa de vacunación debe financiarse, ya que la mayoría de estos países endémicos son los más pobres del planeta. En los países desarrollados, debe tenerse en cuenta los grupos de alto riesgo como los pacientes inmunocomprometidos y los que padecen de enfermedades hepáticas crónicas preexistentes, así como los individuos que van a viajar a áreas endémicas.

Tratamiento específico

En la mayoría de los casos la infección por el virus de la hepatitis E es autolimitada y es seguida por una recuperación completa del paciente, por lo que se orienta tratamiento de sostén. No es necesario el descanso forzado y prolongado, la terapia de apoyo está dirigida al alivio de los síntomas, que a veces son altamente estresantes. La dieta debe ser conforme al apetito del paciente, supliendo adecuadamente la cantidad de proteínas y calorías. Además, se debe evitar la ingestión de medicamentos hepatotóxicos y el consumo de alcohol. En la hepatitis fulminante es importante el reconocimiento temprano y tratamiento apropiado de las complicaciones del paciente, con el propósito de

mantener las funciones vitales. El trasplante hepático parcial o total es una opción para el tratamiento de la insuficiencia hepática.

En las mujeres embarazadas, la terminación del embarazo no ha mostrado beneficios, la hemorragia posparto resultante de los trastornos de la coagulación requiere tratamiento con plasma fresco congelado.

En los pacientes inmunocompetentes con o sin enfermedades hepáticas crónicas y hepatitis aguda severa por el virus de la hepatitis E genotipo 3, se ha utilizado con éxito la monoterapia con ribavirina. La dosis recomendada es de 600 mg, dos veces al día, con resultados satisfactorios a los siete días posteriores al inicio de la terapéutica. El tratamiento se suspende al día 21.

Aunque la terapia con ribavirina está contraindicada en las mujeres embarazadas por los efectos teratogénicos del fármaco, el riesgo de no tratar la infección en estas mujeres y sus productos es alto, por lo que la evaluación de la terapia antiviral puede ser útil.

Hepatitis E crónica

En receptores de trasplantes con hepatitis E crónica, el primer paso consiste en reducir la terapia inmunosupresora, especialmente los fármacos dianas de las células T si es posible, este paso debe resultar en la aclaración viral en 30 % de los pacientes. La terapia antiviral debe considerarse en los pacientes que no logran aclarar la infección viral.

La terapia con ribavirina se ha demostrado que inhibe la replicación viral en pacientes con hepatitis E crónica. En Francia se reportó en un paciente con hepatitis E crónica después de un trasplante de corazón la utilización de ribavirina oral, durante tres meses, 17 mg/kg/día. El ARN del virus de la hepatitis E se encontró indetectable en el suero después de un mes de tratamiento y se mantuvo así en muestras de suero y heces hasta el último seguimiento, dos meses después de finalizado el tratamiento con ribavirina. Los valores de las pruebas funcionales hepáticas retornaron a sus niveles de referencia y el principal efecto adverso fue una anemia significativa, pero bien tolerada. Se ha utilizado el interferón Paa-2a/α-2b como monoterapia o en combinación con la ribavirina, aunque el interferón-α incrementa el riesgo de rechazo en receptores de trasplante renal, por lo que debe usarse con cautela.

No existe dato disponible del uso de este tratamiento en mujeres embarazadas con infección aguda por el virus de la hepatitis E, en el fallo hepático agudo o durante la infección neonatal. Estas condiciones ocurren donde la hepatitis E es hiperendémica y difiere de pacientes con hepatitis E crónica en los que el tiempo para ac-

tuar de los fármacos es mucho más corto. Además, la experiencia del uso está limitada al virus de la hepatitis E genotipo 3 y es posible que la acción antiviral varíe con el genotipo viral, al igual que ocurre con el virus de la hepatitis C.

Virus no primariamente hepatotropos

Encontrar como causa etiológica uno de los principales virus hepatotropos (A-E) puede no ser suficiente para identificar la etiología de una enfermedad hepática, cuando se está en presencia de diversos factores de riesgo, particularmente en pacientes con infecciones pasadas o presentes por otros agentes virales o enfermedades crónicas del hígado, por lo que el diagnóstico nosológico puede convertirse en un dilema para el médico.

Cuando se está en presencia de una hepatitis viral existe la tendencia a pensar principalmente en los virus de las hepatitis, sin embargo, para realizar un buen diagnóstico diferencial deben plantearse otros agentes infecciosos virales. Las hepatitis virales son provocadas fundamentalmente por los llamados virus primariamente hepatotropos. En todos estos casos, los hepatocitos constituyen las células hospederas y sitio de replicación principales y dianas de la infección, aunque también son capaces de infectar otras células.

Las hepatitis víricas incluyen también síndromes agudos de enfermedad hepática debida a otros virus humanos no primariamente hepatotropos, los que en su infección sistémica, son capaces de afectar al hígado. El conocimiento de estos virus es especialmente importante para las personas que ya están afectados por una hepatitis y son infectados por otro que también daña el hígado, puesto que se potencia y acelera la destrucción del órgano.

Los agentes virales que pertenecen a la familia *Herpesviridae* y los virus del dengue y la fiebre amarilla dentro de la familia *Flaviviridae*, son los más encontrados como causa etiológica de hepatitis virales por virus no hepatotropos, el resto son agentes que no tan a menudo se corresponden con cuadros de hepatitis viral o son virus que poseen menor incidencia y que se encuentran localizados en regiones específicas del planeta (Tabla 155.12). Mención aparte es el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, que es un agente no hepatotrofo, pero la enfermedad hepática es la causa no relacionada con el sida más común de muerte, entre los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

Un estudio realizado en Maracaibo, Venezuela, en el 2007, con el objetivo de establecer el diagnóstico

diferencial de virus hepatotropos y no hepatotropos en pacientes con síntomas y signos sugestivos de infección hepática, encontraron que los virus no hepatotropos, virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus están presentes como causa etiológica en 4,4 % y 9,7 % respectivamente, realizando la importancia de considerarlos como posibles agentes etiológicos ante cualquier caso de hepatitis. Otro hallazgo importante fue que 39,9 % de los pacientes sintomáticos, pero seronegativos contra el virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, pueden ser portadores de otros agentes virales como, herpes virus 6 y 7, parvovirus humano B19, virus TT, varicela zóster, rubéola y dengue, a los que también se les ha atribuido que provocan daño hepático.

Tabla 155.12. Agentes virales capaces de infectar secundariamente al hígado

Familia	Virus
<i>Herpesviridae</i>	Citomegalovirus humano
	Epstein-Barr
	Herpes simple tipo 1 y 2
	Varicela zóster
	Herpes humano 6
	Herpes humano 7
<i>Flaviviridae</i>	Dengue
	Fiebre amarilla
	Virus del Nilo occidental
	Enfermedad del bosque de Kyasanur
<i>Togaviridae</i>	Rubéola
<i>Adenoviridae</i>	Adenovirus
<i>Paramixoviridae</i>	Sarampión
	Parotiditis
<i>Filoviridae</i>	Ébola
	Marburgo
<i>Bunyaviridae</i>	Fiebre del valle del Rift
<i>Arenaviridae</i>	Fiebre de Lasa
	Sabia
<i>Parvoviridae</i>	Parvovirus B19
<i>Retroviridae</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Otro estudio realizado con el objetivo de evaluar las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con diagnóstico confirmatorio de infección viral aguda, logró la confirmación del diagnóstico de enfermedad infecciosa viral en 52,3 % de los pacientes. De los 68 pacientes con infección viral aguda confirmada, el virus del dengue obtuvo la mayor frecuencia,

32,4 %; virus de la hepatitis A, 19,1 %; varicela zóster 16,2 % y el virus de la parotiditis, 13,2 %; en menor porcentaje la infección por citomegalovirus, 10,3 %; virus de Epstein-Barr, 5,9 % y virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C, 1,5 % cada uno. La mayor positividad lógicamente estuvo en concordancia con la presencia de circulación de dengue en esa región.

Los virus que pertenecen a la familia *Herpesviridae*, pueden causar enfermedad clínica variable con hallazgos histopatológicos como infiltración sinusoidal parenquimatosa, proliferación de las células de Kupffer y focos aislados de necrosis hepática. La varicela zóster presenta un elevado riesgo de diseminación visceral con complicaciones como encefalitis, neumonitis y hepatitis, entre otras.

Virus herpes simple tipo 1 y 2

Estos virus ejercen un efecto citopático sobre las células hepáticas, por lo que la histología refleja, en las formas severas, la existencia de una necrosis masiva, frecuentemente hemorrágica y con escaso componente inflamatorio. Es posible detectar inclusiones intranucleares en los hepatocitos. La sospecha diagnóstica de infección por estos virus obliga a iniciar tratamiento antiviral.

La lesión hepática es poco frecuente y suele ocurrir en el contexto de infecciones generalizadas que generalmente afectan a pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes bajo terapia inmunosupresora, enfermedades terminales o malnutrición, están en riesgo elevado de infecciones severas por el virus herpes simple. Los receptores de trasplante renal, hepático, médula ósea y cardiacos están en particular riesgo.

Durante el embarazo, la infección genital por virus herpes simple puede involucrar múltiples sitios viscerales. En un pequeño número de casos, tras la infección orofaríngea o genital, la diseminación de la infección puede conllevar a un cuadro agresivo caracterizado por hepatitis necrotizante, con o sin trombocitopenia, leucopenia, coagulación intravascular diseminada y encefalitis. La tasa de mortalidad entre estas mujeres puede ser de hasta 50 %. La muerte fetal también puede ocurrir en más de 50 % de los casos, aunque la mortalidad no se correlaciona necesariamente con la muerte de la madre.

La infección por virus herpes simple neonatal es invariablemente sintomática y frecuentemente letal. Una vez realizado el diagnóstico, es importante su clasificación para el pronóstico y las decisiones terapéuticas. Los infantes con infección congénita deben ser

identificados antes de las 48 h después del nacimiento. Los que son infectados intraparto o posnatales con el virus herpes simple se clasifican como:

- Enfermedad localizada en piel, ojos y boca.
- Encefalitis con o sin lesiones en piel.
- Infección diseminada que involucra múltiples órganos incluyendo el sistema nervioso central, pulmones, hígado, suprarrenales, piel, ojos o boca. El pronóstico es reservado en ausencia de terapia antiviral.

Virus varicela zóster

El fallo hepático agudo secundario a infección por el virus varicela zósteres rara, y suele acontecer en pacientes inmunodeprimidos con infección generalizada. Es frecuente la coexistencia de una neumonía varicelosa. La hepatitis por el virus varicela zóster está asociada con extensa replicación en el hígado, lisis de los hepatocitos e inflamación. Puede cursar de forma subclínica, aunque esta puede estar asociada con vómitos severos, con úlcera gástrica, hepatitis y pancreatitis en pacientes inmunocomprometidos. La aspirina está contraindicada en niños con varicela ya que puede predisponer a daño hepático (síndrome de Reye). En los niños inmunocomprometidos la hepatitis por varicela y la trombocitopenia puede conllevar a trastornos de la coagulación.

Los infantes con varicela neonatal cuyas lesiones se presentan al nacer o dentro de los primeros cinco días de vida, no están en riesgo de enfermedad severa, probablemente porque se transfieren de forma transplacentaria los anticuerpos IgG maternos antes del nacimiento. Los que han nacido dentro de los cuatro días antes o dos días después del comienzo de la varicela en la madre, pueden desarrollar hepatitis, neumonía y trastornos de la coagulación. Está indicado el tratamiento con aciclovir intravenoso, el que disminuye la severidad clínica de la varicela en el niño inmunocomprometido. El medicamento asegura erradicar la viremia a pesar de la pobre respuesta del huésped. La terapia antiviral temprana previene la varicela progresiva y la diseminación visceral, minimizando la enfermedad cutánea y la subsecuente sobre infección bacteriana.

Reportes recientes en la literatura describen una infección con virus varicela zóster en un anciano portador de un linfoma de células B, acompañada de hepatitis severa y coagulopatía intravascular diseminada, después de tres sesiones de quimioterapia. Se inició tratamiento con aciclovir, inmunoglobulinas y trombomodulina, con resultados satisfactorios.

Virus del herpes humano 6 y 7

El exantema súbito fue primeramente descrito en 1910, esta es un enfermedad común de los niños, la que se presenta por fiebre súbita que dura pocos días seguidos por un *rash* que aparece en el tronco y cara y se disemina a las extremidades inferiores cuando la fiebre cae. El virus del herpes humano 6 fue planteado como su agente etiológico. Aunque la frecuencia de la enfermedad clínica es menor, la infección primaria con el virus del herpes humano 7 causa enfermedad similar al virus del herpes humano 6 incluyendo exantema súbito. La disfunción hepática se ha reportado en el curso de la infección por virus del herpes humano 6, aunque esta es usualmente ligera. Casos de hepatitis fatales y crónicas también se han reportado.

La relación entre hallazgos clínicos y la infección por el virus del herpes humano 6 se ha investigado en receptores de trasplante hepático. La infección por virus del herpes humano 6 ocurrió en cuatro trasplantados (alrededor de 50 días postrasplante) acompañado de severa citopenia. Uno de los cuatro pacientes tenía neumonitis intersticial causada por virus del herpes humano 6, por lo que se sugirió como posible patógeno, la supresión idiopática de la médula ósea fue su secuela clínica predominante.

La reactivación del virus del herpes humano 6 y virus del herpes humano 7 y la infección primaria con el citomegalovirus se han asociado en pacientes trasplantados. En un estudio prospectivo, 53 muestras de sangre de trasplantados fueron analizadas por reacción de cadena de polimerasa, se encontró infección activa por citomegalovirus en 47 %, por virus del herpes humano 6 en 32 % y por virus del herpes humano 7 en 48 % de los pacientes. Aunque la carga viral del citomegalovirus fue significativamente más elevada que por virus del herpes humano 6 y virus del herpes humano 7, estos pueden haber sido causa de algunos episodios de fiebre y hepatitis. Por tanto, virus del herpes humano 6, virus del herpes humano 7 y citomegalovirus pueden causar algunos síntomas mediante reactivación doble o triple.

Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus

Son responsables de cuadros mononucleósicos, generalmente con afectación hepática leve, ligeramente más frecuente en el caso del citomegalovirus, y excepcionalmente son causa de fallo hepático agudo. A diferencia de los anteriores, su efecto sobre el hígado es menos citopático. En niños se han encontrado asociaciones entre la infección por citomegalovirus y hepatomegalia, elevaciones ligeras de las enzimas amino transferasas hepáticas y neumonitis.

Un estudio en 124 adultos inmunocompetentes con evidencia serológica de infección primaria por citomegalovirus observó que 46 % presentó fiebre, ictericia en 24 %, artralgia en 17 % y trombocitopenia en 3 %. Una comparación entre adultos y niños con mononucleosis por citomegalovirus evidenció que los niños eran menos probable de tener fiebre (43 % *versus* 94 %), pero que era más frecuente que tuvieran hepatomegalia (100 % *versus* 53 %) y esplenomegalia (86 % *vs.* 53 %).

En la infección congénita por citomegalovirus, aunque la ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias y trombocitopenia usualmente desaparecen espontáneamente pocas semanas a pocos meses después del nacimiento, la enfermedad puede ser severa, llevando a hospitalización prolongada y a muerte neonatal en aproximadamente 10 % de los casos con síntomas. En los hallazgos clínicos de 285 infantes con infección congénita por citomegalovirus sintomática en Estados Unidos 40 % poseía hepatoesplenomegalia y 38 % ictericia al nacimiento.

Recientemente Hasosah y colaboradores en un estudio de niños con infección congénita por citomegalovirus encontraron que la ictericia y la colestasis fueron el hallazgo clínico más frecuentemente observado (100 %), la elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltransferasa se evidenció en 77 %, la hepatoesplenomegalia en 44 % y la trombocitopenia en 22 %.

En los pacientes trasplantados de órgano sólido, la infección por citomegalovirus debe ser considerada. Las manifestaciones clínicas pueden ser causadas por:

- Una enfermedad aguda, sistémica, febril, a menudo llamada como síndrome citomegalovirus.
- Efectos en órganos específicos.
- Efectos indirectos.

Los principales síntomas y signos del síndrome citomegalovirus son malestar, artralgias y *rash*. Los exámenes de laboratorio muestran neutropenia, trombocitopenia y elevación de las enzimas amino transferasas. Aunque estas anormalidades pueden ser por otras causas, la presencia del citomegalovirus en sangre (por antigenemia o por reacción de cadena de polimerasa) es una fuerte evidencia de la causalidad del citomegalovirus. La enfermedad en órganos atribuible al citomegalovirus incluye neumonitis, lesiones gastrointestinales, hepatitis, retinitis, pancreatitis, miocarditis y raramente encefalitis o neuropatía periférica. La infección primaria de citomegalovirus en receptores de trasplantes de órganos sólidos se ha ligado consistentemente con disfunción del órgano trasplantado: daño renal en receptores de riñón, hepatitis después

de trasplante hepático, estenosis coronaria o rechazo después de trasplante de corazón y neumonitis después de trasplante de pulmón o corazón-pulmón.

Antes del advenimiento de la terapia antiretroviral de gran actividad, aproximadamente de 20 % a 40 % de los adultos con sida desarrollaban enfermedad por citomegalovirus, y está directamente relacionada con daño del sistema inmune reflejados en bajos conteos de CD4. En pacientes con menos de 100 CD4 células/mm³ enrolados en un estudio, 21,4 % desarrollo enfermedad por citomegalovirus, comparado con 10,3 % en pacientes con conteo inicial de más de 100 CD4 células/mm³. Entre las manifestaciones clínicas más observadas en los pacientes con enfermedad por citomegalovirus estaban: retinitis 85,3 %, esofagitis 9,2 %, colitis 7,3 %, con ambas, retinitis y esofagitis 2,7 %. Menos común, encefalitis, neuropatía periférica, polirradiculoneuritis, neumonitis, gastritis y hepatitis.

Aunque es un cuadro raro, se ha reportado el caso de un adulto inmunocompetente con hepatitis fulminante causado por una infección por citomegalovirus requiriendo trasplante hepático de donante vivo.

El virus de Epstein-Barr tiene una función importante y multifacética en la patología del hígado. Cuando ocurre una infección primaria por el virus de Epstein-Barr en un individuo inmunocompetente, se provoca el cuadro clásico de mononucleosis infecciosa. Casi la mitad de los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen hepatitis y en 5 % a 10 % se observa ictericia. Elevaciones transitorias de las enzimas amino transferasas, patrones colestásicos de hepatitis severa e incluso ruptura esplénica y fallo hepático fulminante, cuadros que pueden complicar a la mononucleosis infecciosa, este último como resultado de la infiltración linfocítica y la necrosis hepática.

La infección crónica por el virus de Epstein-Barr es rara y se define como una enfermedad severa, que comienza como una infección primaria asociada a cambios serológicos, evidencia histológica de afectación orgánica (incluyendo hepatitis) y demostración de los genes del virus de Epstein-Barr en el tejido. Además, se ha sugerido que el virus de Epstein-Barr es un agente detonante de la hepatitis autoinmune y que puede estar involucrado en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Existen dudas acerca de la función del virus de Epstein-Barr en la hepatitis crónica en individuos inmunocompetentes. La existencia de enfermedad hepática todavía se acepta con cuidado, ya que el virus de Epstein-Barr no se ha detectado en los hepatocitos humanos. Se ha propuesto que en las células hepáticas

ocurre daño colateral, lo que puede inducir la hepatitis crónica mediante fas-ligando, factor de necrosis tumoral e interferón gamma. Se discute además, la posibilidad que la reactivación del virus de Epstein-Barr lleva al daño hepático, cuando los linfocitos infectados llegan accidental o intencionalmente al hígado, observándose un aumento de la respuesta linfocitos T citotóxicos específica.

La enfermedad linfoproliferativa postrasplante es una amenaza que complica el curso de hasta 10 % de los receptores de trasplante hepático pediátricos, con una mortalidad reportada de hasta 50 %, lo que enfatiza la necesidad de monitorear al virus de Epstein-Barr durante los primeros meses postrasplante.

Un estudio realizado en niños en Cuba, identificó que el fallo hepático agudo fue más frecuente en los menores de un año (52,4 %), destacándose en este grupo el citomegalovirus como agente etiológico (81,8 %). El virus de Epstein-Barr resultó el segundo en frecuencia, el virus herpes simple se identificó en dos casos. En dos niños se presentó infección doble o coinfección, un lactante por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

Virus del dengue

Provoca enfermedad con manifestaciones sistémicas frecuentes debido a su marcado tropismo por los órganos del sistema monocítico-macrofágico, como médula ósea, bazo, nódulos linfáticos e hígado. Se ha descrito afectación hepática, caracterizada por inflamación y reducción de su capacidad funcional. La extensión de la replicación del virus del dengue en el hígado, es tema de debate, aunque la replicación viral en el hepatocito *in vitro*, a través de la unión al receptor GRP78, se ha confirmado repetidamente. El antígeno del virus del dengue aparece intracelularmente de forma temprana, con cambios ultraestructurales y citopáticos desarrollados a las 32 h después de la infección, seguidos por extensa muerte celular apoptótica. Estas evidencias están apoyadas por el aislamiento viral con elevada carga viral en el hígado recuperado de las autopsias. El virus del dengue se replica en las células de Kupffer y en las células endoteliales sinusoidales. El daño hepático está caracterizado por necrosis centrolobular con hiperplasia de las células de Kupffer. En algunos casos fatales de fiebre hemorrágica de dengue/síndrome de choque por dengue, las células de Kupffer están destruidas y el antígeno viral se detecta en los hepatocitos en áreas donde el núcleo estaba fragmentado y picnótico. Se observan, además, cuerpos sinusoidales apoptóticos de Councilman, los que probablemente se correspondan con hepatocitos apoptóticos. Los hepatocitos infectados usualmente expresan niveles elevados de Fas (proteína

de superficie de 36kDa con un dominio citoplasmático de “muerte celular” conservado) y las células T citotóxicas CD4+ específicas destruyen a los hepatocitos por un mecanismo de activación inespecífica (o destrucción del espectador inocente) mediado por la interacción de fas-fasligando (proteína de membrana tipo II de 40 kDa miembro de la familia del factor de necrosis tumoral).

La hepatitis anictérica puede explicar las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con náuseas, vómitos, dolor abdominal y hepatomegalia dolorosa. Las amino transferasa, alanino amino transferasa y aspartato amino transferasa están elevadas en muchos casos. La elevación de la aspartato amino transferasa fue un indicador fuerte de fiebre hemorrágica de dengue/síndrome de choque por dengue en niños. La elevación de las amino transferasas se correlaciona con niveles de receptores de la IL-2 soluble en plasma, pero no con viremia. La ictericia en el curso del dengue es rara.

Estudios de casos de fiebre hemorrágica de dengue serotipo 3 en Cuba, revelan un incremento de las enzimas hepáticas en 82,8 % de los pacientes, mientras que la hepatomegalia estuvo presente solo en el 1,8 % de estos. Iguales hallazgos se han reportado en la literatura internacional. Otro estudio realizado en Cuba, en la epidemia de fiebre hemorrágica de 1997 por el serotipo 2, los 12 casos fatales presentaron fiebre, dolor de cabeza, vómitos persistentes, malestar, manifestaciones hemorrágicas y choque. La hepatomegalia estuvo presente en 66,6 % de los casos.

En casos de dengue severo acompañado de hepatitis fulminante, se ha encontrado la presencia de encefalopatía y a pesar de la similitud con el síndrome de Reye, la encefalopatía en el curso del dengue es diferente, en el hecho que se observa ictericia ocasional y que los niveles de amonio séricos están normales o ligeramente elevados.

Fiebre amarilla

El periodo de incubación es usualmente de tres a seis días, pero puede prolongarse hasta 14 días. El espectro clínico varía desde cuadros muy leves, no específicos, como una enfermedad febril, hasta una enfermedad fulminante. Después de la viremia, viene un periodo de remisión, luego la fiebre y los síntomas reaparecen, son frecuentes los vómitos, dolor epigástrico, postración y la aparición de ictericia. Los anticuerpos aparecen durante esta fase. La diátesis hemorrágica, deshidratación y disfunción renal aparecen y agravan el cuadro, la muerte (20 % a 50 % de los casos severos) sobreviene del séptimo al décimo día precedido de coma. En la

fase aguda hay leucopenia, elevación de la bilirrubina y amino transferasas séricas, trombocitopenia, tiempo de coagulación y protrombina prolongadas.

En esta infección, la replicación viral seguida de muerte de las células de Kupffer y los hepatocitos es severa y pronunciada. Aunque el antígeno viral se detecta tempranamente en las células de Kupffer, el parénquima hepático es la diana principal. El daño a los hepatocitos se manifiesta aproximadamente a los 10 días o 15 días después de la infección y esta dado fundamentalmente por apoptosis, esteatosis y necrosis en las regiones mesolobular y mediozonal de los lóbulos hepáticos. La muerte se debe a degeneración eosinofílica de las células de Kupffer y de los hepatocitos, con condensación de la cromatina nuclear (cuerpos de Councilman), una manifestación de la apoptosis. La virtual ausencia de células inflamatorias y cambios grasos microvesiculares son característicos de la fiebre amarilla.

Virus del Nilo occidental

Este virus fue aislado por primera vez en 1937 de un paciente con un síndrome de etiología viral en la provincia del Nilo occidental en Uganda. El periodo de incubación es de 2 días a 14 días. La mayoría de las infecciones (80 %) son asintomáticas o muy leves. Un estimado de 20 % hace un cuadro parecido al dengue, que puede ir desde leve hasta severo y menos de 1 % tiene una enfermedad neuroinvasiva. El cuadro típico está caracterizado por fiebre, cefalea, dolor en la espalda, mialgia generalizada, vómitos, diarreas y anorexia. El curso de la fiebre puede ser bifásico, el *rash* ocurre en cerca de la mitad de los casos con el comienzo durante la fase febril o el final de esta. En un hallazgo común la presencia de linfadenopatía generalizada, los síntomas gastrointestinales y la faringitis pueden aparecer. Se ha reportado hepatitis, pancreatitis, miocarditis, disritmia cardíaca, orquitis, uveítis del vítreo, neuritis óptica y corioretinitis.

En la República Centroafricana, el virus del Nilo occidental es el responsable de casos de hepatitis, incluyendo casos fatales que recuerdan a la fiebre amarilla. La ictericia no es frecuente y en un caso fatal de virus del Nilo occidental se observó hepatopatía isquémica y coagulación intravascular diseminada. La enfermedad dura de tres a seis días, seguida de rápida recuperación.

La enfermedad neuroinvasiva posee diferentes rangos, desde desorientación hasta la muerte, más comúnmente se presenta meningitis aséptica, encefalitis o una parálisis flácida parecida a la poliomiелitis, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada. Además, los pacientes con participación neurológica pueden pre-

sentar alteración mental, fatiga, rigidez de cuello, desórdenes del movimiento, tremor y poliradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré). La severidad del cuadro aumenta en pacientes mayores de 50 años y receptores de trasplantes de órganos que están inmunocomprometidos. Aproximadamente 50 % de los pacientes con enfermedad neuroinvasiva tendrán secuelas persistentes hasta 12 meses después de la infección.

Enfermedad del bosque de Kyasanur

El virus que provoca esta enfermedad es un miembro del complejo de encefalitis transmitidas por garrapatas que fue aislado en 1957 de un mono enfermo en el bosque de Kyasanur, Karnataka, India. En el bosque el virus es transmitido entre vertebrados, principalmente roedores e insectívoros. La patología en humanos presenta degeneración del hígado y riñón, neumonitis hemorrágica y eritrofagocitosis. En algunos pacientes se ha observado una evolución bifásica, la primera fase dura de 6 días a 11 días, seguido por una segunda fase de 9 días a 21 días), con recurrencia de la fiebre y síntomas de meningoencefalitis. En un reporte, 45 % de los pacientes desarrollaron un síndrome neurológico y 55 % manifestaciones hemorrágicas. En esta infección la hepatomegalia fue observada en 50 % de los pacientes y la ictericia en dos de cinco con casos. Sin embargo, la trombocitopenia, el tiempo de coagulación y de protrombina prolongados, y enzimas hepáticas elevadas fueron observadas en solo dos de los 100 pacientes.

Rubeola

En el síndrome de rubeola congénita, aparecen una serie de síntomas y signos característicos de la enfermedad, destacándose la sordera neurosensorial, cataratas, defectos congénitos del corazón (ductus arterioso o estenosis valvular), glaucoma, retinopatía, retardo sicomotor, purpura trombocitopenica neonatal, hepatomegalia o esplenomegalia y retardo del crecimiento intrauterino. Menos frecuente (5 % a 10 %) se ha encontrado adenopatías, hepatitis y anemia hemolítica. Muchas de las manifestaciones clínicas son evidentes al nacimiento o un poco más tarde (*rash* maculopapular purpuro). Algunos de los signos clínicos incluyen hepatoesplenomegalia e ictericia que son transitorios y se resuelven en las semanas siguientes en los infantes que sobreviven.

Adenovirus

Los adenovirus son virus ADN que normalmente causan infecciones leves envolviendo el aparato

respiratorio superior o inferior, el gastrointestinal, o conjuntivo. La hepatitis fulminante es una rara manifestación de adenovirus y es más común en pacientes con compromiso inmune. Se ha observado en infantes y niños trasplantados de hígado, los serotipos más encontrados son Ad1, Ad2 y Ad5. Las manifestaciones clínicas fueron el resultado directo de la infección del hígado trasplantado identificándose inclusiones virales intranucleares. La enfermedad fue adquirida de *novo* o mediante reactivación de un virus latente de una fuente endógena. De 484 receptores de trasplante hepático pediátrico, 49 tuvieron adenovirus aislados del hígado, pulmones o tracto gastrointestinal. Veinte niños tenían infección invasiva por adenovirus lo que culminó con la muerte de ocho pacientes. Algunos que estaban inmunocomprometidos se recuperaron de su infección por adenovirus después que terminaron su tratamiento inmunosupresor.

Sarampión

La replicación del virus del sarampión en el hígado, particularmente en el epitelio de los conductos biliares, es común en todas las edades, pero la hepatitis más claramente evidente es más frecuente en los adultos. El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa caracterizada por pródromos que incluyen fiebre, coriza, tos y conjuntivitis, seguida por la aparición de un *rash* maculopapular.

En el sarampión atípico se presenta una forma severa de la enfermedad, con un cuadro clínico inusual, que se ha visto en pacientes previamente vacunados con la vacuna de sarampión inactivada usada en la década de los 60. El sarampión atípico difiere en que la fiebre es más alta y prolongada, lesiones de la piel inusuales y neumonitis severa. El *rash* a menudo se acompaña por evidencias de hemorragias o aparición de vesículas que comienzan en las extremidades y se disemina al tronco. La neumonitis está asociada con lesiones nodulares del parénquima y adenopatía hiliar. Se describen también el dolor abdominal, la disfunción hepática, cefalea, eosinofilia, efusiones pleurales y edema. Los casos de sarampión atípico han sido reportados hasta 16 años después de la administración de la vacuna inactivada. La administración de vacunas de virus vivos después de dos o tres dosis de vacuna inactivada, no elimina la susceptibilidad subsecuente al sarampión atípico que estuvo a menudo asociada con reacciones locales severas.

Además de la función del virus del sarampión en la encefalitis esclerosante subaguda, este se ha implicado en la patogenia de la enfermedad de Paget, otoscle-

rosis, hepatitis crónica activa, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. La etiología de la mayoría de estas enfermedades ligada al virus del sarampión es controversial y para ninguna se ha identificado de manera definitiva la función del virus del sarampión.

Parotiditis

El periodo de incubación es de aproximadamente 18 días, pero alrededor de las dos terceras partes de las infecciones ocurren de forma asintomática. La fiebre moderada está presente al comienzo de la enfermedad, con defervescencia unos días después. El rasgo más característico de la parotiditis es la inflamación de las glándulas salivares (95 % de los casos sintomáticos), particularmente de las glándulas parótidas. Puede ocurrir, además, aumento de volumen de las glándulas submaxilares y sublinguales. El virus está presente en la saliva por varios días antes del comienzo de la enfermedad clínica y hasta por cinco días después. El virus también puede detectarse en la orina por varias semanas después del comienzo de la parotiditis.

Varios órganos pueden estar afectados durante la parotiditis: sistema nervioso central, epidídimo, próstata, ovario, hígado, páncreas, bazo, tiroides, riñones, laberinto, ojos, timo, corazón, glándulas mamarias, pulmones, médula ósea y articulaciones. Estos están generalmente afectados después de la parotiditis, pero su participación puede ser clínicamente evidente antes, durante e incluso en ausencia de la inflamación de la parótida.

Infecciones por filovirus: ebola y Marbugo

Debido a su elevada tasa de mortalidad, su potencial transmisión persona-persona y ausencia de vacunas o terapia antiviral, las infecciones por estos agentes están clasificados como patógenos de riesgo clase 4 por la Organización Mundial de la Salud y por los que se requieren niveles máximos de contención cuando se está trabajando con estos agentes.

Son las infecciones más severas entre las llamadas fiebres hemorrágicas virales. El comienzo es abrupto, con periodo de incubación de 2 días a 21 días (promedio 4 días a 10 días) y está caracterizado por síntomas similares a la influenza, los síntomas siguientes incluyen postración, manifestaciones gastrointestinales (anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal y diarrea), respiratorias, vasculares, neurológicas y hemorrágicas. Frecuentemente hay un *rash* macropapular y eritema seguida de descamación en los sobrevivientes. El dolor abdominal está asociado, a veces, con hiperamilasemia y pancreatitis. En etapas posteriores se producen

choque, convulsiones, disturbios metabólicos severos y en más de la mitad de los casos trastornos de la coagulación.

En los exámenes de laboratorio se encuentra leucopenia temprana, con linfopenia y neutrofilia subsecuente, trombocitopenia, marcada elevación de las aminotransferasas séricas (aspartato aminotransferasa más que alanino aminotransferasa), hiperproteinemia y proteinuria. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina están prolongados. Los casos no fatales mejoran al día 7 hasta el día 11, la convalecencia es prolongada y a veces se asocia con mielitis, hepatitis recurrente, psicosis o uveítis. Se incrementa el riesgo de abortos en las mujeres embarazadas y elevada tasa de mortalidad en los niños de las madres infectadas. Los casos fatales desarrollan signos clínicos tempranamente y la muerte ocurre entre los días 6 y 16 debido a la hemorragia y el choque hipovolémico. La mortalidad en las infecciones por ebola tipo Zaire es alto (60 % a 90 %), en ebola tipo Sudan (50 % a 60 %) y Marbugo (70 % a 85 %), a excepción del brote en Europa (23 %).

Virus de la fiebre del valle del Rift

Las infecciones humanas se corresponden con una enfermedad febril aguda de comienzo rápido. El periodo de incubación es de dos a seis días, seguido de fiebre y malestar general a menudo acompañado de cefalea, fotofobia y dolor en la espalda y las articulaciones. La enfermedad es autolimitada, dura de dos a cuatro días, seguida de una completa recuperación. Raramente la enfermedad se manifiesta de forma severa, solo 0,5 % de las infecciones conllevan a una fiebre hemorrágica severa. En estos casos es probable que la reducción de la función antitrombótica de las células endoteliales inicie un cuadro de coagulación intravascular y necrosis extensa de los hepatocitos y otras células infectadas. La liberación de procoagulantes a la circulación, junto con el daño hepático, que compromete la síntesis de los factores de la coagulación y elimina los factores de la coagulación circulantes, son probablemente importantes factores que resultan en coagulación intravascular diseminada en los casos de fiebre hemorrágica. En menos de 0,5 % de las infecciones humanas se puede observar vasculitis en la retina o encefalitis de una a cuatro semanas después de la recuperación de la enfermedad aguda.

Fiebre de Lassa

La infección tiene un comienzo gradual con fiebre y malestar general, después de un periodo de incubación

de alrededor de 10 días (rango 5 a 21). La enfermedad continúa con fiebre y mialgia, con postración severa. Las manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea o constipación son comunes. El dolor de garganta ocurre en dos tercios de los casos, acompañado de inflamación y faringitis exudativa. Puede ocurrir dolor retroesternal, tos y efusiones pleurales. Las manifestaciones hemorrágicas pueden aparecer en un tercio de los pacientes y auguran un pronóstico desfavorable. La mortalidad en los pacientes hospitalizados es de 15 % a 20 %. En la evolución fatal de la infección, los síntomas y signos culminan con el comienzo del choque y muerte.

En los sobrevivientes, los síntomas y la viremia persisten hasta dos a tres semanas después del comienzo, donde hay una defervescencia acompañada de la desaparición del virus de la sangre. La pericarditis puede ocurrir en la convalecencia temprana. Las manifestaciones neurológicas no son dominantes aunque se han descrito meningitis aséptica, encefalitis y encefalopatía. En la convalecencia, es común la sordera, lo que da un importante dato diagnóstico e impacta en la comunidad. Los exámenes de laboratorio incluyen conteo de leucocitos bajos, normal o modestamente elevados. El conteo de plaquetas está generalmente en valores normales o ligeramente disminuidos. La aspartato amino transferasa está ligeramente elevada, y su grado de elevación, que va paralelo a la viremia, predice la mortalidad. Los pacientes con valores de aspartato amino transferasa de cientos y miles están en riesgo considerable de muerte, aun con el tratamiento de ribavirina. Aunque la muerte no parece ser causada por el fallo hepático, el hígado es un sitio de replicación viral importante y los niveles de aspartato amino transferasa séricos son proporcionales al riesgo de morir.

Virus Sabia

Este virus fue aislado de un caso fatal de fiebre hemorrágica en San Pablo, Brasil, en 1990. Debido al extenso daño hepático de su presentación, se pensó primeramente en una infección por el virus de la fiebre amarilla, pero luego fue excluido este diagnóstico. Posteriormente el virus fue clasificado como un arenavirus y el trabajador de laboratorio que hacia estos estudios desarrolló una enfermedad severa similar a una fiebre hemorrágica aguda. Una vez más el virus infectó a un virólogo en 1994, resultando en un síndrome febril con leucopenia y trombocitopenia que fue tratado con ribavirina endovenosa con respuesta clínica y virológica. El reservorio es desconocido, se piensa que sea un roedor encontrado alrededor de la pequeña comunidad

de Sabia, en las afueras de San Pablo, donde ocurrió la única infección natural. Se plantea que es un agente con elevada morbilidad y mortalidad, así como que la infección ocurre a través de aerosoles, similar a otros arenavirus.

Parvovirus B19

Tiene un marcado tropismo por los precursores eritroides en la médula ósea, aunque también se ha aislado en otros tejidos como el sinovial. La principal vía de transmisión es la respiratoria, lo que implica una gran contagiosidad, aunque también hay casos de contagio por vía materno-fetal y a través de transfusión de hemoderivados. En cuanto a la etiopatogenia se han postulado dos hipótesis: por mecanismo directo, en la que el virus induce apoptosis hepatocitaria directamente a través de la proteína no estructural (NS1) y la vía indirecta en la que algunas citocinas producidas por la infección (Interferon gamma y factor de necrosis tumoral alfa, principalmente) son las causantes del daño celular.

La infección por parvovirus B19 es más frecuente en la infancia (a los 15 años 50 % de la población presenta seroconversión), evoluciona de forma asintomática u oligosintomática. Sin embargo, en adultos, la infección frecuentemente es sintomática.

Hay pocos casos descritos de hepatitis por este virus. Esta debe sospecharse ante una hepatitis aguda de causa desconocida, principalmente cuando se asocia a la anemia. La evolución de la enfermedad suele ser favorable y autolimitado, si bien se han reportado casos de trasplante hepático por hepatitis fulminante. Se desconoce la frecuencia del parvovirus B19 en esta enfermedad, pero es probable que se encuentre subestimada debido a la baja sospecha diagnóstica. Típicamente la hepatitis aguda por parvovirus B19 cursa con elevación variable de amino transferasas y con bilirrubina normal o ligeramente elevada; en adultos la afectación hepática por este virus es menos frecuente y de menor gravedad que en la población pediátrica. Es característico que se acompañe de anemia, la que suele aparecer después de la hepatitis sin existir una relación directa entre la gravedad de ambas, ni un periodo de latencia establecido entre una u otra. La anemia aplásica es mortal si no se trata. Entre las opciones terapéuticas están la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias granulocítica y macrofágica (GM-CSF) y la globulina antitrombocítica; en ocasiones mejora con el uso de antivirales, lo que apoya la hipótesis del parvovirus B19 como agente patogénico de esta.

Serológicamente pueden detectarse anticuerpos IgM, IgG o ambos en función del momento de la in-

fección. La detección de IgM antiparvovirus B19 es el elemento principal para el diagnóstico de infección aguda. La detección del ADN viral es mayor si el cuadro clínico cursa con anemia aplásica. Se ha aislado ADN viral tanto en suero como en tejido hepático, pero no existe una buena correlación entre ambos. Los estudios actuales concluyen que la demostración de ADN en la biopsia hepática no implica una relación causal entre la hepatitis aguda y el parvovirus B19; de hecho, en pacientes con otras afecciones hepáticas se ha encontrado ADN viral en suero y en tejido hepático. Debido a esta falta de acuerdo, existen opiniones que señalan que el parvovirus B19 puede actuar como cofactor de otro agente hepatotóxico, como el paracetamol o incluso también en el caso de hepatitis virales B y C. Por lo tanto, aunque este virus no está universalmente reconocido como causa de hepatitis aguda, muchos autores recomiendan realizar los análisis serológicos ante un caso de hepatitis aguda de causa desconocida.

Virus de inmunodeficiencia humana

Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral para el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, hay una disminución sustancial de las muertes relacionadas con el sida. Sin embargo, en la era de la terapia antirretroviral la enfermedad hepática es la causa no relacionada con el sida más común de muerte entre los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana, que llegade 14 % a 18 % de todas las muertes en esta población. Las afecciones hepáticas son una importante causa de enfermedad y muerte entre las personas convirus de inmunodeficiencia humana positivos. Las principales causas de enfermedad hepática crónica son:

- La coinfección con los virus hepatotropos, virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C
- La ingestión de alcohol.
- Hepatotoxicidad inducida por drogas.
- Resistencia a la insulina y dislipidemias.
- Enfermedad grasa hepática o hígado graso no alcohólica.
- Otras patologías a tener en cuenta son la colangiopatía en la evolución del sida, las neoplasias relacionadas con el sida, el carcinoma hepatocelular y el trasplante hepático.

Coinfecciones virus de inmunodeficiencia humana/virus de la hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana/virus de la hepatitis C

Estos virus poseen igual vía de transmisión, de ahí que las coinfecciones son comunes. En estos casos la fibrosis se acelera, cuando se compara con la mo-

noinfección con virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C.

Virus de inmunodeficiencia humana/virus de la hepatitis C

La tercera parte de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en Europa y Estados Unidos están coinfectados con el virus de la hepatitis C y hasta 90 % de las muertes en los pacientes virus de inmunodeficiencia humana positivos con enfermedad hepática terminal, son debidas a la coinfección con el virus de la hepatitis C. La infección aguda es usualmente asintomática. En la era de la terapia antirretroviral combinada, las evidencias sugieren que la coinfección con el virus de la hepatitis C sí afecta la progresión de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (más rápida progresión al sida y más lenta recuperación de los CD4+). Viceversa, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana afecta el daño hepático relacionado con el virus de la hepatitis C, ya que la coinfección se asocia a una menor reducción del ARN del virus de la hepatitis C espontáneamente, 80 % de los pacientes desarrollan infección crónica por el virus de la hepatitis C y de cirrosis, que ocurre de 12 años a 16 años más tempranamente en los coinfectados que en los mono infectados indicando un curso más agresivo de la enfermedad.

Los mecanismos de la persistencia y rápida progresión a fibrosis es multifactorial:

- Los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana poseen una respuesta inmune adaptativa débil a la infección por el virus de la hepatitis C y una respuesta reducida al interferón- γ .
- Las células satélites que desempeñan una función importante en la fibrosis se activan por el daño hepático continuado produciendo colágeno tipo I, lo que promueve citocinas proinflamatorias y profibrogénicas. La disminución de CD4+ a CD8+ asociadas a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana desempeña su función, ya que las CD8+ son más fibrogénicas que las CD4+.
- La disminución de la expresión de las interleucina-10 por las células CD4+ intrahepáticas exacerbaban el medio profibrótico.
- La resistencia a la insulina esta frecuentemente asociada con la infección con el virus de la hepatitis C independientemente de la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana y es predictor de fibrosis. Los fármacos de la terapia antirretroviral combinada, particularmente los dideoxynucleósidos pueden causar esteatosis hepática, lo que potencia la fibrosis. El virus de inmunodeficiencia humana

desempeña una función importante también, aunque no puede entrar e infectar los hepatocitos. A través de los receptores de quimocinas CCR5 y CXCR4, el virus de inmunodeficiencia humana utiliza su proteína de envoltura gp120 e induce señales mediado por estos receptores. El virus de inmunodeficiencia humana puede inducir apoptosis del hepatocito vía CXCR4 e incluso regular la producción de factor de crecimiento β -1, lo que promueve la activación de las células satélites y la replicación del virus de la hepatitis C. La activación directa de las células satélites hepáticas vía gp120 conlleva a un incremento de la expresión y secreción de la proteína 1 quimioatrayente de los monocitos que es una importante citocina proinflamatoria y estimuladora de la producción de colágeno tipo I.

- Los marcadores de traslocación microbiana se elevan en personas coinfectados con el virus de la hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana y esto se correlaciona fuertemente con la depleción de CD4+ y enfermedad hepática relacionada con el virus de la hepatitis C.

Virus de inmunodeficiencia humana/virus de la hepatitis B

Cerca de 90 % de los pacientes virus de inmunodeficiencia humana poseen evidencia de infección previa con el virus de la hepatitis B, mientras que 10 % posee evidencia infección crónica por el mismo. La mortalidad relacionada con enfermedad hepática es mayor en la coinfección virus de la hepatitis B/virus de inmunodeficiencia humana que en la mono infección debido a la aceleración de la progresión a la fibrosis, además, el aumento de la carga viral del virus de la hepatitis B se traduce a un incremento del riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Se ha sugerido que el virus de la hepatitis B posee ciertamente un efecto deletéreo en la supresión del virus de inmunodeficiencia humana. Los pacientes coinfectados que comienzan la terapia antirretroviral combinada para controlar la infección por virus de inmunodeficiencia humana, vuelven a la carga viral del virus de la hepatitis B inicial, después de la interrupción de la terapia antirretroviral combinada con un deterioro acelerado de la inmunidad (disminución del conteo de CD4+).

Alcohol

El uso de alcohol es común en los pacientes virus de inmunodeficiencia humana positivos, este actúa como cofactor asociado con la progresión e inadecuada supresión viral. El excesivo consumo de alcohol es un

importante factor de riesgo para la enfermedad hepática progresiva, particularmente en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana positivos que no están infectados con el virus de la hepatitis C.

Hepatotoxicidad inducida por drogas

La alerta acerca de la hepatotoxicidad de las drogas utilizadas en la terapia antirretroviral combinada está aumentando. Se recomienda la realización de pruebas funcionales hepáticas al comienzo de la terapia, en ocasiones la elevada carga viral de virus de inmunodeficiencia humana pueden estar asociadas con la elevación de los resultados de estas pruebas, las que pueden retornar a la normalidad después del comienzo de la terapia antirretroviral combinada. La terapia antirretroviral combinada debe detenerse si se presenta hepatotoxicidad (grado 3 o 4) o que se agrave la ictericia de acuerdo a la escala de toxicidad del grupo clínico del sida. Cinco patrones de daño hepático pueden observarse: hipersensibilidad, hepatotoxicidad idiosincrática, toxicidad mitocondrial, síndrome de reconstitución inmune y esteatosis hepática. La elevación de las amino transferasas es común en los pacientes que reciben terapia antirretroviral combinada, con hepatotoxicidad severa en 8,5 % a 23 % de los pacientes. Cambios colestásicos pueden encontrarse en los pacientes de largo tiempo en terapia. La hepatotoxicidad profunda inducida por fármacos puede manifestarse en fallo hepático agudo. Existen otros medicamentos prescritos en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana positivos en terapia antirretroviral que son potencialmente hepatotóxicos, ya sea administrados solos o en combinación (antifúngicos, antibióticos, antivirales, anabólicos, entre otros), cuya administración debe valorarse con cuidado y medir los riesgos individualmente.

En algunos casos el daño hepático es de causa desconocida y son llamados criptogénicos. Se ha especulado sobre una rara, pero severa enfermedad denominada *hiperplasia nodular regenerativa*, caracterizada por la presencia de nódulos regenerativos diseminados en el hígado, sin fibrosis significativa. La tendencia trombofílica del virus de inmunodeficiencia humana, denominada *deficiencia de proteína S*, se ha implicado en la patogenia de la hipertensión portal no cirrótica. Los cambios histológicos son heterogéneos, pero además de la hiperplasia nodular regenerativa, se observa esclerosis hepatoportal, fibrosis periportal, ausencia o escasez de las pequeñas venas portales y oclusión fibrosa del lumen de la vena portal (venopatía esclerosante portal). En París, un estudio de ocho pacientes con enfermedad hepática criptogénica, con hipertensión portal, mostró

en la biopsia hepática que siete de estos poseían arquitectura nodular del hígado consistente con hiperplasia nodular regenerativa y en la otra dilatación sinusoidal en el marco de hipertensión portal. Este cuadro deterioró la salud de estos pacientes, cuatro sufrieron de várices esofágicas sangrantes, dos pacientes trombos de la vena porta y dos ascitis. La terapia antirretroviral se ha considerado como causa de esta patología, ya que entre 8 % y 10 % de las personas que están en terapia muestran efectos adversos hepáticos. Estos pacientes tenían historia de tratamiento con didanosine, el que puede estar asociado con daño hepático criptogénico.

El virus de inmunodeficiencia humana per se también se ha considerado como causa de hiperplasia nodular regenerativa, particularmente porque la infección ha estado asociada con hipertensión pulmonar. Se especula que puede tener el mismo efecto en el hígado. El virus de inmunodeficiencia humana también puede incrementar el riesgo de trombosis, lo que combinado con el tratamiento con didanosin, puede resultar en coágulos sanguíneos en el hígado conllevando a la hiperplasia nodular regenerativa.

Hígado graso no alcohólico

Es la manifestación hepática del síndrome metabólico, se refiere al depósito graso en los hepatocitos o esteatosis. Está caracterizado histológicamente por esteatosis macrovesicular en ausencia de otras causas. Su forma progresiva es la esteatohepatitis no alcohólica, la que combina la esteatosis macrovesicular, inflamación, balonamiento hepatocelular y fibrosis. La prevalencia del hígado graso no alcohólico es más elevado en personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (30 % a 40 %) que en la población general (14 % a 31 %). Existen pocos datos para precisar los factores de riesgo de esta afección, el rol potencial de la terapia antirretroviral combinada por sus efectos negativos en el control de la glucosa, metabolismo lipídico, redistribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina y toxicidad mitocondrial. Otros factores de riesgo es el incremento de la circunferencia de la cintura, indicando adiposidad central, sexo masculino, baja lipoproteínas de alta densidad sérica, aumento de los triglicéridos y un incremento del radio de alanino amino transferasa a aspartato amino transferasa.

Colangiopatía en el sida

Ocurre cuando la infección en el tracto biliar conlleva a obstrucción biliar. Típicamente se presenta con dolor en el cuadrante superior derecho y un marcado aumento de la fosfatasa alcalina, con menos elevación

de la bilirrubina y normal o ligeramente elevado las amino transferasas. Los pacientes pueden tener fiebre, náusea, vómitos y diarrea, la ictericia no es común. Este cuadro es usualmente visto en pacientes con bajos conteos de CD4+ (menor que 100/mm³). La infección más común asociada con este cuadro es el *Cryptosporidium parvum*, seguido por el citomegalovirus. Otros incluyen a *Microsporidia*, *Cyclospora cayetanensis*, *Mycobacterium avium* intracelular e *Histoplasma capsulatum*.

Neoplasias relacionadas con el sida

Las neoplasias que definen al sida (linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi) involucran al hígado en 33 % y 9 % de los casos, respectivamente. En el primer caso puede presentarse con pruebas funcionales hepáticas anormales pero asintomáticas, aunque los pacientes pueden desarrollar dolor abdominal o ictericia; en el segundo caso raramente causa síntomas o muerte.

Carcinoma hepatocelular y trasplante hepático

El carcinoma hepatocelular se espera que aumente substancialmente en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana positivos por las coinfecciones con los virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estudios indican que el carcinoma hepatocelular como causa de muerte se ha incrementado progresivamente. El trasplante hepático en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana positivos, se ha realizado con diferentes resultados a nivel mundial.

Infecciones bacterianas en el hígado

Las infecciones bacterianas pueden afectar la función hepática como resultado de una invasión directa (predominantemente biliar o portal) o indirecta como una manifestación sistémica de bacteriemia o endotoxemia. Las alteraciones del hígado en cualquiera de los casos comprende una amplia gama de trastornos que puede ir desde leves alteraciones de la función hepática, apenas perceptible, hasta una franca insuficiencia hepatocelular. Esto se corresponde entre otros factores con el microorganismo infectante y las condiciones inmunológicas del paciente.

Para su mejor comprensión se explican dos vertientes: infecciones bacterianas en el hígado y disfunción hepática en el curso de una sepsis.

Una amplia variedad de infecciones de origen bacteriano, micóticas y por rickettsias pueden potencialmente afectar al hígado, como resultado de un daño hepatocelular directo.

Absceso hepático piógeno

Se denomina absceso hepático piógeno a una lesión ocupativa de espacio dentro del hígado constituida por una colección o cavidad de pus, delimitada por un tejido fibroso, resultante de la invasión y multiplicación de bacterias dentro del parénquima hepático.

Epidemiología

Es una enfermedad clínica poco frecuente. Algunos reportes señalan que es mucho más frecuente en el sexo masculino, mientras que otros no plantean diferencia entre sexos. Se estima una incidencia de admisión hospitalaria entre 0,007 % y 2,2 % y una prevalencia de 11 por 1 millón de personas. La edad promedio en que suele reportarse con mayor frecuencia es entre 40 y 70 años.

A pesar del desarrollo tecnológico alcanzado en el diagnóstico y terapéutica de estas lesiones, aún persisten altas tasas de morbilidad en los países en vías de desarrollo. Su aparición se ve modificada en las diferentes áreas geográficas, dependiendo de la prevalencia de los agentes causales.

Patogenia

En la formación del absceso están presentes dos factores: la vulnerabilidad del hígado y la presencia del microorganismo. El mecanismo a través del que ocurre el daño tisular es complejo, ocurre fundamentalmente por la acción que ejercen las citocinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno liberadas por los neutrófilos y plaquetas (adheridas a la superficie del endotelio) y a las endotoxinas producidas por las bacterias gram negativas.

Las bacterias en el hígado liberan endotoxinas que estimulan la proliferación de las células de Kupffer, estas células producen mediadores tóxicos que modulan la respuesta microvascular, a esto le sigue la diapédesis de las células inflamatorias a través de las uniones celulares o defenestraciones. Esta sucesión de eventos origina obstrucción de la luz del sinusoides, disminución del flujo sanguíneo e inhibición de la actividad de la bomba de $ATP Na^+ K^+$, indispensable para la obtención de la energía necesaria en la excreción de la bilis lo que origina un éxtasis de esta. La reducción del diámetro del sinusoides provoca disminución en la velocidad del flujo de la sangre, el número de sinusoides obstruidos se incrementa, ocurre elevación de la presión hidrostática y como resultado final se obtiene una isquemia del órgano.

Los abscesos se localizan con mayor frecuencia en el lóbulo derecho, a nivel de los segmentos 6 al 8,

atendiendo al flujo sanguíneo mesentérico de la vena porta. Los tamaños pueden oscilar entre 5 cm a 10 cm, aunque se han reportado otros de mayor tamaño (mayor que 25 cm). La diabetes es un factor favorecedor.

El 50 % de los abscesos hepáticos tienen un origen desconocido. El absceso hepático por lo general es originado por un único microorganismo patógeno, aunque en ocasiones pueden coexistir los diferentes agentes patógenos por lo que se consideran abscesos mixtos.

Vías de diseminación

Los abscesos hepáticos piógenos se originan predominantemente a través de las vías biliar, hematógena o por contigüidad. Otras vías por su naturaleza son poco frecuentes:

- Origen biliar: la infección surge en la vía biliar extrahepática secundaria a una obstrucción por cálculos, neoplasias o colangitis (las bacterias se multiplican y ascienden por la vía biliar intrahepática), representa 40 % y suelen ser múltiples, diseminados por todo el órgano.
- Origen portal: la infección surge en algunos de los órganos cuya circulación drena en el sistema portal, como ocurre en la diverticulitis del sigmoide, apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon perforado, pancreatitis aguda o crónica, entre otros. Representa 15 % a 20 %, suelen ser grandes hacia el lóbulo derecho, por lo general únicos, aunque en ocasiones pueden ser múltiples.
- Arteria hepática: los focos de infección están distribuidos en cualquier parte del organismo (infección odontológica o endocarditis bacteriana, bacteriemia sistémica) las que por vía sanguínea alcanzan el hígado. Las lesiones típicas son microabscesos múltiples distribuidos en ambos lóbulos del hígado. La bacteriemia sistémica se invoca como la causa más frecuente de abscesos hepáticos en los lactantes y niños pequeños y responsable entre 10 % y 20 % de los casos en los adultos.
- Estructura vecina: la infección llega al hígado por contigüidad, como ocurre en la colecistitis, donde la infección de la vesícula biliar se extiende al hígado (piocolecisto), en la úlcera péptica perforada y en el absceso subfrénico.
- Criptogénica: se origina por bacteriemia portal transitoria, como ocurre en los pacientes inmunodeprimidos.
- Postraumático: se origina a punto de partida de un trauma penetrante del hígado o contundente que da origen a un hematoma postraumático que al romperse puede servir como medio de cultivo a las bacterias, representa 4 % a 15 %.

- Iatrogénico: secundario al traumatismo de una biopsia hepática o a la obstrucción de una prótesis biliar.
- Secundario a infección de quistes hepáticos.

Etiología

Los gérmenes más frecuentes que se encuentran en más de la mitad de casos son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis* y *Streptococcus milleri* y anaerobios como bacteroides y *Clostridium* (Tabla 155.13). Se plantea que existe una mayor prevalencia de algunos patógenos en determinadas áreas geográficas, por ejemplo, en la población asiática que reside en América, se postula que la *Klebsiella pneumoniae* puede considerarse como infección endémica en esa población. Las infecciones fúngicas oportunistas suelen aparecer con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, con colangitis intermitentes tratadas con antibióticos de amplio espectro, así como en pacientes con manipulación de la vía biliar por prótesis.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

El debut de la enfermedad puede ser de manera insidiosa, que por lo general es la más típica, o de forma abrupta, aguda.

El inicio insidioso y lento con fiebre, asociado o no a escalofríos, dolor en hipocondrio derecho, astenia, vómitos y pérdida del apetito es el cuadro característico,

especialmente en ancianos e inmunocomprometidos. En los casos de localización infradiaphragmática puede haber tos, dolor en el hombro y derrame pleural derecho. Los síntomas pueden estar presentes durante varios meses incluso antes de que se establezca el diagnóstico.

Los casos de abscesos múltiples suelen cursar de manera aguda y en ocasiones con un rápido deterioro del paciente con signos sistémicos de infección, ictericia y choque. Al examen físico se constatan las mucosas ictéricas, un estado tóxico infeccioso y a la palpación del abdomen se aprecia una hepatomegalia, dolor a la palpación del lado derecho y percusión dolorosa encima de la costilla derecha, que se refleja hacia el hombro de este lado.

De acuerdo con el número de abscesos pueden ser abscesos únicos lo que ocurre en el 60 % de los casos, localizados por lo general en el lóbulo hepático derecho abscesos múltiples. Los abscesos del lado derecho suelen relacionarse más con tos y dolor pleurítico.

Se ha descrito un periodo de incubación ente tres a cuatro semanas y en los abscesos crónicos hasta seis meses de evolución. Según reportes, los abscesos únicos se asocian con cuadros clínicos de evolución gradual, con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada con etiología criptogénica, mientras que los abscesos múltiples presentan síntomas más sistémicos y causa descifrable.

Investigaciones

No existe un patrón característico de alteración de las pruebas hepáticas. De forma general puede existir

Tabla 155.13. Microorganismos más frecuentes aislados en la sangre de pacientes con absceso piógenos

Gram negativas aerobias	Gram positivas aerobias	Anaerobias	Otras
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	Bacteroides spp.	<i>Candida</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Mycobacterium</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	Tuberculosis
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Streptococcus milleri</i> group	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Listeria monocytogenes</i> *	<i>Peptococcus</i> spp.	
<i>Morganella</i> spp.	<i>Bacillus cereus</i> *	<i>Prevotella</i> spp.*	
<i>Proteus</i> spp.		<i>Clostridium</i> spp.*	
<i>Salmonella</i> spp.		<i>Actinomyces</i> spp.*	
<i>Serratia marcescens</i> *			
<i>Yersinia</i> spp.*			
<i>Burkholderia pseudomallei</i> *			
<i>Capnocytophaga canimorsus</i> *			
<i>Pasteurella multocida</i> *			
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> *			

*Causas poco frecuentes.

anemia, leucocitosis neutrofílica y la eritrosedimentación está acelerada. Las pruebas hepáticas con frecuencia muestran poca elevación de las enzimas de citólisis (hasta dos veces su valor normal), con elevación de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa, así como hiperbilirrubinemia (en las causas biliares), con menor frecuencia se observa hipoalbuminemia ligera y prolongación del tiempo de protombina.

Los hemocultivos suelen ser positivos en 50 % de los casos. La proteína C reactiva positiva y negativos los anticuerpos de *Entamoeba histolytica*. El estudio microbiológico constituye la prueba de elección para establecer el diagnóstico y permite, además, la utilización adecuada del tratamiento farmacológico.

El aspecto ecográfico de los abscesos bacterianos varía desde lesiones hipoeoicas (la más común), el aspecto en diana, ojo de buey, hasta quísticas dependiendo de la fase de maduración de la infección (Fig. 155.21). Con Doppler-color existe una circulación periférica aumentada. Suelen ser lesiones redondeadas, únicas o múltiples de tamaño variable, de paredes gruesas e irregulares y no bien delimitadas. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las metástasis.

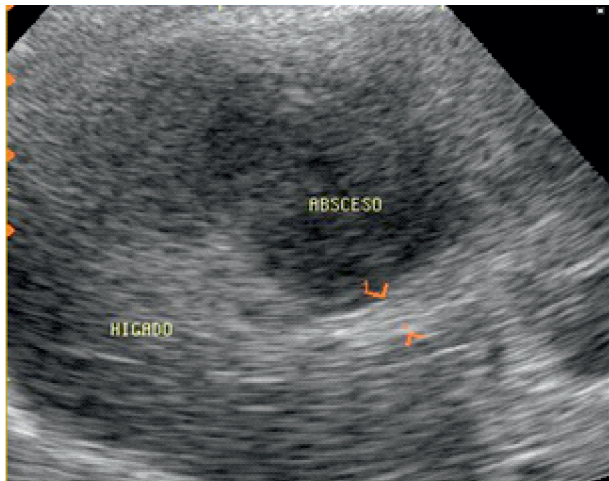


Fig. 155.21. Imagen ecográfica de absceso hepático.

La ecografía ayuda a valorar el tamaño y la decisión terapéutica, por ejemplo: las lesiones mayores de 2 cm se deben puncionar y aspirar con el objetivo de determinar el agente etiológico. La punción dirigida, además de confirmar el diagnóstico, permite cultivar el material obtenido (medios aerobios y anaerobios) y drenar el absceso.

La tomografía axial computarizada con contraste tiene una sensibilidad hasta 100 %, pues se pueden diagnosticar las lesiones hasta 0,5 cm y múltiples, es el método de elección en pacientes en el posoperatorio con herida quirúrgica descubierta y para la colocación de drenajes.

La radiografía de tórax puede mostrar otros hallazgos indirectos tales como elevación de hemidiafragma derecho, derrame pleural (derecho o izquierdo) condensación inflamatoria o absceso pulmonar.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece básicamente con otras lesiones ocupantes de espacio en hígado y de acuerdo con la etiología de la lesión:

- Quistes: incluye el quiste hidatídico.
- Tumores benignos y malignos: primarios y metastásicos.
- Etiología de la lesión.
- Piógeno.
- Amebiano.

Complicaciones

Las complicaciones de esta enfermedad no son frecuentes cuando se realiza un diagnóstico prematuro, si se han descrito tanto en el sitio del absceso, a distancia o como consecuencias de los procedimientos invasivos de tratamiento (drenajes).

Estas complicaciones se clasifican en:

- Locales:
 - Ruptura del absceso a la cavidad peritoneal.
 - Perforación a la cavidad pleural.
 - Perforación a la cavidad pericárdica.
- Distancia:
 - Bacteriemia.
 - Choque séptico.

Se reporta en la literatura que en los pacientes diabéticos el agente etiológico más frecuente es la *Klebsiella pneumoniae*, y se presentan complicaciones tales como uveítis, endoftalmitis, abscesos pulmonares, cerebrales, prostáticos, del músculo psoas, osteomielitis y artritis piógena.

Tratamiento

El tratamiento siempre se lleva a cabo en un centro hospitalario, debido a las complicaciones que pueden surgir. Se adoptaran medidas generales, tratamiento higiénico dietético y sintomático (antipiréticos y analgésicos).

Tratamiento específico

Está dividido en dos aristas fundamentales:

- Antibióticoterapia:
- Tratamiento invasivo mediante drenajes:
 - Vía percutánea por catéter o aspiración.
 - Cirugía convencional o laparoscopia.

El método de tratamiento a utilizar en los abscesos hepáticos debe ser individualizado, de acuerdo con el cuadro clínico del paciente y a las características del absceso.

Los antibióticos constituyen la primera línea de tratamiento, a pesar que está descrita por algunos autores bajos niveles de respuesta mediante la antibióticoterapia sin combinar con drenajes, especialmente cuando las lesiones son mayores que 5 cm.

Los antibióticos que con mayor frecuencia utilizados son las cefalosporinas de tercera generación: gérmenes gram positivos; aminoglucósidos: enterobacterias y metronidazol: bacterias anaerobias.

Se pueden utilizar las terapias combinadas utilizadas como cefalosporinas de tercera generación asociada a clindamicina o metronidazol, penicilina asociada aminoglucósidos, cefalosporinas de segunda generación con aminoglucósidos. La combinación amoxicilina-ácido clavulánico cubre la mayoría de los gérmenes.

Los abscesos solitarios menores que 5 cm, son tributarios de terapia antibiótica solamente. Se recomienda la administración parenteral durante tres semanas y luego la vía oral durante seis semanas, con resultados satisfactorios.

Tratamiento invasivo mediante drenajes

La aspiración es utilizada en los pacientes con abscesos únicos, menores de 5 cm de diámetro y pus poco viscoso.

El drenaje percutáneo guiado por ecografía o tomografía asociado a la terapia antibiótica representan actualmente el método de elección de tratamiento, siempre que sea evacuada la totalidad del pus.

En los pacientes que se le realice el drenaje percutáneo, pero por ecografía no se evidencie la total extracción del pus es necesaria la aspiración seguida por terapia con antibióticos. En los abscesos multiloculados se realizará la aspiración en la totalidad de los lóbulos siempre que sea posible. La efectividad del drenaje percutáneo depende de la accesibilidad del absceso, número y tamaño y del estado general del paciente. El drenaje percutáneo tiene mayor accesibilidad cuando la lesión se localiza profunda y posterior en el lóbulo derecho, adherida a la pared abdominal o cuando se sitúa hacia la periferia del lóbulo derecho.

Si existe obstrucción biliar, puede indicarse una colangiografía retrógrada con papilotomía y extracción de cálculos.

La cirugía está indicada en abscesos mayores de 5 cm o multiloculados, localizados en el lóbulo izquierdo o cuando ha fallado el drenaje percutáneo.

La cirugía y drenaje están indicadas en pacientes con ascitis o daño renal, compromiso del estado general, íctero persistente, ruptura del absceso o difícil manipulación mediante técnicas radiológicas.

Disfunción hepática en la sepsis

En el curso de una sepsis, la disfunción hepática constituye uno de los componentes del síndrome de disfunción multiorgánica y es habitualmente reconocido como consecuencia del choque y de la hipoperfusión. El hígado es considerado uno de los principales responsables de la génesis y amplificación del fallo multiórgano.

No existe una definición consensuada de disfunción hepática en la sepsis. Sands y colaboradores lo definen como una combinación de bilirrubina sérica superior a 34 $\mu\text{mol/L}$ unido, indistintamente, a valores de fosfatasa alcalina o amino transferasas mayor de dos veces su valor normal. Sin embargo, otros autores han considerado la combinación de al menos dos de los siguientes criterios: bilirrubina mayor de 43 $\mu\text{mol/L}$, valores de alanino amino transferasa mayor de dos veces el límite superior de la normalidad, tiempo de protrombina mayor que 1,5 veces respecto al control o INR mayor que 1,5. En el 2001 la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis recomendó el uso de modelos o sistemas estándares para la evaluación del fallo orgánico relacionado a la sepsis, encaminados a cuantificar el grado de disfunción orgánica. Todos estos modelos utilizan la bilirrubina para evaluar y definir la presencia de disfunción hepática, aunque con diferentes puntos de corte. En esta conferencia la disfunción del hígado en la sepsis fue definida como una hiperbilirrubinemia superior a 70 $\mu\text{mol/L}$, este indicador, entre todos los componentes hepáticos, fue seleccionado por ser el que mejor refleja la disfunción hepática y por otro lado, es un examen simple y de rutinaria realización en la práctica clínica habitual.

Aspectos epidemiológicos. Incidencia y mortalidad

La incidencia de la disfunción hepática en la evolución de una sepsis es difícil de establecer y se ha reportado entre 1,3 % y 20 %. Estas variables incidencias obedecen fundamentalmente a los diversos criterios comprendidos para su diagnóstico y a la falta de consenso en su definición.

La disfunción hepática en la sepsis está estrechamente asociada con la supervivencia, el desarrollo de este evento en las primeras 72 h se asocia a una mayor mortalidad. De igual forma la recaída o reaparición de nuevos episodios de disfunción hepática durante la

primera semana de la sepsis están asociadas a menor supervivencia a los 28 días de evolución.

La frecuencia de lesión hepática varía considerablemente en todos los estudios, una causa es que la hiperbilirrubinemia de poca cuantía y la elevación moderada de las enzimas hepáticas pasan inadvertidas en pacientes sin ictericia clínica. Cuando se aprecia una hiperbilirrubinemia ligera e incremento moderado de las enzimas hepáticas el daño hepático es tan común como el fallo al pulmón y riñón. Cuando se compara con otras disfunciones orgánicas, la repercusión de la lesión hepática sobre la mortalidad del paciente crítico es menos grave en relación a otros fallos orgánicos.

Fisiopatología

Los aspectos fisiopatológicos de la disfunción hepática en la sepsis son complejos y aun en la actualidad poco esclarecidos. En estos eventos desempeñan una función preponderante los hepatocitos, las células de Kupffer y las células endoteliales sinusoidales.

De forma general se ha demostrado que durante el curso de una infección los hepatocitos contribuyen a la defensa y reparación de tejidos a través de la síntesis de reactantes de fase aguda como la interleucina 6, proteína C reactiva, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, protrombina y haptoglobina, mientras que la producción hepática de albúmina, transferrina y antitrombina disminuye. Esto origina profundos cambios en el balance de los factores de la coagulación que resultan en un aumento de la actividad procoagulante.

Por otro lado, existe un aumento de la actividad glucogenolítica y neoglucogénica con un incremento en el catabolismo aminoacídico. Estos cambios metabólicos unidos al incremento de la actividad inflamatoria provocan una disminución de la capacidad biotransformadora del hígado, especialmente por la reducción de la actividad del citocromo P450. La eliminación de los endobióticos y xenobióticos está considerablemente comprometida.

Las células de Kupffer no son capaces de fagocitar las bacterias y aclarar las endotoxinas, en cambio producen varios mediadores proinflamatorios entre los que se señalan como más importantes el factor de necrosis tumoral alfa, implicado en la génesis del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, estimuladora de la producción de reactantes de fase aguda y de óxido nítrico. La interacción de las células de Kupffer con los componentes de la sangre (plaquetas, eritrocitos y leucocitos) promueve el reclutamiento de neutrófilos en los sinusoides y el aumento consecuente de la respuesta proinflamatoria. Este proceso promueve la

formación de trombos en los sinusoides y el deterioro de la perfusión microvascular.

La liberación de mediadores proinflamatorios, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico son los principales responsables de los cambios hemodinámicos presentes en esta enfermedad, caracterizados por hipoperfusión e hipotensión arterial.

Diagnóstico

De forma general la mayoría de los pacientes presentan febrícula o fiebre mayor de 37 °C, escalofríos, confusión y sudoración. La ictericia suele aparecer a los dos o tres días del inicio de la infección, el prurito es raro y en más de la mitad de los casos puede existir hepatomegalia no dolorosa.

Los focos más frecuentes de bacteriemia en estos pacientes suelen ser neumonías o abscesos pulmonares, infecciones urinarias y las infecciones procedentes de partes blandas. Otros no menos frecuentes son las infecciones pélvicas, peritonitis, meningitis y abortos sépticos.

La disfunción hepática se puede manifestar de dos formas que aunque comparten algunas semejanzas su expresión clínica es diferente:

- Hepatitis isquémica: resultado de un evento vascular extrahepático.
- Ictericia o colestasis inducida por sepsis: consecuencia de un daño intrahepático lento e insidioso.

En las fases tempranas de la sepsis grave y choque séptico la elevación aguda de las amino transferasas a más de 20 veces su valor normal permite el diagnóstico de la hepatitis isquémica, no obstante, deben ser descartadas otras causas de hepatonecrosis. El diagnóstico de la hepatitis isquémica descansa en tres elementos fundamentales: fallo cardiaco, circulatorio o respiratorio, incremento dramático y fugaz de las amino transferasas y exclusión de otras causas de necrosis hepatocelular. La elevación enzimática de la alanina amino transferasa, aspartato amino transferasa y lipoproteínas de alta densidad ocurre de forma aguda, en pico, dentro de las primeras 24 h de instalado el choque para luego descender dos a tres días después. La normalización de las transaminasas se observa aproximadamente a los 15 días. Otro de los elementos claves en este cuadro es el dramático descenso de los niveles de protrombina, responsable de los trastornos hemorragiparos. La hiperbilirrubinemia ocurre más tardíamente, es ligera y apenas traduce ictericia. La hepatitis isquémica se ha reportado hasta en 32 % de los casos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.

La ictericia o colestasis se asocia fundamentalmente con infecciones severas como neumonías, sepsis por bacterias gram negativas y choque séptico. Por lo regular durante la sepsis el incremento en las cifras de bilirrubina a más de 34 mmol/L suele ser un evento tardío en el curso de la disfunción multiorgánica. La excreción de la bilis (con todos sus componentes orgánicos e inorgánicos) depende de un proceso de transporte activo para lograr atravesar la membrana canalicular, por lo que debe existir integridad de las membranas celulares, así como un adecuado suministro de energía y oxígeno. En la sepsis la mayoría de los pasos que intervienen en la formación de la bilis, desde la captación hepática de bilirrubina no conjugada, hasta la formación de ácidos biliares se ve comprometida por la pérdida de energía, la hipoxia y la hipoperfusión. La reducción del flujo biliar disminuye el tenor de bilis intraluminal, lo que origina atrofia de la mucosa intestinal. La disminución de los efectos bacteriostáticos neutralizantes de la barrera mucosa intestinal promueve la elevación de los niveles de endotoxinas circulantes. Estas endotoxinas liberadas participan en la reducción del flujo biliar y con esto se crea un círculo vicioso que empeora el cuadro clínico del paciente.

De forma general los estudios complementarios se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada asociada a elevación moderada de la fosfatasa alcalina y amino transferasas.

Los hemocultivos y las muestras de los focos primarios deben recogerse antes de iniciar la terapia antibiótica.

Tratamiento

El tratamiento en principio es de soporte y lleva implícito el uso de antibióticos específicos y la extracción del foco séptico mediante tratamiento quirúrgico, si fuese pertinente. Deben ser aplicadas medidas generales para contrarrestar los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido bases. La piedra angular del tratamiento es el restablecimiento del oxígeno mediante un control hemodinámico, reposición de la volemia y el fármaco adecuado.

El suministro del oxígeno sistémico es primordial en el tratamiento de la sepsis, sin embargo, es difícil aseverar la correcta disponibilidad a sitios específicos tales como el eje intestino-hígado. La corrección temprana de los trastornos de la perfusión ha demostrado ser valioso para prevenir la repercusión sistémica de la sepsis y elevar la supervivencia.

Las drogas inotrópicas vasoconstrictoras (adrenalina y noradrenalina) que reducen el flujo hepático, están

indicadas en caso que el volumen minuto cardiaco no pueda ser sustentado solo con la volemia. En dosis baja la dopamina eleva el flujo sanguíneo hepático e intestinal, pero no se ha demostrado que transforme el pronóstico.

Si bien estudios experimentales han sugerido que el uso de los corticosteroides ha tenido efecto inmunomodulador en la colestasis inducida por sepsis, mediante la inducción de transportadores hepatobiliares que restablecen el flujo biliar, su uso no se recomienda en la disfunción hepática.

Otro punto a señalar son las ventajas acerca del aporte nutricional puntual a utilizar en la sepsis, aunque no se ha determinado ningún método nutricional específico que eleve la supervivencia. En los pacientes con tracto gastrointestinal funcionando se recomienda la nutrición enteral precoz por sus efectos en la potenciación de la barrera mucosa intestinal y en la oxigenación del tejido. La nutrición enteral se asocia con la disminución de las tasas de infección y menores complicaciones metabólicas, estimula la secreción de ácidos biliares y promueve su circulación enterohepática. Los métodos parenterales a utilizar no deben incluir excesos en glucosa y se debe aportar hasta 25 % de las calorías no proteicas en forma de lípidos. Es controvertida la utilidad de la administración de aminoácidos de cadena ramificada en esta enfermedad. Todos los estudios convergen en la ventaja de la nutrición enteral sobre la parenteral, siempre que su uso sea posible.

Deben evitarse los fármacos que empeoran la colestasis como el acetaminofeno, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiacepinas, fenitoina, valproato de sodio, amiodarona, antifúngicos, rifampicina e isoniazida. El ácido ursodeoxicólico por sus efectos citoprotectores e inmunomoduladores se ha usado, pero no existe evidencia científica suficiente que apoye su utilización acertada en la colestasis por sepsis.

La hemoperfusión y las diálisis con hígados artificiales se han utilizado, pero su efectividad y seguridad aún no se han demostrado.

Disfunción hepática en infecciones por microorganismos específicos

Neisseria gonorrhoeae

En mujeres que sufren, a veces años antes, otras de manera subclínica, un proceso de pelviperitonitis por *Neisseria gonorrhoeae*, se puede observar un cuadro clínico caracterizado por la aparición de dolor en el hipocondrio derecho (que puede recordar el provocado por la colelitiasis) acompañado de fiebre, hepatomegalia

y la auscultación de un roce sobre la superficie hepática. Este síndrome (perihepatitis de Fitzh-Hugh-Curtis), se diagnostica al hallar el gonococo en el exudado vaginal o por la presencia en la laparotomía (si erróneamente se interviene a la paciente) o en la laparoscopia de adherencias (en “cuerda de violín”), pus y fibrina en la cápsula hepática. Casos similares se han observado en el varón y también debidos a *Chlamydia*. En las septicemias y endocarditis gonocócicas se han detectado elevaciones de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, debido a la existencia de infiltrados inflamatorios y áreas de necrosis focal.

Salmonella sp* y *Shigella sp

Existen portadores sanos de *Salmonella typhi* en la vesícula biliar que difunden la enfermedad en zonas endémicas. Una cuarta parte de los pacientes pueden presentar hepatomegalia y una proporción muy inferior ictericia, en casos excepcionales la participación hepática adquiere relevancia clínica. Tanto en la fiebre tifoidea como en la fiebre paratifoidea, suelen encontrarse alteraciones biológicas (amino transferasas elevadas). Histológicamente se trata de una hepatitis reactiva, con agregados de células de Kupffer, sin llegar a constituir granulomas. En la shigelosis se han descrito lesiones similares y algunos casos de hepatopatía clínica con intensa colestasis.

Brucella sp

Numerosos pacientes afectados de brucelosis presentan alteraciones de las pruebas hepáticas y en algunos casos ictericia, la hepatomegalia es común. En la biopsia hepática se comprueba la existencia de hepatitis granulomatosa, más acentuada y con necrosis central en las infecciones por *Brucella abortus*, es también frecuente, aunque sin necrosis, en las brucelosis por *Brucella melitensis*. Raras veces se han descrito abscesos.

Actinomicosis y nocardiosis

Las infecciones por *Actinomyces israelii* originadas en el apéndice o en la región cecal pueden alcanzar el hígado por vía portal, por contigüidad o, raras veces, por vía arterial. Clínicamente provocan hepatomegalia, fiebre y alteración de las pruebas hepáticas (que pueden ser normales), la mayoría de las veces sin ictericia y un cuadro general grave. La hepatomegalia puede ser irregular, demostrándose por ecografía, tomografía axial computarizada o laparoscopia masas únicas o, excepcionalmente, múltiples, que pueden confundirse

con metástasis. El diagnóstico se establece por cultivo de la punción hepática, de las eventuales fistulas, del derrame pleural o del material obtenido en la laparotomía. La penicilina por vía intravenosa durante seis semanas constituye el tratamiento de elección. En la nocardiosis el hígado solo se afecta en las formas diseminadas que se observan en inmunodeprimidos.

Micobacterias

Entre estas la *Mycobacterium tuberculosis* es el que afecta al hombre y el hígado con mayor frecuencia. Debe diferenciarse la hepatotoxicidad por tuberculosos de las lesiones hepáticas propias. La hepatitis granulomatosa acompaña a la tuberculosis miliar en 90 % de los casos y, con menor frecuencia, a otras formas de tuberculosis. El tuberculoma, masa hepática formada por un conglomerado de granulomas, es raro y puede confundirse con tumor hepático único o múltiple; las calcificaciones en el examen radiológico apoyan el diagnóstico, pero pueden observarse también en hepatocarcinomas y en otras enfermedades, por lo que es imprescindible la confirmación histológica.

La colangitis tuberculosa, debido a la rotura de un tuberculoma en el árbol biliar, es un cuadro clínico muy poco frecuente, que puede confundirse fácilmente con una coledocolitiasis. La laparotomía puede tener consecuencias mortales y el diagnóstico, extremadamente difícil, debe basarse en la historia clínica (tuberculosis pulmonar coexistente) y en la biopsia (granulomas caseificantes). La tinción de Zielh-Neelsen es positiva solo en 20 % de los casos y el cultivo de un fragmento de la biopsia lo es en muy contadas ocasiones, excepto en pacientes con sida. También se han descrito casos de colecistitis tuberculosa y hemobilia y de pyleflebitis. Otras micobacterias (atípicas y lepra) son causa de granulomas hepáticos. La frecuencia de micobacterias atípicas que afectan el hígado es elevada en pacientes con sida.

Espiroquetas

El hígado participa en todas las formas de sífilis, dado el aumento de incidencia de la enfermedad y la variedad de expresiones clínicas, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de enfermedad hepática de causa poco clara. Hay que tener en cuenta también la asociación sífilis, hepatitis B y sida en la población de homosexuales y drogadictos. La sífilis congénita ocasiona fibrosis hepática, con presencia masiva de espiroquetas, que suele provocar muerte fetal y del recién nacido. En la sífilis secundaria, coincidiendo con

la fiebre y el exantema, pueden aparecer elevaciones de las amino transferasas y, sobre todo, de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática muestra necrosis focal y, a veces, colestasis con proliferación de conductillos biliares y granulomas.

En la sífilis terciaria se encuentran gomas especialmente en el lóbulo derecho, en general subclínicos, aunque se han descrito síndrome de Budd-Chiari por compresión de las venas suprahepáticas, ictericia y ascitis y cuadros generales con dolor abdominal y fiebre.

Borreliosis

Se han descrito igualmente elevaciones enzimáticas y, con menor frecuencia, ictericia en las fiebres recurrentes por *Borreliosis recurrentis* y en la enfermedad de Lyme debida a *Borreliosis burgdorferi*.

Rickettsias y micoplasmas

En el curso de la fiebre Q se elevan las enzimas hepáticas y en menos de 5 % de los casos puede haber ictericia, se han descrito casos excepcionales de colangitis y hepatitis letal. La lesión hepática es un granuloma característico, con un anillo de fibrina que rodea una vacuola lipídica central. En la fiebre botonosa mediterránea y en la de las montañas rocosas se elevan moderadamente las enzimas hepáticas.

Durante la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* se detectan alteraciones de las amino transferasas y fosfatasa, sin otras consecuencias, que regresan en pocas semanas.

Otras infecciones

En la neumonía por *Legionella* la mitad de los pacientes presentan elevaciones enzimáticas secundarias a hepatitis focal, sin mayor trascendencia.

En pacientes afectados de gangrena gaseosa por *Clostridium welchii* y *Clostridium perfringens*, es común la ictericia hemolítica, además, el hígado puede afectarse con zonas necróticas y abscesos que producen imágenes aéreas en la radiografía directa de abdomen.

En la listeriosis neonatal el hígado presenta múltiples granulomas y se han descrito casos de absceso hepático. En las formas graves de tularemia se elevan las amino transferasas y se producen focos de necrosis hepática o granulomas. En las raras formas diseminadas de meloidosis (*Pseudomonas pseudomallei*) existen focos de necrosis hepática.

Micosis hepática

Las micosis se observan especialmente en inmunodeprimidos y presentan una distribución geográfica peculiar. El hígado puede afectarse de manera subclínica y con lesiones inespecíficas o, en ocasiones, provocar abscesos con mayor repercusión clínica (Tabla 155.14).

Leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de carácter zoonótico, reemergente, causada por espiroquetas del género *Leptospira*, que presenta distribución mundial, con predominio en zonas tropicales y que

Tabla 150.14. Micosis hepática. Características clínicas e histomorfológicas

Hongo	Frecuencia de afectación hepática	Tipo de lesión	Clínica
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Elevada en formas crónicas	Granulomas	Subclínica Ictericia excepcional
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Elevada en formas diseminadas	Granulomas caseificantes	Subclínica
<i>Mucor</i>	Rara y en formas diseminadas	Esteatosis-necrosis perivenular	Ictericia e insuficiencia hepática excepcionales Insuficiencia hepática
<i>Aspergillus</i>	Rara y en formas sistémicas	Abscesos periportales	Ictericia Síndrome de Budd-Chiari
<i>Coccidio idesimmitis</i>	30 % de los casos	Granulomas	Subclínica
<i>Blastomyces dematioides</i>	En formas diseminadas	Granulomas	Subclínica
<i>Blastomyces brasiliensis</i>	20 % de las formas sistémicas	Granulomas portales	Subclínica
<i>Candida albicans</i>	30 % de las formas diseminadas	Granulomas y microabscesos	Hepatomegalia
<i>Sporothrix</i>	En formas sistémicas	Abscesos	Cuadro febril
<i>Trichosporum</i>	En inmunodeprimidos	Granulomas	Ictericia y elevación de las amino transferasas

afecta preferentemente a los animales domésticos, salvajes y al hombre. *Leptospira spp.*, se ha aislado en aproximadamente 160 especies de animales. Factores tales como la densidad de población, el grado de contacto entre los reservorios y hospederos accidentales, el clima, fenómenos meteorológicos desastres naturales (huracanes, tifones, tsunamis y diluvios), las agresiones provocadas por el hombre al ecosistema, adicionado a la notable resistencia en el medio ambiente húmedo de *Leptospira spp.*, han favorecido el establecimiento y diseminación de la infección o enfermedad por este microorganismo por todo el planeta.

En Cuba, la primera información de esta enfermedad data de 1868 cuando el doctor Francisco Navarro y Valdés escribe en su tesis de doctorado “La fiebre biliosa grave de los países cálidos no es la fiebre amarilla”, una enfermedad ictero-hemorrágica, precedida por fiebre, que padecían algunas personas radicados en los lugares pantanosos de este país en ciertas épocas del año.

En 1883, Landouzy reconoció y describió la leptospirosis humana como una enfermedad clínica distinta. Tres años más tarde, Adolf Weil observó varios pacientes con fiebre, ictericia, hemorragias e insuficiencia hepática o renal; desde entonces esta forma de leptospirosis se conoce como enfermedad de Weil, que se caracteriza por su gravedad y mortalidad. Sin embargo, el conocimiento de su agente causal no fue posible hasta 1915, cuando los japoneses Inada e Ido consiguieron transmitir la enfermedad al cobayo y aislar el agente causal, al que denominaron *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*.

Desde la perspectiva de la presentación clínica, se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones, desde afectaciones leves e inaparentes, hasta un serio compromiso multisistémico, forma que puede ser potencialmente letal. Hasta la actualidad se considera que la presentación asintomática es la más frecuente, el diagnóstico de leptospirosis se basa en la identificación del microorganismo en cultivo o la detección de anticuerpos presentes en muestras de suero, evaluando los incrementos en el título de anticuerpos.

Etiología

Las especies de *Leptospira* se ubican en el orden *Spirochaetales*, familia *Leptospiraceae* y en el género *Leptospira*, las que se diversificaron precozmente en el desarrollo de las bacterias. Estudios genómicos recientes de hibridación de ADN han permitido la reclasificación en 13 genomo-especies de leptospirosis patógenas y tres de leptospirosis no patógenas que, a su vez, incluyen 35 serogrupos y unas 227 serovariaciones.

Fenotípicamente el género comprende dos especies: *Leptospira interrogans*, que agrupa a leptospirosis patógenas, agente causal de la leptospirosis en el hombre y los animales y *Leptospira biflexa*, que incluye las saprofitas de vida libre, microorganismos que se encuentran fundamentalmente en las aguas superficiales y de forma muy ocasional en aguas marinas. A diferencia de *Leptospira interrogans*, las cepas de *Leptospira biflexa* no se asocian con infecciones en los humanos o animales, y son no virulentas en los animales de laboratorio.

Por debajo del nivel de especie, tanto *Leptospira interrogans* como *Leptospira biflexa*, se clasifican en serogrupos y serovares, atendiendo a sus características serológicas. Se han identificado alrededor de 80 serovares de *Leptospira interrogans*. Los serogrupos contienen los serovares antigénicamente relacionados y se conocen 24 serogrupos para las cepas patógenas. La lista de los serovares se actualiza periódicamente y recientemente se han descrito dos nuevos serovares patógenos. La identificación de los serovares es esencial para el entendimiento de la epidemiología de esta enfermedad. Los serogrupos identificados utilizando la prueba de microaglutinación, no tienen un reconocimiento taxonómico oficial, pero sirve para agrupar los serovares con antígenos comunes:

- Patogénicas:
 - *Leptospira interrogans*.
 - *Leptospira kirschneri*.
 - *Leptospira noguchii*.
 - *Leptospira alexanderi*.
 - *Leptospira weilii*.
 - *Leptospira alstonii*.
 - *Leptospira borgpetersenii*.
 - *Leptospira santarosai*.
- Intermedios u oportunistas:
 - *Leptospira inadai*.
 - *Leptospira fainei*.
 - *Leptospira broomii*.
- No patogénica:
 - *Leptospira biflexa*.
 - *Leptospira meyeri*.
 - *Leptospira wolbachii*.
 - *Leptospira vanthielii*.
 - *Leptospira terpstrae*.
 - *Leptospira yanagawae*.

Algunos autores plantean asociación entre especies de leptospirosis y manifestaciones clínicas, pero en la práctica no se ha corroborado dicha relación.

Epidemiología

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia global causada por especies patógenas de

Leptospira spp. Se presenta en áreas rurales y urbanas, su presentación clínica va desde una enfermedad febril indiferenciada a una enfermedad grave con compromiso multisistémico de elevada letalidad. La ecología de la leptospirosis involucra una compleja interacción entre los seres humanos, los reservorios animales, el agente etiológico y el medioambiente donde coexisten, por lo que se presentan diferentes patrones epidemiológicos en función del entorno ecológico.

En zonas rurales la transmisión se encuentra asociada con actividades agrícolas y ganaderas, contacto directo con agua de los ríos, saneamiento deficiente y no usar calzado. En las zonas urbanas la infección se asocia con el hacinamiento, vivir en áreas inundables o cercanas a los ríos, saneamiento inadecuado y pobreza. En la actualidad se considera una enfermedad reemergente.

En la primera reunión de la Asociación Internacional de Leptospirosis en Nantes, Francia, en 1996, se inicia un proyecto para estimar el impacto mundial de la leptospirosis humana, con el objetivo de registrar los datos reales de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Se estima que la incidencia varía de 0,1 a 1 por 100 000 habitantes/año en las áreas templadas, a por encima de 100 por 100 000 habitantes/año durante las epidemias en los trópicos. Se calcula que 300 000 a 500 000 casos severos ocurren cada año, con una proporción de casos fatales mayor a 30 %.

La leptospirosis constituye la zoonosis de mayor importancia en América y específicamente para América Latina, región donde es objeto de vigilancia y notificación obligatoria. De manera general esta enfermedad no se vigila adecuadamente. El estudio de la epidemiología de esta zoonosis resulta difícil. Se considera una de las enfermedades infecciosas donde el control de un brote epidémico es muy complejo.

El reservorio de *Leptospira spp.* en los animales que mantiene una relación comensal con las bacterias, que padecen la enfermedad o la tienen en evolución lenta. La transmisión ocurre intrauterino o en el periodo neonatal, perpetuando así la cadena de transmisión.

Los portadores son los animales capaces de mantener a *Leptospira spp.* viable, se reproducen en sus riñones y la expulsan al exterior a través de la orina, es por este mecanismo que se pone en contacto con el ambiente. Los reservorios más importantes son los mamíferos de pequeño tamaño que transmiten la infección a los animales domésticos y a los humanos.

La enfermedad es conocida por diferentes nombres: enfermedad de Weil, ictericia espiroquetósica, espiroquetosis icterohemorrágica, ictericia infecciosa,

ictericia catarral epidémica, fiebre de otoño de Japón, fiebre de los pantanos, gripa de astío, fiebre de las aguas meningo-tifo esporádico, fiebre amarilla mediterránea, fiebre del cieno, fiebre canícola, enfermedad de los porquerizos, fiebre pretibial de Fort Bragg, entre otros.

En Cuba se diagnosticó el primer caso en 1945 por los doctores Márquez, Soler y Curbelo, mediante pruebas serológicas.

La leptospirosis en Cuba tiene un comportamiento endemo-epidémico con un carácter cíclico y estacional, donde se registra históricamente la mayor morbilidad durante los meses de agosto a diciembre. Las principales dificultades confrontadas en la prevención y el control de la leptospirosis están asociadas con la alta infestación de roedores, la presencia de perros y cerdos en las ciudades, un deficiente tratamiento de los residuales pecuarios y una limitada disponibilidad de medios de protección, así como el régimen de lluvia.

El comportamiento de esta enfermedad en Cuba ha estado enmarcado en tres etapas bien diferenciadas: la primera (1980 a 1990) presentó una tendencia ligeramente ascendente, la segunda (1991 a 1994) se caracterizó por un marcado aumento del número de casos, mientras que durante la tercera etapa (1995 a 2002), se observó una franca reducción, la que se mantuvo hasta 2004, pues durante 2005 a 2006 el número del número de casos se incrementó, para posteriormente mostrar tendencia a la disminución de la incidencia y la mortalidad.

En los casos confirmados, correspondientes a todos estos brotes, de forma general, se observó que los serogrupos de *Leptospira* predominantes fueron *ballum*, *pomona*, *canicola*, *icterohamorrhagiae*, *sejroe* y *pyrogenes*.

Fisiopatología

La infección en los seres humanos ocurre por el contacto con la orina infestada de los animales portadores, ya sea por vía directa o por la contaminación de agua o tierra. Usualmente las puertas de entrada de la *Leptospira* son las soluciones de continuidad en la piel, la vía conjuntival, la exposición prolongada en aguas, la ingesta o inhalación de estas, es poco frecuente la vía sexual, aunque se han reportado casos, así como la transplacentaria o la mordedura de mamíferos. Entre humanos no ha quedado demostrada la transmisión directa pues el pH de la orina limita la sobrevivencia de la *Leptospira*.

Las actividades profesionales son la causas más importante de esta enfermedad, se aprecia con frecuencia en trabajadores agrícolas (cultivadores, de arroz, pláta-

no, caña de azúcar, entre otros), veterinarios, matarifes, trabajadores de canales albañales, mineros, militares, guardabosques, trabajadores de limpieza de tanques sépticos o cualquier personal que como entretenimiento tenga contacto con animales (reservorios).

La bacteria penetra principalmente por la inoculación de la piel erosionada, la mucosa nasofaríngea, bucal, genital o conjuntival, por sus cualidades agresivas, su motilidad y el probable efecto de toxina o enzimas de tipo fosfolipasas, no aclarado aún. Se plantea la hipótesis de una glicoproteína bacteriana que actúa como endotoxina y daña la membrana celular, causa la espiración celular, a partir de la puerta de entrada se deriva esta sangre hacia los diferentes órganos, tejidos y sistemas, dando lugar a las manifestaciones clínicas, promovidas por un mecanismo de vasculitis de vaso pequeño principalmente (Fig. 155.22).

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la leptospirosis comprende el diagnóstico epidemiológico, clínico, bacteriológico, molecular y serológico.

Es importante interrogar sobre los datos epidemiológicos como ocupación, lugar de procedencia, pre-

sencia de animales domésticos, hábitos alimentarios, higiénicos, de vida en general, disposición de residuales sólidos y líquidos, fuente de abasto de agua, entre otros.

El periodo de incubación es de siete a 12 días (máximo de dos a 20 días). En esta primera fase la enfermedad se muestra con síntomas similares a los del resfriado común, una presentación clínica que es muy similar al dengue, fiebre amarilla, malaria, influenza y muchas otras enfermedades tropicales, caracterizada por fiebre, mialgias, cefalea, toma del estado general, escalofríos, náuseas, vómitos, manifestaciones hemorrágicas (inyección conjuntival y petequias), en este periodo inicial es difícil de diagnosticar y orientar un tratamiento oportuno.

Se describen dos formas clínicas: asintomática y sintomática, que se hacen evidentes cuando se realizan encuestas seroepidemiológicas.

La forma sintomática se caracteriza por ser bifásica, con un periodo de leptospiremia (inicial) que dura aproximadamente cuatro a siete días y está caracterizada por presentarse de *Leptospira* en sangre. La segunda etapa inmune o leptospiruria dura aproximada ente ocho a 30 días y se detectan anticuerpos específicos circulando. En ambas fases son comunes las dos formas clínicas: icterica y anictérica.

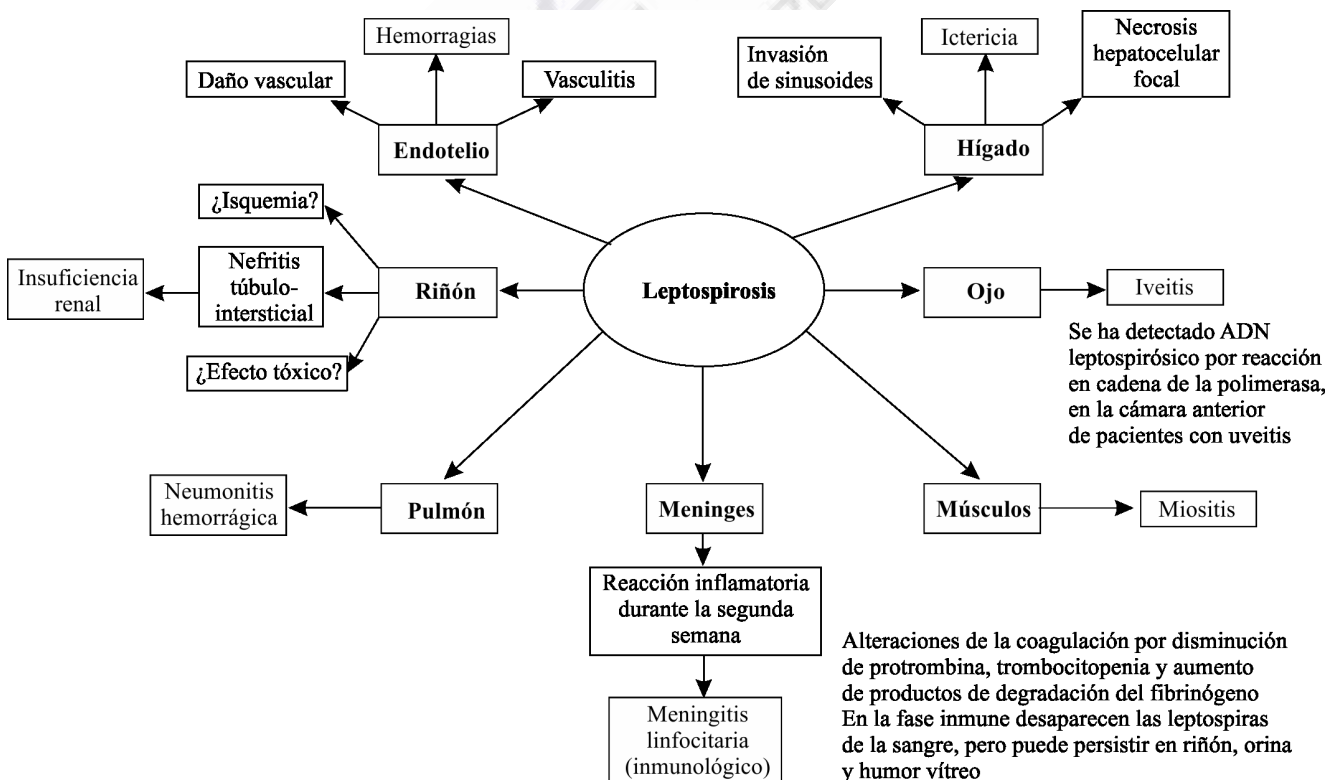


Fig. 155.22. Patogenia de la leptospirosis.

La leptospirosis anictérica comienza de forma brusca con dolores articulares, fiebre de hasta 40 °C, cefalea, dolor muscular lumbar y en las pantorrillas, inyección conjuntival, postración, dolor retrocular, meningismo, tos, con una evolución satisfactoria entre cuatro a 10 días. Son pocos los pacientes que pasan a la fase inmune, segunda fase que suele aparecer después de un intervalo relativamente libre de síntomas de uno a tres días. Las leptospiras desaparecen en sangre, pero pueden cultivarse en la orina. Existe una notable variación de la clínica, se caracteriza por febrícula, mialgia y síntomas gastrointestinales menos intensos, en esta fase es más frecuente la meningitis. Una vez terminada esta fase en ocasiones ocurre una recidiva de la fiebre y el dolor (entre las semanas dos y cuatro).

La leptospirosis icterica o síndrome de Weil es la forma más grave de la enfermedad, con daño multisistémico. Aparece entre el cuarto y el sexto día y la mortalidad en estos casos se encuentra entre 5 % y 40 %. Las manifestaciones clínicas características son marcadas ictericia, lesión renal, trastornos hemostáticos, anemia y alteraciones neurológicas. Existe hepatomegalia, los niveles séricos de bilirrubina superan los 300 mmol/L e incluso 1 000 mmol/L, predominantemente la fracción directa, secundaria al daño del sinusoides, espacio de Disse y hepatocito. Sus características semejan una hepatitis viral aguda, pero los rasgos distintivos son el inicio abrupto del cuadro, con fiebre constante muy elevada, cefaleas características, mialgias importantes, inyección conjuntival, trastornos renales, postración, diátesis hemorrágica, la hipertransaminasemia puede ser menor pero la creatinina sérica es mayor, existe leucocitosis neutrófila.

Las manifestaciones hemorrágicas de este síndrome se manifiestan como hemorragias gastrointestinales, epistaxis, petequias o equimosis. La hemorragia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y obedece principalmente a la vasculitis sistémica.

Las manifestaciones renales son insuficiencia renal con patrón de nefrosis hipoxémica, debido a daño celular asociada a elementos sugerentes de daño celular mediado por toxinas. Son frecuentes las vasculitis, la hemorragia, el edema intersticial, la necrosis del epitelio tubular y la ruptura de la membrana basal, puede verse la insuficiencia renal no oligúrica asociada a hipokaliemia. El daño renal suele ser reversible.

En las manifestaciones pulmonares existe un compromiso hemorrágico traqueal, intersticial e intraalveolar que se expresa en hipoxemia, insuficiencia respiratoria y hemoptisis.

Las manifestaciones meníngeas aparecen con cefalea intensa, signos de irritación meníngea, vómitos

y rara vez compromiso de conciencia. Estos daños aparecen en la fase inmune y en el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo se aprecia un patrón de meningitis linfocitaria.

En las manifestaciones oculares existe hemorragia subconjuntival, uveítis, visión borrosa y fotofobia.

Exámenes complementarios

- Hemograma: anemia, leucocitosis y franca neutrofilia.
- Eritrosedimentación: acelerada.
- Parcial de orina: albuminuria, cilindruria y hematuria, bilirrubinuria (si existe íctero).
- Hemoquímica: amino transferasas elevadas.
- Urea y creatinina: elevadas (si existe daño renal).
- Proteínas totales: hipoproteinemia con hipoalbuminemia, con incremento de las globulinas α -1 y α -2.
- Bilirrubina: elevadas a expensas de la directa.
- Líquido cefalorraquídeo: pleocitosis con predominio de leucocitos, glucosa y cloruros normales, ligera elevación de las proteínas.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico bacteriológico intenta evidenciar al agente etiológico. El diagnóstico molecular detecta el ADN del microorganismo y el serológico investiga la presencia de anticuerpos.

Los estudios bacteriológicos identifican al microorganismo por métodos directos, mediante la observación en microscopio de campo oscuro, coloraciones argentícas, aislamiento del agente en cultivos especiales, inoculación en animales de laboratorio, inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica.

El aislamiento es el diagnóstico confirmatorio y para su intento se cultivan fluidos y órganos en los medios especiales para leptospira. Puede recuperarse *Leptospiras spp* durante los primeros 10 días de enfermedad, en sangre, tejidos o líquido cefalorraquídeo y posteriormente en orina. Para esto los medios sembrados son llevados a estufa de 30 °C y observados bajo microscopía de campo oscuro.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular es útil para detectar leptospiras, principalmente en materiales contaminados o de difícil aislamiento o cuando las leptospiras no están viables. La reacción de cadena de polimerasa identifica el ADN de manera específica con elevada sensibilidad y en corto periodo de tiempo a partir de cualquier material clínico. La variedad de *primers* se han descrito,

la mayoría genoespecíficos 16S o 23S rRNA, serovar específicos para los genes de los elementos repetidores IS, *primers* que detectan leptospirosis patógenas, *primers* para leptospirosis saprófitas. La reacción de cadena de polimerasa tiene como ventajas la confirmación rápida del diagnóstico en la fase inicial de la enfermedad y la detección del ADN del microorganismo, no depende de la viabilidad del agente. Esta es una técnica muy sensible, pero la combinación de dos métodos directos de diagnóstico es mejor y debe ser asociado a la microaglutinación. El punto crítico de la técnica de reacción de cadena de polimerasa es la etapa de extracción del ADN, se debe ajustar a los diferentes tejidos y fluidos.

Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico es el más solicitado en caso de sospecha de leptospirosis. Los métodos utilizados son indirectos, hay diferentes técnicas de tamizaje y una técnica de confirmación. Los métodos de *screening* son prácticos, económicos y detectan anticuerpos en la fase temprana, pero tiene como desventaja que no permiten determinar serovariedad, no miden la cinética de los anticuerpos y son menos específicos. La técnica de inmunoensayo enzimático es útil para el diagnóstico temprano ante cuadros inespecíficos como leptospirosis, detecta infecciones recientes, es sensible y tiene buena concordancia con microaglutinación.

La microaglutinación es la prueba de referencia (*gold standard*), pero se necesita personal entrenado, mantener el cepario y un chequeo del antígeno. Si bien se puede realizar microaglutinación en diferentes tipos de muestra, suero sanguíneo, lácteo, orina, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso, la muestra de elección es el suero sanguíneo. La titulación inicial en la microaglutinación es 1/50 en humanos, 1/100 en equinos, ovinos, porcinos, caprinos, caninos y 1/200 en bovinos. Se realiza en los sueros que dan positivo diluciones en progresión geométrica 2 para llegar a titulación final.

En algunos estudios se ha demostrado utilidad de la reacción de polimerasa en cadena en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo, orina o tejidos. Es cierto que en sangre tiene mejor sensibilidad que el cultivo, pero solo es positiva en 50 % de los casos.

La prueba de aglutinación microscópica (microaglutinación) es el método de elección para el diagnóstico serológico, pues tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero es difícil de realizar y de interpretar, por lo que requiere de personal de experiencia, además de su costo elevado y el riesgo frecuente de contaminación cruzada de las cepas. Debido a estas limitaciones es necesario tener muestras de suero pareadas para confirmar

el diagnóstico con certeza, por lo que para considerar un caso positivo se necesita un incremento de cuatro veces el título en los sueros pareados, sin importar el intervalo entre las muestras, o una conversión del seronegativo a un título de 1/100.

Otros métodos de detección de anticuerpos son el inmunoensayo enzimático y la hemaglutinación indirecta. Son útiles, con alta sensibilidad en la detección de IgM específica. La detección de IgM en suero por inmunoensayo enzimático es más sensible que el microaglutinación cuando la primera muestra se toma en la fase aguda de la enfermedad. Los anticuerpos IgM se han detectado por inmunoensayo enzimático en líquido cefalorraquídeo en 15 % de pacientes con meningitis sin una etiología probada. También las IgM se han detectado en la saliva. Su limitación es el costo.

Diagnóstico diferencial

Se realiza con todas las enfermedades que presenten formas clínicas similares a la leptospirosis (Tabla 155.15)

Tabla 155.15. Diagnóstico diferenciales de la leptospirosis

Forma clínica	Diagnóstico diferencial
Síndrome febril	Influenza y trinusosis
Síndrome icterico	Hepatitis viral
Síndrome renal	Otras causas de insuficiencia renal aguda
Síndrome hemorrágico	Fiebres hemorrágicas virales (dengue y síndrome cardiopulmonar por hantavirus), hemopatías
Síndrome meníngeo	Meningitis virales u otros agentes causales de meningitis aguda linfocitaria

Tratamiento

Profiláctico

- Educación de la población.
- Evitar exposición con aguas posiblemente contaminadas.
- Consumir agua hervida.
- Uso de elementos de protección en los trabajos de riesgo (botas, guantes, entre otros).
- Control de roedores alrededor de casas y lugares de trabajo.
- Drenaje adecuado de las zonas pantanosas y terrenos inundados.

- Evitar la aglutinación de los desechos sólidos fuera de los recipientes destinados para ese uso.
- No ingestión de agua de ríos o manantiales que pudieran estar contaminadas.
- Higiene adecuada de las viviendas y puestos de trabajos.
- Vacunación al personal de riesgo.

Tratamiento profiláctico medicamentoso

Se lleva a cabo con doxiciclina 200 mg (dosis única) durante cuatro semanas.

Tratamiento específico

En Cuba existe el Programa Nacional de Prevención y Control de la Leptospirosis que pretende reducir la morbimortalidad de la enfermedad, para lo que se realizan estas acciones:

- Notificación de todos los casos febriles.
- Aislamiento de pacientes
- Desinfección de los artículos contaminados con orina.
- Investigación de los casos, sus contactos y las fuentes de infección probable.

Tratamiento medicamentoso

Se usa penicilina cristalina 10 000 000 U vía endovenosa fraccionada cada 4 h durante las primeras 48 h a 72 h, luego 1000 000 U intramuscular cada 6 h a completar 10 días. En caso de existir alergia a la penicilina se recomienda el uso de cefalosporinas. Está contraindicado el uso de los corticoesteroides y de las tetraciclinas cuando existe toma renal.

Es necesaria la vigilancia del estado hemodinámico del paciente:

- Desequilibrios hidroelectrolítico.
- Afectación pulmonar.
- Daño renal.

Infecciones por protozoos

Para especialistas en medicina general integral, internistas, pediatras, gastroenterólogos, parasitólogos y patólogos, el mayor interés en las parasitosis por protozoos que afectan el hígado muchas veces se limita fundamentalmente a la invasión hepática por *Entamoeba histolytica*. Quedan a un lado otros protozoos que no son parásitos hepáticos *per se*, sino de otras localizaciones o que ocasionan enfermedades sistémicas, en los que el daño hepático, aunque suele quedar en un segundo plano, está presente con significativa regularidad. En esos casos el diagnóstico y tratamiento generalmente impone concentrarse en el problema primario, dando

seguimiento a las anomalías hepáticas hasta su total resolución, tales son los ejemplos de la infecciones por *Plasmodium spp*, *Toxoplasma gondii* y *Leishmania donovani*, agentes causales del paludismo o malaria, toxoplasmosis y leishmaniosis visceral, respectivamente. A partir del advenimiento de la pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana y su consecuencia el síndrome de inmunodeficiencia humana, el número de patógenos reconocido que se puede encontrar afectando al hígado ha aumentado. Es así parásitos como *Cryptosporidium spp* y *Cyclospora cayetanensis*, que primariamente causan enfermedad gastrointestinal, han mostrado que sus efectos pueden ir más allá y ocasionalmente evolucionar con síntomas y signos de colecistitis acalculosa, por citar un ejemplo.

Absceso hepático amebiano

El absceso hepático amebiano es la complicación extraintestinal más común de la infección por el protozoo *Entamoeba histolytica*. Puede ocurrir en presencia o no de síntomas abdominales. De hecho, más de la mitad de los pacientes con absceso hepático amebiano no presentan antecedentes de infección intestinal y solo uno de cada ocho elimina quistes del protozoo en las heces.

Este absceso ocurre cuando la *Entamoeba histolytica* invade el colon y los trofozoitos metastizan en el hígado por vía porta. Esta invasión cargada de las formas tróficas del protozoo provoca trombos en los vasos porta pequeños, dando origen a puntos de necrosis y microabscesos, cuya ruptura da por resultado una inflamación inicial múltiple. Este estadio es transitorio y puede evolucionar hacia la curación o avanzar hacia la necrosis y constituirse el absceso.

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas en los pacientes con absceso hepático amebiano puede ser agudo, con fiebre, pérdida de peso importante y dolor pleurítico en la parte inferior del tórax o en hipocondrio derecho, que en ocasiones puede ser referido al hombro y las regiones escapular u subescapular derechos, cuando el absceso se localiza en el lóbulo del mismo lado. El dolor se hace más intenso con la respiración, los golpes de tos y la marcha. La fiebre no es muy elevada y puede ocurrir en pacientes con la enfermedad aguda y subaguda, que suele acompañarse de escalofríos. Coincidentemente puede aparecer diarrea en menos de un tercio de los casos, pero es más frecuente entre los niños. Los pacientes con absceso hepático amebiano pueden solo presentarse con síntomas respiratorios como tos, aún sin que se logre demostrar toma pulmonar. Puede presentarse palidez

discreta y tos no productiva. La ictericia aparece en los abscesos de gran tamaño. Puede aparecer una elevación localizada en la caja torácica que sugiere un absceso hepático subyacente. En muchos pacientes el hígado es palpable y sensible.

Diagnóstico

Resulta un verdadero reto hacer un diagnóstico temprano de esta enfermedad debido a lo inespecífico de sus manifestaciones clínicas y los hallazgos físicos que pueden simular otras enfermedades. El absceso hepático amebiano debe ser considerado en todo paciente que muestre evidencia de una masa hepática y que haya viajado a países de alta endemicidad de *Entamoeba histolytica*.

Los exámenes de laboratorio delatan leucocitosis sin eosinofilia, anemia ligera de naturaleza multifactorial y eritrosedimentación acelerada. Los valores de la fosfatasa alcalina están elevados en un alto porcentaje de los casos. Los niveles de las amino transferasas generalmente se encuentran normales, con excepción de una enfermedad aguda muy agresiva o complicada.

El examen de las materias fecales es de poco interés: negativo a *Entamoeba histolytica* no elimina el diagnóstico y positivo no lo afirma.

Las pruebas serológicas constituyen medios útiles para el diagnóstico de la amebiosis extraintestinal en más de 90 % de los casos. Los títulos de anticuerpos frecuentemente guardan relación con la duración de la enfermedad, por eso los resultados de los exámenes serológicos de quienes se presentan tempranamente pueden ser negativos y en ese caso se impone repetirlos en cinco a siete días.

El uso temprano de técnicas imaginológicas no invasivas es importante, estas técnicas incluyen las radiografías, ultrasonografía, tomografía computadorizada y resonancia magnética. Estas dos últimas menos empleadas por su alto costo. Ninguna de estas técnicas es específica para diferenciar el absceso bacteriano del parasitario. El ultrasonido es rápido y usualmente está disponible, se puede evaluar la vesícula biliar y no involucra exposición a las radiaciones. Solo es un poco menos sensible que la tomografía computadorizada. Debido a que los trofozoitos de *Entamoeba histolytica* lisan los leucocitos, en el escaneo con galio, un absceso hepático aparece como un área fría, ocasionalmente con borde caliente.

Las radiografías de tórax frecuentemente muestran elevación del hemidiafragma derecho cuando el absceso está localizado en su posición, usualmente el lóbulo hepático derecho en la zona anterosuperior. Con las

radiografías puede también observarse el tamaño del absceso y la presencia de nivel líquido, especialmente si se ha drenado y contiene aire. El método más recomendado es la ultrasonografía, la que permite visualizar la localización y determinar número y el tamaño. Otra técnica también útil es la gammagrafía utilizando isótopos radiactivos (útil en abscesos a partir de 2 cm de diámetro).

El verdadero absceso amebiano es progresivo, no supurante (a menos que exista una infección secundaria) y destructor, sin formación de pared. El contenido es necrótico y bacteriológicamente estéril, de aspecto achocolatado que se observa durante el drenaje quirúrgico o porque el absceso ha fistulizado; los trofozoitos de *Entamoeba histolytica* se encuentran hacia los bordes, localizados en el material fibrinoso cercano al tejido hepático viable. Es importante destacar que no se encuentran formas quísticas del protozoo en el interior del absceso.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones quísticas en el hígado que se acompañan de síntomas y signos consistentes con el absceso hepático amebiano incluyen en su diagnóstico diferencial: absceso de causa bacteriana, quiste hidatídico y el hepatoma. Otros cuadros que deben ser diferenciados son las hepatitis, colecistitis, apendicitis, absceso subfrénico o perirrenal y hacer diagnóstico diferencial con enfermedades febriles, cuando la fiebre sea la manifestación clínica principal.

Si las condiciones físicas del paciente son muy inestables para esperar los resultados de los estudios serológicos y la lesión del hígado no puede ser diferenciada entre la etiología bacteriana o parasitaria, la biopsia por aspiración con aguja bajo control ultrasonográfico puede ser realizada. La aspiración de un absceso hepático amebiano ofrece un líquido marrón, inodoro y estéril; los trofozoitos de *Entamoeba histolytica* son encontrados solo en un reducido porcentaje de los casos. Muchos de los casos pueden ser diagnosticados y tratados sin necesidad de la aspiración, la mayor parte de los pacientes responden dentro de los cinco días de tratamiento antiamebiano adecuado con una disminución de la fiebre y el dolor. La cavidad del absceso gradualmente resuelve al paso de los meses, pero las lesiones quísticas persistentes son frecuentemente vistas en el hígado.

Complicaciones

El absceso hepático amebiano puede complicarse con una peritonitis amebiana que generalmente resulta de la ruptura de un absceso hepático izquierdo, y se ma-

nifiesta con dolor abdominal y signos peritoneales. La amebiasis pleuropulmonar también es una complicación que ocurre cuando el absceso se rompe hacia el espacio pleural después de una erosión a través del diafragma. Otras complicaciones pueden ser la pericarditis, amebiasis cerebral con absceso cerebral.

Tratamiento

La quimioterapia con antiamebianos de acción hística: 5-nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol, secnidazol y ornidazol), cloroquina, dihidroemetina, deben ser seguidos por un amebicida de acción luminal, por ejemplo: diloxanida, para eliminar los parásitos en la luz del colon y evitar posibles recaídas.

Los 5-nitroimidazoles son los fármacos de elección, de estos el metronidazol es uno de los más empleados y se utiliza a la dosis de 30 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, por vía oral en pacientes de edad pediátrica o 2 g diarios en adultos. En ambos casos, la dosis diaria se fracciona a tres subdosis ingeridas con alimentos y por una duración de cinco a 10 días. En caso que no sea posible el uso de la vía oral, se puede usar la vía endovenosa y en ese caso el metronidazol se utiliza al 5 % para perfusión venosa, con 500 mg en 100 mL y 1 500 mg en 300 mL. La dosis es de 10 mg/kg para mayores de 12 años y 7,5 mg/kg para menores de esa edad, administrados cada 8 h, durante cinco a 10 días. El tinidazol se recomienda a la dosis de 2 g diarios para adultos y de 50 mg/kg a 60 mg/kg en niños en una sola toma después de comida, durante tres a cinco días. El secnidazol a la dosis de 30 mg/kg/día, por varios días, es también efectivo. La dihidroemetina a la dosis de 1 mg/kg/día, durante cinco a 10 días.

Procedimientos quirúrgicos

La aspiración percutánea bajo control ultrasonográfico debe ser reservada para abscesos que pueden potencialmente romperse (mayor que 10 cm de diámetro), un absceso hepático izquierdo para prevenir la ruptura al pericardio, cualquier absceso cercano a la superficie serosa. La aspiración también está indicada en abscesos que no responden o cuando hay agravamiento de los síntomas a los tres a cinco días de tratamiento o en aquellos que su naturaleza es incierta.

Epidemiología y prevención

La infección por *Entamoeba histolytica* es una afección cosmopolita, aunque son notificados fundamentalmente en regiones tropicales y subtropicales, especialmente en Tailandia, India, Egipto y Sudáfrica. Hasta la actualidad, se desconoce a qué sexo afecta con

mayor frecuencia, sin embargo, se sabe que las personas en edades mayores de la cuarta y quinta décadas son más frecuentemente afectadas. La incidencia de absceso amebiano en varones homosexuales parece estar aumentada. Es muy frecuente en áreas donde el saneamiento básico es deficiente, entre personas que practican anilingus y en instituciones mentales. El hombre es el reservorio de esta parasitosis.

Se debe hervir el agua de consumo, mejorar las condiciones sanitarias, eliminar sanitariamente las excretas humanas, la protección contra la contaminación fecal del abastecimiento de agua de consumo y de uso para regadíos de verduras u otros alimentos, además de la protección de los alimentos del acecho de vectores mecánicos como moscas, el tratamiento de enfermos y portadores de *Entamoeba histolytica* y la educación del público general en materia de salud.

Criptosporidiosis

La criptosporidiosis es la parasitosis causada por el protozoo *Cryptosporidium spp.* Generalmente, afecta el intestino delgado, pero se sabe que es capaz de ocasionar alteraciones desde la faringe hasta el recto y otras localizaciones fuera del tracto digestivo. Se han notificado casos de pacientes con criptosporidiosis biliar. Estos pacientes presentan signos clásicos de colangitis: dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, náuseas, vómitos y enteritis. Los niveles de fosfatasa alcalina y de ganma glutamil transpeptidasa están usualmente elevados, mientras que los valores de bilirrubina y de amino transferasas permanecen en límites normales. En el diagnóstico por imágenes la vesícula biliar se ve dilatada, con paredes engrosadas y con irregularidades en su luz, lo que sugiere colangitis esclerosante. A pacientes a los que se le ha realizado colecistectomía o colangiopancreatografía retrograda endoscópica se encontró *Cryptosporidium* en la superficie epitelial y en la bilis. Los síntomas de esos pacientes mejoraron transitoriamente después de la colecistectomía o la papilotomía endoscópica.

Paludismo o malaria

El hígado está involucrado en cada fase del paludismo o malaria, sin embargo, las manifestaciones clínicas son poco frecuentes. En el caso de infecciones severas la ictericia discreta como resultado de la hemólisis de los eritrocitos infectados puede ocurrir; en casos de íctero, encefalopatía y el hígado de tamaño normal o aumentado de tamaño en regiones endémicas de *Plasmodium falciparum* hacen pensar en la malaria por

Plasmodium falciparum más que en una insuficiencia hepática fulminante. Los exámenes de laboratorio revelan elevación de las amino transferasas hepáticas y en la gota gruesa la presencia de formas parasitarias de *Plasmodium falciparum*, la bilirrubina directa e indirecta y tiempo de protrombina elevado. La albumina sérica disminuida y la globulina, particularmente en infecciones repetidas, elevada.

También se puede producir ictericia como resultado de la hemólisis severa a partir de la administración de primaquina a personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Los cambios patológicos en el hígado en la evolución de la malaria están relacionados a la congestión vascular en la región centrolobular que se valora esté relacionado con un aumento de la actividad simpática betaadrenérgica. En la malaria debida a *Plasmodium falciparum*, puede haber necrosis centrolobular y como resultado aparece degeneración de las células del hígado. Las células de Kupffer están cargadas con pigmentos maláricos, hemosiderina y eritrocitos parasitados y no parasitados, ofreciéndole al hígado un aspecto macroscópicamente entre gris y negro. En la malaria crónica, puede ocurrir hipoalbuminemia e hiperganmaglobulinemia. Estos cambios suelen desaparecer cuando se pone al paciente bajo tratamiento antimalárico.

Leishmaniosis

En el curso de la leishmaniosis visceral, las células de Kupffer son infiltradas por *Leishmania donovani*, llevando a hepatomegalia progresiva y una marcada esplenomegalia. Las amino transferasas hepáticas están elevadas. Hay degeneración de las células parenquimatosas e infiltración con linfocitos en el tracto portal. La hipertensión portal es una secuela tardía en algunos pacientes. El tratamiento específico de esta parasitosis con antimoniales pentavalentes o el anfotericin B liposomal hacen que los cambios hepáticos sean reversibles.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*. Aunque la infección en adultos es frecuentemente asintomática o asociada a síntomas autolimitados, por ejemplo, fiebre, malestar general y linfadenopatías, la infección en las mujeres embarazadas puede causar serios problemas si el parásito es transmitido al feto. El daño que ocurre y la expresión clínica dependen de si la mujer se expone a *Toxoplasma gondii* por primera vez y el momento de la gestación en que ocurre la infección. Si la infección

fetal fue precoz y no ocasionó aborto, el recién nacido presenta secuelas importantes que consisten en la triada de Sabin: hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y coriorretinitis. No obstante, existen formas monosintomáticas, a veces aparecen convulsiones, hepatomegalia e ictericia, linfadenopatías, erupción cutánea, anomalías en el líquido cefalorraquídeo y fiebre. Si el feto se infectó más tardíamente, al nacimiento pueden aparecer signos de encefalitis o encefalomiелitis. Suele existir hidrocefalia, retinocoroiditis bilateral, retardo psicomotor y convulsiones. En las infecciones tardías que ocurren en el último trimestre del embarazo, al nacer el recién nacido presenta signos de infección generalizada con miocarditis, neumonía, hepatoesplenomegalia e ictericia.

Infecciones por helmintos

El efecto de la infección por helmintos (nematodos, trematodos y cestodos) en el hígado es en extremo variable (Tabla 155.16) y transita desde su presencia asintomática, el incremento de las amino transferasas sin manifestaciones clínicas, la fibrosis hepática hasta manifestaciones clínicas mucho más severas. Múltiples son los helmintos que pueden pasar por el hígado y asentarse en este. Los hay que son diagnosticados en todo el mundo y otros que, debido a su distribución geográfica focal, son solo diagnosticados en algunas regiones geográficas muy específicas, por ejemplo, la presencia de hepatomegalia y colestasis en un paciente procedente del noreste de Tailandia puede ser explicada fundamentalmente por el trematodo *Opisthorchis viverrini*. Por eso que al evaluar en un trastorno hepático la posible etiología parasitaria debe tenerse un nivel de sospecha elevado, así como reconocer algunos algoritmos para el diagnóstico que pueden ser de mucha utilidad, entre estos la detallada recolección de los datos de la historia clínica que incluya antecedentes de visitas a zonas donde estos parásitos son endémicos, la exposición a alimentos potencialmente contaminados, el examen físico y el apropiado estudio parasitológico.

Infección por trematodos

Fasciolosis

Por fasciolosis se conoce la infección causada por una de las dos especies: *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantica*, ambos parásitos son trematodos; frecuentemente encontrados entre animales herbívoros y con menor frecuencia en humanos. En estos últimos, ambas especies son capaces de infectar los conductos biliares y la vesícula biliar.

Tabla 155.16. Helmintos y enfermedades hepáticas

Enfermedad y parásito	Localización en el humano	Modo de transmisión	Distribución geográfica	Tratamiento de elección
<i>Clonorchis sinensis</i>	Hígado (conductos biliares)	Ingestión de pescados de agua dulce mal cocinados	China, Corea, Indochina, Japón, antiguas Repúblicas Socialistas Soviéticas, Taiwán y Vietnam	Praziquantel y albendazol
<i>Equinococcus multilocularis</i>	Hígado	Ingestión de huevos infectantes procedentes de las heces de perros y gatos	Regiones templadas del norte	Escisión quirúrgica Albendazol y mebendazol
<i>Equinococcus granulosus</i>	Hígado, pulmón, cerebro, peritoneo, huesos largos y riñón	Contacto con perros, zorros y otros cánidos	Mundial, especialmente donde hay crías de ovejas	Aspiración y escisión quirúrgicas
<i>Schistosoma mansoni</i>	Vasos venosos, colon, recto e hígado	Cercarias penetran en la piel en aguas infectadas por caracoles	África, Sudamérica y el Caribe	Praziquantel y oxamniquina
<i>Schistosoma japonicum</i>	Vasos venosos de intestino e hígado	Cercarias penetran en la piel en aguas infectadas por caracoles	China, Filipinas, Japón y Taiwán	Praziquantel
<i>Opistorchis felineus</i> <i>Opistorchis viverrini</i>	Conductos biliares y hepáticos	Pescado crudo	Europa del Este, antiguas Repúblicas Socialistas Soviéticas y Tailandia	Praziquantel
<i>Toxocara cati</i> <i>Toxocara canis</i>	Hígado, pulmón, ojo y otras vísceras	Ingestión de tierra contaminada con heces de perros y gatos	Mundial	Albendazol, mebendazol y dietilcarbamazina
<i>Fasciola hepatica</i>	Conductos biliares y hepáticos después de migración por el parénquima	Berros y vegetales acuáticos	Mundial	Triclabendazol, bitionol y dihidrohematina

La *Fasciola hepatica* fue el primer parásito trematodo conocido. Es aplanado dorso-ventralmente, con forma de hoja, de color café claro, con un extremo anterior saliente en forma de cono. Mide de 2 cm a 3 cm de longitud por 1 cm a 1,5 cm de ancho y en la parte anterior presenta dos ventosas: una oral y una ventral. Este parásito, como la mayor parte de los trematodos, es hemafrodita y los órganos genitales masculino y femenino están muy desarrollados, ramificados y poseen un orificio o poro genital cercano a la ventosa ventral. Los huevos son de los más grandes dentro de los helmintos, miden aproximadamente 150 μm de longitud por 75 μm de ancho, tienen forma ovalada y cuentan con un opérculo en uno de sus extremos.

Diagnóstico clínico

Las manifestaciones clínicas al inicio pueden aparecer en un periodo variable que fluctúa entre dos semanas y varios meses. Pasado este tiempo puede presentarse muy inespecífica y leve o una enfermedad en extremo manifiesta. En este último caso, en dependencia de la

intensidad de la infección y la respuesta inmune del hospedero, la enfermedad puede evolucionar con síntomas y signos muy generales que simulan cualquier enfermedad y hacen difícil su diagnóstico. Se han identificado tres fases de la infección clínica:

- Fase aguda o invasiva: esta fase puede pasar inadvertida, tal como se ha notificado en Perú o aparecer síntomas agudos que pueden persistir por semanas y meses. Se corresponde con el periodo durante el que el joven distoma migra a través de la cavidad peritoneal, penetra la cápsula de Glisson y llega al parénquima hepático. En estos, provoca inflamación y pequeños abscesos con eosinófilos. El paciente presenta dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal especialmente localizado en hipocondrio derecho, fiebre, urticaria y hepatomegalia dolorosa. La eosinofilia es común. Esta fase puede durar entre tres y cuatro meses y coincide con el periodo prepatente de la enfermedad, o sea, el que transcurre desde la ingestión de las metacercarias hasta el inicio de la oviposición.

- Fase latente: cuando el parásito llega a los conductos biliares, alcanza la madurez sexual e inicia la oviposición (en los primeros tres o cuatro meses), comienza el periodo conocido como fase patente, que puede durar meses o años.
- Fase obstructiva: el número de pacientes que evoluciona a esta fase es desconocido. La presencia de los parásitos adultos en los conductos biliares causa inflamación e hiperplasia del epitelio de este, así como engrosamiento y dilatación, lo que junto con la presencia del trematodo conlleva a la obstrucción mecánica del conducto. Entre las manifestaciones clínicas de esta fase se cuentan el dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, intolerancia a las grasas, diarrea, náuseas, vómito, pérdida de peso, urticaria, hepatomegalia e ictericia por la obstrucción biliar. La eosinofilia es común. En algunos casos, los pacientes consultan por cuadros de obstrucción biliar, empiema o abscesos, los que pueden requerir intervención quirúrgica y dan lugar al diagnóstico etiológico por el hallazgo del parásito. Si el adulto se localiza en los conductos biliares extrahepáticos, los síntomas pueden ser los de la coledocistitis.

La sospecha epidemiológica constituye un paso fundamental para establecer el diagnóstico, debido a que la infección en el humano se caracteriza por su inespecificidad, polimorfismo y tiempo de latencia variable.

Exámenes complementarios

El diagnóstico etiológico de esta parasitosis está basado en la demostración de los huevos del parásito en las materias fecales o en el fluido duodenal de la persona con la infección. Sin embargo, debe tenerse presente el hecho de que mientras que el parásito está migrando por el parénquima hepático durante la primera fase de la infección aún la oviposición no ha comenzado.

Durante el periodo patente, o sea, cuando ha empezado la oviposición, el diagnóstico parasitológico se hace aún difícil. La excreción de huevos es muy pobre e intermitente por lo que se requiere realizar varios exámenes y especialmente utilizar técnicas coproparasitológicas de concentración como la copa cónica y la técnica de Ritchie, o técnicas de cuantificación de huevos como el Kato-Katz. No es raro tener que recurrir al examen del fluido duodenal obtenido por aspiración.

Una situación especial puede ocurrir en los exámenes parasitológicos y es cuando en pacientes que han ingerido hígado crudo o insuficientemente cocinado con la presencia de parásitos se encuentran huevos de *Fasciola*, sin que su presencia se traduzca en una infección

verdadera (falsos positivos), se trata de una infección espuria, en la que el paciente solo elimina los huevos ingeridos. Recordemos que los huevos no son la forma infectante de esta parasitosis sino las metacercarias.

Debido a la dificultad que plantea el diagnóstico parasitológico, el inmunodiagnóstico se ha introducido en el arsenal diagnóstico de esta parasitosis. Se pueden realizar técnicas de detección de anticuerpos como la precipitación en gel, la aglutinación, la fluorescencia y los ensayos inmunoenzimáticos. Estas permiten detectar anticuerpos, sin embargo, cuentan con la desventaja de presentarse reacciones cruzadas con otras parasitosis y el no poder diferenciar una infección pasada con una reciente. Actualmente, se cuenta con un inmunoensayo enzimático indirecto desarrollado por el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, en el que se usaron antígenos de excreción-secreción de adultos de *Fasciola*. Las técnicas para la detección de antígenos, a diferencia de las anteriores, son capaces de detectar la infección activa. En este sentido diferentes variantes de inmunoensayo enzimático han sido las más utilizadas. El Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí hace unos años creó un inmunoensayo enzimático tipo *sandwich* que utiliza para la captura de los antígenos un anticuerpo monoclonal antiantígeno de excreción secreción de adultos de *Fasciola hepatica*, conocido por el nombre comercial de Fascidig. Al detectar antígenos en suero en las primeras cinco semanas de la infección, a partir de la sexta semana posinfección y durante toda su evolución antígenos en heces, este método es capaz de diagnosticar la infección activa en todas sus etapas.

Los exámenes de laboratorio muestran un aumento de los leucocitos, con eosinofilia elevada. Las pruebas de funcionamiento hepático, como las amino transferasas, pueden estar aumentadas.

Diagnóstico histológico

Los cambios anatomopatológicos en la fasciolosis en humanos no se han estudiado a plenitud, sin embargo, se considera que la enfermedad provocada en los animales sea similar a la que ocurre en el hombre. Estudios experimentales en animales indican que la metacercaria cuando migra causa destrucción local del parénquima hepático, necrosis y formación de abscesos. Los adultos pueden causar hiperplasia, descamación, engrosamiento y dilatación de los conductos biliares. El daño de los tejidos está estrechamente ligado a la cantidad de adultos presentes en la víscera. Aunque las infecciones en humanos generalmente son ligeras, raramente, en infecciones con un número elevado de este parásito aparece necrosis del parénquima extensa

y a veces resulta en hemorragias internas. No es raro observar fasciolosis ectópica.

Tratamiento

Se utiliza triclabendazol, un derivado benzimidazólico para uso veterinario, es efectivo a la dosis de 10 mg/kg a 12 mg/kg, por vía oral por uno o dos días, después de una noche sin ingerir alimentos. Otros fármacos como el bithionol a la dosis de 30 mg/kg a 50 mg/kg, por vía oral en días alternos hasta completar de 10 a 15 dosis o también la nitazoxanida en adultos y niños mayores de 12 años a la dosis de 500 mg por vía oral, dos veces al día por siete días o en la dosis pediátrica aplicarlo el mismo tiempo, pero de acuerdo con la edad dosificarlo para niños de uno a tres años de 100 mg por vía oral cada 12 h y de cuatro a 11 años, 200 mg por vía oral cada 12 h. La dihidroemetina por vía parenteral se ha utilizado con éxito.

Fasciola gigantica

Su morfología es muy similar a la de *Fasciola hepatica*, aunque puede alcanzar hasta 7,5 cm de longitud. Tiene forma de hoja y sus huevos llegan a medir entre 160 µm a 190 µm de largo por 70 µm a 90 µm de ancho. Esta parasitosis aparece fundamentalmente en regiones de África y sudeste asiático. Sus hospederos definitivos lo constituyen una amplia gama de mamíferos herbívoros susceptibles, sus hospederos intermediarios son caracoles que pertenecen al complejo *Lymnaea auricularia*: *Lymnaea auricularia rufescens* en el subcontinente indio, *Lymnaea auricularia rubiginosa* en Malasia y Tailandia y *Lymnaea natalensis* en África.

Rara vez afecta al humano. La infección ocurre de modo similar a *Fasciola hepatica*. El periodo prepatente en el hospedero definitivo es de nueve a 12 semanas.

Diagnóstico clínico

Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hepatomegalia y eosinofilia. La infección puede también pasar inadvertida o ser causa de localizaciones ectópicas.

Exámenes complementarios

Los huevos casi siempre están ausentes en las materias fecales. El serodignóstico no es concluyente. No es raro que se encuentren los adultos después de una exploración quirúrgica.

Tratamiento

Similar a la infección por *Fasciola hepática*, se usa triclabendazol a la dosis de 10 mg/kg a 12 mg/kg,

por vía oral por uno o dos días, después de una noche sin ingerir alimentos. Otros fármacos como el bithionol a la dosis de 30 mg/kg a 50 mg/kg, por vía oral en días alternos hasta completar de 10 a 15 dosis y la dihidroemetina por vía parenteral se han utilizado con éxito.

Se debe eliminar las materias fecales, evitando que los huevos alcancen agua dulce, donde existan los caracoles hospederos intermediarios. Además del control veterinario de animales infectados. Mejoramiento de los sistemas de irrigación y agricultura, reducción de los hábitat de los caracoles, uso de molusquicidas. En zonas endémicas, educación popular sobre el peligro de la ingestión de vegetales acuáticos en zonas donde pacen las ovejas y las vacas.

Esquistosomosis

La esquistosomosis es un grupo de enfermedades parasitarias debidas a parásitos trematodos del género *Schistosoma*. Son varias las especies de este parásito que pueden afectar al humano, sin embargo, por su mayor interés en la afección hepática se abordará la infección por *Schistosoma mansoni*, haciendo referencia también de manera más breve a la infección por *Schistosoma japonicum*.

Diagnóstico clínico

En personas que se han expuesto a aguas contaminadas de poca corriente o quietas, lo mismo al bañarse, jugar, vadear el agua durante la pesca o la caza, lavar la ropa o trabajar en arrozales, las cercarias penetran a través de la piel. Es corriente que las personas aquejen lo que se ha llamado dermatitis del nadador. Desde esta fase inicial, hasta la fase final de la forma hepatoesplénica de la enfermedad, se presenta un número de molestias clínicas que para su mejor evaluación y diagnóstico se dividirán por especie.

Esquistosomosis por Schistosoma mansoni

- Síndrome de Katayama o fase aguda de la enfermedad: que se caracteriza por síntomas que simulan otras enfermedades infecciosas como escalofríos, fiebre, tos, anorexia, debilidad general, postración y diarrea. Puede acompañarse de leucocitosis con eosinofilia. El hígado está usualmente aumentado de tamaño y se muestra adolorido a la palpación, el bazo igualmente puede ser palpable. En ocasiones se presenta urticaria y síntomas pulmonares. En esta fase aún no se encuentran huevos en las heces.
- Fase intestinal: aparece aproximadamente tres meses después de la infección y se instala progresivamente. El cuadro varía de acuerdo con los órganos más

afectados, la intensidad de la infección, el estado nutricional y la presencia o no de otras enfermedades. Esta fase se caracteriza por diarrea y a veces como parte de un cuadro disenteriforme. El paciente se queja de dolores localizados en el recto y también cólicos. Puede aparecer prolapso rectal, pérdida de peso, palidez y fatiga. La rectosigmoidoscopia revela lesiones variables, entre estas edemas, mucosa hiperémica o ulcerada, varicosidades y acentuación de la trama vascular. Pueden aparecer pseudópodos inflamatorios, adenopapilomatosos, sésiles o pediculados. La biopsia rectal o sigmoidea es casi constantemente positiva. La evolución de la fase intestinal es generalmente favorable. Entre las complicaciones que pueden aparecer se encuentran los estados subclusivos y la hemorragia intestinal. El riesgo mayor es el daño hepático.

- Fase hepatoesplénica: las infecciones intensas y con altas cargas de huevos se piensa que son las responsables de esta manifestación de la esquistosomosis, aunque algunos estudios han sugerido que existe una predisposición genética para el síndrome hepatoesplénico. Estas manifestaciones complican la esquistosomosis con y sin manifestaciones intestinales y resultan de la presencia de huevos en el hígado y el bazo. Los huevos determinan una trombosis de las venas donde fueron embolizados debido a que devienen el centro del biliarcioma, punto de partida de la fibrosis. Al examen físico los pacientes tienen un aumento de tamaño del hígado, con el lóbulo izquierdo desproporcionadamente aumentado. El bazo es invariablemente palpable y en muchos casos, masivamente aumentado de tamaño. Es firme y no doloroso, cabe aclarar que los pacientes con la enfermedad avanzada tienen esplenomegalia, pero el hígado puede estar normal o disminuido en tamaño. Usualmente la esplenomegalia es moderada y tolerable para el paciente, aunque el hiperesplenismo, responsable de la anemia, leucopenia y trombocitopenia, puede estar presente. El hígado es firme, finamente nodular y, a veces, sensible. La hipertensión portal se manifiesta rápidamente: hay circulación venosa colateral abdominal y aparecen sangramientos digestivos. Las várices esofágicas están presentes y las hemorragias fatales son frecuentes. Sin embargo, los pacientes con esquistosomosis toleran mejor el sangramiento por las várices que los tienen implicados entre sus causas el alcohol u otras causas hepáticas, debido a que las células parenquimatosas y la función hepática resultante permanecen intactas. El estadio final de

la esquistosomosis hepatoesplénica es precedido por ascitis masiva. Aunque la ascitis puede anteceder a la muerte por años, es generalmente refractaria al tratamiento médico y patológicamente irreversible. La ictericia generalmente está ausente y la función celular hepática normal hasta los estadios finales. Una vez que la enfermedad avanza, hay mal estado general y frecuentemente se asocia con desnutrición. Se pueden presentar al mismo tiempo síntomas pulmonares. La forma pulmonar obstructiva presenta disnea, dolor precordial, congestión pulmonar y cianosis. Este tipo de enfermedad termina en el cor-pulmonale. La parasitosis se ha asociado con la presencia de síndrome nefrótico y hepatitis B. El pronóstico de la forma hepatoesplénica es reservado, las hemorragias digestivas por ruptura de las várices esofágicas pueden afectar al paciente con frecuencia.

Exámenes complementarios

Para el diagnóstico de esta parasitosis el método más frecuentemente utilizado es la identificación de los huevos de *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum* en las materias fecales. En realidad, este método a veces resulta insuficiente para corroborar el diagnóstico por la escasa cantidad de huevos que salen al exterior. Se sugiere el uso de técnicas como la copa cónica o el Kato-Katz, esta última permite, además del diagnóstico, el conteo de huevos. En la forma intestinal, también resulta útil la biopsia de mucosa rectal, para lo que se toma una porción pequeña del tejido para observar directamente al microscopio entre cubreobjeto y portaobjeto.

Entre las técnicas de inmunodiagnóstico se encuentran la intradermorreacción, para determinar hipersensibilidad inmediata, fijación del complemento e inmunofluorescencia indirecta, estas dos últimas muy específicas. Estas pruebas se hacen positivas varios meses de iniciada la infección y permanecen así pasados muchos años después de haber desaparecido la infección activa. Por esta razón la utilidad en el diagnóstico no siempre es segura. También se han empleado otras reacciones como las de hemaglutinación, inmunoensayo enzimático, floculación circumoval, aglutinación de cercarias e inmovilización del miracidium.

Las radiografías contrastadas con bario frecuentemente muestran várices esofágicas. Las pruebas de funcionamiento hepático están en límites normales, la laparoscopia revela granulaciones finas hepáticas. El diagnóstico histológico de la fibrosis hepática provocada por la esquistosomosis puede confirmarse por el examen del material hepático obtenido por la biopsia

con aguja o por punción. En la mayoría de los casos, el aspecto histológico es muy característico. Se encuentra una notable proliferación de tejido conectivo de los espacios portales, pero escasean los lobulillos hepáticos: no se comprueban los clásicos trastornos de la arquitectura lobular, como aparece en la cirrosis de Laennec. En algunos casos, se observan granulomas centrados por uno o varios huevos o sin estos. Hay también una intensa proliferación vascular. La ecografía hepática es una técnica excelente no invasiva para demostrar la fibrosis periportal patognomónica y puede estimar el grado de hipertensión portal mediante la medición de la distensión de la vena porta.

Diagnóstico histológico

Depende de la etapa en que se encuentren los parásitos en el organismo. En la fase inicial, en la que ocurre la invasión de las cercarias, ocurre una dermatitis de intensidad variable, que está en relación con el número de cercarias que penetraron. En la migración de las larvas por la circulación y tejidos, desencadenan reacción alérgica con eosinofilia circulante.

Los parásitos adultos vivos no inducen reacciones inflamatorias en el hospedero, pues incorporan antígenos de este último y por consiguiente no son rechazados como extraños. En cambio, una vez que mueren, puede aparecer una endoflebitis proliferativa con fibrosis. Los huevos son los responsables de la mayor parte de las lesiones anatomopatológicas, al inducir a la formación del granuloma de cuerpo extraño con infiltrado de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células gigantes, que se debe a una reacción de hipersensibilidad tardía. Adicionalmente, aparece trombosis, abscesos y reacciones alérgicas.

Las lesiones hepáticas consisten en hiperplasia, congestión, inflamación granulomatosa y la presencia de pequeños abscesos rodeando los huevos. El bazo presenta hiperplasia retículo-endoelital, congestión, hipertrofia y fibrosis moderada; los infartos y las peri-esplenitis son frecuentes. En el colon hay infiltración celular, abscesos que se rompen y dan origen a zonas de hemorragias y pequeñas ulceraciones que facilitan la liberación de los huevos a la luz intestinal. En el pulmón hay lesiones parenquimatosas de tipo granulomatoso alrededor de los huevos. Los depósitos de inmunocomplejos al nivel de los glomérulos renales desempeñan una función importante en la glomerulonefritis membranosa proliferativa responsable de los síndromes nefróticos en el curso de la esquistosomosis por *Schistosoma mansoni* con daño hepatoesplénico.

La presencia de huevos vivos en los tejidos es indispensable para la formación de granulomas que están en relación con una reacción de hipersensibilidad retardada específica de la especie del parásito y con la intervención de los linfocitos T. Esta es inducida por la secreción de antígenos solubles procedentes de los miracidium de los huevos que forman con los anticuerpos específicos los precipitados periovulares. Durante las etapas crónicas de la infección, la formación del granuloma, con la acompañante modulación inmune, es un fenómeno inmunológicamente dominante. Las respuestas inmune mediadas por células son casi exclusivamente la causa de la formación del granuloma alrededor de los huevos de *Schistosoma mansoni*. Las respuestas humorales parecen desempeñar una función más importante en el granuloma alrededor del huevo de *Schistosoma japonicum*. Esta reacción granulomatosa protege al hospedero de los elementos tóxicos del parásito.

Tratamiento

La quimioterapia debe ser aplicada aún en la forma severa de la enfermedad si se demuestra una infección activa. El tratamiento difiere en cuanto a la especie causante de la esquistosomosis y de la forma clínica o la condición de salud que presente el paciente:

- Esquistosomosis por *Schistosoma mansoni*: praziquantel 40 mg/kg en dosis única u oxamniquine 10 mg/kg a 20 mg/kg en dosis única para adultos (20 mg/kg para niños) excepto en el norte y este de África donde la dosis es 60 mg/kg por dos o tres días, ofrecidos en tres o cuatro dosis igualmente divididas. Cuenta con altas tasas de curación y moderados efectos secundarios.
- Esquistosomosis por *Schistosoma japonicum*: praziquantel 60 mg/kg en dos o tres dosis dados en un día.

En la forma hepatoesplénica de la enfermedad, además del tratamiento antiparasitario de acuerdo con la especie causante, se hace necesario realizar ultrasonido para establecer la extensión de la enfermedad:

- Ascitis: dieta pobre en sal y diuréticos
- Sangramiento de várices esofágicas: esofagoscopia para establecer el diagnóstico. Usualmente puede ser tratada conservadoramente con transfusión y escleroterapia esofágica. En casos severos de hipertensión portal con sangramientos recurrentes, considerar procedimientos quirúrgicos que descompresionen el compartimiento venoso esplénico, sin interferir con la perfusión venosa portal del hígado.
- Poliposis colonica: colonoscopia para establecer la extensión de la enfermedad.

La quimioterapia usualmente reduce los pólipos, los pólipos pedunculados pueden ser retirados por la colonoscopia, resección quirúrgica de intestino si existe una lesión intestinal fibrótica obstructiva permanente.

En caso de prolapso rectal está indicado el tratamiento con quimioterapia.

Cuando existen fistulas anorrectales y abscesos, se orienta drenaje quirúrgico y terapéutica con antibióticos.

Eliminación sanitaria de las materias fecales, evitando que los huevos alcancen agua dulce, donde existan los caracoles hospederos intermediarios. Control veterinario de animales infectados. Mejoramiento de los sistemas de irrigación y agricultura, reducción de los hábitat de los caracoles, uso de molusquicidas, drenaje y relleno de tierras pantanosas. Prevención de la exposición a aguas contaminadas, mediante el uso de calzado de goma. Uso de agua proveniente de fuentes tratadas o libres de cercarias para beber, el baño y lavado de ropas. Tratamiento de enfermos y portadores. Educación sanitaria a las personas que habitan o que van a visitar áreas endémicas.

Clonorquiosis

Por clonorquiosis se conoce la infección causada por el trematodo *Clonorchis sinensis*, una infección a menudo asintomática por lo general de aparato biliar.

Clonorchis sinensis es un parásito aplanado, alargado, con tegumento sin espinas. Tiene una longitud de 1 cm a 2 cm y de 0,2 cm a 0,4 cm de ancho. Cuenta con dos ventosas: una oral y otra ventral. Los huevos son pequeños, aproximadamente de 30 μm de longitud por 15 μm a 17 μm de ancho y están provistos de opérculo y una ligera espícula en el otro extremo de la pared.

Fisiopatología

Las alteraciones principales aparecen en los conductos biliares, en los que hay irritación y engrosamiento de la mucosa, lo que lleva a la fibrosis y la colangitis. En casos de larga evolución se puede presentar cirrosis. El colangiocarcinoma con frecuencia se relaciona con esta enfermedad.

Diagnóstico clínico

Los síntomas pueden ser escasos o nulos. En visitantes a áreas endémicas 10 a 26 días después del consumo de pescado inadecuadamente cocinado e infectado por este parásito aparecen síntomas agudos como fiebre, escalofríos, anorexia, dolor en hipocondrio derecho, urticaria, distensión abdominal, ictericia, hepatomegalia y, a veces, ascitis. La leucocitosis con eosinofilia

ocurre a veces. La fase aguda dura por espacio de dos a cuatro semanas. Los síntomas agudos pueden persistir en la fase crónica, sin embargo, muchas fases crónicas son asintomáticas. Las infecciones crónicas con altas cargas parasitarias pueden estar marcadas por síntomas de debilidad, mareos, anemia y edema. La colangitis, colelitiasis, pancreatitis y colangiocarcinoma son complicaciones comunes y pueden ser fatales.

Exámenes complementarios

Estos trematodos llegan a la madurez en alrededor de un mes después de haber sido ingeridas las formas infectantes. El diagnóstico directo debe hacerse mediante la identificación de los huevos en las materias fecales o por examen del fluido duodenal. Es importante diferenciarlo de otros huevos de trematodos. Se han utilizado también algunas pruebas inmunológicas.

Tratamiento

El praziquantel a la dosis de 60 mg/kg/día a 75 mg/kg/día por vía oral, subdivididos en tres dosis por uno a dos días. Alternativamente, se puede utilizar el albendazol 10 mg/kg/día por vía oral, durante siete días.

La eliminación sanitaria de las excretas, educación sanitaria sobre la cocción adecuada del pescado o su congelación a la temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante cinco días o salarlo en solución salina al 10 %. El tratamiento a enfermos y portadores.

Opistorquiosis

Existe otro género de trematodos, *Opisthorchis*, parecido a *Clonorchis*, con características clínicas, terapéuticas, patológicas y epidemiológicas similares. Las dos principales especies son *Opisthorchis felineus* y *Opisthorchis viverrini*. Aunque predomina en el Lejano Oriente y Rusia, se conocen casos de infección por *Opisthorchis felineus* en Ecuador y otros países de América. El tratamiento de preferencia es praziquantel a la dosis de 60 mg/kg/día a 75 mg/kg/día por vía oral, subdivididos en tres dosis por uno o dos días.

Dicrocoeliosis y eurytremiasis

Son infecciones de los conductos biliares y pancreáticos de animales herbívoros por trematodos del género *Dicrocoelium dendriticum* y *Eurytrema pancreaticum*. Estos parásitos rara vez afectan a los humanos, generalmente se comportan como infecciones espurias debido a la ingestión de hígados de animales infectados. Cuando ocurre una infección verdadera, por lo general sus síntomas son ligeros, salvo en los casos en que las infecciones son muy intensas en que

hay molestias biliares y gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, flatulencia, hepatomegalia y algunos síntomas sistémicos que ocurren rara vez. La eosinofilia es rara. El diagnóstico se hace por el hallazgo de los huevos característicos en las materias fecales, la bilis y el fluido duodenal. Para descartar las infecciones espurias, la realización de varios exámenes de heces puede ser de ayuda inestimable. El diagnóstico definitivo se hace por la observación del parásito adulto en un acto quirúrgico o en la autopsia.

Tratamiento

El tratamiento de preferencia es praziquantel y el triclabendazol también puede ser efectivo.

Infección por nematodos

Síndrome de migración larvaria visceral o toxocarosis

Síndrome causado por la migración de los estadios larvarios de *Toxocara canis*, *Toxocara cati* y helmintos parásitos de perros, gatos y otros animales a partes profundas del cuerpo. Es una enfermedad crónica, generalmente benigna.

Los parásitos adultos presentes en el intestino de los animales, son similares al nematodo *Ascaris lumbricoides* que infecta al humano. Se diferencian por su tamaño, que es mucho menor (5 cm a 10 cm de longitud), su menor diámetro y las dos expansiones laterales de la cutícula en el extremo anterior, en forma de aletas. Los huevos son similares también a los de *Ascaris lumbricoides*, pero un poco mayores de tamaño, redondeados y con la cubierta externa más irregular. Las larvas son las únicas formas del parásito que afectan a los humanos.

Diagnóstico clínico

El periodo de incubación es variable, de semanas o meses, según la intensidad de la infección, las reinfecciones y el estado de sensibilidad del paciente. En general la infección es subclínica, aunque existen varias formas clínicas bien establecidas:

- Forma clínica del niño: en niños de uno a cuatro años, la enfermedad suele debutar progresivamente y se asocia a fiebre moderada, diarreas, náuseas, vómitos, dolores musculares y articulares, anorexia y pérdida de peso. Son frecuentes los trastornos respiratorios caracterizados por cuadros bronquiales catarrales, crisis asmáticas o neumonía, tos, expectoración rica en eosinófilos, infiltrados pulmonares migratorios que desaparecen espontáneamente

y estertores diseminados. Las erupciones maculares o urticarianas no son raras, así como un eritema polimorfo. La hepatomegalia es firme, lisa e indolora y a veces se acompaña de una esplenomegalia moderada. La curación espontánea habitualmente demora varias semanas.

- Variantes sintomáticas: existe un predominio de manifestaciones cutáneas, respiratorias o digestivas. En estas últimas aparece hepatomegalia dolorosa y ocasionalmente se acompaña de esplenomegalia. Se pueden observar cambios ecográficos del hígado. Generalmente se asocia con mal estado general y síntomas de cualquiera de las otras formas. A veces el cuadro aparece con signos neurológicos, trastornos de conciencia, síntomas de déficit neuropsiquiátrico, cuadro de encefalitis o meningitis o síntomas de tumoración intracraneana.
- Formas frustres: son frecuentes en los adultos y se caracterizan por manifestaciones de astenia, erupción pruriginosa y fiebre ligera. Entre las numerosas formas inaparentes de la enfermedad hay algunos casos en los que a partir de exámenes realizados se encuentra el aumento de los eosinófilos circulantes por encima de 50 %. Esta hipereosinofilia debe hacer sospechar el origen parasitario.
- Formas oculares: estas formas aparecen fundamentalmente en la adolescencia o la adultez, muchas veces años después de que ocurre la infección. Se observan alteraciones de la visión o pérdida de esta, lo que puede pasar inadvertido en los niños menores. Se han descrito cuatro síndromes clínicos:
 - Granulomas periféricos que comprometen la retina.
 - Una lesión levantada en el polo posterior.
 - Endoftalmitis difusa.
 - Papilitis.

Las formas oculares suelen confundirse con un retinoblastoma, por lo que tener este diagnóstico siempre presente, especialmente entre las personas con factores de riesgo, lo que evita la enucleación ocular.

Exámenes complementarios

Se orienta básicamente por el antecedente de que el niño haya jugado en terrenos frecuentados por perros y gatos. De gran valor en los animales domésticos con los que pueda convivir el niño, hacer exámenes en busca de parásitos adultos o huevos de *Toxocara canis* o *Toxocara cati*.

El diagnóstico de certeza se realiza al poner en evidencia las larvas mediante exámenes histológicos en

los órganos afectados. La biopsia hepática es decepcionante como elemento de diagnóstico, ya que en muchas ocasiones no coincide con el sitio del granuloma. En la mayor parte de los casos, las lesiones hepáticas se han descubierto por biopsia directa de las pequeñas lesiones al efectuar la laparoscopia.

Los exámenes de laboratorio muestran un aumento de los leucocitos, con eosinofilia elevada en muchos pacientes, hay hipergammaglobulinemia e isoaglutininas elevadas (anti-A y anti-B). En el esputo pueden aparecer cristales de Charcot-Leyden.

Existen algunos métodos como el inmunoensayo enzimático para detectar anticuerpos IgG contra los antígenos de excreción-secreción de *Toxocara*. Esta se puede hacer en suero o en humor vítreo, es específica y útil para confirmar el diagnóstico clínico. Permanece positiva por cuatro años o más después de resolver la enfermedad. La reacción en cadena de la polimerasa se ha utilizado satisfactoriamente para el diagnóstico en biopsias hepáticas.

Dadas las características del ciclo evolutivo, los exámenes de las materias fecales son invariablemente negativos, sin embargo, es muy frecuente encontrar parasitismo intestinal múltiple, especialmente por geohelminths, en estos pacientes, debido al antecedente de geofagia.

Diagnóstico histológico

En orden de frecuencia, los órganos más afectados son hígado, pulmones, cerebro, ojos y ganglios. En estos, con excepción del sistema nervioso central, se forman granulomas de cuerpo extraño con infiltración eosinofílica. Las larvas de segundo estadio migran por los tejidos, provocan trayectos con hemorragia, necrosis e infiltración de linfocitos y eosinófilos, con el paso del tiempo se van rodeando progresivamente de tejido fibroso y terminan por calcificarse. El hígado se puede encontrar aumentado de tamaño y presenta los granulomas. A nivel pulmonar se puede encontrar un exudado inflamatorio con pequeñas consolidaciones, las que al examen microscópico muestran abundantes eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.

La toxocarosis ocular es vista frecuentemente en ausencia de otros síntomas y signos de larva *Migrans visceralis*. En el ojo ocurre endoftalmitis y lesiones granulomatosas, con predominio en el segmento posterior, que simulan un retinoblastoma. Se puede encontrar inflamación del vítreo, donde se pueden detectar anticuerpos. Cabe aclarar que es frecuente la ausencia de estos anticuerpos en el suero. Puede ocurrir desprendimiento de retina.

Diagnóstico diferencial

El síndrome de larva *Migrans visceralis* debe ser diferenciado de los síntomas y signos causados por otros helmintos que migran por los tejidos o hacen estancia en el hígado (ancilostomídeos, filarias, *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Capillaria hepatica* y *Fasciola hepatica*). La forma ocular deberá ser diferenciada del retinoblastoma.

Tratamiento

Esta enfermedad es autolimitada y sus formas asintomáticas no requieren tratamiento antihelmíntico. Aunque hay notificaciones aisladas de la forma ocular que ocurre años después de un episodio de larva *Migrans visceralis*, los datos disponibles sugieren que los pacientes asintomáticos tienen una resolución espontánea de la eosinofilia y la seroreactividad sin que queden secuelas.

En los pacientes sintomáticos de larva *Migrans visceralis* su tratamiento es fundamentalmente de apoyo. Los antihelmínticos tales como el albendazol 400 mg o el mebendazol 100 mg a 200 mg, ambos por vía oral, durante cinco días en adultos y niños han resultados variables y son preferibles por su gran seguridad. Otros fármacos que se han utilizado en el tratamiento de esta enfermedad son la dietilcarbamazina y el tiabendazol, sin embargo, los resultados no han sido consistentes. Cuando existe toma pulmonar, del miocardio o del sistema nervioso central, puede requerir terapia con corticoesteroide.

El tratamiento de la toxocarosis ocular está dirigido a suprimir la respuesta inflamatoria asociada a la migración o muerte de la larva. Los corticoesteroides intraoculares o sistémicos son la mejor forma de intervenir en este proceso si se instituyen en las primeras cuatro semanas de la enfermedad. El uso de terapéutica antihelmíntica no ha ofrecido un beneficio adicional.

En pacientes con toxocarosis ocular de más de ocho semanas el tratamiento se hace difícil. Los corticoesteroides pueden ser efectivos para tratar las exacerbaciones de la inflamación ocular, sin embargo, las recaídas y la progresión de la enfermedad ocular son frecuentes.

Cercano a las casas, se debe evitar la contaminación del suelo con heces de perros y gatos, especialmente en lugares de recreación infantil. Las áreas con arena donde juegan los niños son sitios atractivos para defecar perros y gatos, en ese caso se deben cubrir con una manta cuando no se estén utilizando para evitar la visita de estos animales. Evacuación sanitaria de las materias fecales de perros y gatos (deben ser eliminadas o enterradas profundamente). Desparasitar a perros y gatos a partir de las tres semanas de vida para eliminar las infecciones hel-

mínticas y después repetir a intervalos de dos semanas, tres veces y luego cada seis meses. Educación al público y especialmente a los dueños de mascotas (perros y gatos) con relación al peligro que representa la exposición de los cachorros a sitios potencialmente contaminados con heces. Adicionalmente, se deben instruir en evitar que los perros defecuen en la vía pública o áreas para juegos infantiles. Los padres deben instruir a sus hijos sobre la necesidad del lavado de las manos después del contacto con tierra y antes de ingerir alimentos.

Capilariosis

La capilariosis es la enfermedad causada por *Capillaria hepatica*, un parásito nematodo de distribución mundial que afecta fundamentalmente a roedores salvajes y otros mamíferos. Los vermes adultos colonizan el hígado del hospedero.

Diagnóstico clínico

La capilariosis hepática humana es una enfermedad poco frecuente. El cuadro clínico aparece de tres a cuatro semanas después de la ingestión accidental de los huevos embrionados. Evoluciona con fiebre persistente, hepatomegalia, náuseas, vómitos, alteraciones en la función hepática, leucocitosis con eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Las manifestaciones clínicas, por ser inespecíficas, muchas veces llevan a diagnósticos erróneos. Si la invasión hepática es masiva puede llevar a la muerte.

Exámenes complementarios

Dadas las características del ciclo evolutivo, a excepción de las infecciones espurias, el parásito y sus huevos no pueden ser detectados en las heces del hospedero. Por esta razón, los exámenes de las materias fecales son invariablemente negativos. La biopsia hepática es un método útil para confirmar la infección o la autopsia en el caso de pacientes fallecidos, sin embargo, es un método diagnóstico traumático y desde que se han desarrollado las técnicas de inmunodiagnóstico se prefieren. Ayudan al diagnóstico, la tomografía computarizada que permite el diagnóstico de una hepatomegalia y lesiones quísticas o masas hepáticas. El ultrasonido permite la visualización de lesiones hipoecogénicas, ocupantes de espacio y la observación de quistes o nódulos subcapsulares (6 mm a 2 cm) en el hígado.

Diagnóstico histológico

Capillaria hepatica y sus huevos causan inflamación crónica focalizada en el hígado y a su alrededor aparecen células inflamatorias, incluyendo macrófagos,

eosinófilos y células gigantes. La inflamación puede persistir hasta que ocurre la encapsulación o la calcificación. Después de las lesiones focales necroinflamatorias ocurre la fibrosis septal. Aunque la evolución patológica de la formación de fibrosis no se ha estudiado bien, se especula que la liberación de productos desintegrados de las lesiones parasitarias encapsuladas activan las células de Kupffer, las que entonces promueven el desarrollo de la fibrosis en el hígado. Aún es un tema sujeto a discusión el determinar si existe relación entre las lesiones parasitarias focales y la fibrosis septal.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar de las hepatitis y de infecciones por otros nematodos como *Toxocara cati*, *Toxocara canis*, por trematodos como *Fasciola hepatica* y *Schistosoma japonicum*.

Se debe evitar la geofagia y proteger los abastecimientos de agua y los alimentos contra la contaminación con tierra.

Ascaris lumbricoides

Estudios en diferentes regiones geográficas han demostrado que donde la infección por *Ascaris lumbricoides* es altamente endémica, los parásitos adultos pueden hacer migraciones erráticas hacia el tracto biliar, siendo causa de diversos síndromes clínicos y patológicos. El más común es la colangitis que se puede poner en evidencia a partir del uso del ultrasonido. Ocasionalmente, la colangitis puede llevar al absceso hepático piógeno con fragmentos del verme en su interior.

Infección por cestodos

Equinococosis

La equinococosis es una zoonosis causada por los estadios larvarios de cestodos pertenecientes al género *Echinococcus*. Seis especies de *Echinococcus* son conocidas, pero solo cuatro de estas son responsables de enfermedad entre los humanos: *Echinococcus granulosus* (causante del quiste hidatídico), *Echinococcus multilocularis* (causante de la equinococosis alveolar) y *Echinococcus vogeli* y *Echinococcus oligarthrus* (causantes de la equinococosis poliquística).

Las equinococosis hepática y alveolar son enfermedades de una amplia distribución geográfica. La equinococosis poliquística, por el contrario, está confinada fundamentalmente a América central y del sur y solo pocos casos se han notificado en humanos.

El hígado es el principal sitio de enfermedad hidatídica en cualquiera de sus dos formas: la quística y la alveolar.

Equinococosis por *Echinococcus granulosus*

La equinococosis quística ocurre como resultado de la infección por los estadios larvales de *Echinococcus granulosus*. La equinococosis quística es la forma más común de enfermedad hidatídica. Predomina en regiones donde los perros son utilizados para ayudar con los rebaños de animales ovinos.

Diagnóstico clínico

Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño del quiste, el órgano afectado y de si está intacto o se ha roto. Después de la infección, frecuentemente las personas se mantienen asintomáticas por un largo periodo de tiempo debido a que el crecimiento del quiste es lento. En el hígado el crecimiento es variable y oscila entre 1 mm a 5 mm de diámetro por año. Generalmente, se trata de un solo quiste, pero existe un porcentaje no despreciable de pacientes que tiene múltiples quistes.

Los síntomas presentes dependen no solo del tamaño y el número de quistes, también del efecto de masa dentro del órgano afectado y sus estructuras adyacentes. Aparece así dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastrio, náuseas y vómitos. Al examen físico se encuentra distensión abdominal y una masa palpable en el cuadrante superior del abdomen, con o sin hepatomegalia. El temblor hidatídico es característico. La ictericia es un fenómeno raro en esta parasitosis a menos que exista una compresión biliar directa o ruptura.

Complicaciones

Cuando el quiste alcanza grandes dimensiones ocurren complicaciones. Ocasionalmente los quistes se infectan con bacterias y puede recordar el cuadro de un absceso hepático. La ruptura del quiste puede ser responsable de la respuesta inmune sistémica, causando anafilaxis. Esta ruptura puede ocurrir de manera espontánea, secundaria a un evento traumático o durante un acto quirúrgico. La ruptura puede ocurrir en los conductos biliares con una colangitis secundaria, obstrucción biliar por las vesículas hijas. La ruptura del quiste en la cavidad peritoneal usualmente lleva a la formación secundaria de numerosos quistes peritoneales a partir de la arena hidatídica, en raras ocasiones lleva a la peritonitis. La ruptura y filtración del líquido del quiste puede también llevar a una erupción eritematosa o una reacción anafiláctica y raramente la muerte puede ocurrir en pocos minutos. Otras complicaciones pueden ser la ascitis, formación de abscesos subfrénicos, desarrollo de fistulas, la ruptura del absceso en la cava inferior o en venas suprahepáticas y la hipertensión portal.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del quiste hidatídico son alcanzar la completa eliminación del parásito y la prevención de las recurrencias, minimizando el riesgo de morbilidad y mortalidad. Para eso, es esencial seleccionar la mejor estrategia de acuerdo a las características de la enfermedad, por ejemplo: número de quistes, tamaño, sitio, condiciones clínicas del paciente, disponibilidad de un equipo de cirugía entrenado en el tratamiento de esta parasitosis, o un especialista en imagenología intervencionista. Varias modalidades de terapéutica están disponibles para este fin:

- Quimioterapia: el albendazol debe ser prescrito en casos de quistes inoperables y en casos prequirúrgicos y posquirúrgicos para prevenir y reducir el riesgo de recurrencia, si ocurriera derrame del contenido del quiste durante la operación. La dosis es de 10 mg/kg a 15 mg/kg o dosis fijas de 400mg, por vía oral, dos veces al día en adultos en ciclos de 28 días con 14 días de descanso. El número de ciclos es variable y depende de la forma en que el paciente responda. El albendazol también se ha dado antes y después del drenaje percutáneo del quiste hidatídico.
- Cirugía: depende de si el quiste puede ser percutáneamente aspirado, requiere extracción o si puede ser operado quirúrgicamente. Se debe usar previamente esteroides preoperatorios, tomando en consideración la posibilidad de una ruptura accidental durante la operación. La solución salina es el escolicida de elección.
- Aspiración percutánea del quiste hidatídico bajo control ultrasonográfico: esta, junto al albendazol se han usado con resultados favorables y ofrece una alternativa mejor que la cirugía. Tiene menos posibilidad de complicaciones y necesidad de hospitalización por breve espacio de tiempo o quizás nula. Hay que tener experiencia en hacer este procedimiento y se debe estar preparado para eventos tales como anafilaxis, edema laríngeo o asma. El procedimiento se realiza bajo control ultrasonográfico. El quiste es puncionado usando un catéter transhepático con una aguja de colangiografía. El contenido del quiste es aspirado y la cavidad es llenada con igual volumen de solución salina hipertónica (20 % o 30 %), la que es dejada en el lugar por espacio de 20 minutos de la reaspiración. Las complicaciones son raras y consisten en urticaria, infección del quiste, fiebre, resultados anormales en las pruebas funcionales hepáticas o recurrencia del quiste. Para evitar la infección algunos médicos usan antibioticoterapia profiláctica. Combinada con albendazol ha dado

mejor resultado que cualquiera de estas hechas como única intervención.

Se debe evitar alimentar a los animales con vísceras crudas, en caso de conocer de animales herbívoros infectados, controlar que después de su sacrificio no se alimenten los perros con sus vísceras. Tratamiento a perros infectados. Educación sanitaria a personas que habitan zonas endémicas sobre el modo de infección y la forma de prevenirla, al tiempo que se sensibilicen con la necesidad de controlar el sacrificio de animales herbívoros infectados y el entierro profundo o incineración de sus vísceras.

Equinococosis multilocular (enfermedad hidatídica alveolar)

Es causada por masas larvianas microvesiculosas mal circunscritas de *Echinococcus multilocularis*. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y el tamaño de las masas larvianas. Como el desarrollo del quiste no está restringido por una fuerte membrana laminada intacta o tejido conjuntivo del hospedero, puede proliferar en el hígado y hasta diseminarse por metástasis. El pronóstico de esta parasitosis es grave debido a este último aspecto.

Los humanos se infectan accidentalmente a partir de la ingestión de huevos infectantes procedentes de las heces de cánidos y félidos.

Exámenes complementarios

Se basa por lo general en los cortes histológicos, los protoscolexes están casi siempre ausentes.

Bibliografía

- Acha, N. P., Szufes, B. (2003). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales*. 3ra ed. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 175.
- Advisory Committee for Immunization Practices and Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*, 56, 1080-1084.
- Committee on Infectious Diseases (2008). Recommended immunization schedules for children, adolescents, and adults. *Pediatrics*, 121, 219-220, DOI: 10.1542/peds.2007-3280
- Aggarwal, R. (2011 a). Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*, 161, 15-22.
- Aggarwal, R. (2011 b). Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*, 26(Suppl 1), 72-82.
- Aggarwal, R., Jameel, S. (2011). Hepatitis E. *Hepatology*, 54, 2218-2226.
- Aggarwal, R., Kamili, S., Spelbring, J., et al. (2001). Experimental studies on subclinical hepatitis E virus infection in cynomolgus macaques. *J Infect Dis*, 184, 1380-1385.
- Aggarwal, R., Kini, D., Sofat, S., et al. (2000). Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet*, 356, 1081-1082.
- Aggarwal, R., Naik, S. (2009). Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 1484-1493.
- Aggarwal, R., Shukla, R., Jameel, S., Agrawal, S., Puri, P., Gupta, V. K., Patil, A. P., Naik, S., (2007). T-cell epitope mapping of ORF2 and ORF3 proteins of human hepatitis E virus. *J Viral Hepat*, 14, 283-292.
- Ahmed-Belkacem, A., Ahnou, N., Barbotte, L., Wychowski, C., Pallier, C., Brillet, R., Pohl, R. T., Pawlotsky, J. M. (2010). Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology*, 138, 1112-1122.
- Alter, H. J., Conry-Cantilena, C., Melpolder, J., Tan, D., Van Raden, M., Herion, D., Lau, D., Hoofnagle, J. H. (1997). Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology*, 26, 29S-33S.
- Alavian, S. M. (2009). A shield against a monster: Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol*, 15, 641-646.
- Alberti, A., Benvegna, L. (2003). Management of hepatitis C. *J Hepatol*, 38(Suppl 1), S104-S118.
- Alberti, A., Bortolotii, F. (1999). Hepatitis C. In: Bircher, J., Benhamou, J. P., Mcintyre, N., Rizzetto, M., Rodés, J. (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford Medical Publications.
- Alberti, A. (2004). Optimizing PEG-interferon and ribavirin combination therapy for patients infected with HCV-2 or HCV-3: is the puzzle completed? *J Hepatol*, 40, 1032-1035.
- Alberti, A., Noventa, F., Benvegna, L., Boccato, S., Gatta, A. (2002). Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*, 137, 961-964.
- Alberti, C., Brun-Buisson, C., Goodman, S. V., Guidici, D., Granton, J., Moreno, R., Le Gall, J. R. (2003). Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Resp Crit C Med*, 168(1), 77-84.
- Ali, G., Kumar, M., Bali, S., et al. (2001). Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis. *Indian J Nephrol*, 11, 70-72.
- Alric, L., Bonnet, D., Laurent, G., et al. (2010). Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*, 153, 135-136.
- Alric, L., Fort, M., Izopet, J., Vinel, J. P., Charlet, J. P., Selves, J., Puel, J., Pascal, J. P., Duffaut, M., Abbal, M. (1997). Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 113, 1675-1681.
- Álvarez, P. J. A., Baldonado, Cernuda, R., González, G. J. J., Sanz, Á. L., Jorge Barreiro, J. I. (2000). Abscesos hepáticos piógenos: resultados del tratamiento y análisis de los factores de riesgo. *Cir Esp*, 67, 45-50.
- Álvarez, L., Brahm, J. (2007). Infección por virus de la hepatitis B: características epidemiológicas. *Gastroenterol Latinoam*, 18, 359-363.
- Álvarez-Lajonchere, L., González, M., Álvarez-Obregon, J. C., Guerra, I., Vina, A., Acosta-Rivero, N., Musacchio, A., Morales, J., Duenas-Carrera, S. (2006). Hepatitis C virus (HCV) core protein enhances the immunogenicity of a co-delivered DNA vaccine encoding HCV structural antigens in mice. *Biotechnol Appl Biochem*, 44, 9-17.
- Álvarez-Obregon, J. C., Duenas-Carrera, S., Valenzuela, C., Grillo, J. M. (2001). A truncated HCV core protein elicits a potent immune response with a strong participation of cellular immunity components in mice. *Vaccine*, 19, 3940-3946.
- Andre, A. R. (1997). Surgical considerations in the management of amoebic liver abscess. *Bombay Hosp H*, 39, 110-114.

- Andrews, R. H., Sithithaworn, P., Petney, T. N. (2008). *Opisthorchis viverrini*: an underestimated parasite in world health. *Trends Parasitol*, 24, 497-501.
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29, 1303-1310.
- Arif, S. H., Shams-Ul-Bari, N. A., Zargar, S. A., Wani, M. A., Tabassum, R., Hussain, Z., Baba, A. A., Lone, R. A. (2008). Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg*, 6, 448-451.
- Arús, S. E., Rivera, R. L., Fernández, N. A., Infante, V. M., Díaz, R. J., Soto, A. G., Gra, O. B. (2000). Tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón alfa 2b recombinante: Ensayo clínico controlado aleatorizado. *Rev Cubana Med*, 39(1), 12-20.
- Arús, S. E., López-Saura, P. (1997). Manejo clínico, serológico y terapéutico de personas infectadas por los virus de las hepatitis B y C. Control del uso del Interferón. *Biotech Aplic*, 14, 264-266.
- Arús, S. E. (1998). Clínica y terapéutica de las hepatitis virales. En: Padrón, J. (ed.). *Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales*. La Habana: Elfos Scientiae, pp. 43-78.
- Arús, S. E. (2006). *Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. Hepatología 2006*. La Habana: Editorial CIMEQ.
- Arús, S. E., Infante, V. M., Padrón, G., Morales, M., Gra, O. B., Soto, A. G., López-Saura, P. (1997). Recombinant alpha 2b interferon in acute hepatitis C: result of the treatment and determination of anti interferon antibodies. *Biotech Aplic*, 14, 242-243.
- Arús, S. E., Infante, V. M., Padrón, G., Morales, M., Gra, O. B., Soto, A. G., López-Saura, P. (1997). Interferón alfa-2b recombinante en hepatitis C crónica: resultados del tratamiento y determinación de anticuerpos anti-interferón. *Biotech Aplic*, 14, 243-247.
- Arús, S. E., Rivera, L., Infante, V. M., Pérez, M., Soto, A. G., Gra, O. B., Padrón, G., López-Saura, P. (2000). Tratamiento de la hepatitis viral aguda C con interferón alfa 2b recombinante. Ensayo clínico. *Rev Cubana Med*, 39, 21-29.
- Árus, S. E., Pérez, M., Franco, S., Cruz, A. (1994). El interferón y el ozono en el tratamiento de la hepatitis viral aguda tipo B. *Rev Gastroenterol Mex*, 59, 102.
- Asnis, D.S., Conetta, R., Teixeira, A.A., et al. (2000). The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis*, 30, 413-418.
- Asti, M., Martinetti, M., Zavaglia, C., Cuccia, M. C., Gusberti, L., Tinelli, C., Cividini, A., Bruno, S., Salvaneschi, L., Ideo, G., Mondelli, M. U. & Silini, E. M. (1999). Human leukocyte antigen class II and III alleles and severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology*, 29, 1272-1279.
- Awad, T., Thorlund, K., Hauser, G., Stimac, D., Mabrouk, M. (2010). Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*, 51, 1176-1184.
- Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., Belperio, P., Halloran, J., Mole, L. A. (2011). A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 509-516.
- Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., Marcellin, P., Vierling, J. M., Zeuzem, S., Poordad, F., Goodman, Z. D., Sings, H. L., Boparai, N., Burroughs, M., Brass, C. A., Albrecht, J. K., Esteban, R. (2011). Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364, 1207-1217.
- Baig, S., Siddiqui, A. A., Ahmed, W. U., Qureshi, H., Arif, A. (2009). Frequency of hepatitis C and D super infection in patients with hepatitis B related complex liver disorders. *J Coll Physicians Surg Pak*, 19(11), 699-703.
- Bain, C., Inchauspe, G. (2001). Dendritic cells and hepatitis C virus. *Pathol Biol (Paris)*, 49, 464-465.
- Balagopal, A., Thomas, D. L., Thio, C. L. (2010). IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 139, 1865-1876.
- Baldo, V., Baldovin, T., Trivello, R., Floreani, A. (2008). Epidemiology of HCV infection. *Curr Pharm Des*, 14, 1646-1654.
- Banks, J. G., Foulis, A. K., Ledingham, I. M., Macsween, R. N. (1982). Liver function in septic shock. *J Clin Pathol*, 35, 1249-1252.
- Barakat, M. S., Stephen, M. S., Wangh, R. C., Gallagher, P. J., Solomon, M. J., Storey, D. W. (1999). Pyogenic liver abscess: A review of 10 years experience and management. *Aust NZJ Surg*, 69, 205-209.
- Barber, D. L., Wherry, E. J., Masopust, D., Zhu, B., Allison, J. P., Sharpe, A. H., Freeman, G. J., Ahmed, R. (2006). Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*, 439, 682-687.
- Barriga, G., Arumir, C., Mercado, F., Molina, X. (2008). Marcadores serológicos de hepatitis viral (A, B, C) en pacientes con hepatitis aguda y crónica. *Rev Mex Patol Clin*, 55, 143-148.
- Barrios, C. J., Leyva, D. L. T. C., Chávez, M. N. J., Cabrera, Y. Y., Márquez, M. D. R. (2008). Infección por virus de la hepatitis b y c en pacientes de hemodiálisis. *Rev Cienc Méd Pinar del Río*, 12, 48-60.
- Bausch, D.G., Demby, A.H., Coulibaly, M., et al. (2001). Lassa fever in Guinea: I. Epidemiology of human disease and clinical observations. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 1(4), 269-281.
- Baylis, S. A., Hanschmann, K. M., Blumel, J., Nubling, C. M., (2011). Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol*, 49, 1234-1239.
- Beale, M. A., Tettmar, K., Szypulska, R., et al. (2011). Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang*, 100, 340-42.
- Bean, P. (2002). Latest discoveries on the infection and coinfection with hepatitis D virus. *Am Clin Lab*, 21(5), 25-27.
- Bedossa, P., Poinard, T. (1996). An Algorithm For The Grading Of Activity In Chronic Hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24, 289-93.
- Beinhardt, S., Aberle, J. H., Strasser, M., Dulic-Lakovic, E., Maieron, A., Kreil, A., Rutter, K., Staettermayer, A. F., Datz, C., Scherzer, T. M., Strassl, R., et al. (2012). Serum level of inhibidores de proteasa-10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection. *Gastroenterology*, 142, 78-85.
- Benhamou, Y., Bochet, M., Di Martino, V., Charlotte, F., Azria, F., Coutellier, A., Vidaud, M., Bricaire, F., Opolon, P., Katlama, C. & Poinard, T. (1999). Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 30, 1054-1058.
- Berdasquera, C. D. (2007). Factores climáticos y transmisión de la leptospirosis en Cuba. *Rev Biomed*, 18(1), 77.
- Berenguer, M., Ferrell, L., Watson, J., Prieto, M., Kim, M., Rayon, M., Cordoba, J., Herola, A., Ascher, N., Mir, J., Berenguer, J., Wright, T. L. (2000). HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*, 32, 673-684.
- Berg, A., Andreone, P., Pol, S. (2011). Predictors of virologic response with teparevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior interferon/ribavirin treatment failure: post-hoc analysis of the phase III Reañoza study. *Hepatology*, 54, 375A-376A.

- Berg, T., Marcellin, P., Moeller, B., Trinh, H., Chan, S., Suarez, E. (2010). Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus emtricitabine plus TDF (FTC/TDF) for treatment of chronic hepatitis B (CHB). Patients with Persistent Viral Replication Receiving Adefovir Dipivoxil: Final Week 168 Results. Boston: The 61th annual M Meeting of AASL.
- Berg, T., Marcellin, P., Zoulim, F., Moller, B., Trinh, H., Chan, S., Suarez, E., Lavocat, F., Snow-Lampart, A., Frederick, D., Sorbel, J., Borroto-Esoda, K., Oldach, D., Rousseau, F. (2010). Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 139, 1207-1217.
- Bergquist, R., Johansen, M. V., Utzinger, J. (2009). Diagnostic dilemmas in helminthology: what tools to use and when? *Trends Parasitol*, 25, 151-156.
- Berns, K., Parrish, C. R. (2007). Parvoviridae. En: Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2438-2477.
- Bertoletti, A., D'elios, M. M., Boni, C., De Carli, M., Zignego, A. L., Durazzo, M., Missale, G., Penna, A., Fiaccadori, F., Del Prete, G., Ferrari, C. (1997). Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Gastroenterology*, 112, 193-199.
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., et al. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis and hookworm. *Lancet*, 367, 1521-1532.
- Bhagat, S., Wadhawan, M., Sud, R., et al. (2008). Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. *Pancreas*, 36 (4), 424-427.
- Bharty, A. R., Nally, J. E., Ricaldi, J. N., Matthias, M. A., Diaz, M. M., Lovett, M. A., et al. (2003). Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Infect Dis*, 3(12), 757-771.
- Bhatia, V., Singhal, A., Panda, S. K., et al. (2008). A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology*, 48, 1577-1585.
- Birguel, J., Ndong, J. G., Akhavan, S., Moreau, G., Sobnangou, J. J., Aurenche, C., et al. (2011). Viral markers of hepatitis B, C and D and HB vaccination status of a health care team in a rural district of Cameroon. *Med Trop (Mars)*, 71(2), 201-202.
- Bissell, D. M. (1999). Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology*, 29, 988-989.
- Blanco, J., Muriel-Bombín, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandía, F., Tamayo, L., Collado, J., García-Labattut, A., Carriedo, D., Valledor, M., De Frutos, M., López, M., Caballero, A., Guerra, J., Álvarez, B., Mayo, A., Villar, J. (2008). Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*, 12, R158.
- Boccia, D., Guthmann, J. P., Klovstad, H., et al. (2006). High mortality associated with an outbreak of hepatitis E among displaced persons in Darfur, Sudan. *Clin Infect Dis*, 42, 1679-1684.
- Bonkovsky, H. L., Woolley, J. M. (1999). Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*, 29, 264-270.
- Bonnard, P., Lescure, F.X., Amiel, C., et al. (2007). Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat*, 14, 806-811.
- Bouvier-Alias, M., Patel, K., Dahari, H., Beaucourt, S., Larderie, P., Blatt, L., Hezode, C., Picchio, G., Dhumeaux, D., Neumann, A. U., Mchutchison, J. G., Pawlotsky, J. M. (2002). Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*, 36, 211-218.
- Boxall, E., Herborn, A., Kochethu, G., et al. (2006). Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med*, 16, 79-83.
- Boyd, A., Lacombe, K., Mialhes, P., Gozlan, J., Bonnard, P., Molina, J. M., et al. (2010). Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat*, 7(1), 65-76.
- Brass, V., Blum, H. E., Moradpour, D. (2004). Recent developments in target identification against hepatitis C virus. *Expert Opin Ther Targets*, 8, 295-307.
- Broers, B., Helbling, B., Francois, A., Schmid, P., Chuard, C., Hadengue, A., Negro, F. (2005). Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol*, 42, 323-328.
- Brooks, D. G., Teyton, L., Oldstone, M. B., McGavern, D. B. (2005). Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *J Virol*, 79, 105, 14-27.
- Bruguera, M., Esteban, R., Forns, X., Planas, R., Quer, J. C., Sola, R., Vergara, M. (2012). Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology: treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus with Triple Therapy. *Gastroenterol Hepatol*, 35, 667-674.
- Buchmeier, M. J., De la Torre, J. C., Peters, C. J. (2007). Arenaviridae: The Viruses and Their Replication. En: Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1793-1827.
- Bukh, J. (2004). A critical role for the chimpanzee model in the study of hepatitis C. *Hepatology*, 39, 1469-1475.
- Cacoub, P., Renou, C., Rosenthal, E., Cohen, P., Louri, I., Loustaud-Ratti, V., et al. (2000). Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*, 79, 47-56.
- Cappellini, M. D., Fiorelli, G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 371, 64-74.
- Carbone, K. M., Rubin, S. (2007). Mumps Virus. In: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1528-1550.
- Carneiro, M., Giacomini, M., Costa, M. (2004). Leptospirosis asociada a la exposición ocupacional: estudio clínico y epidemiológico. *Rev Chil Infect*, 21, 339-344.
- Carrión, J. A., Navasa, M., Buti, M., Torras, X., Xiol, X., Vergara, M., Planas, R., Sola, R., Forns, X. (2011). Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol*, 34, 504-510.
- Carvalho-Costa, F. A., Silva, A. G., De Souza, A. H., Moreira, C. J., De Souza, D. L., Valverde, J. G., Jaeger, L. H., Martins, P. P., De Meneses, V. F., Araújo, A., et al. (2009). Pseudoparasitism by *Calodium hepaticum* (syn. *Capillaria hepatica*, *Hepaticola hepatica*) in the Negro River, Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 103, 1071-1073.
- Casiraghi, M. A., De Paschale, M., Romano, L., Biffi, R., Assi, A., Binelli, G., Zanetti, A. R. (2004). Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology*, 39, 90-96.
- Castellano-Espinosa, M., Marínez-Paloma, A. (2000). Pathogenesis of intestinal amoebiasis: from molecules to disease. *Clin Microbiol Rev*, 13, 318-330.
- Castellanos, F. M. I., González, L. M. E., Lazo de Vallín, S., Mandado, S., Cañete, R., Elvirez, G. Á. (2005). Absceso hepático amebiano, a propósito de dos casos. *Rev Panam Infectol*, 7(2), 39-42.
- Castellanos, F. M., Silverio, G. C., García, F. W. (2006). Actualidad en hepatitis por virus A. *Rev Panam Infectol*, 8(2), 9-16.

- Cavalheiro N. D. E. P., Santos, A. C., Melo, C. E., Morimitsu, S. R., Barone, A. A. (2008). Hepatitis C virus detection in the semen of infected patients. *Braz J Infect Dis*, 12, 358-361.
- Celen, M. K., Ayaz, C., Dikici, B., Hosoglu, S., Geyik, M. F. (2007). Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Indian J Med Microbiol*, 25, 73.
- Chaillon, A., Sirinelli, A., De Muret, A., et al. (2011). Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transpl*, 30(7), 841-843.
- Chandra, V., Taneja, S., Kalia, M., Jameel, S., (2008). Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci*, 33, 451-464.
- CHANG, K. M. (2003). Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*, 7, 89-105.
- Chang, K. M., Thimme, R., Melpolder, J. J., Oldach, D., Pemberton, J., Moorhead-Loudis, J., Mchutchison, J. G., Er, H. J. & Chisari, F. V. (2001). Differential CD4 (+) and CD8 (+) T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 33, 267-276.
- Chayama, K., Takahashi, S., Toyota, J., Karino, Y., Ikeda, K., Ishikawa, H., Watanabe, H., Mcphee, F., Hughes, E., Kumada, H. (2012). Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*, 55, 742-748.
- Chen, M. G. (2005). Use of praziquantel for clinical treatment and morbidity control of schistosomiasis japonica in China: a review of 30 years' experience. *Acta Trop*, 96, 168-176.
- Chen, M., Sallberg, M., Sonnerborg, A., Weiland, O., Mattsson, L., Jin, L., Birkett, A., Peterson, D. & Milich, D. R. (1999). Limited humoral immunity in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 116, 135-143.
- Chen, Y., Tian, D. Y., Xia, N. S. (2005). Epidemiology and genotypes of HEV in Wuhan. *Chinese J Dig Dis*, 6, 182.
- Chevaliez, S., Hezode, C. (2010). IL28B polymorphisms and chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*, 34, 587-589.
- Choi, B. I., Han, J. K., Hong, S. T., Lee, K. H. (2004). Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev*, 17, 540-552.
- Choi, M. S., Yoo, B. C. (2010). Management of chronic hepatitis B with nucleoside or nucleotide analogues: a review of current guidelines. *Gut Liver*, 4, 15-24.
- Chongsrissawat, V., Poovorawan, Y. (2002). Management of chronic hepatitis B and C virus infections. *Indian J Pediatr*, 69, 149-154.
- Choo, Q. L., Kuo, G., Ralston, R., Weiner, A., Chien, D., Van Nest, G., Han, J., Berger, K., Thudium, K., Kuo, C., et al. (1994). Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 1294-1298.
- Chung, Y. F., Tan, Y. M., Lui, H. F., Tay, K. H., Lo, R. H., Kurup, A. (2007). Management of pyogenic liver abscesses-percutaneous or open drainage? *Singapore Med J*, 48, 1158-1165.
- Clark, P. J., Thompson, A. J., Mchutchison, J. G. (2011). IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol*, 106, 38-45.
- Cohen, J. I., Straus, S. E., Arvin, A. M. (2007). Varicella-Zoster Virus Replication, Pathogenesis, and Management. En: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2775-2818.
- Cohen, P. (2000). Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Presse Med*, 29, 209-214.
- Colina, R., Casane, D., Vasquez, S., Garcia-Aguirre, L., Chunga, A., Romero, H., Khan, B., Cristina, J. (2004). Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus. *J Gen Virol*, 85, 31-37.
- Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., et al. (2010). Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*, 202, 825-834.
- Colson, P., Dhiver, C., Poizot-Martin, I., Tamalet, C., Gérolami, R. (2011). anticuerposute and chronic hepatitis E in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Viral Hepat*, 18, 227-228.
- Colson, P., Kaba, M., Moreau, J., et al. (2009). Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol*, 45, 269-271.
- Cooper, S., Erickson, A. L., Adams, E. J., Kansopon, J., Weiner, A. J., Chien, D. Y., Houghton, M., Parham, P. & Walker, C. M. (1999). Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity*, 10, 439-449.
- Cornberg, M., Hardtke, S., Port, K., Manns, M., Wedemeyer, H. (2012). Hepatitis C standard of care. In: Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C., Wedemeyer, H. (eds.) *Short Guide to hepatitis C*. Germany: Flying Publisher.
- Cortiña, Q. J. C. (2011). Hepatitis viral. En: Vicente, P. E., et al. *Diagnóstico y tratamiento en Medicina Interna*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Costa-León, L., Monsalve-Castillo, F., Callejas-Valero, D., et al. (2010). Diagnóstico diferencial de virus hepatótrofos y no hepatótrofos en pacientes atendidos en el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica. Maracaibo-Venezuela, 2007. *Kamera*, 38(1), 60-68.
- Cox, A. L., Mosbrugger, 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*, 42, 104-112.
- Crespo, G., Lens, S. (2012). Use of boceprevir and telaprevir in patients with hepatitis C virus infection (practical considerations). *Gastroenterol Hepatol*, 35, 337-343.
- Cribier, B., Schmitt, C., Rey, D., Lang, J. M., Kirn, A., Stoll-Keller, F. (1998). Production Of Cytokines In Patients Infected By Hepatitis C Virus. *J Med Virol*, 55, 89-91.
- Crotta, S., Stilla, A., Wack, A., D'andrea, A., Nuti, S., D'oro, U., et al. (2002). Inhibition of Natural Killer Cells Through Engagement Of Cd81 By The Major Hepatitis C Virus Envelope Protein. *J Exp Med*, 195, 35-41.
- Crovatto, M., Pozzato, G., Zorat, F., Pussini, E., Nascimben, F., Baracetti, S., et al. (2000). Peripheral Blood Neutrophils From Hepatitis C Virus-Infected Patients Are Replication Sites Of The Virus. *Haematologica*, 85, 356-61.
- Crum, N. F. (2006). Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J*, 99, 544-547.
- Ministerio de Salud Pública (1998). *Programa Nacional de Prevención y Control de la Leptospirosis Humana*, pp. 9-12.
- Cucchiari, M., Kammer, A. R., Grabscheid, B., Diepolder, H. M., Gerlach, T. J., Gruner, N., et al. (2000). Vigorous peripheral blood cytotoxic T cell response during the acute phase of hepatitis C virus infection. *Cell Immunol*, 203, 111-123.
- Dalgard, O., Egeland, A., Ervik, R., Vilimas, K., Skaug, K., Steen, T. W. (2009). Risk factors for hepatitis C among injecting drug users in Oslo. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 129, 101-104.
- Dalton, H. R., Bendall, R. P., Keane, F. E., et al. (2009). Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 361, 1025-1027.
- Dalton, H. R., Bendall, R. P., Pritchard, C., et al. (2010). National mortality rates from chronic liver disease and consumption of alcohol and pig meat. *Epidemiol Infect*, 138, 174-182.
- Dalton, H. R., Fellows, H. J., Gane, E. J., et al. (2007). Hepatitis E in New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*, 22, 1236-1240.
- Dalton, H. R., Hazeldine, S., Banks, M., et al. (2007). Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet*, 369, 1260.

- Dalton, H. R., Stableforth, W., Thuraiajah, P., *et al.* (2008). Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20, 784-790.
- Daniels, D., Grytdal, S., Wasley, A. (2009). Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2007. *MMWR Surveill Summ*, 58, 1-27.
- Darling, J. M., Wright, T. L. (2004). Immune responses in hepatitis C: is virus or host the problem? *Curr Opin Infect Dis*, 17, 193-198.
- Datta, S. (2008). An overview of molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) in India. *Virology*, 5, 156.
- Davison, S. M., Mieli-Vergani, G., Sira, J., Kelly, D. A. (2006). Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child*, 91, 781-785.
- De Jesus-Caraballo, J., Toro, D. H., Rodríguez-Pérez, F., Ruiz, H., Dueno, M. I., Álvarez, M., Suarez-Pérez, E. (2008). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R*, 100, 15-20.
- De los Ángeles, L. L., Delgado, G. G., Bello, C. M., Montalvo, M. C., Sariago, F. S., Gutiérrez, M. A. (2006). Vigilancia de las hepatitis virales: resultados de laboratorio. Cuba, 1992-2004. *Rev Cubana Med Trop*, 58(2). Disponible en: www.infomed.sld.cu
- Degertekin, B., Lok, A. S. (2009). Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology*, 49, S129-37.
- Dell'Amico, M. C., Cavallo, A., Gonzales, J. L., *et al.* (2011). Hepatitis E virus genotype 3 in humans and Swine, Bolivia. *Emerg Infect Dis*, 17, 1488-1490.
- Deniel, C., Coton, T., Brardjanian, S., *et al.* (2011). Anticuerpos de pancreatitis: una complicación rara de la hepatitis E. *J Clin Virol*, 51, 202-204.
- Despierres, L. A., Kaphan, E., Attarian, S., *et al.* (2011). Neurologic disorders and hepatitis E, France, (2010). *Emerg Infect Dis*, 17, 1510-1512.
- Di Bisceglie, A. M., Goodman, Z. D., Ishak, K. G., Hoofnagle, J. H., Melpolder, J. J., Er, H. J. (1991). Long-Term Clinical And Histopathological Follow-Up Of Chronic Posttransfusion Hepatitis. *Hepatology*, 14, 969-974.
- Di Martino, V., Rufat, P., Boyer, N., Renard, P., Degos, F., Martinot-Peignoux, M., *et al.* (2001). The Influence Of Human Immunodeficiency Virus Coinfection On Chronic Hepatitis C In Injection Drug Users: A Long-Term Retrospective Cohort Study. *Hepatology*, 34, 1193-1199.
- Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (2010). *Series de tiempo de morbilidad. Cuba 1970-2010*. Biblioteca Virtual en Salud. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
- Dirección Nacional de Estadística (2012). *Anuario Estadístico de Salud 2011*. La Habana: Ministerio de Salud Pública.
- Dore, G. J., Soriano, V., Rockstroh, J., *et al.* (2010). Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*, 24, 857-865.
- Duberg, A., Janson, R., Back, E., Ekdahl, K., Blaxhult, A. (2008). The epidemiology of hepatitis C virus infection in Sweden. *Euro Surveill*, 13.
- Dumenigo, R. B., Espino, H. A. (2001). Fasciola. En: Llop, A., Valdés, Dapena, M., Zuazo, J. L. *Microbiología y parasitología médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 381-388.
- Dusheiko, G. (2011). Hepatitis C. En: Dooley, J., Lok, A., Burroughs, A., Heathcote, J. (eds.) *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. UK: Wiley-Blackwell.
- Dusheiko, G., Simmonds, P. (1994). Sequence Variability Of Hepatitis C Virus And Its Clinical Relevance. *J Viral Hepat*, 1, 3-15.
- Eurasian Harm Reduction Network (2007). HCV Infection in Europe. Disponible en: http://www.harm-reduction.org/images/stories/documents/hcv/hcv-in-selected-countries-of-europe_report_final_september.pdf
- El-Serag, H. B., Hampel, H., Yeh, C., Rabeneck, L. (2002). Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*, 36, 1439-1445.
- Emerson, S., Purcell, R. (2007). Hepatitis E Virus. In: Knipe, D., Howley, D., *et al.* (eds). *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins Publisher, pp. 3048-3060.
- Erhardt, A., Gerlich, W., Starke, C., Wend, U., Donner, A., Sagir, A., *et al.* (2006). Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int*, 26(7), 805-810.
- Erhardt, A., Hoernke, M., Heinzl-Pleines, U., Sagir, A., Göbel, T., Häussinger, D. (2010). Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Z Gastroenterol*, 48(8), 813-817.
- Escribà, J. M., Nakoune, E., Recio, C., *et al.* (2008). Hepatitis E, Central African Republic. *Emerg Infect Dis*, 14(4), 681-683.
- Faillon, S., Martinot, A., Hau, I., *et al.* (2013). Impact of travel on the seroprevalence of hepatitis A in children. *J Clin Virol*, 56(1), 46-51.
- Fanning, L., Kenny, E., Sheehan, M., Cannon, B., Whelton, M., O'Connell, J., Collins, J. K., Shanahan, F. (1999). Viral Load And Clinicopathological Features Of Chronic Hepatitis C (1b) In A Homogeneous Patient Population. *Hepatology*, 29, 904-907.
- Farci, P., Shimoda, A., Coiana, A., Diaz, G., Peddis, G., Melpolder, J. C., Strazzera, A., Chien, D. Y., Munoz, S. J., Balestrieri, A., Purcell, R. H., *et al.* (2000). The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*, 288, 339-344.
- Farnik, H., Zeuzen, S. (2011). Treatment of previous non-responders 2012. En: Ginés, P., Forns, X., Fernández, J., Bataller, R., Rodés, J., Arroyo, V. (eds.). *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier Doyma.
- Fattovich, G. (2003). Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, 23, 47-58.
- Feagins, A. R., Opriessnig, T., Guenette, D. K., *et al.* (2007). Detection and characterization of infectious hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol*, 88, 912-917.
- Felix, J. L., Fernandez, Y. C., Velarde-Felix, J. S., Torres, B. V., Chaidez, C. (2010). Detection and phylogenetic analysis of hepatitis A virus and norovirus in marine recreational waters of Mexico. *J Water Health*, 8, 269-278.
- Fenwick, A., Keiser, J., Utzinger, J. (2006). Epidemiology burden and control of schistosomiasis with particular consideration to past and current treatment trends. *Drugs Future*, 31, 413-426.
- Ferenci, P., Scherzer, T. M., Kerschner, H., Rutter, K., Beinhardt, S., Hofer, H., *et al.* (2008). Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 135, 1561-1567.
- Fleckenstein, J., Ismail, M., Bockhold, K., Van Leeuwen, D., Riely, C., Waters, B. (1998). African American Response Rate To Therapy For Hepatitis C (Abstract). *Hepatology*, 28.
- Flisiak, R., Feinman, S. V., Jablkowski, M., Horban, A., Kryczka, W., Pawlowska, M., *et al.* (2009). The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naive hepatitis C patients. *Hepatology*, 49, 1460-1468.
- Flisiak, R., Pawlotsky, J., Crabbe, R., Callistru, P., Kryczka, W. (2011). Once daily alispovir (Debio025) plus pegIFNalpha2a/ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR)

- in chronic hepatitis C genotype 1 treatment naive patients. *J Hepatol*, 54, 24.
- Fong, F., Illahi, M. (2009). Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin Neurol Neurosurg*, 111, 193-195.
- Fontana, R. J., Kronfol, Z. (2004). The patient's perspective in hepatitis C. *Hepatology*, 39, 903-905.
- Fontana, R. J. (2009). Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 49, S185-195.
- Fonte, G. L. (2000). *Amebiasis: enfoques actuales sobre su diagnóstico, tratamiento y control*. La Habana: Elfos Scientiae.
- Forns, X., Bukh, J., Purcell, R. H. (2002). The Challenge Of Developing A Vaccine Against Hepatitis C Virus. *J Hepatol*, 37, 684-695.
- Fournier, C., Zoulim, F. (2007). Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis*, 11, 869-892.
- Fourquet, E., Mansuy, J. M., Bureau, C., et al. (2010). Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *J Clin Virol*, 48, 73-74.
- Fraser, C. S., Doudna, J. A. (2007). Structural and mechanistic insights into hepatitis C viral translation initiation. *Nat Rev Microbiol*, 5, 29-38.
- Fried, M. W. (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36, S237-244.
- Frieden, T., Ozick, L., Mccord, C., Naiman, O., Workman, S., Comer, G., Lee, T., et al. (1999). Chronic Liver Disease In Central Harlem: The Role of Alcohol and Viral Hepatitis. *Hepatology*, 29, 883-888.
- Fuhrmann, V., Kneidinger, N., Herkner, H., Heinz, G., Nikfardjam, M., Bojic, A. (2009). Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 35, 1397-1405.
- Galbán, G. E., Padrón, G., Arús, S. E. (1992). Anticuerpos contra el virus de hepatitis C en donantes voluntarios. *Gen*, 46, 10-14.
- Galbán, G. E., Padrón, G., Arús, S. E., González, O., Rodríguez, Z., Moya, S., Brito, M. (1992). Prevalencia del virus de la hepatitis C en donantes de sangre de Ciudad de La Habana 1991. *Rev Cubana Med Gen Int*, 8, 324-329.
- Galbán, G. E., Rodríguez, N., Toledo, G., Soto, A., Castañeda, G. C. (1990). Encuesta nacional de prevalencia de anticuerpos delta. Cuba 1988. *Rev Cubana de Hig Epidemiol*, 141-152.
- Galbán, G. E., Bravo, G. (1991). Ensayo de campo vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B. Informe Técnico IG/IPK.
- Gane, E. J., Stedman, C. A., Hyland, R. H., Ding, X., Svarovskaia, E., Symonds, W. T., et al. (2013). Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*, 368, 34-44.
- Ganem, D., Prince, A. M. (2004). Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 350, 1118-1129.
- García, P. R. (2009). *Leptospirosis humana*. La Habana: Editorial Científico-Técnica.
- Gerlach, J. T., Diepolder, H. M., Jung, M. C., Gruener, N. H., Schraut, W. W., Zachoval, R., et al. (1999). Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology*, 117, 933-941.
- Gerlach, J. T., Diepolder, H. M., Zachoval, R., Gruener, N. H., Jung, M. C., Ulsenheimer, A. et al. (2003). Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*, 125, 80-88.
- Gérolami, R., Moal, V., Colson, P. (2008). Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*, 358, 859-860.
- Gérolami, R., Moal, V., Picard, C., Colson, P. (2009). Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol*, 50, 622-624.
- Gerolamia, R. P., Borentaina, P., Raissounia, F., et al. (2011). Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol*, 52, 60-62.
- Ghany, M. G., Kleiner, D. E., Er, H., Doo, E., Khokar, F., Promrat, K., et al. (2003). Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 124, 97-104.
- Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., Thomas, D. L., Seeff, L. B. (2011). An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54, 1433-1444.
- Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L., Seeff, L. B. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49, 1335-1374.
- Ghosn, J., Leruez-Ville, M., Chaix, M. L. (2005). Sexual transmission of hepatitis C virus. *Presse Med*, 34, 1034-1038.
- Gimson, A. E. (1987). Hepatic dysfunction during bacterial sepsis. *Intensive Care Med*, 13, 162-166.
- Gisbert, J. P., Garcia-Buey, L., Pajares, J. M., Moreno-Otero, R. (2003). Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 125, 1723-1732.
- Gonzalez, D., Castro, O., Kourí, G., et al. (2005). Classical dengue hemorrhagic fever resulting from two dengue infections spaced 20 years or more apart: Havana, Dengue 3 epidemic, (2001)-(2002). *Inter J Infec Dis*, 9, 280-285.
- González, V. E., González, G. A., Ramírez, A. V., Alerm, G. A. (2000). Inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante heberbiovac HB en modelos experimentales y aplicados al humano. *Rev Cubana Invest Biomed*, 19 (1). Disponible en: www.infomed.sld.cu.
- 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*, 18, 1338-1343.
- Grebely, J., Matthews, G. V., Dore, G. J. (2011). Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8, 265-274.
- Grebely, J., Petoumenos, K., Hellard, M., Matthews, G. V., Suppiah, V., Applegate, T., et al. (2010). Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 52, 1216-1224.
- Griffin, D. E. (2007). Measles Virus. En: Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1552-1585.
- Grysel B. Polman K. Clerinx J. Kestens L. (2006). Human schistosomiasis. *Lancet*, 368, 1106-1118.
- Guaraldi, G., Squillace, N., Stentarelli, C., et al. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis*, 47, 250-257.
- Gubler, G. J., Kuno, G., Markoff, L. (2007). *Flaviviruses*. En: Knipe, D. M., and Howley, P. M., (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1154-1252.
- Gutiérrez, C., Sánchez, D., Villalba, M. C., et al. (2012). Molecular characterization of hepatitis E virus in patients with acute hepatitis in Venezuela. *J Med Virol*, 84, 1025-1029.
- Haagsma, E. B., Riezebos-Brilman, A., Van den Berg, A. P., et al. (2010). Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl*, 16, 474-477.
- Haagsma, E. B., Van den Berg, A. P., Porte, R. J., et al. (2008). Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 14, 547-553.

- Haque, S., Chandra, B., Gerber, M. A., Lok, A. S. (1996). Iron Overload in Patients With Chronic Hepatitis C: A Clinicopathologic Study. *Hum Pathol*, 27, 1277-1281.
- Harris, D. R., Gonin, R., Er, H. J., Wright, E. C., Buskell, Z. J., Hollinger, F. B., Seeff, L. B. (2001). The Relationship Of Acute Transfusion-Associated Hepatitis To The Development Of Cirrhosis In The Presence Of Alcohol Abuse. *Ann Intern Med*, 134, 120-124.
- Hasosah, M. Y., Kutbi, S. Y., Al-Amri, A. W., et al. (2012). Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series. *Saudi J Gastroenterol*, 18, (3), 208-213.
- Hatakka, A., Klein, J., He, R., et al. (2011). Anticuerposute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol*, 49, 3422-3424.
- Havelaar, A. H., Kemmeren, J. M., Kortbeck, L. M. (2007). Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 44, 1467-1474.
- Hawke, R. L., Schrieber, S. J., Soule, T. A., Wen, Z., Smith, P. C., Reddy, K. R., et al. (2010). Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol*, 50, 434-449.
- Hawker, F. (1991). Liver Dysfunction in Critical Illness. *Anaesth Intensive Care*, 19, 165-181.
- Hayes, E. B., Gubler, D. J. (2006). West Nile virus: epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States. *Annu Rev Med*, 57, 181-194.
- Hayes, E. B., Sejvar, J. J., Zaki, S. R., et al. (2005). Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis*, 11, 1174-1179.
- He, J., Hayes, C. G., Binn, L. N., et al. (2001). Hepatitis E virus DNA vaccine elicits immunologic memory in mice. *J Biomed Sci*, 8, 223-226.
- Heidrich, B., Deterding, K., Tillmann, H. L., Raupach, R., Manns, M. P., Wedemeyer, H. (2009). Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat*, 16(12), 883-894.
- Hendrickx, G., Van Herck, K., Vorsters, A., et al. (2008). Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat*, 15 (Suppl 2), 1-15.
- Henrion, J., Schapira, M., Luwaert, R., Colin, L., Delannoy, A., Heller, F. R. (2003). Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*, 82, 392-406.
- Hernández, C. M., García, F. V., Mauri, P. J. L. (2012). Leptospirosis en humanos en el municipio Playa. La Habana 2000-2010. *Rev Haban Cienc Méd*, 11(1), 94-103.
- Herremans, M., Bakker, J., Duizer, E., Vennema, H., Koopmans, M. P., (2007). Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity. *Clin Vaccine Immunol*, 14, 562-568.
- Herwaldt, B. L. (1999). Leishmaniasis. *Lancet*, 354, 1191-1199.
- Hézode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., Ferenci, P., Pol, S. (2009). Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 360, 1839-1850.
- Hnatyszyn, H. J. (2005). Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther*, 10, 1-11.
- Hobman, T., Chantler, J. (2007). Rubella Virus. En: Knipe, D. M., Howley, P. M., (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1070-1100.
- Hollinger, F. B., Sood, G. (2010). Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*, 17, 1-15.
- Hoofnagle, J. (2002). Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 36 (Suppl 1), S21.
- Hoofnagle, J. H. (2007). Acute viral hepatitis. In: Goldman, L., Ausiello, D. (eds). *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
- Hoofnagle, J. H., Doo, E., Liang, T. J., Fleischer, R., Lok, A. S. (2007). Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 45, 1056-1075.
- Hoofnagle, J. H., Nelson, K. E., Purcell, R. H. (2012). Hepatitis E. *N Engl J Med*, 367, 1237-1244.
- Hourigan, L., Macdonald, G., Purdie, D., Whitehall, V., Shorthouse, C., Clouston, A., Powell, E. (1999). Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*, 29, 1215-1219.
- Howard, C. M., Handzel, T., Hill, V. R., et al. (2010). Novel risk factors associated with hepatitis E virus infection in a large outbreak in northern Uganda: results from a case-control study and environmental analysis. *Am J Trop Med Hyg*, 83, 1170-1173.
- Hu, K. Q., Kyulo, N. L., Esrailian, E., Thompson, K., Chase, R., Hillebrand, D. J., Runyon, B. A. (2004). Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*, 40, 147-154.
- Huan, C. J., Pitt H. A., Lipsett, P. A., Lillemoel, K. D., Cameron, J. L. (1996). Osterman fosfatasa alcalina. Pyogenic abscess: changing trends over 42 years. *Ann Surg*, 223, 600-609.
- Huarte, M. P., Casi, M. A. (2004). Virology, diagnostic tests, epidemiology and transmission mechanisms of hepatitis C virus infection. *An Sist Sanit Navar*, 27 Suppl 2, 41-49.
- Huerre, M. R., Lan, N. T., Marianneau, P., et al. (2001). Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchow Arch*, 438, 107-115.
- Hui, C. K., Belaye, T., Montegrando, K., Wright, T. L. (2003). A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol*, 38, 511-517.
- Hui, J. M., Sud, A., Farrell, G. C., Bandara, P., Byth, K., Kench, J. G., et al. (2003). Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*, 125, 1695-1704.
- Ijaz, S., Arnold, E., Banks, M., et al. (2005). Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis*, 192, 1166-1172.
- Indolfi, G., Resti, M. (2009). Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 81, 836-843.
- Indolfi, G., Bartolini, E., Azzari, C., Becciolini, L., Moriondo, M., De Martino, M., Resti, M. (2008). Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: infection of the father predicts the risk of perinatal transmission. *J Med Virol*, 80, 1907-1911.
- Infante, V. M., Arús, S. E., Fernández, N. A., Grá, O. B. (1998). Hallazgos clínicos, bioquímicos y morfológicos en 103 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med*, 37(2), 66-71.
- Ippagunta, S. K., Naik, S., Sharma, B., et al. (2007). Presence of hepatitis E virus in sewage in Northern India: frequency and seasonal pattern. *J Med Virol*, 79, 1827-1831.
- Jacobson, I. M., Mchutchison, J. G., Dusheiko, G., Di Bisceglie, A. M., Reddy, K. R., Bzowej, N. H., Marcellin, P., Muir, A. J., Ferenci, P., Flisiak, R., George, J., Rizzetto, M., Shouval, D., et al (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364, 2405-2416.
- Jacobson, I., Mchutchison, J., Dusheiko, G. (2010). Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment -naive patients: final result of phase 3 Advance study. *Hepatology*, 52, S427.

- Jonas, M. M. (2002). Children with hepatitis C. *Hepatology*, 36, S173-178.
- Joshi, D., O'Grady, J., Dieterich, D., et al. (2011). Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*, 377, 2, 1198-1209.
- Junghanss, T., Da Silva, A. M., Horton, J., Chiadini, P. L., Brunetti, E. (2008). Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art. Problems and perspectives. *Am J Trop Med Hyg*, 79, 301-311.
- Kaba, M., Richet, H., Ravaux, I., et al. (2011). Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol*, 83, 1704-1716.
- Kaewpitoon, N., Kaewpitoon, S. J., Pengsaa, P., Sripa, B. (2008). *Opisthorchis viverrini*: The carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol*, 14, 666-674.
- Kamal, S., Madwar, M., Bianchi, L., Tawil, A., Fawzy, R., Peters, T., Rasenack, J. (2000). Clinical, virological and histopathological features: long-term follow-up in patients with chronic hepatitis C co-infected with *S. mansoni*. *Liver*, 20, 281-290.
- Kamar, N., Abravanel, F., Selves, J., et al. (2010 a). Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*, 89, 353-360.
- Kamar, N., Bendall, R. P., Legerand-Abravanel, F., et al. (2012). Hepatitis E. *Lancet*, 379, 2477-2488.
- Kamar, N., Bendall, R. P., Peron, J. M., et al. (2011). Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis*, 17, 173-179.
- Kamar, N., Garrouste, C., Haagsma, E. B., et al. (2011). Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*, 140, 1481-1489.
- Kamar, N., Izopet, J., Cintas, P., et al. (2010). Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *Am J Transplant*, 10, 1321-1324.
- Kamar, N., Mansuy, J. M., Cointault, O., Selves, J., Abravanel, F., Danjoux, M., et al. (2008). Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant*, 8, 1744-1748.
- Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel, F., et al. (2010). Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*, 50, e30-e33.
- Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel, F., et al. (2010). Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*, 139, 1612-1618.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J. M., et al. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 358, 811-817.
- Kamar, N., Weclawiack, H., Guilbeaud-Frugier, C., et al. (2012). Hepatitis E virus and the kidney in solid organ transplant patients. *Transplantation*. DOI:10.1097/TP.0b013e318245f14c.
- Kamili, S. (2011). Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Res*, 161, 93-100.
- Kanno, A., Kazuyama, Y. (2002). Immunoglobulin G antibody avidity assay for serodiagnosis of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 68, 229-233.
- Kar, P., Jilani, N., Husain, S. A., et al. (2008). Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *Am J Gastroenterol*, 103, 2495-2501.
- Keane, F., Gompels, M., Bendall, R., et al. (2012). Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med*, 13, 83-88.
- Keeffe, E. B., Dieterich, D. T., Han, S. H., Jacobson, I. M., Martin, P., Schiff, E. R., Tobias, H. (2008). A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 1315-41.
- Kejariwal, D., Roy, S., Sarkar, N. (2001). Seizure associated with acute hepatitis E. *Neurology*, 57, 1935.
- Kenfak-Foguena, A., Schöni-Affolter, F., Bürgisser, P. (2011). Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV. Data Center of the Swiss HIV Cohort Study, Lausanne, Switzerland. *Emerg Infect Dis*, 17, 1074-1078.
- Kenny-Walsh, E. (1999). Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*, 340, 1228-1233.
- Khan, R., Hamid, S., Abid, S., Jafri, W., Abbas, Z., Islam, M. (2008). Predictive factors for early aspiration in liver abscess. *World J Gastroenterol*, 14, 2089-2093.
- Khattab, M., Mohammed Eslam, M., Alavian, S. (2010). Hepatitis C Virus as a Multifaceted Disease: A Simple and Updated Approach for Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Hepat Mon*, 10, 258-269.
- Khuroo, M. S. (2011). Discovery of hepatitis E: The epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*, 161, 3-14.
- Khuroo, M. S., Kamili, S. (2003). Etiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepatitis*, 10, 224-231.
- Khuroo, M. S., Kamili, S. (2003). Etiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepatitis*, 10, 61-69.
- Khuroo, M. S., Kamili, S. (2009). Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat*, 16, 519-523.
- Kimberlin, D.W., Lin, C.Y., Jacobs, R.F., et al. (2001). The safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, 108, 230-238.
- Kimura, H., Nagasaka, T., Hoshino, Y., et al. (2001). Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol*, 32, 757-762.
- Kisteneva, L. B., Cheshik, S. G., Samokhvalov, E. I., Moskovskaia, I. A., Malinovskaia, V. V., Suskova, V. S., et al. (2009). Perinatal transmission of hepatitis C virus. *Vopr Virusol*, 54, 12-15.
- Kiyosawa, K., Sodeyama, T., Tanaka, E., Gibo, Y., Yoshizawa, K., Nakano, Y., et al. (1990). Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*, 12, 671-675.
- Ko, A. (2008). Leptospirosis. In: Textbook of medicine. *Cecil Medicine*. 23 ed. Philadelphia: Saunders, 344.
- Krawczynski, K., Meng, X. J., Rybczynska, J., (2011). Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res*, 161, 78-83.
- Krygier, D.S., Steinbrecher, U.P., Petric, M., et al. (2009). Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 15, 4067-4069.
- Kucirka, L. M., Namuyinga, R., Hanrahan, C., Montgomery, R. A., Segev, D. L. (2009). Provider utilization of high-risk donor organs and nucleic acid testing: results of two national surveys. *Am J Transplant*, 9, 1197-1204.
- Kumar, A. S., Kumar, S. P., Singh, R., et al. (2007). Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*, 46, 387-394.
- Kumar, A., Aggarwal, R., Naik, S. R., et al. (2004). Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol*, 23, 59-62.
- Kumar, A., Kumar, A. Y., Poddar, U., et al. (2006). Does co-infection with multiple viruses adversely influence the course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in children?. *J Gastroenterol Hepatol*, 21(10), 1533-1537.

- Kwo, P. Y., Zhao, R. (2011). Boceprevir: a user's guide. *Clin Liver Dis*, 15, 537-553.
- Kwo, P. Y. (2011). Response-guided therapy for HCV. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 7, 43-45.
- Kwo, P. Y., Lawitz, E. J., Mccone, J., Schiff, E. R., Vierling, J. M., Pound, D., *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. *Lancet*, 376, 705-716.
- Lai, C. L., Gane, E., Liaw, Y. F., Hsu, C. W., Thongsawat, S., Wang, Y., *et al.* (2007). Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 357, 2576-2588.
- Lange, C., Sarrazin, C. (2012). Diagnostics Tests in Acute and chronic hepatitis C. In: Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C., Wedemeyer, H. (eds.). *Short Guide to hepatitis C*. Germany: Flying Publisher.
- Lange, C., Sarrazin, C. (2012). New Drugs. En: Mauss, S., Berg, T., Rockstroh, J., Sarrazin, C., Wedemeyer, H. (eds.). *Short Guide to hepatitis C*. Germany: Flying Publisher.
- Lau, C. L., Smytheb, L. D., Craigh, S. B., Weinstein, P. (2010). Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 104(10), 631-638.
- Lau, G. K. (2010). Current treatments for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a comparison focusing on HBeAg seroconversion. *Liver Int*, 30, 512-520.
- Lau, G. K., Piratvisuth, T., Luo, K. X., Marcellin, P., Thongsawat, S., Cooksley, G., *et al.* (2005). Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 352, 2682-2695.
- Lau, J. Y., Davis, G. L., Kniffen, J., Qian, K. P., Urdea, M. S., Chan, C. S., *et al.* (1993). Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet*, 341, 1501-1504.
- Lee, K. T., Sheen, P. C., Chen, J. S., Ker, C. G. (1991). Pyogenic liver abscess: Multivariate analysis of risk factors. *World J Surg*, 15, 372-377.
- Lee, K. T., Wong, S., Sheen, P. (2001). Pyogenic liver abscess: An audit of 10 years' experience and analysis of risk factors. *Dig Surg*, 48, 459-466.
- Lee, K. Y., Lee, H. S., Hur, J. K., *et al.* (2005). Clinical features of measles according to age in a measles epidemic. *Scand J Infect Dis*, 37, 471-475.
- Lerat, H., Hollinger, F. B. (2004). Hepatitis C virus (HCV) occult infection or occult HCV RNA detection? *J Infect Dis*, 189, 3-6.
- Lesens, O., Deschenes, M., Steben, M., Belanger, G., Tsoukas, C. (1999). Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis*, 179, 1254-1258.
- Levett, P. (2005). Leptospirosis. En: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition. Churchill: Livingstone, pp. 2789-2798.
- Levett, P. N., Haake, D. A. (2009). *Leptospira* Species (Leptospirosis). En: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (ed.). Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Orlando, FL: Saunders Elsevier.
- Li, S. W., Zhang, J., Li, Y. M., *et al.* (2005). A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine*, 23, 2893-2901.
- Li, T., Takeda, N., Miyamura, T. (2001). Oral administration of hepatitis E virus-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. *Vaccine*, 19, 3476-3484.
- Liang, T. J., Rehmann, B., Seeff, L. B., Hoofnagle, J. H. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*, 132, 296-305.
- Liaw, Y. F., Chu, C. M. (2009). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 373, 582-592.
- Lim, J. H., Mairiang, E., Ahn, G. H. (2008). Biliary parasitic diseases including clonorchiasis, opisthorchiasis and fascioliasis. *Abdom Imaging*, 33, 157-165.
- Limonta, D., Capo, V., Torres, G. (2007). Apoptosis in tissues from fatal dengue shock syndrome. *J Clin Virol*, 40, 50-54.
- Lin, W., Weinberg, E. M., Tai, A. W., *et al.* (2008). HIV increases HCV replication in a TGF- β 1-dependent manner. *Gastroenterology*, 134, 803-811.
- Ljungman, P., Griffiths, P., Paya, C. (2002). Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 34, 1094-1097.
- Locasciulli, A., Testa, M., Pontisso, P., Benvegna, L., Frascini, D., Corbetta, A., *et al.* (1997). Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood*, 90, 4628-4633.
- Lok, A. S., Teo, E. (2004). Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. En: Rose, B. (ed.). *Up To Date*. Wellesley, MA.
- Lok, A. S., McMahon, B. J. (2009). Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 50, 661-662.
- Lok, A. S., Gardiner, D. F., Lawitz, E., Martorell, C., Everson, G. T., Ghalib, R., *et al.* (2012). Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*, 366, 216-224.
- Lok, A., Gardiner, D., Lawitz, E. (2011). Quadruple therapy with BMS-790052, BMS-650032 and Peg-interferon/RBV for 24 weeks results in 100 % SVR12 in genotype null responders. *J Hepatol*, 54, 536.
- Lomar, A., Diament, D., Torres, J. (2000). Leptospirosis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am*, 14, 23-39.
- Lonardo, A., Adinolfi, L. E., Loria, P., Carulli, N., Ruggiero, G., Day, C. P. (2004). Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*, 126, 586-597.
- Lopes Dos Santos, D. R., Lewis-Ximenez, L., Da Silva, M. F., *et al.* (2010). First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol*, 47, 276-279.
- Loras, C., Saro, C., Gonzalez-Huix, F., Minguez, M., Merino, O., Gisbert, J. P., *et al.* (2009). Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 104, 57-63.
- Mac Nicholas, R., Norris, S. (2010). Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV - the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther*, 31, 929-932.
- Magden, J., Takeda, N., Li, T., Auvinen, P., Ahola, T., Miyamura, T., Merits, A., Kaariainen, L., (2001). Virus-specific mRNA capping enzyme encoded by hepatitis E virus. *J Virol*, 75, 6249-6255.
- Major, M. E., Mihalik, K., Fernandez, J., Seidman, J., Kleiner, D., Kolykhalov, A. A., Rice, C. M., Feinstone, S. M. (1999). Long-term follow-up of chimpanzees inoculated with the first infectious clone for hepatitis C virus. *J Virol*, 73, 3317-3325.
- Makuwa, M., Mints-Ndong, A., Souquière, S., Nkoghe, D., Leroy, E. M., Kazanji, M. (2009). Prevalence and molecular diversity of hepatitis B virus and hepatitis delta virus in urban and rural populations in northern Gabon in central Africa. *J Clin Microbiol*, 47(7), 2265-2268.
- Malcolm, P., Dalton, H., Hussein, Hs., Mathew, J. (2007). The histologic of acute autochthonous hepatitis e virus infection. *Hepatology*, 51, 190-194.
- Malhi, H., Gores, D. J., Wiegand, J., Lemasters, J. J. (2006). Apoptosis and necrosis in the liver, a tale of two deaths. *Hepatology*, 43, S31-S44.

- Mallet, V., Blanchard, P., Verkarre, V., *et al.* (2007). Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*, 21, 187-192.
- Mandal, K., Chopra, N. (2006). anticuerpos transverse myelitis following hepatitis E virus infection. *Indian Pediatr*, 43, 365-366.
- Manesis, E. K., Schina, M., Le, Gal. F., Agelopoulos, O., Papaioannou, C., Kalligeros, C., *et al.* (2007). Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther*, 12(3), 381-388.
- Mangia, A., Thompson, A. J., Santoro, R., Piazzolla, V., Tillmann, H. L., Patel, K., *et al.* (2010). An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*, 139, 821-827.
- Mansuy, J. M., Bendall, R., Legrand-Abrevanel, F., *et al.* (2011). Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis*, 17, 2309-2312.
- Mansuy, J. M., Peron, J. M., Abrevanel, F., *et al.* (2004). Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*, 74, 419-424.
- Marcellin, P., Boyer, N., Gervais, A., Martinot, M., Pouteau, M., Castelnau, C., *et al.* (1997). Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*, 127, 875-881.
- Marcellin, P., Heathcote, E. J., Buti, M., Gane, E., De Man, R. A., Krastev, Z., *et al.* (2008). Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 359, 2442-2455.
- Marcos, L. A., Terashima, A., Gotuzzo, E. (2008). Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis. opisthorchis and clonorchis. *Curr Opin Infect Dis*, 21, 523-530.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348, 1546-1554.
- Martínez, F., Pérez, A., Rodríguez, L., Gutiérrez, A., Rodríguez, K. (2005). Seroprevalencia y factores asociados a la hepatitis C en los municipios Playa y Marianao. *Rev Panam Infectol*, 7, 8-14.
- Martínez, S. M., Fernández-Varo, G., González, P., Sampson, E., Bruguera, M., Navasa, M., *et al.* (2011). Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 33, 138-148.
- Martínez, S., Crespo, G., Navasa, M., Forns, X. (2011). IL28B polymorphisms and chronic hepatitis C. *Hepatology*, 53, 325-335.
- Martínez-Bauer, E., Forns, X., Armelles, M., Planas, R., Sola, R., Vergara, M., *et al.* (2008). Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*, 48, 20-27.
- Matsuda, H., Okada, K., Takahashi, K., *et al.* (2003). Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*, 188, 944.
- Maurissen, I., Jeurissen, A., Strauven, T., *et al.* (2011). First case of anti-ganglioside GM1-positive Guillain-Barre syndrome due to hepatitis E virus infection. *Infection*. DOI:10.1007/s15010-011-0185-6.
- McCaughan, G. W., Zekry, A. (2004). Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol*, 40, 368-374.
- Mchutchison, J. G., Dusheiko, G., Shiffman, M. L., Rodríguez-Torres, M., Sigal, S., Bourliere, M., Berg, T., *et al.* (2007). Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*, 357, 2227-2236.
- Mchutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., Jacobson, I. M., Sulkowski, M., Kauffman, R., *et al.* (2009). Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 360, 1827-1838.
- Mchutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L., Muir, A. J., Galler, G. W., Mccone, J., Nyberg, L. M., *et al.* (2009b). Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 361, 580-593.
- Mchutchison, J. G., Manns, M. P., Muir, A. J., Terrault, N. A., Jacobson, I. M., Afdhal, N. H., Heathcote, E. J., *et al.* (2010). Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 362, 1292-1303.
- Mckiernan, S. M., Hagan, R., Curry, M., McDonald, G. S., Kelly, A., Nolan, N., Walsh, A., *et al.* (2004). Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology*, 40, 108-114.
- Mendoza, R. D. (2001). Toxocara. En: Llop, A., Valdés Dapena, M., Zuazo, J. L. *Microbiología y parasitología médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 297-302.
- Meng, X. J. (2011). From barnyard to food table: The omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res*, 161, 23-30.
- Mestre Mesa, J. L. (2001). Aplicaciones de la biología molecular a la Microbiología Médica. En: Llops, H. A., Valdes-Dapena, V. M., Zuazo, J. L. *Microbiología y parasitología médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Ministerio de Salud Pública (2012). *Anuario estadístico de salud*. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana. Disponible en: www.sld.cu/sitios/dne/
- Minton, E. J., Smillie, D., Neal, K. R., Irving, W. L., Underwood, J. C., James, V. (1998). Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. Members of the Trent Hepatitis C Virus Study Group. *J Infect Dis*, 178, 39-44.
- Mirazo, S., Ramos, N., Russi, J. C., *et al.* (2011). Detection and molecular characterization of sporadic cases of acute human hepatitis E virus infection in Uruguay. *Arch Virol*, 156, 1451-1454.
- Mitsui, T., Tsukamoto, Y., Yamazaki, C., *et al.* (2004). Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol*, 74, 563-572.
- Mizuo, Y., Yasaki, K., Sugawara, F., *et al.* (2005). Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol*, 76(3), 341-349.
- Mocarski, E. S. Jr., Shenk, T., Pass, R. F. (2007). Cytomegaloviruses. En: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2704-2772.
- Mogensen, M. (2010). Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect Dis*, 20, 246.
- Mohammad Alizadeh, A. H., Ranjbar, M., Tehrani, A. S., Keramat, F., Mamani, M., Rezazadeh, M., *et al.* (2010). Seroprevalence of hepatitis D virus and its risk factors in the west of Iran. *J Microbiol Immunol Infect*, 43(6), 519-523.
- Mohan, B., Patwari, A. K., Anand, V. K. (2000). Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. *J Trop Pediatr*, 46, 40-43.
- Mohsen, A. H. (2002). Liver abscess in adult: ten years experience in a UK centre. *Q J Med*, 95, 797-802.
- Montoya, J. G., Lisenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *Lancet*, 363, 1965-1976.
- Montoya, J. G., Remington, J. S. (2008). Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 47, 554-566.
- Moradpour, D., Negro, F. (2010). Hepatitis D: forgotten but not gone. *Rev Med Suisse*, 6(261), 1656-1659.

- Moreno, D., Alegre, F., García-González, N. (2004). Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del virus de la hepatitis B. *An Sist Sane Navarra*, 27, 7-16.
- Moucarri, R., Asselah, T., Cazals-Hatem, D., Voïtot, H., Boyer, N., Ripault, M. P., Sobesky, R., *et al.* (2008). Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 134, 416-423.
- Muir, A. J., Shiffman, M. L., Zaman, A., Yoffe, B., De La Torre, A., Flamm, S., Gordon, S. C., *et al.* (2010). Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 52, 822-832.
- Munné, M. S., Altabert, N. R., Vladimirov, S. N., *et al.* (2011). Identifications of polyphyletic variants in acute hepatitis suggest an underdiagnosed circulation of hepatitis E virus in Argentina. *J Clin Virol*, 52, 138-141.
- Munné, M. S., Vladimirov, S., Otegui, L., *et al.* (2006). Molecular characterization of hepatitis E virus in three acute liver failure cases in children in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 36(3):125-130.
- Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F., Manatunga, A. K., Penna, S., Goodkin, R. S., Greiner, K., *et al.* (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*, 344, 961-966.
- Myint, K. S., Endy, T. P., Shrestha, M. P., *et al.* (2006). Hepatitis E antibody kinetics in Nepalese patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 100, 938-941.
- Navaneethan, U., Al Mohajer, M., Shata, M. T. (2008). Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int*, 28, 1190-1199.
- Nesseler, N., Launey, Y., Aninat, C., Morel, F., Mallédant, Y., Seuguin, P. (2012). Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care*, 16(5), 235.
- Netyo, A., Lengyel, G., Feher, J. (2008). Intrafamilial hepatitis C virus infection. *Orv Hetil*, 149, 517-520.
- Nicand, E., Armstrong, G. L., Enouf, V., *et al.* (2005). Genetic Heterogeneity of Hepatitis E Virus in Darfur, Sudan, and neighboring Chad. *J Med Virol*, 77, 519-521.
- Niederau, C., Lange, S., Heintges, T., Erhardt, A., Buschkamp, M., Hurter, D., Nawrocki, M., *et al.* (1998). Prognosis of Chronic Hepatitis C: Results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*, 28, 1687-1695.
- Niro, G. A., Ciancio, A., Gaeta, G. B., Smedile, A., Marrone, A., Olivero, A., *et al.* (2006). Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 44(3), 713-720.
- Niro, G. A., Ciancio, A., Tillman, H. L., Lagget, M., Olivero, A., Perri, F., *et al.* (2005). Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 22(3), 227-232.
- Niro, G. A., Rosina, F., Rizzetto, M. (2005). Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*, 12(1), 2-9.
- Nodarse, C. H., Arús, S. E., Rivera-Reimón, L. L., Pérez, L., M., Samada, S. M., García, F. W. O., López, S. P. (2012). Interferón alfa-2b y ribavirina como tratamiento combinado para la hepatitis C crónica en Cuba: Programa Nacional. *Biotechnología Aplicada*, 29(3), 184-188.
- Norder, H., Courouce, A. M., Coursaget, P., Echevarria, J. M., Lee, S. D., Mushahwar, I. K., Robertson, B. H., *et al.* (2004). Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*, 47, 289-309.
- Nunnari, G., Pinzone, M. R., Gruttadauria, S., Celesia, B. M., Madeddu, G., Malaguarnera, G., *et al.* (2012). Hepatic echinococcosis: Clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol*, 18, 1448-1458.
- Ohnishi, S., Kang, J. H., Maekubo, H., *et al.* (2006). Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res*, 36(4), 301-307.
- Okamoto, A., Abe, A., Okamoto, M., *et al.* (2012). Severe hepatitis associated with varicella zoster virus infection in a patient with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-CHOP chemotherapy. *Int J Hematol*, 96(4), 516-520.
- Okamoto, H. (2007). Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res*, 127 (2), 216-228.
- Onodera, M., Takikawa, Y., Akisaba, K., Wong, T. (2010). Diferential evaluation of hepatocytes apoptosis and necrosis in acute liver injury. *Hepatology Research*, 40, 605-612.
- Orland, J., Wright, T. (2001). Acute hepatitis C. *Hepatology*, 32, 321.
- Osiowy, C., Giles, E., Tanaka, Y., Mizokami, M., Minuk, G. Y. (2006). Molecular evolution of hepatitis B virus over 25 years. *J Virol*, 80 (10), 307-314.
- Ostapowicz, G., Watson, K., Locarnini, S., Desmond, P. (1998). Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C. *Hepatology*, 27, 1739-1735.
- Padrón, G., Arús, E., Rivera, L., Rodríguez, Z., Fernández, A., Blitz, L., Gra, B. (1995). Antibody pattern to hepatitis C virus antigens in patients with acute and chronic liver diseases. Sero-diagnosis and Immunotherapy in Infectious Diseases. *Serodiag Immunother Infect Dis*, 7, 23-26.
- Padrón, G., Lemos, G., Sánchez, G., Arús, E., Domínguez, R., China, G., Al, E. (1994). Evaluación de un sistema para la detección de anticuerpos contra un antígeno sintético del core del virus de hepatitis C y su prevalencia en donantes de sangre. *Biotechnología Aplicada*, 11, 165-170.
- Padrón, G., Roca, J., Jameel, E., Arús, E., Rivera, L. (1995). The hepatitis c virus infection in cuba. Antibody pattern and genotypes. *Biotechnología Aplicada*, 1995, 93-96.
- Padrón, G., Rodríguez, Z., Rivera, L., Arús, E., Beltrán, J., Pantaleón, B. (1995). El virus de la hepatitis c en los donantes por plasmaféresis. *Sangre*, 40, 187-90.
- Padrón, G., Sánchez, G., Arús, E., Domínguez, R., China, G., Torres, B., (1994). The hepatitis C virus infection in Cuba: prevalence, antibody and risk factors. *Biotechnología Aplicada*, 11, 165.
- Paez, J. A., El-Din, N. S., El-Hoseiny, M., El-Daly, M., Abdel-Hamid, M., El Aidi, S., Sultan, Y., *et al.* (2009). Community transmission of hepatitis B virus in Egypt: results from a case-control study in Greater Cairo. *Int J Epidemiol*, 38, 757-765.
- Panda, S. K. (2000). Hepatitis E virus: recent advances. *Trop Gastroenterol*, 21, 47.
- Panda, S. K., Thakral, D., Rehman, S. (2007). Hepatitis E virus. *Rev Med Virol*, 17, 151-180.
- Parthiban, R., Shanmugam, S., Velu, V., Nandakumar, S., Dhevahi, E., Thangaraj, K., Nayak, H. K., *et al.* (2009). Transmission of hepatitis C virus infection from asymptomatic mother to child in southern India. *Int J Infect Dis*, 13, e394-400.
- Pasvol, G. (2005). Management of severe malaria: interventions and controversies. *Infect Dis Clin North Am*, 19, 211-240.
- Pavio, N., Mansuy, J. M. (2010). Hepatitis E in high-income countries. *Curr Opin Infect Dis*, 23 (5), 521-527.
- Pawlotsky, J. M. (2002). Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 36, S65-73.
- Pawlotsky, J. M. (2003). Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis*, 7, 45-66.

- Pearlman, B. L. (2011). The IL-28 genotype: how it will affect the care of patients with hepatitis C virus infection. *Curr Gastroenterol Rep*, 13, 78-86.
- Pedraza, A. M., et al. (2012). Serum prevalence of anti-Leptospira antibodies in workers from animal sacrifice centers in Boyacá, Colombia. *Infect*, 16 (1), 30-36.
- Pellicano, R., De Angelis, C., De Luca, L., Smedile, A., Berrutti, M., Astegiano, M., Rizzetto, M. (2009). Risk factors for HCV infection. Focus on ethnic and cultural characteristics. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 55, 159-162.
- Pellicano, R., Mladenova, I., Dimitrova, S. M., Bruno, C. M., Sciacca, C., Rizzetto, M. (2004). The epidemiology of hepatitis C virus infection. An update for clinicians. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 50, 1-7.
- Perez, C. S., Del Amo, J., Iribarren, J. A., Salavert, L. M., Gutierrez, F., Moreno, A., Labarga, P., et al. (2009). Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*, 48, 1467-1470.
- Perico, N., Cattaneo, D., Bikbov, B., Remuzzi, G. (2009). Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 207-220.
- Perlemuter, G., Letteron, P., Carnot, F., Zavala, F., Pessayre, D., Nalpas, B., Brechot, C. (2003). Alcohol and hepatitis C virus core protein additively increase lipid peroxidation and synergistically trigger hepatic cytokine expression in a transgenic mouse model. *J Hepatol*, 39, 1020-1027.
- Péron, J. M., Bureau, C., Poirson, H., et al. (2007). Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat*, 14, 298-303.
- Péron, J. M., Dalton, H., Izopet, J., et al. (2011). Anticuerpos autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol*, 54, 1323-1324.
- Péron, J. M., Mansuy, J. M., Récher, C., et al. (2006). Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol*, 21, 1223-1224.
- Persico, M., Persico, E., Suozzo, R., Conte, S., De Seta, M., Coppola, L., Palmentieri, B., et al. (2000). Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*, 118, 760-764.
- Pessione, F., Ramond, M. J., Njapoum, C., Duchatelle, V., Degott, C., Erlinger, S., Rueff, B., Al, E. (2001). Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 34, 121-125.
- Peters, M. G. (2009). Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 49, S146-55.
- Petrova, M., Kamburov, V. (2010). Epstein-Barr virus: silent companion or causative agent of chronic liver disease? *World J Gastroenterol*, 16(33), 4130-4134.
- Petrova, M., Muhtarova, M., Nikolova, M., et al. (2006). Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients. *World J Gastroenterol*, 12, 5711-5716.
- Pileri, P., Uematsu, Y., Campagnoli, S., Galli, G., Falugi, F., Petracca, R., Weiner, A. J., et al. (1998). Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*, 282, 938-941.
- Pischke, S., Suneetha, P. V., Baechlein, C., Barg-Hock, H., Heim, A., Kamar, N., et al. (2010). Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 16, 74-82.
- Plank, R., Dean, D. (2000). Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira spp.* in humans. *Microbes Infect*, 1265-1276.
- Poddar, U., Thapa, B. R., Prasad, A., et al. (2002). Changing spectrum of sporadic acute viral hepatitis in Indian children. *J Trop Pediatr*, 48, 210-213.
- Pol, S., Aerssens, J., Zeusen, S. (2011). Similar rates in IL28b cc, ct or tt prior relapser, partial or null-responders patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of de Realize study. *J Hepatol*, 54, S6-S-7.
- Pontisso, P., Gerotto, M., Benvegna, L., Chemello, L., Alberti, A. (1998). Co-infection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antivir Ther*, 3, 137-142.
- Poordad, F., Mccone, J., Jr., Bacon, B. R., Bruno, S., Manns, M. P., Sulkowski, M. S., Jacobson, I. M., et al. (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364, 1195-1206.
- Powell, E. E., Edwards-Smith, C. J., Hay, J. L., Clouston, A. D., Crawford, D. H., Shorthouse, C., Purdie, D. M., Jonsson, J. R. (2000). Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 31, 828-833.
- Poynard, T., Colombo, M., Bruix, J., Schiff, E., Terg, R., Flamm, S., Moreno-Otero, R., et al. (2009). Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 136, 1618-1628.
- Poynard, T., Mchutchison, J., Manns, M., Trepo, C., Lindsay, K., Goodman, Z., Ling, M. H. et al. (2002). Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 122, 1303-1313.
- Poynard, T., Ratzu, V., Charlotte, F., Goodman, Z., Mc Hutchinson, J., Albrecht, J. (2001). Rate and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C *J Hepatol*, 34, 764-767.
- Pozzato, G., Mazzaro, C., Crovatto, M., Modolo, M. L., Ceselli, S., Mazzi, G., Sulfaro, S., et al. (1994). Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 84, 3047-3053.
- Pradat, P., Alberti, A., Poynard, T., Esteban, J. I., Weiland, O., Marcellin, P., Badalamenti, S., et al. (2002). Predictive value of alaninoaminotransferasa levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*, 36, 973-977.
- Prasingit, D., Dupali, J., Ashim, D. (2007). A retrospective autopsy study of histopathologic spectrum and etiologic trend of fulminant hepatic failure from north India. *Diagnostic Pathologic*, 2, 81-87.
- Prati, D., Taioli, E., Zanella, A., Della Torre, E., Butelli, S., Del Vecchio, E., Vianello, L., et al. (2002). Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 137, 1-10.
- Price, J. C., Thio, C. L. (2010). Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 8:1002-1012.
- Pujol, F. H., Navas, M. C., Hainaut, P., Chemin, I. (2009). Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 286, 80-88.
- Puoti, C., Castellacci, R., Montagnese, F., et al. (2002). Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*, 37, 117-123.
- Purcell, R. (1997). The hepatitis C virus: overview. *Hepatology*, 26, 11S-14S.
- Purcell, R. H., Emerson, S. U., (2001). Animal models of hepatitis A and E. *ILAR J*, 42, 161-177.
- Purdy, M. A., Khudyakov, Y. E. (2011). The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res*, 161, 31-39.

- Racaneli, V., Reherrmann, B. (2003). Hepatitis C virus Infection; when silence is deception. *Trends Immunol*, 24, 456.
- Radha, K. Y., Saraswat, V. A., Das, K., *et al.* (2009). Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int*, 29, 392-398.
- Radjef, N., Gordien, E., Ivaniushina, V., Gault, E., Anais, P., Drugan, T., *et al.* (2004). Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades. *J Virol*, 78(5), 2537-2544.
- Ragni, M., Belle, S. (2001). Impact of human immunodeficiency virus on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 183, 1112-1115.
- Rai, R. R., Mathur, A., Mathur, D., Udawat, H. P., Nepalia, S., Nijhawan, S. (2007). Prevalence of occult hepatitis B & C in HIV patients infected through sexual transmission. *Trop Gastroenterol*, 28, 19-23.
- Raison, C. L., Woolwine, B. J., Demetrashvili, M. F., Borisov, A. S., Weinreib, R., Staab, J. P., Zajecka, J. M., *et al.* (2007). Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 25, 1163-1174.
- Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., Mueller, T., Bochud, M., *et al.* (2010). Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 138, 1338-1345.
- Rauch, A., Rohrbach, J., Bochud, P. Y. (2010). The recent breakthroughs in the understanding of host genomics in hepatitis C. *Eur J Clin Invest*, 40, 950-959.
- Rauff, B., Idrees, M., Shah, S. A., *et al.* (2011). Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology*, 28, 8-87.
- Remmerswaal, R. G., De Vries, A. C., Ramssoekh, D., *et al.* (2012). Varicella zoster-associated gastric ulcers, hepatitis and pancreatitis in an immunocompromised patient. *Endoscopy*, 44(Suppl 2) UCTN, E140.
- Rice, C., Murray, C. (2011). Hepatitis C virus life cycle: potencial target for therapy. En: Ginés, P., Forn, X., Fernández, J., Batañer, R., Rodés, J., Arroyo, V. (eds.). *Therapy in Liver Diseases* Barcelona: Elsevier Doyma.
- Rickinson, A. B., Kieff, E. (2007). Epstein-Barr Virus. En: Knipe, D. M. and Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2657-2700.
- Riestra, S., Fernandez, E., Leiva, P., Garcia, S., Ocio, G., Rodrigo, L. (2001). Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13, 477-481.
- Rivero, J. R. A. (2009). Antecedentes, diagnóstico y estudio evolutivo de la hepatitis C y la hemofilia. *Rev Cubana Hemato Inmuno Hemot*, 25. Disponible en: www.infomed.sld.cu
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368-1377.
- Rizzetto, M. (2009). Hepatitis D: the comeback? *Liver International*, 29(s1), 140-142.
- Rizzetto, M. (2010). Hepatitis D: Clinical Features and Therapy. *Dig Dis*, 28(1), 139-143.
- Rizzetto, M. (1983). The Delta Agent. *Hepatology*, 3, 729-737.
- Rizzetto, M., Verme, G., *et al.* (1985). Delta hepatitis--present status. *J Hepatol*, 1(2), 187-193.
- Rizzetto, M. (2009). Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol*, 50(5), 1043-1050.
- Rodríguez, L. L., Más, L. P. (2001). Hepatitis. En: Llops, H. A., Valdes-Dapena, V. M., Zuazo, S. J. L. *Microbiología y parasitología médicas*. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 163-186.
- Rodger, A., Roberts, S., Lanigan, A., Bowden, S., Brown, T., Crofts, N. (2000). Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. *Hepatology*, 32, 582-587.
- Rodríguez, A. B., Gómez, H. J., Cruz de la Paz, R. (2000). Leptospirosis humana: ¿un problema de salud? *Rev Cubana Sal Púb*, 26 (1), 27-34.
- Rodríguez-Lay, L. A., Quintana, A., Montalvo, M. C., *et al.* (2008). Dual infection by hepatitis A and E viruses in outbreaks and in sporadic clinical cases: Cuba 1998-2003. *J Med Virol*, 80, 798-802.
- Roffi, L., Ricci, A., Ogliari, C., Scalori, A., Minola, E., Colloredo, G., Donada, C., *et al.* (1998). HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, 29, 701-706.
- Roizman, B., Knipe, D. M., Whitley, R. J. (2007). Herpes Simplex Viruses. En: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2503-2601.
- Román, S., Panduro, A., Aguilar-Gutiérrez, Y., Maldonado, M., Vázquez-Vandyck, M., Martínez-López, E., *et al.* (2009). A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatol Int*, 3, 343-355.
- Roman, S., Tanaka, Y., Khan, A., Kurbanov, F., Kato, H., Mizokami, M., Panduro, A. (2010). Occult hepatitis B in the genotype H-infected Nahuas and Huichol native Mexican population. *J Med Virol*, 82, 1527-1536.
- Romig, T., Dinkel, A., Mackenstedt, U. (2006). The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol Int*, 55(Suppl), S187-S191.
- Rosadio, A. R., Veliz A, Á., Castillo, D. H., *et al.* (2012). Seroprevalencia a serovares de leptospirosis patógenas en alpacas y vicuñas de los departamentos de Huancavelica y Ayacucho, Perú. *Rev Investig Vet Perú*, 23 (3), 350-356.
- Ross, A. G., Vickers, D., Olds, G. R., Shah, S. M., McManus, D. P. (2007). Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*, 7, 218-224.
- Ruf, M., Cohuet, S., Maguire, H., Brant, L. J., Ramsay, M., Lattimore, S., Delpech, V. (2008). Setting up an enhanced surveillance of newly acquired hepatitis C infection in men who have sex with men: a pilot in London and South East region of England. *Euro Surveill*, 13.
- Ruiz, H. J. J., Leon, M. M., Conde, M., A., Marchena, G. J., Hemmersbach, M. M., Betancor, L.P. (2007). Pyogenic liver abscesses: mortality-related factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 19, 853-858.
- Rumbo, C., Fawaz, R. L., Emre, S. H., Suchy, F. J., Kerkar, N., Morotti, R. A., Shneider, B. L. (2006). Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 43, 209-216.
- Sabina, M. D., García, V. F., Asconegui, M. Á., Martínez, L. O. (2002). Características clínicas y morfológicas de la hepatitis C en donantes. *Rev Cubana Med*, 41, 66-73.
- Sagnelli, E., Coppola, N., Scolastico, C., Filippini, P., Santantonio, T., Stroffolini, T., *et al.* (2000). Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*, 32(5), 1106-1110.
- Sagnelli, E., Marrocco, C., Scolastico, C. (1998). El virus de la hepatitis delta. En: Padrón, G. *Bases moleculares de las hepatitis virales*. La Habana: Elfos Scientiae, pp. 185-212.

- Salmon-Ceron, D., Rosenthal, E., Lewden, C., *et al.* (2009). Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: the French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*, 50, 736-745.
- Sánchez, R.Y. A., Arús, S. E. (2010). Evolución histórica de las terapias antivirales en hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med*, 49(1), 65-77.
- Sánchez, R.Y. A., Arús, S. E., Grá, O. B., López, S. P. Nodarse, C. H. (2010). Interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med*, 49(2). Disponible en: www.infomed.sld.cu.
- Sánchez, T. J. (2011). Treatment of HCV genotype 1 naive patients with triple therapy: who, when and how long. En: Ginés, P., Forns, X., Fernández, J., Bataller, R., Rodés, J., Arroyo, V. (eds.) *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Elsevier Doyma.
- Sanchez, A., Geisbert, T.W., Feldmann, H. (2007). Filoviridae. Marburg and Ebola Viruses. En: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.) *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1410-1448.
- Sanne, I., Mommeja-Marin, H., Hinkle, J., *et al.* (2005). Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*, 191, 825-829.
- Santantonio, T., Wiegand, J., Gerlach, T. (2008). Acute hepatitis C, current status and remaining challenges. *J Hepatology*, 49, 625-633.
- Sarrazin, C., Hezode, C., Zeuzem, S., Pawlotsky, J. M. (2012). Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 56(Suppl 1), S88-S100.
- Sarrazin, C., Schwendy, S., Moller, B., Dikopoulos, N., Buggisch, P., Encke, J., Teuber, G., *et al.* (2011). Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology*, 141, 1656-1664.
- Scarselli, E., Ansuini, H., Cerino, R., Roccasecca, R. M., Acali, S., Filocamo, G., Traboni, C., *et al.* (2002). The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J*, 21, 5017-5025.
- Schaefer, M., Mauss, S. (2008). Clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects during hepatitis treatment in patients with drug addiction. *Cur Drug Abuse Rev*, 1, 177-187.
- Schaefer, M., Capuron, L., Friebe, A., Diez-Quevedo, C., Robaey, G., Neri, S., Foster, *et al.* (2012). Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*, 57, 1379-1390.
- Schaefer, M., Hinzpeter, A., Mohmand, A., Janssen, G., Pich, M., Schwaiger, M., Sarkar, R., *et al.* (2007). Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*, 46, 991-998.
- Scheuer, P. J. (2003). Assessment of liver biopsies in chronic hepatitis: how is it best done? *J Hepatol*, 38, 240-242.
- Scheuer, P. J., Standish, R. A., Dhillon, A. P. (2002). Scoring of chronic hepatitis. *Clin Liver Dis*, 6, 335-347.
- Schmaljohn, C. S., Nichol, S.T. (2007). Bunyaviridae. En: Knipe, D. M., Howley, P. M. (eds.) *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1742-1789.
- Schofield, D. J., Glamann, J., Emerson, S. U., *et al.* (2000). Identification by phage display and characterization of two neutralizing chimpanzee monoclonal antibodies to the hepatitis E virus capsid protein. *J Virol*, 74, 5548-5555.
- Schofield, D. J., Purcell, R. H., Nguyen, H. T., Emerson, S. U. (2003). Monoclonal antibodies that neutralize HEV recognize an antigenic site at the carboxyterminus of an ORF2 protein vaccine. *Vaccine*, 22, 257-267.
- Sebastiani, G., Alberti, A. (2012). How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat*, 19(Suppl 1), 18-32.
- Seeff, L. B. (2002). Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36, S35-46.
- Seeff, L. B., Hollinger, F. B., *et al.* (2001). Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology*, 33, 455-463.
- Seeff, L. B., Miller, R. N., Rabkin, C. S., Buskell-Bales, Z., Straley-Eason, K. D., Smoak, B. L., Johnson, L. D., *et al.* (2000). 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med*, 132, 105-111.
- Sequeira, S. J., Romero, Z. J. J. (2012). Propuesta para un Sistema Integrado de Información Epidemiológica por Leptospirosis Proposal for an Integrated Information System for Epidemiological Leptospirosis. *Rev Costarric Sal Púb*, 21(1), 37-45.
- Servoss, J. C., Kitch, D. W., Andersen, J. W., *et al.* (2006). Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43, 320-323.
- Seyam, M. S., Freshwater, D. A., O'donnell, K., Mutimer, D. J. (2005). Weight loss during pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 12, 531-535.
- Shaikenov, B. S. (2006). Distribution and ecology of *Echinococcus multilocularis* in Central Asia. *Parasitol Int*, 55(Suppl), S213-S219.
- Sharapov, M. B., Favorov, M. O., Yashina, T. L., *et al.* (2009). Anticuerpos viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect Dis*, 9, 35.
- Shata, M. T., Barrett, A., Shire, N. J., Abdelwahab, S. F., Sobhy, M., Daef, E., El-Kamary, S. S. *et al.* (2007). Characterization of hepatitis E-specific cell-mediated immune response using interferón-gamma ELISPOT assay. *J Immunol Methods*, 328, 152-161.
- Sheldon, J., Ramos, B., Toro, C., Rios, P., Martinez, A. J., Bottecchia, M., *et al.* (2008). Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther*, 13(1), 97-102.
- Sheng, W. H., Hung, C. C., Kao, J. H., Chang, S.Y., Chen, M.Y., Hsieh, S. M., *et al.* (2007). Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*, 44(7), 988-995.
- Shepard, C. W., Finelli, L., Er, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 5, 558-567.
- Sherman, K. E., Flamm, S. L., Afdhal, N. H., Nelson, D. R., Sulkowski, M. S., Everson, G. T., Fried, M. W., *et al.* (2011). Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 365, 1014-1024.
- Shibata, Y., Kitajima, N., Kawada, J., *et al.* (2005). Association of Cytomegalovirus with Infantile Hepatitis. *Microbiol Immunol*, 49(8), 771-777.
- Shintani, Y., Fujie, H., Miyoshi, H., Tsutsumi, T., Tsukamoto, K., Kimura, S., Moriya, K., *et al.* (2004). Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*, 126, 840-848.
- Shrestha, M. P., Scott, R. M., Joshi, D. M., *et al.* (2007). Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*, 356, 895-903.
- Shukla, P., Chauhan, U. K., Naik, S., *et al.* (2007). Hepatitis E virus infection among animals in northern India: an unlikely source of human disease. *J Viral Hepat*, 14, 310-317.

- Silva, A. P., Bonnassis, L., Shadeck, J. F., Manes, J., Morgana, C. (2011). Leptospirosis presenting as ascending progressive leg weakness and complicating with acute pancreatitis. *Braz J Infect Dis*, 15, 493-497.
- Silva, M., Ridruejo, E., Galdame, O., Bessone, F., Colombato, L. (2012). Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C genotipo 1. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 42, 234-249.
- Simmonds, P. (1999). Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 31 Suppl 1, 54-60.
- Simmonds, P., Holmes, E. C., Cha, T. A., Chan, S. W., McOmish, F., Irvine, B., Beall, E., et al. (1993). Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*, 74 (Pt 11), 2391-2399.
- Simmonds, P., Smith, D. B., McOmish, F., Yap, P. L., Kolberg, J., Urdea, M. S., Holmes, E. C. (1994). Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol*, 75 (Pt 5), 1053-1061.
- Sjogren, M. H., Cheatham, J. G. (2010). Hepatitis A. In: Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt L. J. (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
- Smego, R. A., Bhatti, S., Khaliq, A. A., Beg, M. A. (2003). Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 37, 1073-1083.
- Smets, F., Sokal, E. M. (2002). Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant*, 6, 280-287.
- Smith, B. C., Gorge, J., Guzail, M. A., Day, C. P., Daly, A. K., Burt, A. D., Bassendine, M. F. (1998). Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 27, 1695-1699.
- Smith, J. L. (2001). A review of hepatitis E virus. *J Food Prot*, 64, 572-586.
- Sobchak, D. M., Korochkina, O. V., Monakova, E. A. (2005). Cytokine spectrum in patients with chronic hepatitis C in the treatment with interferon-alpha drugs. *Ter Arkh*, 77, 70-72.
- Sola, R., Cruz De Castro, E., Hombrados, M., Planas, R., Coll, S., Jordi, R., Sunyer, J., et al. (2002). [Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)*, 119, 90-95.
- Somi, M. H., Farhang, S., Miri, S. M., Pouri, A. A., Mjidi, G., Alavian, S. M. (2009). The frequency of hepatitis D virus in patients with hepatitis B in Iran: an increasing rate? *Trop Doct*, 39(3), 154-156.
- Sood, A., Midha, V., Sood, N. (2000). Guillain-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol*, 95, 3667-3668.
- Srivastava, R., Aggarwal, R., Bhagat, M. R., Chowdhury, A., Naik, S., (2008). Alterations in natural killer cells and natural killer T cells during acute viral hepatitis E. *J Viral Hepat*, 15, 910-916.
- Srivastava, R., Aggarwal, R., Jameel, S., Puri, P., Gupta, V.K., Ramesh, V.S., Bhatia, S., Naik, S., (2007). Cellular immune responses in acute hepatitis E virus infection to the viral open reading frame 2 protein. *Viral Immunol*, 20, 56-65.
- Stojkovic, M., Zwahlen, M., Teggi, A., Vutova, K., Cretu, C. M., Virdone, R., et al. (2009). Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 3, e524.
- Stoszek, S. K., Engle, R. E., Abdel-Hamid, M., et al. (2006). Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans. R Soc Trop Med Hyg*, 100, 89-94.
- Su, C. W., Huang, Y. H., Huo, T. I., Shih, H. H., Sheen, I. J., Chen, S. W., et al. (2006). Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*, 130(6), 1625-1635.
- Su, C. W., Wu, J. C., Huang, Y. S., Huo, T. I., Huang, Y. H., Lin, C. C., Chang, F. Y., Lee, S. D., (2002). Comparison of clinical manifestations and epidemiology between acute hepatitis A and acute hepatitis E in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*, 17, 1187-1191.
- Sugawara, Y., Makuuchi, M., Takada, K. (2000). Detection of Epstein-Barr virus DNA in hepatocellular carcinoma tissues from hepatitis C-positive patients. *Scand J Gastroenterol*, 35, 981-984.
- Sugiyama, M., Tanaka, Y., Nakanishi, M., Mizokami, M. (2011). Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: Genetic variation in IL-28B is associated with response to the therapy for chronic hepatitis C. *J Pharmacol Sci*, 115, 263-269.
- Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K. R., Hassanein, T., Jacobson, I., et al. (2014). Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*, 370(3), 211-221.
- Sun, J., Li, K., Shata, M. T., Chan, T. S. (2004). The immunologic basis for hepatitis C infection. *Curr Opin Gastroenterol*, 20, 598-602.
- Sung, J. J., Lai, J. Y., Zeuzem, S., Chow, W. C., Heathcote, E. J., Perrillo, R. P., Brosgart, C. L., et al. (2008). Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 48, 728-735.
- Sung, V. M., Shimodaira, S., Doughty, A. L., Picchio, G. R., Can, H., Yen, T. S., Lindsay, K. L., et al. (2003). Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. *J Virol*, 77, 2134-2146.
- Suzuki, K., Aikawa, T., Okamoto, H. (2002). Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med*, 347, 1456.
- Takahashi, K., Kitajima, N., Abe, N., et al. (2004). Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology*, 330: 501-505.
- Takahashi, M., Nishizawa, T., Tanaka, T., Tsatsalt-Od, B., Inoue, J., Okamoto, H., (2005). Correlation between positivity for immunoglobulin A antibodies and viraemia of swine hepatitis E virus observed among farm pigs in Japan. *J Gen Virol*. 86, 1807-1813.
- Takahashi, M., Nishizawa, T., Yoshikawa, T., et al. (2002). Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had no traveler abroad. *J Gen Virol*, 83, 1931-1940.
- Tamura, A., Shimizu, Y. K., Tanaka, T., et al. (2007). Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res*, 37, 113-120.
- Tanaka, Y., Mizokami, M. (2007). Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. *J Infect Dis*, 195, 1-4.
- Taylor, J. M. (2006). Hepatitis delta virus. *Virology*, 344(1), 71-76.
- Te, H. S., Jensen, D. M. (2010). Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*, 14, 1-21.
- Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K., et al. (2003). Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 362, 371-373.
- Teshale, E. H., Howard, C. M., Grytdal, S. P., et al. (2010). Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis*, 16, 126-129.
- Thapa, R., Biswas, B., Mallick, D. (2010). Henoch-Schonlein purpura triggered by acute hepatitis E virus infection. *J Emerg Med*, 39(2), 218-219.

- Thimme, R., Oldach, D., Chang, K. M., Steiger, C., Ray, S. C., Chisari, F. V. (2001). Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*, 194, 1395-1406.
- Thoden, J., Venhoff, N., Miehle, N., et al. (2008). Hepatitis E and jaundice in an HIV-positive pregnant woman. *AIDS*, 22, 909-910.
- Thomas, D. L., Astemborski, J., Rai, R. M., Anania, F. A., Schaeffer, M., Galai, N., Nolt, K., et al. (2000). The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*, 284, 450-456.
- Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., O'huigin, C., Kidd, J., et al. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461, 798-801.
- Thompson, N. D., Hellinger, W. C., Kay, R. S., Cohen, L., Ragan, P., Voss, R. A., Bacalis, L. P., et al. (2009). Healthcare-associated hepatitis C virus transmission among patients in an abdominal organ transplant center. *Transpl Infect Dis*, 11, 324-329.
- Thomson, B. J., Finch, R. G. (2005). Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 11, 86-94.
- Thursz, M., Yee, L., Khakoo, S. (2011). Understanding the host genetics of chronic hepatitis B and C. *Semin Liver Dis*, 31, 115-127.
- Tillmann, H. L., Thompson, A. J., Patel, K., Wiese, M., Tenckhoff, H., Nischalke, H. D., Lokhnygina, Y., et al. (2010). A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*, 139, 1586-1592.
- Tong, M. J., El-Farra, N. S., Reikes, A. R., Co, R. L. (1995). Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*, 332, 1463-1466.
- Toshihiro, M., Takikawa, Y., Fukuda, Y., et al. (2003). A case of acute hepatitis associated with parvovirus B19. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 100 (11), 1312-1316.
- Toyoda, H., Honda, T., Hayashi, K., et al. (2008). Prevalence of Hepatitis E Virus IgG Antibody in Japanese Patients with Hemophilia. *Intervirology*, 51, 21-25.
- Tremolada, F., Cassin, C., Alberti, A., Drago, C., Tagger, A., Riberio, M., Realdi, G. (1992). Long-term follow-up of NANB (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*, 16, 273-281.
- Triantos, C., Kalafateli, M., Nikolopoulou, V., Burroughs, A. (2012). Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. 35(6):663-73
- Tsai, J., Jeng, J., Ho, M., Chang, W., Lin, Z., Tsai, J. (1996). Independent and additive effect modification of hepatitis B and C virus infection on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 24, 271-276.
- Tsatsralt-Od, B., Takahashi, M., Endo, K., Buyankhuu, O., Baatar-khuu, O., Nishizawa, T., et al. (2006). Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. *J Med Virol*. 78(5), 542-550.
- Tsatsralt-Od, B., Takahashi, M., Nishizawa, T., Endo, K., Inoue, J., Okamoto, H. (2005). High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol*, 77(4), 491-499.
- Utzinger, J., Keiser, J. (2004). Chemotherapy for major food-borne trematodes: a review. *Expert Opin Pharmacother*, 5, 1711-1726.
- Utzinger, J., Keiser, J. (2009). Food-borne trematodiasis: a review. *Clin Microbiol Rev*, 22, 466-483.
- Van Den Berg, C. H., Van De Laar, T. J., Kok, A., Zuure, F. R., Coutinho, R. A., Prins, M. (2009). Never injected, but hepatitis C virus-infected: a study among self-declared never-injecting drug users from the Amsterdam Cohort Studies. *J Viral Hepat*, 16, 568-577.
- Van den Enden, E. (2009). Pharmacotherapy of helminth infection. *Expert Opin. Pharmacother*. 10, 435-451.
- Veldt, B. J., Heathcote, E. J., Wedemeyer, H., Reichen, J., Hofmann, W. P., Zeuzem, S., Manns, M. P., et al. (2007). Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*, 147, 677-684.
- Vergniol, J., Foucher, J., Terrebonne, E., Bernard, P. H., Le Bail, B., Merrouche, W., Couzigou, P., et al. (2011). Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 140, 1970-1979.
- Vezali, E., Aghemo, A., Colombo, M. (2010). A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther*, 32, 2117-2138.
- Victor, J. C., Monto, A. S., Surdina, T. Y., Suleimenova, S. Z., Vaughan, G., Nainan, O. V., et al. (2007). Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*, 357, 1685-1694.
- Vilar, G. E., Grá, O. B., Llanio, N. R., Arús, S. E. (2003). Influencia de factores epidemiológicos en la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med*, 42. Disponible en: www.infomed.sld.cu
- Vilar, G. E., Grá, O. B., Arús, S. E., Ruenes, D. C., Dávila, G. Y. (2007). Tratamiento prolongado con interferón alfa-2b más lamivudina en pacientes con hepatitis crónica B y antígeno e positivo. *Rev Cubana Med*, 46 (4), Disponible en: www.infomed.sld.cu.
- Vildosola, H., Colichon, A., Barreda, M., et al. (2000). Hepatitis E IgG antibodies seroprevalence in a Peruvian risk group. *Rev Gastroenterol Peru*, 20, 111-116.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Thijs, L. G. (1996). The SOFOSFATASA alcalina (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Inten Care Med*, 22(7), 707-710.
- Vinetz, J. (2001). Leptospirosis. *Curr Opinion Infect Dis*, 14, 527-538.
- Vogt, M., Lang, T., Frosner, G., Klingler, C., Sendl, A. F., Zeller, A., Wiebecke, B., et al. (1999). Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*, 341, 866-870.
- Wagoner, J., Negash, A., Kane, O. J., Martinez, L. E., Nahmias, Y., Bourne, N., Owen, D. M., et al. 2010. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology*, 51, 1912-21.
- Wahid, S.F., Sanusi, S., Zawawi, M.M., et al. (2000). A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 31, 259-263.
- Walsh, M. J., Vanags, D. M., Clouston, A. D., Richardson, M. M., Purdie, D. M., et al. (2004). Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology*, 39, 1230-1238.
- Wang, W., Lee, W. J., Wei, P. L., Chen, T. C., Huang, M. T. (2004). Laparoscopic drainage of pyogenic liver abscesses. *Surg Today*, 34, 323-325.
- Wedemeyer, R. H., Cine, A., Yurdaydin, C., Zachou, K., Aslan, N., Meyer, S. et al. (2007). Differential cytokine pattern of HD-Vspecific cellular immune responses distinguishes treatment responder and nonresponder to peg-interferón alpha-2a treatment: Results from the HEP-NET/international HIDIT-1 study. *J Hepatology*, 46, S13-S14.
- Wedemeyer, H., Cornberg, M., Wiegand, J., Manns, M. (2006). Treatment duration in acute hepatitis C: the issue is not solved yet. *Hepatology*, 44, 1051.
- Wedemeyer, H., Heidrich, B., Manns, M. P. (2007). Hepatitis D virus infection - Not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*, 45(5), 1331-1332.
- Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Dalekos, G. N., Erhardt, A., Çakaloglu, Y., Degertekin, H., et al. (2011). Peginterferon plus

- adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*, 364(4), 322-331.
- Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Dalekos, G., Erhardt, A., Cakaloglu, Y., Degertekin, H., *et al.* (2007). 72 week data of the HIDIT-1 trial: A multicenter randomised study comparing peginterferon alpha-2a plus adefovir vs. peginterferon alpha-2a plus placebo vs. adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatology*, 46, S4.
- Weiner, A. J., Geysen, H. M., Christopherson, C., Hall, J. E., Mason, T. J., Saracco, G., Bonino, F., *et al.* (1992). Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 3468-3472.
- Weiner, A., Erickson, A. L., Kansopon, J., Crawford, K., Muchmore, E., Hughes, A. L., Houghton, M., *et al.* (1995). Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 2755-2759.
- Whetham, J., Day, J. N., Armstrong, M., Chiodini, P. L., Whitty, C. J. (2003). Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. *J Infect*, 46, 180-185.
- White, D. L., Ratziu, V., El-Serag, H. B. (2008). Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 49, 831-844.
- Wichmann, O., Schimanski, S., Koch, J., *et al.* (2008). Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*, 198, 1732-1741.
- Wiese, M., Berr, F., Lafrenz, M., Porst, H., Olsen, V. (2000). Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*, 32, 91-96.
- Wiley, T., Brown, J., Chan, J. (2002). Hepatitis C virus infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol*, 97, 700-706.
- Wohnsland, A., Hofmann, W., Sarrazin, C. (2007). Viral determinants of resistance to treatment in patients with hepatitis C. *Clin Microbiol Rev*, 20, 23-38.
- Wold, W. S. M., Horwitz, M. S. (2007). Adenoviruses. En: Knipe, D. M., Howley, P. M., (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2396-2436.
- Woo, G., Tomlinson, G., Nishikawa, Y., Kowgier, M., Sherman, M., Wong, D. K., Pham, B., *et al.* (2010). Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*, 139, 1218-1229.
- World Health Organization, International Leptospira Society. Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. (2003). Disponible en: <http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/leptoguidelines2003.pdf>.
- World Health Organization. (2008). Hepatitis B: World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- World Health Organization. (2012). Zoonotic diseases. Disponible en: <http://www.who.int/cds/vph/profile.html>
- Wreghitt, T.G., Teare, E.L., Sule, O., *et al.* (2003). Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*, 37(12), 1603-1606.
- Wu, K. T., Chung, K. M., Feng, I. C., Sheu, M. J., Kuo, H. T., Koay, L.B., Lin, C.Y., Tang, L.Y., Tsai, S. L. (2009). Anticuerposute hepatitis E virus infection in Taiwan (2002-2006). revisited: reacción de cadena de polimerasa shows frequent co-infection with multiple hepatitis viruses. *J Med Virol*, 81, 1734-1742.
- Xiridou, M., Borkent-Raven, B., Hulshof, J., Wallinga, J. (2009). How hepatitis D virus can hinder the control of hepatitis B virus. *PLoS One*, 4(4), e5247.
- Yamanishi, K., Mori, Y. M., Pellett, P. E. (2007). Human Herpesviruses 6 and 7. En: Knipe, D. M., Howley, P. M., (eds.). *Fields Virology*. Fifth edition. Vol. 1. New York: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2820-2845.
- Yano, M., Kumada, H., Kage, M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., Hashimoto, E. (1996). The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 23, 1334-1340.
- Yazaki, Y., Mizuo, H., Takahashi, M., *et al.* (2003). Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol*, 84, 2351-2357.
- Yu, S. C., Ho, S. S., Lau, W. Y. (2004). Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology*, 39, 932-938.
- Yurdaydin, C., Wedemeyer, H., Dalekos, G., Erhardt, A., Cakaloglu, Y., Degertekin, H., *et al.* (2006). A multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus adefovir dipivoxil vs. pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. adefovir dipivoxil for the treatment of chronic delta hepatitis: The hep-net/international delta hepatitis intervention trial (HID-IT). *Hepatology*, 44(4), 230A.
- Yurdaydin, C. (2006). Delta hepatitis in Turkey: decreasing but not vanishing and still of concern. *Turk J Gastroenterol*, 17(1), 74-75.
- Yurdaydin, C., Bozkaya, H., Gurel, S., Tillmann, H. L., Aslan, N., Okcu-Heper, A., *et al.* (2002). Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol*, 37(2), 266-271.
- Yurdaydin, C., Bozkaya, H., Onder, F. O., Senturk, H., Karaaslan, H., Akdogan, M., *et al.* (2008). Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat*, 15(4), 314-321.
- Yurdaydin, C., Idilman, R., Bozkaya, H., Bozdayi, M. (2010). Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepatitis*, 17, 749-756.
- Zachou, K., Yurdaydin, C., Dienes, H. R., Dalekos, G. N., Erhardt, A., Cakaloglu, Y., *et al.* (2006). Significance of HDV-RNA and HBsAg levels in delta hepatitis: First data of the HEP-NET/International HDV Intervention Trial. *J Hepatology*, 44, S178.
- Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., Lawitz, E., Diago, M., Roberts, S., Focaccia, R., *et al.* (2011). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 364, 2417-2428.
- Zeuzem, S., Asselah, T., Angus, P., Zarski, J. P., Larrey, D., Muhlaupt, B., Gane, E., *et al.* (2011). Efficacy of the protease inhibitor BI 201335, polymerase inhibitor BI 207127, and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology*, 141, 2047-2055.
- Zeuzem, S., Berg, T., Moeller, B., Hinrichsen, H., Mauss, S., Wedemeyer, H., Sarrazin, C., *et al.* (2009). Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 16, 75-90.
- Zeuzem, S., Gane, E., Liaw, Y. F., Lim, S. G., Dibisceglie, A., Buti, M., Chutaputti, A., *et al.* (2009). Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 51, 11-20.
- Zeuzem, S., Sulkowski, M. S., Lawitz, E. J., Rustgi, V. K., Rodriguez-Torres, M., Bacon, B. R., Grigorescu, M., *et al.* (2010). Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Gastroenterology*, 139, 1257-1266.
- Zeuzen, S., Arora, S., Bacon, B., Box, T., Charlton, M. (2011). Pegylated interferon-lambda shows superior viral response

- with improved safety and tolerability versus pegIFN-alfa2a in HCV patients (G1/2/3): Mmerge phase IIB through week 12. *J Hepatol*, 54, 538.
- Zhang, J., Liu, C. B., Li, R. C., *et al.* (2009). Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*, 27, 1869-1874.
- Zhang, T., Li, Y., Lai, P., Douglas, S. S. D., Metzger, D., Charles, P., O'Brien, Ho, W. (2003). Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression. *Hepatology*, 38, 57.
- Zhu, F. C., Zhang, J., Zhang, X. F., *et al.* (2010). Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 895-902.
- Zibert, A., Meisel, H., Kraas, W., Schulz, A., Jung, G., Roggendorf, M. (1997). Early antibody response against hypervariable region 1 is associated with acute self-limiting infections of hepatitis C virus. *Hepatology*, 25, 1245-1249.
- Zimmer, V., Lammert, F. (2011). Genetics in liver disease: new concepts. *Curr Opin Gastroenterol*, 27, 231-239.
- Zuberi, B. F., Afsar, S., Quraishy, M. S. (2008). Triple hepatitis: frequency and treatment outcome of co/super-infection of hepatitis C and D among patients of hepatitis B. *J Coll Physicians Surg Pak*, 18(7), 404-407.

