



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Jaramillo Aristizábal, María Clara; García Rendón, María Valentina; Restrepo Gutiérrez, Juan Carlos

Serología en hepatitis virales

Iatreia, vol. 24, núm. 1, marzo-mayo, 2011, pp. 76-86

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180522540008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Serología en hepatitis virales

María Clara Jaramillo Aristizábal<sup>1</sup>, María Valentina García Rendón<sup>1</sup>, Juan Carlos Restrepo Gutiérrez<sup>2</sup>

## RESUMEN

Las infecciones por los virus de las hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE) producen cuadros clínicos y bioquímicos similares, por lo que es necesario recurrir a pruebas de laboratorio diferentes a las de función hepática para identificar con certeza los agentes etiológicos; entre ellas se encuentran: las serológicas, con la que se pueden detectar antígenos virales y los correspondientes anticuerpos, y las moleculares que permiten detectar el genoma viral. Para diagnosticar la existencia de una infección actual por cualquiera de estos virus basta con las pruebas serológicas, excepto en el caso de la infección por VHC para la que es necesario detectar el genoma viral. Las pruebas moleculares son de gran utilidad para el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con infección crónica por VHB o VHC. El presente artículo es una revisión de las pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de cada una de las hepatitis virales.

## PALABRAS CLAVE

*Diagnóstico; Hepatitis; Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Hepatitis D; Serología*

## SUMMARY

### **Serology in viral hepatitis**

Infections due to hepatitis viruses A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV), and E (HEV) result in similar clinical and biochemical manifestations. Consequently, in order to identify with certainty the etiologic agents of hepatitis, it is necessary to carry out laboratory tests different from those used to assess liver function. Two kinds of tests are available for that purpose, namely: serological and molecular. The former are useful to detect viral antigens and the corresponding antibodies. The latter allow the detection of viral genomes. In order to diagnose current infections with any such viruses, except HCV, serological tests are sufficient. For HCV it is necessary to detect the viral genome. Molecular tests are very useful for follow-up purposes, and to fundament therapeutic decisions in patients with either HBC or HCV chronic infections. This article presents a review of the tests available to diagnose the different agents of viral hepatitis.

<sup>1</sup> Estudiante de octavo semestre de medicina de la Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Profesor Titular, Jefe de la Sección de Gastrohepatología, Jefe del Posgrado en Hepatología Clínica, miembro del Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Miembro de la Unidad de Hepatología y del Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe y Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Correspondencia: María Clara Jaramillo; maclaja@hotmail.com

Recibido: agosto 17 de 2010

Aceptado: septiembre 09 de 2010

## KEY WORDS

*Diagnosis; Hepatitis; Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Hepatitis D; Serology*

## INTRODUCCIÓN

Dos clases de virus pueden causar procesos inflamatorios hepáticos: los hepatotropos, cuyo principal órgano blanco es el hígado, y los no hepatotropos que pueden ocasionar hepatitis como parte de un cuadro de infección sistémica. Los primeros se conocen como los virus de las hepatitis A, B, C, D y E; entre los segundos se encuentran el virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus del herpes simplex I y II, virus Coxsackie, virus varicela zóster, virus del sarampión y virus de la rubeola.<sup>1,2</sup>

La historia natural de la infección depende del agente etiológico, pues algunos virus producen infecciones que son siempre autolimitadas, mientras que otros pueden causar infecciones crónicas que deterioran progresivamente la función hepática y llevan, inclusive, a desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Las hepatitis agudas ocasionadas por cualquiera de los virus mencionados tienen características clínicas y bioquímicas similares: síntomas constitucionales, ictericia, elevación de las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas; por ello se requieren pruebas de laboratorio específicas para definir el agente etiológico de la infección.<sup>1</sup> Las pruebas que existen actualmente con este fin son de dos clases: serológicas y moleculares; las primeras se basan en el estudio del suero del paciente para detectar en él antígenos virales o anticuerpos producidos contra estos; las segundas permiten detectar el genoma viral.

A continuación se revisa la manera de diagnosticar la infección por cada uno de los virus hepatotropos.

## VIRUS DE LA HEPATITIS A

El virus de la VHA pertenece a la familia *Picornaviridae*,<sup>3</sup> su transmisión ocurre por vía fecal-oral por lo que la principal fuente de infección son las aguas o alimentos contaminados con heces; esto hace que la infección por VHA sea más prevalente en países en vías de desarrollo por sus deficientes condiciones higiénico-sanitarias. Para prevenir la infección por este virus existe una vacuna inactivada que se aplica en mayores de dos años; con

ella se ha logrado una gran disminución de la incidencia de hepatitis A,<sup>3,4</sup> pero el VHA sigue siendo la causa más común de hepatitis infecciosa en el mundo;<sup>1</sup> por ejemplo, en los Estados Unidos informan anualmente 2,6 casos por cada 100.000 habitantes.<sup>3</sup>

El período de incubación puede durar entre 15 y 50 días;<sup>5</sup> durante este tiempo y hasta dos semanas después del comienzo de los síntomas hay eliminación de viriones en la materia fecal. El virus no produce daño directo a los hepatocitos, por lo que se cree que la lesión hepatocelular es causada por la respuesta del sistema inmune, pues los cambios histopatológicos coinciden con la activación de dicha respuesta, principalmente de CD8.<sup>2,6</sup>

La infección por VHA dura hasta 12 semanas y es siempre autolimitada;<sup>7</sup> en ocasiones puede presentar varios picos de reactivación y convertirse en una enfermedad bifásica o polifásica.<sup>1</sup> La infección puede ser asintomática, sobre todo en niños, y solo en el 0,1% de los casos se complica con falla hepática que puede llevar a la muerte. Se ha informado que en personas susceptibles podría desencadenar hepatitis autoinmune.<sup>1</sup> Al resolverse la infección se adquiere inmunidad de por vida<sup>2</sup> (Tabla n.º 1).

## Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de infección aguda por VHA se buscan en el suero anticuerpos de tipo IgM contra él,<sup>6</sup> que se positivizan desde la segunda semana de la infección, antes de que se eleven las aminotransferasas y aparezcan los síntomas clínicos,<sup>2</sup> y siguen siendo detectables durante varios meses, por lo general menos de seis;<sup>8</sup> por esto su presencia indica infección actual o muy reciente.

Los anticuerpos de tipo IgG aparecen después de la sexta semana de infección e indican resolución de esta y adquisición de inmunidad contra el virus.<sup>9</sup> Estos anticuerpos, que también son positivos en las personas vacunadas, pueden persistir de por vida.<sup>10</sup>

## VIRUS DE LA HEPATITIS B

El VHB pertenece a la familia *Hepadnaviridae*.<sup>11</sup> Su transmisión ocurre a través de la sangre y otros fluidos como semen y secreciones vaginales; la saliva y la leche materna no se consideran infectantes por la baja cantidad de viriones que contienen.<sup>7</sup> En los países desarrollados la

principal forma de transmisión es la sexual, mientras que en aquellos en vías de desarrollo predomina la transmisión vertical.<sup>12</sup> A pesar de que desde 1995 se estableció en Colombia la tamización de unidades de sangre, un estudio de 2003 demostró que aún existe en nuestro país transmisión de VHB por vía transfusional.<sup>13</sup> Se calcula que el 5% de la población mundial (entre 300 y 400 millones de personas) está infectado por este virus;<sup>14-16</sup> Colombia se encuentra catalogado como un país con endemidad media-alta,<sup>2</sup> con tasa de prevalencia entre 1% y 10%<sup>17</sup> y de incidencia anual entre 2,19 y 3,7 por cada 100.000 habitantes.<sup>13</sup> En Medellín se llevó a cabo un estudio de la prevalencia de infección por VHB en pacientes con VIH y se halló una tasa del 38,6%, bastante mayor que la de la población general, lo que puede explicarse por su similar vía de transmisión.<sup>18</sup>

El período de incubación puede durar entre 4 y 10 semanas,<sup>9</sup> la infección aguda es asintomática en el 65% de las personas<sup>3</sup> y puede autolimitarse o volverse crónica;

en este caso es posible que evolucione a cirrosis y carcinoma hepatocelular. El principal factor que determina la evolución es la edad en que se adquiere la infección: si esta es perinatal la probabilidad de cronificación es del 90%; si ocurre entre uno y cinco años, esa probabilidad se reduce a 15%-30% y si se adquiere a mayor edad desciende a 5%-10%.<sup>19</sup> El virus no daña directamente los hepatocitos, por lo que se cree que el daño es mediado por la respuesta inmune.<sup>3</sup>

Para prevenir la infección por VHB existe una vacuna sintetizada a partir del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg, por la sigla en inglés de *hepatitis B surface antigen*).<sup>20</sup> De acuerdo con el Programa Ampliado de Inmunización en Colombia, esta vacuna está disponible para aplicar a los recién nacidos y luego, como parte de la vacuna pentavalente, a los dos, cuatro y seis meses. En 2002 se había alcanzado una cobertura de 71,8% en la población infantil<sup>13</sup> (Tabla n.º 1).

**Tabla n.º 1. Características de los virus hepatotropos**

VIRUS	Familia	Vía de transmisión	Período de incubación	Duración de la enfermedad	Complicaciones	Prevalencia	Vacuna
VHA	<i>Picornaviridae</i>	Fecal-oral	15-50 días	Siempre autolimitada; puede durar hasta 12 semanas	Falla hepática fulminante (0,1%)	Mayor en países en vías de desarrollo	Sí
VHB	<i>Hepadnaviridae</i>	Sangre y fluidos (semen y secreciones vaginales), vertical	4-10 semanas	Autolimitada o crónica	Cirrosis y CHC**	Mundial: 5% Colombia: 1%-10%	Sí
VHC	<i>Flaviviridae</i>	Sangre (transfusiones, reutilización de agujas), sexual y vertical*	6-12 semanas	Autolimitada o crónica	Cirrosis y CHC**	Mundial: 0,1%-5% América: 1,7% Colombia: 0,8%-1%	No
VHD	<i>Deltavirus</i> ***	Parenteral, sexual, perinatal y vertical (raramente)****.		Autolimitada o crónica	Cronicidad con VHB	Mundial: 5% de las personas infectadas con VHB	Indirectamente vacuna de VHB
VHE	<i>Hepeviridae</i> **** (antes <i>Caliciviridae</i> )	Fecal-oral	4-5 semanas	Siempre autolimitada	Alta mortalidad en gestantes		No
VHG	<i>Flaviviridae</i>	Se cree que es igual al VHC		Autolimitada o crónica	No produce inflamación ni alteración de la función hepática	Mundial: 15%	No

\* La transmisión por vía vertical y sexual es infrecuente

\*\* Cuando ocurre infección crónica

\*\*\* Único en su familia

\*\*\*\* Solo infecta personas con infección por VHB

Se recomienda hacer tamización de rutina para infección por VHB en algunos grupos de personas consideradas de alto riesgo, a saber: las que tienen enfermedad hepática crónica (en este grupo son muy importantes aquellas con infección crónica por VHC), hijos de madres portadoras de VHB, parejas sexuales de personas infectadas con VHB, hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores sexuales, usuarios de drogas intravenosas, personas con deficiencia inmune (entre ellas las infectadas por VIH) y los pacientes que deben ser sometidos a hemodiálisis.<sup>21,22</sup> También es importante hacerla en gestantes como parte del control prenatal para evitar la transmisión vertical de la infección.<sup>22</sup>

## Diagnóstico

El marcador serológico más importante para el diagnóstico de la infección por VHB es su antígeno de superficie (HBsAg, por la sigla en inglés de *hepatitis B surface antigen*), presente en la envoltura viral; es el primero detectable en el curso de la infección porque puede aparecer desde la cuarta semana,<sup>23</sup> incluso antes de que se inicien las manifestaciones clínicas. Su presencia indica que existe una infección actual. El paso siguiente, luego de tener un resultado positivo para HBsAg, es definir si se trata de una infección aguda o crónica, para lo cual es útil la detección de anticuerpos contra el antígeno core (HBcAg); este antígeno, perteneciente a la cápside viral, no se puede detectar en el suero por encontrarse cubierto por la envoltura;<sup>8</sup> los anticuerpos producidos contra él se hacen detectables una a dos semanas después de la aparición del HBsAg.<sup>8</sup> La presencia de anticuerpos de tipo IgM indica una infección aguda, pues predominan en los primeros cuatro a seis meses de esta.<sup>24</sup> Por su parte, los anticuerpos de tipo IgG indican que la infección ha sido más prolongada, pues aparecen después de los cuatro primeros meses de esta y pueden permanecer positivos por mucho tiempo, incluso después de que se ha resuelto.<sup>8</sup> Cuando se reactiva una infección crónica es posible detectar anticuerpos de tipo IgM contra el HBcAg.<sup>24</sup>

Una vez resuelta la infección por VHB desaparece el HBsAg y aparecen anticuerpos contra él, que persisten positivos por mucho tiempo; al recibir la vacuna contra VHB, que está hecha con una porción del HBsAg, se producen también anticuerpos contra él; por lo anterior, al encontrar en una persona anticuerpos contra el HBsAg, se sabe que adquirió inmunidad contra el virus y está

protegida frente a las infecciones por este;<sup>25,26</sup> esto puede haber ocurrido por resolución de una infección natural o por vacunación; es posible diferenciar estos dos casos por la presencia o ausencia, respectivamente, de anticuerpos contra el HBcAg.

Podría pensarse que un resultado negativo para el HBsAg permite descartar la infección por VHB, pero se debe tener presente que puede existir un período en el curso de la infección en el que ya ha desaparecido el HBsAg y aún no han aparecido los respectivos anticuerpos; tal período se conoce como ventana inmunológica y el único marcador de infección detectable durante él es el anticuerpo contra el HBcAg.<sup>8</sup> En la actualidad este período es infrecuente debido a la alta sensibilidad de los inmunoanálisis para el HBsAg y sus anticuerpos.

Se ha descrito además un fenómeno conocido como hepatitis B oculta, que se presenta con mayor frecuencia en personas inmunosuprimidas; consiste en la presencia de ADN viral en el tejido hepático y en ocasiones en el suero acompañado de lesión hepática de bajo grado, a pesar de hallazgos serológicos no compatibles con infección activa; el patrón hallado con mayor frecuencia son los anticuerpos contra el HBcAg como único marcador positivo, pero puede ocurrir también con un patrón que hace sospechar infección resuelta y adquisición de inmunidad (HBsAg negativo y anticuerpos contra él positivos), e incluso se ha encontrado en personas sin ningún marcador serológico positivo. Este fenómeno podría explicarse por mutaciones del genoma por las que el HBsAg sea indetectable o por niveles de viremia tan bajos que den resultados falsos negativos con las pruebas actuales.<sup>3</sup> Las personas con hepatitis B oculta podrían transmitir la infección por transfusión o trasplante, al pasar inadvertidas en las pruebas de tamización.<sup>3,27</sup> Se ha observado que alrededor de 30% de las personas con enfermedad hepática de origen desconocido tienen hepatitis B oculta; sin embargo, no está claro que esta sea la causa de la lesión hepática.<sup>3</sup>

El antígeno e (HBeAg) se hace detectable en suero poco después del HBsAg; si se resuelve la infección, se negativiza poco antes que el HBsAg y posteriormente aparecen los correspondientes anticuerpos; esto también puede ocurrir en el curso de una infección crónica y se conoce como seroconversión del antígeno e. Cuando se encuentra positivo indica tasas altas de replicación viral, viremia alta<sup>28</sup> y por lo tanto mayor probabilidad de

transmitir la infección.<sup>26</sup> Este antígeno no es útil en el diagnóstico de la infección por VHB, porque puede ser negativo en personas infectadas con baja tasa de replicación viral.<sup>28</sup> Su papel más importante es durante las infecciones crónicas para hacer seguimiento y tomar decisiones terapéuticas.

La infección crónica por VHB se define como aquella en la que el HBsAg sigue siendo positivo en el suero durante más de seis meses;<sup>29,30</sup> el perfil serológico en tales casos es como sigue: HBsAg positivo, anticuerpos contra el HBsAg negativos y anticuerpos de tipo IgG contra el HBeAg positivos.

Una vez hecho el diagnóstico de infección crónica por VHB es necesario determinar el estado de replicación viral, lo que se puede hacer con pruebas serológicas -detección del HBeAg- o moleculares: detección (viremia) y cuantificación (carga viral) del ADN viral.<sup>30,31</sup> Esto es importante para hacer seguimiento, identificar a quienes requieren tratamiento y monitorizar la respuesta.<sup>32</sup>

Las personas con hepatitis B crónica se pueden clasificar según el HBeAg y la carga viral en las siguientes fases:

- *Fase de inmunotolerancia:* se caracteriza por presentar HBeAg positivo, carga viral elevada y poca lesión hepática.<sup>30</sup> Esta fase es más frecuente en quienes adquieren la infección de forma perinatal o en la infancia temprana y en ellos es más prolongada -puede durar muchos años- que en los infectados a mayor edad.<sup>24</sup> Durante ella las personas son muy contagiosas<sup>33</sup> y es muy improbable que ocurra seroconversión del HBeAg.
- *Fase de reactividad inmune:* se caracteriza por presentar HBeAg positivo, carga viral baja y lesión hepática moderada. Se presenta con mayor frecuencia en quienes adquieren la infección en la vida adulta, y durante ella hay mayor probabilidad de que ocurra seroconversión del HBeAg que durante la fase de inmunotolerancia.<sup>33</sup>
- *Fase de portador inactivo/asintomático:* se caracteriza por presentar HBeAg negativo, anticuerpos contra el HBeAg positivos y nivel de ADN muy bajo o indetectable (menos de 2.000 UI/mL)<sup>31</sup> sin lesión hepática. Los portadores inactivos no necesitan recibir tratamiento antiviral pero sí vigilancia permanente; aproximadamente el 30% de estos pacientes se

negativizarán para el HBsAg.<sup>26</sup> Durante esta fase pueden ocurrir reactivaciones de la infección que se evidencian por reaparición del HBeAg y en algunas ocasiones también de anticuerpos de tipo IgM contra el HBeAg.<sup>8</sup>

Las personas con infección crónica, carga viral elevada y lesión hepática activa se clasifican según el HBeAg en las siguientes categorías:

- *Hepatitis B crónica HBeAg positivo* si se puede detectar este antígeno en el suero.
- *Hepatitis B crónica HBeAg negativo* si este antígeno es indetectable en el suero. En estos casos el antígeno se encuentra negativo a pesar de existir altas tasas de replicación viral<sup>34</sup> debido a mutaciones en el genoma que le impiden expresarse.<sup>23,33</sup> Es importante diferenciarlo del estado de portador inactivo, pues en este último caso no se requiere tratamiento antiviral.

En la actualidad el método más utilizado para cuantificar el ADN viral es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real<sup>30</sup> por su alta sensibilidad de detección; es positiva a partir de 10 a 15 UI/mL;<sup>35</sup> según la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD, por su sigla en inglés) está indicado iniciar el tratamiento cuando la carga viral se encuentra por encima de 10<sup>5</sup> copias/mL<sup>24</sup> lo que corresponde a 20.000 UI/mL;<sup>36</sup> para los niños no existe aún consenso por lo que se tienen en cuenta las mismas recomendaciones que para la población adulta.<sup>36</sup>

A las personas en tratamiento antiviral se les debe hacer un seguimiento periódico para evaluar la respuesta; las pruebas de mayor utilidad para este propósito son la detección del HBeAg y de la viremia y la medición de la carga viral.<sup>32</sup>

Los tratamientos actuales emplean interferón alfa (IFN $\alpha$ ) o análogos de nucleósido/nucleótido y su objetivo es que el HBsAg se mantenga negativo.<sup>33</sup> Se sugiere hacer el primer control de carga viral cuando se completen 12 semanas de tratamiento; esto sirve para detectar a los pacientes no respondedores primarios, o sea, a los que no han tenido una disminución mayor de 1 log<sup>10</sup> UI/mL en el nivel de ADN viral.<sup>33</sup> Para quienes están recibiendo IFN $\alpha$  se sugiere una nueva medición de la carga viral al completar 24 semanas de tratamiento; se espera que

sea de 2.000 UI/mL o menos (10.000 copias/mL); además, y para evaluar si ha ocurrido seroconversión del HBeAg, la prueba se debe repetir a las 48 semanas de tratamiento. Una vez que el ADN viral sea indetectable y haya ocurrido la seroconversión del HBeAg se recomienda hacer cada seis meses la prueba para detección del HBsAg.<sup>33</sup> Para los pacientes en tratamiento con análogos de nucleósido/nucleótido, se sugiere efectuar pruebas serológicas cada 24 a 48 semanas para evaluar si ha ocurrido seroconversión del HBeAg, pues el tratamiento se puede suspender 24 a 48 semanas después de esta.<sup>33</sup> Para el segundo control de carga viral se sugiere esperar hasta las 48 semanas, en cuyo momento se podrá determinar si el paciente ha tenido una respuesta virológica total (ADN viral indetectable), parcial (ADN aún detectable pero con disminución de más de 1 log<sup>10</sup> IU/mL), o si no la ha tenido.<sup>33</sup> De ahí en adelante, si el tratamiento va a ser prolongado, se debe estudiar la carga viral cada 12 a 24 semanas hasta obtener un resultado negativo.<sup>33</sup> Para los pacientes que reciben este tratamiento, al igual que para aquellos tratados con IFN $\alpha$  se debe empezar a evaluar el HBsAg a intervalos de seis meses una vez que ocurra la seroconversión del HBeAg.<sup>33</sup>

La monitorización adecuada durante el tratamiento sirve además para detectar si ocurre rebote virológico, que es el aumento del nivel de ADN viral mayor de 1 log<sup>10</sup> UI/mL comparado con el nivel de ADN más bajo alcanzado durante el tratamiento; un seguimiento adecuado después de finalizar la terapia sirve para detectar las recaídas que se definen como el aumento del nivel de ADN en un logaritmo en dos o más pruebas separadas por cuatro o más semanas después de la suspensión.<sup>36</sup>

Para hacer el diagnóstico de la hepatitis B de transmisión vertical es importante tener en cuenta que durante la gestación puede haber paso transplacentario del HBeAg y de anticuerpos maternos, no así del HBsAg;<sup>37</sup> por ello, este último es el marcador indicado para dicho propósito. A los hijos de madres infectadas se les debe hacer seguimiento trimestral hasta que ocurra la seroconversión del HBeAg, y entonces espaciar los controles a cada seis meses si la función hepática es normal.<sup>37</sup> Es importante vigilar la función hepática en las personas con infección perinatal y hacerles periódicamente pruebas para alfa fetoproteína y ecografías por el alto riesgo de cronicidad y enfermedad hepática terminal.<sup>37</sup>

## VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*.<sup>3</sup> Su transmisión ocurre principalmente por vía parenteral: transfusiones y reutilización de agujas,<sup>38</sup> aunque también puede ser vertical, con un riesgo de infección de 5% a 20%<sup>39</sup> o sexual, que es infrecuente.<sup>40</sup> Se calcula que existen en el mundo 175 millones de portadores crónicos del VHC.<sup>38</sup> La tasa de prevalencia de esta infección oscila entre 0,1% y 5% dependiendo de la zona geográfica.<sup>2</sup> Según la Organización Mundial de la Salud, en el año de 1999 dicha tasa era del 1,7% para el continente americano;<sup>41</sup> para Colombia se calcula que puede estar entre 0,8% y 1%.<sup>42</sup> En un estudio llevado a cabo en Medellín en pacientes con infección por VIH se encontró una prevalencia del VHC de 0,8%, mucho menor que la establecida para este grupo poblacional en otros países latinoamericanos, lo que podría explicarse por la baja utilización de drogas intravenosas en esta ciudad.<sup>17</sup> La infección por este virus es la principal causa de cirrosis y trasplante hepático en el mundo occidental.<sup>43</sup>

El período de incubación puede durar entre seis y 12 semanas.<sup>1</sup> Al igual que los virus de las hepatitis A y B, el de la hepatitis C no causa daño directo a los hepatocitos y se cree que también en este caso la lesión hepática ocurre por efecto de la respuesta inmune.<sup>2</sup> La fase de infección aguda es asintomática en el 80% de los casos,<sup>18,44</sup> y de las personas infectadas, cualquiera que sea la edad a la que adquirieron la infección, entre 50% y 80% desarrollan infección crónica;<sup>1,39</sup> de estos, 20% evolucionan a cirrosis en un plazo de 20 años<sup>45</sup> y de quienes desarrollan cirrosis un 5% a 7% sufren carcinoma hepatocelular. Por ser una infección tan asintomática el diagnóstico se hace muchas veces de forma casual en donantes de sangre o cuando ya existen signos y síntomas de cirrosis (Tabla n.º 1). No existe vacuna para prevenir la infección por este virus.<sup>45</sup>

## Diagnóstico

Actualmente no se dispone de pruebas para detectar antígenos del VHC<sup>39</sup> por lo que el diagnóstico se hace por medio de la detección de anticuerpos y ARN viral.<sup>35,40,46</sup> Se utilizan inmunoensayos enzimáticos (EIA) de tercera generación para detectar anticuerpos de tipo IgG contra las proteínas core, NS3, NS4 y NS5;<sup>47,35</sup> estos anticuerpos se positivizan cuatro a 10 semanas después de la infección<sup>48</sup> y pueden persistir durante mucho tiempo,

incluso de por vida; por ello su hallazgo indica exposición al virus pero no permite diferenciar entre infección aguda, crónica o resuelta. Es importante tener en cuenta que en algunas situaciones, por ejemplo en pacientes inmunosuprimidos, puede haber resultados negativos aunque existan viriones circulantes e infección actual.<sup>47</sup>

Anteriormente era necesario confirmar el resultado positivo de un EIA con una prueba de *immunoblot* recombinante (RIBA, por la sigla en inglés de *recombinant immunoblot assay*), lo que no se requiere hoy en día porque los EIA de tercera generación tienen muy buenas sensibilidad (97%)<sup>1</sup> y especificidad (99%);<sup>46</sup> por ello las pruebas RIBA se reservan para descartar falsos positivos en pacientes con EIA positivos en quienes no existan factores de riesgo ni signos de hepatopatía.<sup>7</sup>

El paso que se debe seguir luego de un resultado positivo en el EIA es definir si existe una infección actual, para lo cual se usa la detección del genoma viral; un resultado negativo indica que no existe ARN viral circulante y que la infección, probablemente, está resuelta; para poder diagnosticar con certeza dicha resolución se debe obtener una segunda prueba negativa seis meses después; esto es necesario porque cuando la infección se vuelve crónica puede haber desaparición transitoria del ARN viral durante varias semanas;<sup>24</sup> además, durante el curso de la infección crónica, o sea, aquella en la que persiste el ARN viral por más de seis meses,<sup>44</sup> es posible que este se detecte sólo de manera intermitente. Si, por el contrario, la prueba es positiva indica que existe ARN viral circulante y que el paciente está infectado; para diferenciar entre la infección aguda y la crónica es necesario recurrir a la historia clínica;<sup>46</sup> sin embargo, hay que recordar que el episodio de infección aguda por VHC es asintomático en la mayoría de los casos, por lo que esto no resulta sencillo.

Durante las fases tempranas de la infección, cuando no se han producido aún los anticuerpos, el resultado del EIA será negativo a pesar de existir infección actual y ARN circulante (viremia positiva); por ello, para el diagnóstico de infección aguda por VHC es de mayor utilidad la detección del genoma viral, que es posible a partir de la primera a segunda semanas después de la infección;<sup>24</sup> esto es, cuatro a seis semanas antes de que sea posible detectar los anticuerpos.<sup>40</sup>

Para propósitos diagnósticos se recomienda hacer la detección cualitativa del ARN viral (viremia), por ser más

sensible que las pruebas cuantitativas (carga viral);<sup>49</sup> sus resultados son positivos a partir de 100 copias/mL; la técnica utilizada con este fin es la PCR.<sup>50</sup> El estudio de la carga viral y la genotipificación del VHC se reservan para el momento de tomar decisiones terapéuticas.<sup>40</sup> La carga viral, que es la cuantificación del ARN circulante, se debe expresar de preferencia en UI/mL, aunque también puede hacerse en número de copias/mL;<sup>24</sup> la técnica más utilizada para esto es la PCR en tiempo real por su alta sensibilidad;<sup>50</sup> se la define como elevada cuando tiene un valor superior a 800.000 UI/mL.<sup>42,48</sup> Es también importante llevar a cabo la genotipificación antes de iniciar el tratamiento, porque puede condicionar una respuesta terapéutica diferente: solo el 40%-50% de las personas infectadas con los genotipos 1 ó 4 tienen una respuesta virológica sostenida (RVS), comparados con el 80% de RVS de los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3.<sup>45,51</sup>

Cuando un paciente está recibiendo tratamiento para infección por VHC se le debe hacer un seguimiento adecuado. El objetivo principal del tratamiento es obtener una RVS<sup>36</sup> consistente en que el ARN viral se haga indetectable por 24 semanas después de suspender el tratamiento. Se recomienda estudiar la carga viral a las cuatro, 12 y 24 semanas de tratamiento; a la cuarta semana sirve para detectar a los pacientes que presentan respuesta virológica rápida, o sea, aquellos en quienes se obtiene una prueba negativa en ese lapso de tratamiento; a la semana 12 sirve para detectar a quienes presentan respuesta virológica precoz o temprana,<sup>42</sup> que puede ser total si no se detecta ARN viral, o parcial si este todavía es detectable pero ha habido una disminución de más de dos logaritmos en su nivel.<sup>36</sup> A las 24 semanas, y de ahí en adelante cada cuatro a 12 semanas, sirve para determinar cuándo se obtiene la respuesta deseada: negativización del ARN viral.<sup>46</sup> En ese momento es posible identificar a los pacientes no respondedores, es decir, aquellos en quienes no ha habido negativización del ARN viral; entre estos se pueden identificar dos grupos: el primero, denominado respondedores nulos, lo forman aquellos en quienes la disminución en el nivel de ARN viral ha sido menor de dos logaritmos, y el segundo, denominado respondedores parciales, incluye a los que han tenido disminución del ARN mayor de dos logaritmos.<sup>46</sup> Después de suspender el tratamiento se debe hacer una prueba a las 24 semanas -que puede ser con PCR cuantitativa- para evaluar si hay respuesta virológica sostenida.<sup>24,36</sup>

La adecuada monitorización sirve también para detectar si ocurre un rebote virológico o una recaída.<sup>46</sup>

Existe una nueva prueba serológica para el diagnóstico de la infección por VHC que utiliza anticuerpos monoclonales para detectar el antígeno *core*.<sup>52</sup> Se ha encontrado que tiene muy buena correlación con la determinación del ARN viral, pero su utilidad es limitada porque da resultados falsos negativos cuando la carga viral es inferior a 20.000 UI/mL.<sup>53</sup>

La transmisión vertical de la infección por VHC no es muy común; para diagnosticarla se utiliza, por su mayor sensibilidad, una prueba de detección cualitativa del ARN viral (PCR); la detección de anticuerpos no es útil porque estos pueden atravesar la placenta y estar presentes por más de un año en el hijo de una madre infectada,<sup>1</sup> son útiles a partir de los 18 meses de vida. La persistencia de anticuerpos más allá de esta edad confirma la transmisión de la infección; para saber si esta persiste o se ha resuelto se determina el ARN viral.<sup>24</sup> La definición de infección crónica es diferente para la adquisición perinatal, pues se recomienda un plazo de seguimiento de tres años, a diferencia de los seis meses recomendados anteriormente para evaluar la cronicidad o resolución de la misma.<sup>39</sup>

## VIRUS DE LA HEPATITIS D

El VHD, también conocido como agente delta, es el único perteneciente al género *Deltavirus*. Su vía de transmisión es similar a la del VHC: principalmente parenteral, pero puede ocurrir también por vía sexual o vertical. Su prevalencia ha disminuido en los últimos años posiblemente por la vacunación universal contra VHB.<sup>3</sup> Este virus solo es infectante en presencia del VHB, pues requiere la actividad de replicación de este último para poder multiplicarse y expresarse, dado que necesita utilizar el HBsAg como proteína de envoltura en el proceso de ensamblaje y gemación; por esto, quienes estén vacunados contra el VHB lo estarán también indirectamente contra el VHD, para el que no existe vacuna.<sup>2</sup> De las personas infectadas actualmente por VHB se calcula que el 5% tienen coinfección por VHD, lo que corresponde aproximadamente a 10 millones de personas.<sup>2</sup> (Tabla n.º 1).

No se sabe aún si el VHD es directamente citopático o si el daño es mediado por reacción inmune.<sup>3</sup> El curso de la infección depende de cómo se relacione su adquisición con la del VHB: si se adquieren simultáneamente se habla

de coinfección, cuyo curso es autolimitado en el 95% de los casos;<sup>2</sup> pero si el VHD lo adquiere una persona previamente infectada por VHB se habla de sobreinfección, que evoluciona hacia la cronicidad en el 80% de los casos<sup>54</sup> y es por lo general de mal pronóstico.<sup>29</sup> La tasa de mortalidad en la infección por VHD oscila entre 2% y 10% (10 veces mayor que en la infección aislada por VHB), y la frecuencia de falla hepática fulminante durante la infección aguda por este virus es 10 veces más frecuente que en la debida a los otros virus.<sup>3</sup>

No se ha informado ningún caso de reinfección por este virus, lo que sugiere que después de resolverse se adquiere algún tipo de inmunidad.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

Solo se hacen pruebas para detectar este virus en pacientes que tengan diagnóstico de infección por VHB. A pesar de que el VHD se encuentra envuelto por una cubierta de VHB, posee un antígeno específico que es posible detectar en la sangre: es el antígeno de la hepatitis D (HDAg),<sup>29</sup> que se busca para hacer diagnóstico de la infección por este virus. Se pueden detectar además los anticuerpos dirigidos contra este antígeno, que aparecen 30 a 40 días después de los síntomas de la hepatitis aguda<sup>8</sup> y son exclusivamente de tipo IgM durante un mes;<sup>1</sup> si la infección se vuelve crónica es posible detectar además anticuerpos de tipo IgG. Los de tipo IgM no desaparecen a menos que haya resolución;<sup>1</sup> de ocurrir esta desaparecen completamente todos los marcadores de infección y no queda ninguna cicatriz inmunológica.<sup>2</sup>

En casos de coinfección con VHB se encuentran además marcadores de infección aguda por VHB; entre estos, el mejor indicador son los anticuerpos IgM contra el HBcAg;<sup>2</sup> en los casos de superinfección se encuentran además marcadores de infección crónica por VHB como los anticuerpos IgG contra el HBcAg.<sup>2</sup>

## VIRUS DE LA HEPATITIS E

El VHE es el único miembro de la familia *Hepeviridae*. Anteriormente se lo clasificaba dentro de la familia *Caliciviridae* pero por diferencias en la estructura de su genoma se lo debió retirar de esta.<sup>3</sup> Su transmisión ocurre por vía fecal-oral por lo que, al igual que el VHA, es más prevalente en países en vías de desarrollo;<sup>55,56</sup> el mayor pico de infección por este virus es en los adultos jóvenes.

El período de incubación oscila entre cuatro y cinco semanas y durante todo él, y hasta aproximadamente dos semanas después de que desaparecen los síntomas, hay eliminación de viriones en las heces.<sup>57</sup> El cuadro clínico es similar al producido por el VHA, pero puede ser de mayor gravedad y más alta tasa de mortalidad (1%-2%) sobre todo en gestantes, cuyo porcentaje de mortalidad puede estar entre 15% y 20%.<sup>56</sup> No se conocen casos de infección crónica por VHE.<sup>29,55</sup> (Tabla n.º 1).

### Diagnóstico

En la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas para el diagnóstico de la infección por VHE.<sup>8</sup> Por lo general se utilizan pruebas serológicas para detectar los anticuerpos, que se pueden encontrar aproximadamente 40 días después de la infección;<sup>1</sup> si son de tipo IgM, indican infección aguda; los de tipo IgG aparecen posteriormente y pueden indicar infección activa o convalecencia.<sup>57</sup> Al resolverse la infección disminuyen progresivamente los niveles de anticuerpos,<sup>8</sup> pero se mantienen positivos por lo menos entre uno y cuatro años.<sup>57</sup>

El genoma viral se puede detectar en las heces desde el comienzo de los síntomas y durante aproximadamente dos semanas, o en el suero a partir del día 22 después de la infección y por aproximadamente 50 días.<sup>1</sup> Por lo general no se hace esta prueba.<sup>7</sup>

### VIRUS GB-C

Debido a que en los años 90 había aún casos de hepatitis que no se podían explicar por VHA, VHB, VHC, VHD ni VHE se intentó identificar agentes adicionales. Durante este proceso se descubrió el virus GB-C, inicialmente denominado virus de la hepatitis G.<sup>3</sup> Este virus pertenece a la familia *Flaviviridae* y se cree que su forma de transmisión es similar a la del VHC.<sup>7</sup> Esta infección ha resultado ser común en la población general, pues al hacer pruebas de detección en donantes voluntarios se ha encontrado una tasa de prevalencia del 15%<sup>3</sup> (Tabla n.º 1).

No se ha demostrado que este virus produzca inflamación ni alteraciones del hígado.<sup>58</sup>

### Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de infección por este virus se utilizan pruebas serológicas que detecten anticuerpos totales; también se puede detectar el ARN viral mediante

PCR; por lo general estas pruebas se hacen solo para fines de investigación.<sup>59</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda R, Muñoz LE. Hepatitis víricas agudas. En: Muñoz LE, ed. *Hepatología*, 1ª ed. México, DF: McGraw Hill; 2007: 75-89.
2. Navas MC, Restrepo JC. Virus de las hepatitis. En: Restrepo A, Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre AE, et al, eds. *Fundamentos básicos de Medicina. Microbiología de las infecciones humanas*. Medellín: CIB; 2007: 472-486.
3. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al, eds. *Fields Virology*, 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
4. Craig AS, Watson B, Zink TK, Davis JP, Yu C, Schaffner W. Hepatitis A outbreak activity in the United States: Responding to a vaccine-preventable disease. *Am J Med Sci* 2007; 334 (3): 180-183.
5. American Association for the Study of Liver Diseases [sede Web]. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Division of viral hepatitis; [revisado 4/2010; acceso 6/2010]. The ABCs of hepatitis. Disponible en: <http://www.aasld.org/patients/Documents/cdchepabc.pdf>.
6. Sjogren MH, Cheatham JG. Hepatitis A. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9ª ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier; 2010: 1279-1284.
7. Restrepo JC. Hepatitis virales. En: *Actualización en Medicina Interna*. Medellín: Universidad de Antioquia; 2000. p. 199-212.
8. Dienstag JL. Acute viral hepatitis. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. USA: McGraw Hill; 2008: 1932-1949.
9. Gujral H, Collantes RS. Understanding viral hepatitis: A guide for primary care. *Nurse Pract* 2009; 34: 23-31.
10. Asociación Colombiana de Hepatología [sede web]. Colombia: Idrovo V; [última actualización 18/06/2010; acceso 4/2010]. Diagnóstico serológico en hepatitis viral. Disponible en: [http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=52:diag](http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com_content&view=article&id=52:diag).

nostico-serologico-en-hepatitis-viral&catid=15:revision-de-tema&Itemid=17

11. Kennedy M, Alexopoulos SP. Hepatitis B virus infection and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 310-315.
12. Foster GR. Recent advances in viral hepatitis. *Clin Med* 2009; 9 (6): 613-616.
13. Beltrán M, Navas MC, Arbeláez MP, Donado J, Jaramillo S, De la Hoz F, et al. Seroprevalencia de infección por virus de la hepatitis B y por virus de la inmunodeficiencia humana en una población de pacientes con múltiples transfusiones en cuatro hospitales, Colombia, Suramérica. *Biomédica* 2009; 29 (2): 232-243.
14. Mallat D, Schiff E. Viral hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 255-261.
15. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14):1486-1500.
16. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B: New goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2488-2491.
17. Restrepo JC. Los virus B y C en la enfermedad hepática crónica en Medellín. *Iatreia* 2004; 17: 306-307.
18. Hoyos-Orrego A, Massaro-Ceballos M, Ospina-Ospina M, Gómez-Builes C, Vanegas-Arroyave N, Tobón-Pereira J, et al. Serological markers and risk factors for hepatitis B and C viruses in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2006; 48 (6): 321-326.
19. Gluud LL, Gluud C. Meta-analyses on viral hepatitis. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 315-330.
20. Degertekin B, Lok ASF. Update on viral hepatitis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:180-185.
21. British Columbia Medical Association [sede web]. Guidelines & protocols. Viral hepatitis testing. British Columbia Medical Association. [acceso 20/04/2010]. Disponible en: <http://www.bcmguidelines.ca/gpac/pdf/vihep.pdf>
22. Idrovo V. Hepatitis por virus B. *Rev Col Gastroenterol* 2007; 22: 111-117.
23. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350 (11): 1118-1129.
24. Asociación Española para el Estudio del Hígado, Asociación Española de Gastroenterología, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, Asociación Interamericana de Gastroenterología. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 2: 1-241.
25. Murphy MJ, Wilcox RD. Management of the coinfecting patient: Human immunodeficiency virus/hepatitis B and human immunodeficiency virus/hepatitis C. *Am J Med Sci* 2004; 328: 26-36.
26. Guevara LG, Peñaloza F, Páez O, Meisel E. Diagnóstico de la hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol* 2009; Suplemento 24 (1): 13s-20s.
27. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2009; 9: 243-257.
28. Yang HI, Lu SN, Liao YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-174.
29. Gonzalez JE, Vladimirov SN, Munne MS, Otegui LO, Castro RE, Brajterman LS, et al. Hepatitis virales Manual de laboratorio [internet]. 2ª ed. Argentina: Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales. Servicio Hepatitis y Gastroenteritis. Departamento DE Virología. Laboratorio Nacional de Referencia. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas 'Dr. Carlos G. Malbrán'; 2000. [acceso 17/05/2010]. Disponible en: <http://www.hepatitisviral.com.ar>
30. Rodríguez M, Rodrigo L. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis B [internet]. España: Asociación Española para el Estudio del Hígado. [acceso 24/03/2010]. Disponible en: [http://www.aeeh.org/trat\\_enf\\_hepaticas/C-02.pdf](http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-02.pdf)
31. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009 AASLD Practice guidelines. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.
32. Fung SK, Lok ASF. Viral hepatitis in 2003. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20 (3): 241-247.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242.
34. Sjögren MH. Tratamiento de hepatitis B. Nuevas guías para una terapéutica futura. *Rev Gastroenterol* 2001; 16. Disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro16201invitado.htm>
35. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2008; 8: 7-12.

36. Murray KF, Shah U, Mohan N, Heller S, González-Peralta RP, Kelly D, et al. Chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 225-233.
37. Hierro L. Conducta ante la hepatitis crónica B. En: Jara P, Coordinadora. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*, tomo 5: Gastroenterología, Hepatología, Nutrición. Asociación Española de Pediatría 2002; 213-221.
38. Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 20-26.
39. De la Vega A, Frauca E. Conducta ante la hepatitis por el VHC. En: Jara P, Coordinadora. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*, tomo 5: Gastroenterología, Hepatología, Nutrición. Asociación Española de Pediatría; 2002: 203-211.
40. Moradpour D, Cerny A, Heim MH, Blum HE. Hepatitis C: an update. *Swiss Med Wkly* 2001; 13 (1): 291-298.
41. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. Review. *Int J Med Sci* 2006; 3: 41-46.
42. Asociación Colombiana de Hepatología [internet]. Colombia: Idrovo V. [última actualización 07/06/2010; acceso: 25/06/2010]. Aproximación terapéutica a la hepatitis por virus C. Disponible en: [http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=45:aproximacion-terapeutica-a-la-hepatitis-por-virus-c&catid=15:revision-de-tema&Itemid=17](http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com_content&view=article&id=45:aproximacion-terapeutica-a-la-hepatitis-por-virus-c&catid=15:revision-de-tema&Itemid=17)
43. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1495-1497.
44. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Review. *Int J Med Sci* 2006; 3: 47-52.
45. Soriano V, Peters MG, Zeuzem S. New therapies for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 313-320.
46. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update AASLD guidelines. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.
47. O'Leary JG, Davis GL. Hepatitis C. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier; 2010: 1313-1331.
48. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
49. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 169-176.
50. Dehesa M, Coordinadora. Guías de diagnóstico y tratamiento de hepatitis C, diagnóstico [internet]. México: Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2007. [acceso 16/05/2010]. Disponible en: <http://www.gastro.org.mx/guias.html>
51. Michaels AJ, Nelson DR. New therapies in the management of hepatitis C virus. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 196-201.
52. Amaro R, Schiff ER. Viral hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17 (3): 262-267.
53. Muñoz LE, Castañeda R. Hepatitis crónica por virus C. En: Muñoz LE, ed. *Hepatología*, 1<sup>a</sup> ed. México: McGraw Hill; 2007: 109-119.
54. Missouri Department of Health and Senior Services. Communicable Disease Investigation Reference Manual. Hepatitis B [internet]. Missouri; 2008. [acceso: 28/04/2010]. Disponible en: <http://www.dhss.mo.gov/CDManual/CDsec21.pdf>
55. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358 (8): 811-817.
56. Ghinoui M, Naveau S, Barri-Ova N, Thauray J, Grangeot-Keros L, Perlemuter G. Acute hepatitis E infection associated with a false-positive serology against Epstein-Barr virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1433-1435.
57. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier; 2010: 1337-1341.
58. Asociación Colombiana de Hepatología [internet]. Colombia: Idrovo V; [última actualización 14/06/2010; acceso: 30/06/2010]. El espectro de las hepatitis virales, completando el alfabeto. Disponible en: [http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=32:el-espectro-de-las-hepatitis-virales-completando-el-alfabeto&catid=15:revision-de-tema&Itemid=17](http://www.higadocolombia.org/index.php?option=com_content&view=article&id=32:el-espectro-de-las-hepatitis-virales-completando-el-alfabeto&catid=15:revision-de-tema&Itemid=17)
59. Halabe J, Angulo F. Hepatitis viral monografía. *Rev Fac Med UNAM* [internet]. 2000; 43: 90-100.