

Diagnóstico diferencial de virus hepatótrofos y no hepatótrofos en pacientes atendidos en el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica. Maracaibo-Venezuela, año 2007

Differential Diagnosis of Hepatotropic and Non-Hepatotropic Viruses in Patients at the Regional Virological Reference Laboratory. Maracaibo-Venezuela, 2007

Costa-León, Luciana¹; Monsalve-Castillo, Francisca¹; Callejas-Valero, Diana^{1,3}; Porto-Espinoza, Leticia³; Estévez, Jesús²; Castellanos, María Elena³; Mindiola, Raimy³

¹ Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

² Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

³ Laboratorio Regional de Referencia Viroológica, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.
E-mail: luciana-costadeleon@hotmail.com

Resumen

La hepatitis viral representa un problema de salud pública a escala mundial, causada por diferentes agentes etiológico como el virus de la hepatitis A, B, C, D, E, F o G. Sin embargo, se han reportado casos relacionados con la enfermedad hepática causados por virus no hepatótrofos como el Citomegalovirus (CMV) y el Virus Epstein Barr (VEB). El objetivo del presente estudio fue establecer el diagnóstico diferencial de virus hepatótrofos y no hepatótrofos en pacientes con síntomas y signos sugestivo de infección hepática, de la ciudad de Maracaibo-Venezuela. Año 2007. Se recolectaron 268 muestras de sangre de pacientes procedente de diferentes centros de salud de la ciudad de Maracaibo, que acudieron al Laboratorio regional de Referencias Viroológica. La presencia de anticuerpos de tipo IgM, para el virus de hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), CMV y VEB

fue detectada mediante la prueba de ELISA. Los resultados obtenidos indican una alta incidencia del VHA 118/268(44,03%), seguido del VHB 5/268(1,86%) y ausencia del VHC. Para virus no hepatótrofos, el 4,48% (12/268) fueron positivos para el VEB y el 9,7% (26/268) para CMV. El 39,92% (107/268) son considerados negativos para los virus antes mencionados. En este estudio se señala que los virus CMV y VEB suelen estar comprometidos con daño hepático y deben ser consideradas como posibles agentes etiológicos ante cualquier caso de hepatitis.

Palabras clave: Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, hepatitis.

Abstract

Viral hepatitis is a public health problem worldwide, caused by different etiologic agents, such as hepatitis A, B, C, D, E, F or G. However, cases have been reported related to liver disease caused by hepatotropic viruses, such as cytomegalovirus (CMV) and Epstein Barr Virus (EBV). The aim of this study was to establish the differential diagnosis of hepatotropic and non-hepatotropic viruses in patients with symptoms and signs suggestive of liver infection in the city of Maracaibo, Venezuela, 2007. 268 blood samples were collected from patients at different health centers in the city of Maracaibo, who recurred to the Regional Viral Reference Laboratory. The presence of IgM antibodies to hepatitis A virus (HAV), B (HBV), C (HCV), CMV and EBV was detected by ELISA. The results indicate a high incidence of HAV 118/268 (44.03%), followed by HBV 5/268 (1.86%) and the absence of HCV. For non-hepatotropic viruses, 4.48% (12/268) were positive for EBV and 9.7% (26/268) for CMV. For the above-mentioned viruses, 39.92% (107/268) are considered negative. This study suggests that CMV and EBV viruses are often involved with liver damage and should be considered as possible etiologic agents for any case of hepatitis.

Key words: Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, hepatitis.

Introducción

La hepatitis viral constituye uno de los problemas de salud pública, que con mayor frecuencia afecta a la población a nivel mundial, siendo una de las principales causas de morbilidad en la población humana (1-2).

La hepatitis se traduce en la inflamación del tejido hepático que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular producto de una respuesta inmunitaria principalmente de tipo celular dirigida contra antígenos expresados en estas células (1-2).

Los síntomas más frecuentes de esta infección son astenia, cefalea, fiebre, náuseas, diarrea, dolores musculares y abdominales (3). De forma típica los pacientes suelen desarrollar malestar y debilidad, seguido por

inapetencia, náuseas y vomito. Dentro de los signos tenemos, ictericia, hepatomegalia, anorexia, molestias gástricas, trastorno de las funciones hepáticas y acolia (4-5).

Entre los agentes virales involucrados en esta infección tenemos, el virus de la hepatitis A (VHA), que pertenece a la familia *Picornaviridae*, se caracteriza por causar una enfermedad autolimitada que da lugar a inmunidad duradera. Su vía de transmisión más frecuente es la fecal-oral (6-7). El virus de la hepatitis E (VHE) por su parte es un hepevirus, comparte con el VHA su mecanismo de transmisión. Entre los virus de transmisión parenteral sexual tenemos el virus de la hepatitis B (VHB), el cual pertenece a la familia *hepadnaviridae*, se transmite por contacto con sangre, semen, u otro líquido biológico

de una persona infectada a una susceptible. El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia Flaviviridae, la principal vía de transmisión es la exposición directa o indirecta con sangre contaminada, por último tendremos el virus de la hepatitis D (VHD) perteneciente a la familia Deltaviridae, es un virus satélite, necesitando la presencia del VHB para su replicación (7-8).

La infección hepática es causada en la mayoría de los casos por el VHA, afectando principalmente a personas menores de 20 años (8). En países industrializados, la prevalencia de la infección por VHA es baja y su incidencia y prevalencia están asociadas al grado de desarrollo socioeconómico e higiénico sanitario de la región, siendo endémico en los países en vías de desarrollo. El VHE suele ser un agente exótico ya que solo se registran como caso importado en inmigrantes y viajeros, sin embargo, suele causar brotes epidémicos en algunos países donde ha alcanzado una mortalidad de hasta el 20% en mujeres embarazadas (1-5). Por su parte la prevalencia de la infección por VHB varía de una región geográfica a otra y aún dentro de una misma región, pudiendo variar notablemente en los distintos grupos poblacionales.

Otros agentes causantes de la hepatitis son agentes no hepatótrofos como el virus de Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV) y en menor grado los virus Herpes Simplex (VHS), Varicela Zoster (VVZ), Rubéola, Adenovirus, Dengue, Parvovirus B19, el virus de la Fiebre Amarilla, el virus de la Parotiditis y Sarampión, los cuales pueden llegar a causar inflamación así como disfunción en el hígado y producir una hepatitis aguda (4,8).

El VEB infecta alrededor del 90% de la población mundial y persiste durante toda la vida en el huésped, en los linfocitos B (células de larga vida, responsables de la persistencia de la infección) y en las células epiteliales de

la cavidad oral, (probablemente responsables de su propagación). La primera infección por este virus, se produce en los primeros años de vida, casi siempre asintomática; en la adolescencia se presenta como un cuadro de mononucleosis. En un pequeño porcentaje de los pacientes actúa como un agente carcinógeno y está asociado con el desarrollo de enfermedades malignas como el Linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo (9-10). El VEB también puede estar involucrado con inflamación en el hígado, evidenciándose a través de algunos signos como son los niveles elevados de transaminasas (11-12).

El CMV humano no ha sido considerado un virus patógeno, teniendo en cuenta que las formas clínicas sintomáticas de la infección por CMV en el huésped normal son usualmente autolimitadas y de buen pronóstico, los pocos reportes de casos clínicos severos han sido en infecciones congénitas y perinatales en neonatos. Sin embargo, su importancia como agente patógeno ha ido en aumento en las últimas dos décadas, debido a que su infección ha sido relacionada con un alto porcentaje de rechazo de los órganos, luego de un trasplante. En la actualidad, del 70 al 100% de la población adulta presentan anticuerpos contra el virus (13-14). La infección primaria de CMV puede seguir un largo estado de latencia, en algún momento incluso una reactivación (13-15).

VEB y CMV, pertenecen a la familia Herpesviridae, y como el resto de los virus de esta familia presentan la propiedad biológica de permanecer en forma latente después de la primoinfección, aunque la respuesta inmune que inducen conduce a su aparente eliminación (6). La primoinfección por estos virus ocurre en diferentes edades de la vida, dependiendo aparentemente del grado de desarrollo socio-económico de cada país (13).

El objetivo del presente estudio fue establecer el diagnóstico diferencial de virus he-

patótrofos y no hepatótrofos en pacientes con síntomas y signos sugestivo de infección hepática, de la ciudad de Maracaibo – Venezuela. Año 2007.

Material y Métodos

Población

Durante el período de Enero a Diciembre del año 2007, se recolectó 268 muestras de suero de una población de pacientes en edades comprendida entre 1 año y 64 años (43 ± 12), de ambos sexos, procedentes de diferentes organismos dispensadores de salud de la ciudad de Maracaibo, que acudieron al Laboratorio de Referencias Viroológicas de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zulia, Venezuela, con sintomatología sugestiva de infección hepática.

Toma de muestra

A cada paciente en estudio se le tomó 8 ml de sangre venosa, sin anticoagulante, para la obtención del suero, el cual fue guardado a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

Criterio de Inclusión

Todos pacientes que presentase síntomas (astenia, cefalea, fiebre, náuseas, diarrea, dolores musculares y abdominales) y signos (ictericia, acolia), cuyo diagnóstico clínico y de laboratorio sugestivo a una hepatitis. Niveles de transaminasa elevados al menos cinco veces por encima de los niveles normales. (Niveles normales en sangre de transaminasa glutamicoxalacética (GOT: 5-40 U/ml.) y transaminasa glutamicopirúvica (GPT: 5-30 U/ml.).

Criterio de exclusión

Paciente inmunosuprimido, con insuficiencia renal, pacientes VIH positivo, paciente oncológico.

Limitación del estudio

Por limitaciones financieras no fue posible la determinación de: Hepatitis E, Parvovirus B19, Rubéola, Dengue, Herpesvirus 6 y 7 y Varicela Zoster.

Consideraciones Éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. A todos pacientes y en el caso de menores, a los representantes de los pacientes, les fue solicitado un consentimiento previo por escrito para su inclusión en el estudio, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki del año 2003 para estudios en humanos.

Método

La detección de la IgM de Hepatitis A (IgM-VHA), antígeno de superficie contra Hepatitis B (HBsAg), antígeno “e” del virus hepatitis B (HBeAg) y anticuerpos de tipo IgM e IgG del core (IgM e IgG anti-HBc) de la hepatitis B, se realizó mediante la técnica de ELISA, (Meia, IMx System Abbott Laboratory Diagnostic. Abbott Park, USA).

Para la detección de anticuerpos contra el virus de hepatitis C se utilizó el kit Anti-VHC, Innotest®, Bélgica.

La determinación de anticuerpos de tipo IgM contra CMV y IgM-VCA contra VEB (Vironostica®, USA) se realizó por la técnica de inmunoensayo ELISA de cuarta generación.

Análisis Estadísticos

Se presentaron los datos de las diferentes variables en forma de tablas de frecuencia. Se analizaron los datos a través del análisis de Chi cuadrado y el exacto de Fisher según corresponda. Se estudió la relación entre las variables a través del análisis de coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó un

índice de confianza del 95%, considerándose toda probabilidad menor de 0,05 como significativa ($p < 0,05$).

Resultados

La Tabla 1, muestra que del total de la población (268), 123 pacientes (46,35%) resultaron positivos para los virus hepatótrofos; de los cuales 118 pacientes (44,03%) fueron seropositivos a IgM-VHA, 5 pacientes (1,86%) para IgM-HBc y se encontró ausencia de infección por el VHC. 38 pacientes (14,18%) resultaron positivos para los virus no hepatótrofos, 26 (9,7%) pacientes positivo a la IgM-CMV, 12 (4,48%) pacientes positivo al IgM-VEB y 107 pacientes (39,92%) fueron seronegativos a virus hepatótrofos y no hepatótrofos.

En la Tabla 2 se observa la incidencia de virus hepatótrofos y no hepatótrofos discriminados por grupos de edad. Se determinó la mayor incidencia en los grupos de 10 a 14 años (90,9%) y de 1 a 4 años (80%). La incidencia del VHB demostrada por la presencia del AgsHB e IgM-HBc se observó en el grupo de 30 a 34 años (1,86%). En los casos de VEB y CMV no se observa diferencias entre los grupos etarios, con una mayor incidencia de CMV que de VEB en los casos de afección hepática.

Discusión

El conocimiento en relación a las hepatitis virales ha experimentado un notable incremento en los últimos años, al ser reconocidas como un serio problema en salud pública a nivel mundial que requiere atención prioritaria. En general, los virus que suelen causar enfermedad hepática lo hacen en el contexto de una infección diseminada, en el caso de los llamados virus no hepatótrofos (CMV y VEB), o de forma preferente o exclusiva en el caso de los virus conocidos como agentes hepatótrofos (2).

De forma general puede decirse que los agentes etiológicos de los cuadros clínicos de las hepatitis virales, a pesar de pertenecer a diferentes familias ocasionan un síndrome clínico similar, siendo necesario el diagnóstico del laboratorio a través de los diferentes marcadores serológicos, en las diferentes fases clínicas de la infección. Generalmente los virus no hepatótrofos no son tomados en cuenta para su estudio y de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, se hace necesario el diagnóstico diferencial a fin de determinar que virus se encuentra involucrado en el cuadro clínico.

En el presente estudio se observó una mayor incidencia del VHA en los grupos en edades de 10 a 14 años (90,9%), resultados si-

Tabla 1. Diagnóstico de los virus hepatotrofos y no hepatotrofos en una población de 268 individuos.

Diagnóstico	n	Positivos	Negativos
Virus Hepatitis A	268	118 (44,03%)	150 (65,97%)
Virus Hepatitis B	268	5 (1,86%)	263 (98,13%)
Virus Hepatitis C	268	0 (0%)	268 (100%)
CMV	268	26 (9,7%)	242 (90,3%)
Virus Epstein Barr	268	12 (4,48%)	256 (95,52%)
Total	268	161 (60,07%)	107 (39,92%)

Tabla 2. Incidencia de virus hepatotrofos y no hepatotrofos en los grupos de edad de la población estudiada.

Grupos Etarios (años)	n	IgM-VHA		AgsHB		Anti-VHC		IgM-VEB		IgM-CMV	
		+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1 - 4	20	16 ^a	80,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5 - 9	32	18 ^a	56,3	0	0,0	0	0,0	4	12,5	4	12,5
10 - 14	22	20 ^b	90,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	9,1
15 - 19	42	22 ^c	52,4	0	0,0	0	0,0	2	4,8	6	14,3
20 - 24	52	28 ^a	53,8	0	0,0	0	0,0	2	3,8	0	0,0
25 - 29	40	8	20,0	0	0,0	0	0,0	2	5,0	6	15,0
30 - 34	36	6	16,7	5	1,86	0	0,0	0	0,0	4	11,1
≥35	24	0	0,0	0	0	0	0,0	2	8,3	4	16,7
TOTAL	268	118	44,03	5	1,86	0	0,0	12	4,48	26	9,70

^a Diferentes significativamente de los grupos de edad 25-29, 30-34 y ≥35 (p<.05).

^b Diferente significativamente de los grupos de edad 15-19 (p<.05), 25-29 (p<.001), 30-34 (p<.001) y ≥35 años (p<.0001).

^c Diferente significativamente de los grupos de edad 30-34 (p<.05) y ≥35 años (p<.01).

milares a los obtenidos en otros ámbitos geográficos (16-19). Esta incidencia suele estar relacionada con el factor edad y el mecanismo de transmisión (fecal-oral). Se ha indicado que la incidencia de la infección está directamente relacionada con los factores de riesgos presente en los diferentes grupos poblacionales y que la infección afecta directamente a los grupos de bajos recursos socio-económicos. Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman que también en Venezuela, la incidencia de la infección está directamente relacionada con la calidad de vida.

Por su parte la prevalencia de la infección varía en los diferentes países; siendo baja en países desarrollados (alrededor de 20%) y alta en países en vías de desarrollo (aproximadamente 90%), esta prevalencia es mayor en estratos socioeconómicos bajos (1, 4-5).

La incidencia obtenida en relación a la infección por el VHB fue de 1,86%, porcentaje este que se mantiene teniendo en cuenta que Venezuela es un país de mediana endemicidad (2,1-3,2%). (21-22). En Latinoamérica, se estima sobre una población de 400 millones de ha-

bitantes, una incidencia de 140.000 a 400.000 casos al año, de los cuales dos tercios ocurren en Sudamérica (20). Se considera en la presente investigación que los factores de riesgos involucrados en la transmisión de la infección como es la vía sexual y parenteral permanecen latentes en la región.

Estudios realizados en Chile, Argentina y Brasil, indican que la seroprevalencia por este virus aumenta progresivamente con la edad (22), concordando estos datos con los porcentajes obtenidos, donde la mayor prevalencia se obtuvo en el grupo de edad de 30 a 34 años, lo anterior confirma lo relacionado con las vías de transmisión de este agente.

En relación al diagnóstico realizado en la detección de CMV y VEB se encontró una prevalencia o incidencia de 9,70% y 4,48% respectivamente, lo que indica la importancia del rol que estos virus juegan en la infección hepática. En investigaciones realizadas recientemente (9-10, 21-22), relacionan al VEB como causante de compromiso hepático, a pesar de que no es su principal órgano blanco, al igual que en este estudio su detección se basó en la

determinación de anti-IgM, la aparición de esta inmunoglobulina indica infección primaria o primera exposición al antígeno viral (23). Estudios realizados en Turquía, señalan la presencia de síntomas y signos de una hepatitis típica (esplenomegalia, dolor abdominal, vómitos, niveles altos de transaminasas, entre otros) en un paciente, siendo negativo para anticuerpos contra el VHA, VHB y VHC pero positivo para el VEB (24).

Igualmente se ha demostrado la correlación entre CVM y otros virus humanos con la presencia de cuadros hepáticos a través de métodos diagnósticos como PCR en tiempo real, encontrándose ADN de CMV hasta en un 15,4%, demostrando que CMV puede ser uno de los mayores patógenos de la hepatitis infantil y adulta (3, 9). La presencia del CMV, coincide con los resultados de otras investigaciones, lo cual demuestra que la presencia de CMV está claramente relacionada con la disfunción hepática.

Por otra parte, un aspecto importante a considerar es que, el 39,92% de los pacientes sintomáticos pero seronegativos contra los virus VHA, VHB, VHC, CMV y VEB, podrían ser portadores de otros agentes virales como, Herpesvirus 6 y 7, Parvovirus Humano B19, Virus TT (VTT), Varicela Zoster, Rubéola y Dengue; a los que también se les ha atribuido una relación con la producción de daño hepático (4, 25-31).

Del presente estudio se concluye que actualmente el diagnóstico serológico no toma en cuenta durante una infección hepática viral aquellos virus no hepatótrofos que pueden estar presentes y ser causante de la infección viral.

Agradecimientos

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia

(CONDES-LUZ) Proyecto N° CC-0125-08, por el financiamiento otorgado para la realización de esta investigación.

Referencias Bibliográficas

- (1) Lau, D.; Hewlett, A. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Medicine*. 2005. 118(10): 28-33.
- (2) Arsur, M.; Lakita, G. Nuclear factor- κ B and liver carcinogenesis. *Cancer Letter*. 2005. 229, (2):157-69.
- (3) Omori, K.; Hasegawa, K.; Ogawa, M.; Hisada, S.; Kanai, N.; Shibata, N.; Kobayashi, M.; Takasaki, K.; Hayashi, N. Small-bowel hemorrhage caused by cytomegalovirus vasculitis following fulminant hepatitis. *J Gastroenterology*. 2002. 37(11): 954-60.
- (4) Medina, B.; Olean, A, Aguilera X. Situación epidemiológica de hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infect*. 2003; 20(4): 262-67.
- (5) Tapia-Conyer, R.; Santos, J.I.; Cavalcanti, A.M.; Urdaneta, E.; Rrivera, L.; Manterota, A.; Potin, M.; Ruttiman, R.; Tanaka Kido, J. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61(5):825-9.
- (6) Hsu, T.C.; Chen, T.Y.; Lin, M.C.; Tzang, B.S.; Tsay, G.J. Human parvovirus B19 infection in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005. (5):733-8.
- (7) Heymann, D.L. El control de las enfermedades transmisibles. 18.^a ed. Organización Panamericana de la Salud; 2005. p. 325-32.
- (8) Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología [citado 01 marzo 2009]. Disponible en: <http://www.isciii.es/hdocs/centros/epidemiologia/procedimientos/proedooo.pdf>
- (9) Libra, M.; Gloghini, A.; De Re, V.; Rupolo, M. Aggressive forms of non-Hodgkin's lymphoma in two patients bearing coinfection of Epstein-Barr and hepatitis C viruses. *Int J Oncol*. 2005. 26 (4): 945-50.

- (10) Johannsen, E.; Schooley, R.; Kaye, K. Epstein Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In Mandell G, Bennet J, Dolin R. Eds (6th). Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005. 1801-2.
- (11) Shaukat, A.; Tsai, H.; Rutheford, R.; Ananay, F. Epstein-Barr virus induced hepatitis: An important cause of cholestasis. *Hepatology Reserch*. 2005. 33(1): 24-6.
- (12) Hara, Y.; Hoshino, T.; Naitou, K.; Nagano, M.; Iwai, K.; Suzuki, K.; Yamamoto, T.; Nagasaka, T.; Morishima, H. Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2005. 35(3):250-6.
- (13) Tajiri, H.; Kozaiwa, K.; Tanara-Taya, K.; Tada, K.; Takeshima, T.; Yamanishi, K.; Okada, S.; Ajiri, H. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ Hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scandinavian J Infect Disease*. 2001. 33(10):790-3.
- (14) Funato, T.; Satou, N.; Abukawa, D. Satou, J.; Abe, Y.; Ishii, K.; Kaku, M.; Sasaski, T. Quantitative evaluation of CMV DNA in infantile hepatitis. *Viral Hepat*. 2001. 8(3): 217-22.
- (15) Temcharoen, S.; Hirrsch, P., Theambooniers, A.; Likitnukul, S.; Seksarn, P.; Poovorawan, Y. Cytomegalovirus Infection in immunocompromised children in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol*; 2000. 17(4): 295-9.
- (16) Báñez, J.; Dominguez, JL. estudio sobre prevalencia de hepatitis a en niños inmigrantes procedentes de marruecos en una consulta de pediatría de atención primaria.
- (17) Cointhio, C.; Marroche, D.; Toscani, C. ¿Es necesario investigar anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A cuando el enzimograma hepático es normal? *Rev. Argent Microbiol*; 2007. 39(3): 166-9.
- (18) Quian, J.; Rüttimann, R.; Matral, L. Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis A en una población de Montevideo Uruguay. *Arch Pediatr Urug*; 2005. 76(2): 100-105.
- (19) Montano, A.; Barañano, R.; Lageard, B.; Moratório, G.; Dibarboure, H.; garcía, A.; et.al. Prevalência de hepatitis A em niños de 2 a 14 años y em la población laboral de 18 a 49 años em montevidео, Uruguay. *Ver Méd Uruguay*: 2001. 17: 84-98.
- (20) Tanno, H; Fay, O. Viral hepatitis in Latin America. *Viral Hepatitis Rev* 1999; 5(1): 45-61.
- (21) Martinez, D; Barboza, L; Hernandez, R. Genotipos de Hepatitis B: Importancia clínica. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*; 2007. 27(1): 349-63. [citado 30 Agosto 2009]. [online]. 2007. Disponible na World Wide Web: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100003&lng=pt&nrm=iso. ISSN 1315-2556.
- (22) Zunino, E. *Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica*. *Rev Chil. Infecto*; 2002. 19 (3): 140 -155. [citado 30 Agosto 2009]. [online]. 2002. Disponible na World Wide Web: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=So716-10182002000300002&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0716-1018.
- (23) Palanduz, A.; Yilmimar, Y.; Arapoglu, M.; Urganci, N.; Tufekci, S.; Kayaalp, N. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemic associated with Epstein Barr virus. *J Infect*. 2002. 45 (2) 96-8.
- (24) Chiba, T.; Goto, S.; Yokosuka, O.; Imazeki, F.; Tanaka, M.; Fukai, K.; Takahashi, Y.; Tsujimura, H.; Saisho, H. Fatal chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004.16 (2):225-8.
- (25) Nakajima, S.; Umebayashi, H.; Kurosawa, R.; Imagawa, T.; Katakura, S.; Sogo, T.; Inui, A.; Fujisawa, T.; Hanzawa, N. A case of autoimmune hepatitis hended to be differentiated from EBV hepatitis, in that the histology of liver biospy specimen was useful for diagnosis. *Jap J Clin Immunol*. 2005. 28(3):154-8.
- (26) Bielawski, K.; Stalke, P. Molecular epidemiology of cronic hepatitis b in nothern poland. *J Clin Virol*. 2005. 34 : 63-9
- (27) Shibata, Y.; Kitajima, N.; Kawada, J.; Sugaya, N.; Nishikawa, K.; Morishima, T.; Kimura, H. Association of Cytomegalovirus with Infantile Hepatitis. *Microbiol. Immunol*. 2005. 49(8):771-7.
- (28) Chattopadhyay, S.; Das, B.; Gupta, R.; Kar, P. Jul Presence of TT virus infection in

- chronic hepatitis patients from a hospital in New Delhi, India. *Indian J Medicine*. 2005. 122 (1):29-33.
- (29) Toshihiro, M.; Takikawa, Y.; Fukuda, Y.; Sato, S.; Endou, R.; Suzuki, K. A case of acute hepatitis associated with parvovirus B19. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2003. 100 (11):1312-16.
- (30) Hwang, D.R.; Wu, Y. S.; Chang, C.W.; Lien, T.W.; Chen, W.C.; Tan, U.K.; Hsu, J.T.; Hsieh, H.P. Synthesis and anti-viral activity of a series of sesquiterpene lactones and analogues in the subgenomic HCV replicon system. *Bioorg Med Chem* 2006. 14(1): 83-91.
- (31) Martínez Pérez, J.A.; Gimeno Fernández, C.; González Praetorius, A.; Gascueña Luengo, M.; Calvo Orduña, M.J.; Caballero Moreno, L. Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos en población adolescente de la provincia de Guadalajara. *Rev. Esp. Salud Pública* 2001. 75(2): 151-8.