

Hepatitis viral en América Latina

Hugo Tanno¹ y Oscar Fay²

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:169-182

Introducción

La hepatitis viral es con cierta frecuencia una enfermedad poco sintomática que no presenta características diagnósticas patognomónicas, lo que dificulta su diagnóstico y comunicación a las autoridades sanitarias. En América Latina tampoco es denunciada en forma sistemática, aun en países donde es obligatorio hacerlo, no existiendo por lo tanto, cifras precisas en la región. Sin embargo, existen otras razones que contribuyen a esta menor información: a) áreas geográficas diferentes, b) áreas sociales distribuidas en forma heterogénea, y c) áreas de diferente desarrollo.

La información relacionada con el tipo de hepatitis viral se obtuvo de datos publicados en los informes estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/ Oficina Panamericana de la Salud (OPS), de revistas nacionales e internacionales, de material proporcionado por los Ministerios de Salud, de bancos de sangre, de sociedades científicas y de asociaciones médicas profesionales de la región.

En América Latina han sido descritas las distintas etiologías virales, pero la persistencia de áreas aisladas y la existencia de pequeños grupos de aborígenes establecidos en las regiones Central y Norte de Sud América han dado origen a modelos epidemiológicos heterogéneos.

Hepatitis A

La hepatitis A (HAV) es una enfermedad de transmisión entérica con una incidencia que guarda relación con el nivel de desarrollo del sistema de provisión de agua potable, las condiciones de higiene y los factores socio-económico de la región. Se calcula que

la incidencia de hepatitis A denunciada en Méjico, Caribe, América Central y América del Sur presenta una fluctuación de 20 a 40 por 100.000 habitantes/año.¹ Estudiando la frecuencia específica de anticuerpos HAV IgG (HAV IgG) en relación a la edad de la población, se pueden diferenciar dos tipos de infección. El primer tipo (endemia moderada) se encuentra en la mayoría de los países de América Latina donde la frecuencia de HAV IgG alcanza a un 70% en la edad de 15 años y aumenta lentamente hasta alcanzar más del 90% en la edad adulta.² En estudios realizados en Méjico, la positividad del HAV IgG en las mujeres embarazadas es de 93,3%, demostrando una alta tasa de infección en el adulto joven.³

El segundo tipo (endemia alta) se encuentra en Perú⁴ y en la Cuenca del Amazonas en Brasil⁵ donde es escaso el número de niños infectados a los 5 años de edad, pero el 90% ya está infectado cuando llegan a la primera década de la vida. La infección se produce por transmisión fecal-oral, siendo el contagio resultante de la contaminación de agua y alimentos. En Nicaragua⁶ se ha encontrado una frecuencia similar, observándose una alta tasa de seropositividad de HAV IgG (72,7%), aun en los grupos más jóvenes (2-4 años). Otra característica epidemiológica de la hepatitis A es el hecho de que en algunos países de América del Sur, como Argentina y Uruguay, la enfermedad parece tener oscilaciones cíclicas alcanzando un pico cada 7 a 10 años, siendo más común al fin del otoño y comienzo del invierno. La hepatitis A es endémica en Chile con un promedio de 100 casos por 100.000 habitantes/año, siendo tres veces mayor en los niños en edad escolar.⁷

En muchos países desarrollados se han observado cambios en la epidemiología de la hepatitis A con un desplazamiento de la infección a personas de edad más avanzada;^{1, 8-10} dichos cambios aún no han sido publicados (informados) en América Latina.

En un estudio realizado en Venezuela con el objeto de determinar la seroprevalencia en la población general de HAV IgG de acuerdo al estado socio-económico,¹¹ se encontró en las clases media alta y media una tasa menor que la hallada en las clases baja y muy baja ($p < 0.05$).

¹ Profesor Titular de la Cátedra de Gastroenterología de la Facultad de Ciencias Médicas de la U.N.R. Director de la Carrera de Post-Grado en Gastroenterología de la U.N.R.

² Profesor Asociado del Departamento de Bioquímica Clínica, de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Director del Centro de Tecnología en Salud Pública de la Universidad Nacional de Rosario.

Correspondencia: Hugo Tanno
E-mail: tanno@satlink.com

En todos los países de Latinoamérica con la excepción de Brasil y Venezuela la seroprevalencia de HAV IgG fue significativamente mayor en mujeres que en hombres.¹²

La incidencia mundial de la enfermedad HAV¹³ es mayor a 1,4 millones de casos por año con un costo que alcanza entre 1.500 a 3.000 millones, sin embargo, en América Latina aún no han sido publicados estudios que analicen su costo.

Características del HAV

El HAV presenta siete diferentes genotipos que incluyen el I, II, III y VII encontrados en seres humanos, y el IV, V y VI detectados en monos. En la Argentina ha sido hallado el genotipo IA con una alta variabilidad genética.¹⁴ Si bien estos estudios han sido hechos con un reducido número de pacientes, guarda relación con otros similares realizados en países vecinos.

Los estudios de variabilidad genética del HAV con mayor número de pacientes pertenecen a Brasil,¹⁵ demostrando que la mitad aproximadamente pertenece al IA y la restante al IB. Estudios con mayor cantidad de pacientes podrán en el futuro brindar un espectro más preciso de la distribución genética del HAV en la región.

Epidemiología clínica

El virus de la hepatitis A produce una infección autolimitada. La ictericia como manifestación clínica de la enfermedad está relacionada principalmente con la edad, siendo en niños menores de 6 años sólo del 10%.¹⁶ Por tal motivo la hepatitis anictérica es la forma más común en América Latina.⁵ En un estudio realizado en Belice¹⁷ el 4% de la población estudiada con HAV IgG positivo presentó antecedentes de ictericia. En la edad adulta del 70 al 90% de los infectados desarrolla la enfermedad con ictericia habiendo un aumento de la severidad relacionada a la edad de la población infectada.¹⁸ El período prodrómico tiene una duración de 1 a 11 días, manifestándose con síntomas sistémicos y gastrointestinales poco específicos.

La forma bifásica de hepatitis HAV¹⁹ ha sido descrita como una variante frecuente en Argentina (6,6%). Esta entidad se caracteriza por una remisión inicial de las aminotransferasas (ALT) para elevarse posteriormente entre la tercera a octava semana de la enfermedad. Durante la recidiva algu-

nos pacientes presentan un cuadro clínico similar al observado en el inicio, siendo en otros completamente asintomático. Muestras de materia fecal estudiadas en forma seriada durante la recidiva, detectaron positividad para el HAV en alguna de las mismas.²⁰ Fisiopatológicamente la recidiva pareciera estar asociada con la excreción de HAV en las heces sin descartar que sea consecuencia de un fenómeno inmunológico.

La hepatitis fulminante relacionada con HAV es hallada con cierta frecuencia en América Latina y la mayoría de los pacientes pertenecen al grupo pediátrico.²¹ Esta forma de presentación en adultos no representa una amenaza a la salud pública en América Latina, ya que la infección en la niñez temprana favorece la precoz producción de anticuerpos protectores.

El trasplante hepático es un recurso terapéutico recientemente utilizado.²²

Prevención

Para prevenir la infección de la hepatitis A en áreas de alta endemicidad, es necesario vacunar a los niños a temprana edad. En América Latina²³ se han realizado diferentes estudios para evaluar su eficacia, habiéndose demostrado que, con una dosis única de vacuna, ésta ha sido efectiva para interrumpir la contagiosidad del brote en la comunidad expuesta. Actualmente se recomienda la vacunación con dos dosis antes de comenzar el jardín de infantes, aplicándose la segunda entre los 6 a 12 meses de realizada la primera. En la Argentina el Ministerio de Salud Pública ha implementado recientemente la vacunación en niños después del primer año de vida.

Como se mencionó previamente, la inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis A pareciera ser muy efectiva, resultando en un 80 al 100% de seroconversión después de una única dosis.²⁴ El riesgo que tienen las personas que viajan a áreas de alta endemicidad de adquirir hepatitis A puede ser tan alto como el 40-50%, proporción que aumenta con la duración del viaje;²⁵ siendo por lo tanto recomendable la vacunación en turistas que viajan a zonas endémicas.²⁶

América Latina es, junto a África y Asia, una región de riesgo para adquirir la enfermedad, siendo recomendada la vacunación para turistas de América del Norte y Europa que viajen a zonas de alta endemicidad,²⁷ con al menos una dosis al iniciar el viaje, para luego completar el esquema.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (HBV) pertenece a la familia de los hepadnavirus, produciendo en el hombre una enfermedad hepática aguda que puede evolucionar a la cronicidad. Su infección representa un serio problema para la salud en América Latina al causar una significativa morbimortalidad. En base a datos proporcionados por bancos de sangre se calcula que el número total de portadores de HBV en la región exceden los seis millones, incluyendo ciertos territorios de Brasil, Colombia, Venezuela y Perú que representan áreas de alta endemicidad.²⁸

Epidemiología de la infección HBV

Los datos sobre la frecuencia de la infección HBV en las diferentes regiones de América Latina son insuficientes y parciales.²⁹ En América del Sur el número de portadores de HBV aumenta del Sur al Norte.^{28,30} La frecuencia en Argentina, Uruguay, Chile y sur del Brasil varía desde 0,5 hasta 1,1%, mientras que en el centro y noroeste de Brasil se estima entre 1,5 y 3,0%.^{28,31} La Cuenca del Amazonas es una zona de alta endemicidad con una prevalencia del 5 al 15%.³¹⁻³³ La frecuencia HBV en América Central es tan baja o moderada (1 al 3%) como la del Caribe (1 al 2%). Ésta asciende en República Dominicana y Haití, donde alcanza al 4,1%.^{28,30}

La infección HBV varía significativamente en las regiones de América Latina según el estado ocupacional, el nivel socio-económico, la raza y el origen de la población (urbana o rural). Los informes de Brasil y Venezuela³⁴ sugieren una alta prevalencia en los grupos socio-económicos de menores ingresos que viven en grandes ciudades. Estudios realizados en Colombia encuentran una frecuencia más alta en ciudades pequeñas y en áreas rurales.²⁸ Por el contrario, los habitantes que residen en las regiones costeras de Perú presentan la misma frecuencia que aquellos que viven en ciudades grandes.^{35,36} En Brasil³⁷ y en Trinidad³⁸ se ha informado que la infección HBV es más frecuente en los sujetos blancos o mestizos, mientras que los estudios en Surinán indican que las personas de origen indonesio parecieran presentar mayor riesgo.³⁹ Trabajos publicados de Brasil,^{40,41} Colombia,⁴² Panamá⁴³ y Venezuela^{44,45} muestran una alta tasa de infectividad en la población indígena. En el estado del Amazonas, el 70% de la población menor a los 20 años presenta positividad para marcadores HBV.³² Las áreas del norte de Chile⁴⁶ y Argentina²⁸ muestran una tasa de infección más alta que las regiones del centro y sur.

Características del HBV

Ocho genotipos humanos han sido descritos en el estudio filogenético del HBV, denominándose con letras que van de la A a la H.⁴⁷

Informes recientes han demostrado que el genotipo F representa las cepas HBV de la población Amerindia de América.⁴⁸ La misma frecuencia ha sido encontrada en América del Sur, en la Cuenca Amazónica Peruana y en diferentes países de América Central (Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica).⁴⁹ En Venezuela se ha encontrado en el análisis filogenético del genoma HBV cuatro variantes dentro del genotipo F que difieren en más del 4% en los nucleótidos que lo componen.⁵⁰

En Brasil ha sido recientemente descrita una alta proporción de genotipo A, que lo vincula con su origen africano, ya que este subgrupo es el más frecuente en África.⁵¹ En América Latina se ha encontrado la presencia de un mutante de la región *precore*, pero sólo pocos informes lo han confirmado.⁵² En Brasil se ha hallado una baja frecuencia de mutaciones en la región *core* y *precore* en pacientes HBV anti-HBe positivos.⁵³ En un estudio reciente de un brote de hepatitis B en una unidad de diálisis en Rosario, se encontró una mutante *precore* en 16 pacientes infectados. La mortalidad total del brote fue del 50% de los pacientes infectados.⁵⁴

Epidemiología clínica Hepatitis B aguda

El HBV es el agente causal de diversas formas de enfermedad aguda. La edad de transmisión y el estado inmunológico del huésped son factores predictivos de la historia natural de la infección. Más del 90% de los adultos que adquieren el HBV resuelven la infección y desarrollan una inmunidad duradera. En cambio, la infección adquirida durante la infancia presenta un mayor porcentaje de evolución a la cronicidad. Del 70 al 90% de los recién nacidos y aproximadamente entre el 25 y el 40% de los niños infectados entre 1 a 5 años se convierten en portadores crónicos de HBV. Se ha calculado en 140.000 a 400.000 los casos de hepatitis B aguda que se producen anualmente en América Latina.²⁸ Basados en el número de casos por año, se estima que 35.000 pacientes/año de hepatitis B aguda desarrollarán una forma ictericia.

El número de formas fulminantes relacionadas con HBV que se comunican anualmente en la región puede variar de 500 a 1.000 pacientes.²⁹ La ma-

yor frecuencia de formas fulminantes provienen de la región Amazónica donde las infecciones HBV y HDV son concurrentes.⁵⁵⁻⁵⁷

Hepatitis B crónica

Al estimarse que del 3 al 5% de los pacientes con hepatitis aguda B evolucionan a la forma crónica, en América Latina⁵⁸ se registraron de 4.000 a 6.000 casos/año. Sin embargo, son necesarios estudios longitudinales para calcular el real impacto de la infección crónica en la región. Los datos recogidos parecen indicar que de 6 a 12 millones de personas podrían estar infectadas con HBV.^{28,29,58,59}

La infección HBV en neonatos se adquiere de madres portadoras. La enfermedad a menudo no tiene manifestación clínica alguna, ya que los recién nacidos, por su inmunotolerancia desarrollan formas crónicas asintomáticas.⁵⁴

La infección crónica HBV puede derivar en hepatitis crónica y cirrosis, y a más largo plazo en hepatocarcinoma HCC. Su aparición en el adulto joven es frecuente en áreas de alta endemicidad.

Se estima que en América Latina hasta 60.000 casos/año de cirrosis y 3.000 casos/año de carcinoma hepático están relacionados con infección HBV.^{60,61} La asociación de la infección HBV con el HCC se ha establecido claramente en estudios en áreas con alta prevalencia de HBV. En los países con baja prevalencia, tales como Chile y Argentina, el HCC es menos frecuente.²⁸ Los estudios poblacionales relacionados con la evolución al HCC⁶² muestran una frecuencia similar a la de los Estados Unidos y Europa pero menor que la del Sudeste de Asia y África.^{63,64} Los niveles de alfa-fetoproteína en suero no parecieran ser indicadores confiables del riesgo de HCC, a diferencia de lo que se ha publicado de otras áreas hiperendémicas del mundo.⁶⁵

Transmisión

Si bien se han realizado pocos estudios de transmisión HBV en la región, ésta presumiblemente ocurre por las mismas rutas descritas en otras partes del mundo, tales como la transmisión vertical, los accidentes con agujas, las transfusiones de sangre y la exposición percutánea o permucosa con sangre infectada.⁶⁶

La mayoría de los estudios de seroprevalencia realizados en mujeres embarazadas parecen indicar que los promedios de positividad HBsAg son bajos.⁶⁷ Sin embargo, existen algunas áreas de alta endemicidad HBV tales como la Cuenca del Amazonas, en don-

de la transmisión vertical juega un papel importante en la propagación de la enfermedad.⁶⁸ Los estudios realizados en la Cuenca del Orinoco Superior³⁰ han demostrado que el 75% de los portadores de HBV eran mujeres en edad fértil, siendo la tasa del anti-HBc del 66% en niños menores de 4 años.

En Manaos, Brasil, la mayoría de las formas agudas de HBV aguda ocurren durante los primeros años de vida.⁶⁸ En esta población, los marcadores HBV aumentan con la edad en forma similar a la que se registra con los anticuerpos IgG para la hepatitis virus A. Debido a que la transmisión vertical no puede ser considerada como la única fuente de infección, deben considerarse otros factores ambientales, socioeconómicos y sanitarios. El mayor riesgo de cirrosis y HCC está asociado con la edad precoz de infección.⁶⁴

En los países de América Latina se ha registrado en los últimos años una migración de los pobladores rurales a las áreas suburbanas y periféricas de las grandes ciudades donde la pobreza y promiscuidad son muy frecuentes. En Belice se ha encontrado una mayor tasa de anti-HBc en niños que asisten a escuelas primarias rurales al compararla con aquellos que asisten a escuelas urbanas.⁶⁹

Un estudio realizado en la Universidad de San Pablo, Brasil, mostró mayor frecuencia de marcadores de hepatitis viral en personas que migran de áreas rurales pobres a centros urbanos.⁷⁰

Es conocido que los profesionales de la salud presentan un riesgo aumentado de contraer infección HBV por vía percutánea. En América del Sur la tasa de infección en este grupo, parece ser aún más alta.⁷¹⁻⁷³

Los pacientes en hemodiálisis, los drogadependientes, los homosexuales y los niños con retraso mental, presentan un riesgo más alto de contraer la enfermedad, especialmente en centros urbanos.⁷⁴ Se sugiere que la flebotomía, los tatuajes y los alimentos procesados manualmente pueden contribuir a la alta tasa de infección que se observa en los grupos amerindios y en las poblaciones amazónicas.⁶⁰

Inmunización

Como se mencionó anteriormente, las infecciones HBV están relacionadas con un alto riesgo de morbimortalidad, por lo tanto, se deberían diseñar estrategias de control en áreas endémicas.²⁸ El Programa de Control de la Hepatitis Viral de la OMS incluye la exploración del HBsAg en mujeres embarazadas, la vacunación de niños cuyas madres son por-

tadoras de infección HBV, y la inmunización de los trabajadores de la salud y otros grupos de alto riesgo (homosexuales, drogadictos endovenosos, etc.).

Desde 1988, se adoptaron programas pilotos de vacunación HBV en países de América del Sur⁷⁵ administrándose más de siete millones de dosis, en especial en áreas endémicas como Brasil y en los territorios amazónicos peruanos.⁷⁶

Hasta la fecha, los estudios sobre costo-beneficio en los que se ha evaluado el impacto de la vacunación perinatal muestran claramente que estas estrategias son beneficiosas en áreas de riesgo.⁷⁷

La inmunización a dosis bajas ha demostrado ser exitosa en los estudios realizados en Brasil⁷⁸ y Venezuela.⁷⁹ La vacunación de las poblaciones amerindias debe ser considerada como una prioridad en los programas de atención de la salud en la región.

Las vacunas HBV comercialmente accesibles con costosas para los países de América Latina, por lo tanto, se están estudiando otras alternativas tales como la transferencia de tecnologías para la producción local de vacunas en ciertos países como Cuba, Brasil y Argentina.⁸⁰ La comercialización reciente de vacunas de bajo costo en Argentina, ha permitido extender su uso y planificar otras alternativas de inmunización, tales como vacunación en adolescentes de áreas urbanas, drogadictos, trabajadores de la industria alimenticia, etc.

Hepatitis D

El virus de la Hepatitis Delta (HDV) es un patógeno humano que requiere funciones colaboradoras del HBV para posibilitar su replicación. La infección del HDV se encontró en países de América del Sur y tiende a ser concurrente con la infección HBV en particular en algunas comunidades amerindias.^{35,58,81} Recientemente ha sido comunicado un brote de HDV de tipo fulminante en una población indígena (Waorani) en la cuenca ecuatoriana del Amazonas.⁸² La epidemiología de la infección HDV se caracteriza por un marcado contraste de formas crónicas con el de brotes de hepatitis fulminante en la región norte de América del Sur,⁸³ siendo poco relevante en los países del cono sur (Argentina, Chile y Uruguay)⁸⁴. Sin embargo, estudios recientes realizados en estos últimos parecieran indicar una penetración de la infección en comunidades de alto riesgo como los homosexuales y los drogadependientes.⁸⁵⁻⁸⁷

En la actualidad se están denunciando pocos casos

de infección HDV en poblaciones no drogadictas de las grandes áreas urbanas de América del Sur. Estudios epidemiológicos futuros podrán evaluar los factores que inciden en la distribución de esta enfermedad, tales como las diferencias étnicas, los hábitos culturales y las diferentes cepas de HDV.

Los genotipos del HDV encontrados en Latinoamérica corresponden fundamentalmente al I y III. Este último es más común en los indios *Amerindians*, mientras que el tipo I podría estar en relación con la inmigración europea, habiendo sido introducido con el genotipo F del HBV.⁸⁸

En los últimos 50 años han sido registradas epidemias de hepatitis severa en diversas regiones del norte de América del Sur. En Venezuela, se denunciaron brotes con formas graves de hepatitis asociadas con el HDV^{89,90} y, en Brasil, podría ser el agente causal de una forma severa de hepatitis viral conocida como fiebre Labrea.^{54,91} En la región de Santa Marta, en el norte de Colombia, se han comunicado epidemias recurrentes de hepatitis con alta morbimortalidad.⁹¹ Más recientemente, ha sido publicado un brote de HDV con formas severas en una población amerindia aislada de la región norte de la Cuenca del Orinoco.⁸¹ Estas epidemias se asociaron con la sobreinfección HDV en portadores HBV y sugieren que la infección HDV es la causa desencadenante de estas formas graves de presentación.⁹² Algunos estudios encuentran asociación del genotipo III del HDV con casos severos de enfermedad hepática en poblaciones del norte de América del Sur.⁹³

Considerando que la sobreinfección HDV es una enfermedad devastadora en los portadores HBV en áreas hiperendémicas en la región tropical de América del Sur, la prevención de la infección HBV con vacuna de hepatitis B es la mejor terapéutica disponible para reducir la morbimortalidad. La presencia de diferentes genotipos del HBV deben ser considerados en la estrategia de la vacunación a largo plazo.⁹⁴

Hepatitis C

Pocos informes han sido publicados como hepatitis viral no-A no-B en América Latina, existiendo comunicaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en América Central y del Sur;^{95,96} sin embargo, estos estudios incluían pacientes con diferentes agentes virales. Al final de la última década con la identificación del virus de la hepatitis C (HCV) y del virus de la hepatitis E (HEV) clonados en 1989 y 1990, respectivamente, ha sido posible individua-

lizar a los pacientes no-A no-B con transmisión parenteral (HCV) de los pacientes no-A no-B con transmisión enteral (HEV). El mayor conocimiento sobre la distribución del virus de la hepatitis C en la región, se fundamenta en estudios sobre la frecuencia del anticuerpo para HCV (anti-HCV) en donantes de sangre realizados con técnica de ELISA sin pruebas confirmatorias, pudiendo estar sobrestimada la frecuencia de la infección.^{97,98}

En América Latina se han informado tasas diferentes de seroprevalencia con positividad anti-HCV como consecuencia de la diversidad geográfica y étnica.^{99,100} En un estudio realizado en la región norte de Perú se observó que la seropositividad para el anti-HCV fue escasa, excepto en grupos de alto riesgo.⁹⁸ Similares resultados se han encontrado en las comunidades Amerindias que viven en el norte de América del Sur y en la Cuenca del Amazonas, donde la infección HCV parece infrecuente o aún ausente.¹⁰¹ Los mismos resultados han sido encontrados en Brasil mostrando una frecuencia mayor de infección HCV en las poblaciones urbanas, en contraste con áreas rurales aisladas en las que la infección HCV es casi inexistente.¹⁰⁰

En América Central han sido publicadas diferentes tasas de infección HCV. En Nuevo León, México,¹⁰² la tasa de anticuerpos anti-HCV fue de 7,95%. Los datos obtenidos de Nicaragua, El Salvador y Honduras parecieran indicar, en donantes de bancos de sangre, una prevalencia semejante de infección HCV.¹⁰³

Datos de Brasil indican que existe un aumento significativo de la frecuencia del anti-HCV con la edad. Al estudiarse los sueros de niños que asisten a guarderías, no se encontró positividad para el HCV, en cambio ésta fue mayor en jóvenes de la calle.¹⁰⁴ En estos últimos la frecuencia de anti-HCV aumentaba con la edad.¹⁰⁵ Los factores de riesgo incluyen los tatuajes, el uso de drogas intravenosas y las relaciones sexuales con parejas múltiples.¹⁰⁶

Existen seis grupos mayores de virus dentro de los cuales se conocen varios genotipos y a su vez numerosos subtipos.¹⁰⁷ La información que disponemos sobre la distribución geográfica de los genotipos HCV en América Latina es limitada,^{108,109,110} siendo los tipos 1, 2 y 3 los más frecuentes mientras que el tipo 4 se encuentra en un bajo número de pacientes estudiados. El genotipo 1 duplica en frecuencia la suma de los restantes. En Brasil¹¹¹ la prevalencia de genotipo 1 alcanza el 70%, la del tipo 3 el 22%, y la del tipo 2, el 4%. En la Argentina el genotipo I es el

más frecuente, el 2 es el que sigue en frecuencia, siendo el 3 el menos frecuente.^{108,110}

Transmisión HCV

Las exposiciones percutáneas directas, tal como la transfusión de sangre o sus derivados, y el hecho de compartir agujas entre drogadependientes infectados constituyen las rutas más frecuentes de transmisión HCV en América Latina.¹⁰⁶ El uso de agujas no descartables y las condiciones de trabajo insatisfactorias en los hospitales públicos favorecen la propagación de la infección.

La hepatitis asociada con transfusiones (HAT) ha sido la forma más reconocida y más relacionada con la infección HCV. Si bien la incidencia de la HAT ha disminuido considerablemente, el HCV es aún un agente etiológico frecuentemente involucrado.^{112,113} La introducción de métodos de *screening* en donantes de sangre en América del Sur y Central ha reducido la incidencia de HAT. Se ha comunicado que a mayor edad de los donantes, mayor es la probabilidad de transmisión de HCV.¹⁰⁴

En todos los países estudiados, del 70% al 80% de los hemofílicos son reactivos al anti-HCV por ELISA de segunda generación.^{114,115} El riesgo de infección HCV depende de la severidad de la hemofilia,¹¹⁶ produciéndose a una edad más temprana que el HIV o HBV, ya que la mayoría de los pacientes están ya infectados a la edad de 10 años. La tasa de infección HCV en hemofílicos politransfundidos varía de acuerdo a la edad, duración de la exposición, tipo de terapia de sustitución y fuente de los derivados de plasma administrados. El desarrollo de procedimientos de inactivación viral para los concentrados de factores ha disminuido mucho la incidencia de la infección HCV. Los estudios realizados en Argentina^{117,118} han hallado el anti-HCV positivo en el 61,3% de pacientes hemofílicos, sin embargo, en aquellos que recibieron solamente concentrados antihemofílicos, el anti-HCV fue positivo en el 17,3%. En Brasil ha sido publicada una alta prevalencia de genotipo 1, correlacionándose la viremia con la edad y la elevación de la ALAT.

Se ha documentado la transmisión vertical madre-hijo, si bien el riesgo calculado no es mayor al 6%,^{119,120} no habiéndose encontrado un aumento en la infección HCV en bebés alimentados con leche materna. Si bien la infección HCV en los recién nacidos es infrecuente, es común la transferencia pasiva de anticuerpos maternos, disminuyendo a niveles

no detectables entre los 3 y 12 meses después del nacimiento. El riesgo de transmisión aumenta si la madre está coinfectada con HIV. Si bien no hay demasiados datos publicados en América Latina que determinen la importancia de la transmisión perinatal de la infección HCV, es probable que esta vía sea limitada. En un estudio realizado en mujeres embarazadas en Méjico el 0,53% eran anti-HCV positivas.³ La infección HCV en las embarazadas en el Área Metropolitana de Buenos Aires¹²¹ es mayor que en donantes de sangre voluntarios del mismo sexo. Sin embargo, esta diferencia podría deberse a la inclusión de madres HIV positivas drogadependientes, que usualmente son excluidas de la población de donantes de sangre.¹²²

La hepatitis C es la causa más común de hepatitis viral en pacientes que realizan hemodiálisis crónica. Los estudios sobre la frecuencia de anticuerpos anti-HCV en los centros de diálisis en América Latina han mostrado diferentes tasas de infección.¹²³⁻¹²⁷ Un tercio de los pacientes anti-HCV positivos en hemodiálisis presentan niveles de ALT aumentados.¹²⁸ Si bien la ALT ha sido cuestionada como marcador de la enfermedad hepática crónica en los pacientes en hemodiálisis, cuando se ha realizado la biopsia hepática se ha encontrado que los pacientes con elevación sostenida de ALT presentan una forma crónica de hepatitis que va desde cambios mínimos hasta cirrosis.¹²⁹ La positividad del anti-HCV ha sido correlacionado con el nivel de ALT, con la duración de la diálisis y con la presencia de marcadores HBV.

En América del Sur se ha detectado la infección HCV (ELISA) en un rango que va del 39 al 71% de los pacientes estudiados.^{126,127} El estudio por RIBA en pacientes ELISA positivos ha sido confirmado en el 98%. Al investigarse el HCV RNA por PCR se ha detectado en el 72% de los pacientes positivos por Elisa, siendo del 24% en los ELISA negativos.¹³⁰

Existen diferentes vías de transmisión HCV en pacientes en hemodiálisis, habiéndose encontrado que el 30% de los pacientes HCV positivos presentaba antecedentes transfusionales, mientras que en los pacientes HCV negativos el 15% había recibido transfusiones.^{126,131,132} En pacientes HCV negativos seguidos prospectivamente en centros de hemodiálisis, la seroconversión a anti-HCV fue de 0.15/paciente/año.¹²⁴ La transmisión nosocomial juega un rol importante en la transmisión^{133,134} existiendo una relación entre el riesgo de infección y el tiempo de hemodiálisis. Este tipo de transmisión estaría avalado por la baja prevalencia de infección HCV en pa-

cientes en diálisis peritoneal.

El anti-HCV fue positivo en el 28% de los receptores de trasplante de riñón estudiados en la Argentina.¹³⁵ En este estudio, el antecedente de la transfusión y el tiempo de la hemodiálisis no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con infección HCV y aquellos no infectados.

Desde hace tiempo se conocen las infecciones HCV agudas y crónicas en los drogadependientes intravenosos. Como era de esperar, la frecuencia de anti-HCV en los drogadependientes ha sido extremadamente alta, sin embargo, no son abundantes los estudios publicados.^{136,137} La coinfección con el HIV ha sido comunicada en detalle en Argentina.¹³⁸

Se ha documentado la transmisión de la infección HCV en trabajadores de la salud como resultado de accidentes de trabajo por pinchaduras con agujas o cortes con objetos filosos.¹³⁹ La frecuencia de la infección HCV en los trabajadores de la salud utilizando ELISA de segunda generación e inmunoensayos de línea (LIA) fue del 2,73% y 1,59%, respectivamente.¹⁴⁰ No se encontraron diferencias en edad, profesión, antigüedad, antecedentes de hepatitis o transfusiones entre los sujetos anti-HCV positivos y negativos, pero se observó un predominio significativo en el sexo femenino. La hemodiálisis, la obstetricia, la cirugía y el cuidado intensivo fueron las áreas de mayor riesgo para la infección HCV.

La evidencia más concreta que sugiere la transmisión HCV por contacto sexual o familiar proviene de estudios epidemiológicos de hepatitis no-A no-B realizados antes del descubrimiento de la HCV.¹⁴¹ Estudios en familiares parecieran indicar que la transmisión horizontal es algo más probable que la vertical debido a la frecuencia relativamente baja de infección HCV en niños,⁹⁸ sin embargo, esta posibilidad de contagio es baja.^{142,143} Los datos concernientes a la transmisión sexual han sido conflictivos, no obstante, al excluirse los factores de riesgo conocidos para la infección HCV, la tasa de anti-HCV en parejas con relación sexual aumenta seis veces comparada con la hallada en los controles. El riesgo que corren las trabajadoras sexuales de adquirir infección HCV es significativamente mayor cuando se lo compara con donantes de sangre de sexo femenino de edad similar.¹⁴⁴ Basados en estudios de los Centros de Enfermedades de Transmisión Sexual, la posibilidad de transmisión sexual es baja, pudiendo aumentar el riesgo por coinfección con HIV o con otras enfermedades de transmisión sexual.

Hepatitis E

La hepatitis E, conocida previamente como hepatitis no A-no B-es transmitida enteralmente (NANB-TE) y está etiológicamente asociada con un virus de 27-34 nm, con propiedades morfológicas y biofísicas similares a los encontrados en la familia Calciviridae, diferenciándose de otros virus humanos conocidos.^{145,146} Por datos experimentales así como también por observaciones epidemiológicas pareciera que el virus de la hepatitis E (HEV) pertenece a una zoonosis ya que es patógeno para algunos animales domésticos y salvajes.¹⁴⁷ Entre los animales de experimentación, el cynomolgus macaques ha demostrado ser el más susceptible,¹⁴⁸ pero otros primates no humanos han sido infectados con el HEV.¹⁴⁹ El hombre y probablemente algunas especies animales contribuyen a la transmisión del HEV a través de la materia fecal. La contaminación ocurre vía materia fecal-oral generalmente a través del agua o de alimentos contaminados.¹⁵⁰

La enfermedad tiene una distribución en todo el mundo pero se la encuentra principalmente en países en desarrollo en cualquiera de las tres formas: epidémica, brotes aislados o infecciones esporádicas.

Los brotes han sido detectados en lugares endémicos en el sur de Asia,¹⁵¹⁻¹⁵³ África^{154,155} y México¹⁵⁶ en donde también se denuncian casos esporádicos. La observación de brotes con un número considerable de pacientes infectados es más frecuente en países de climas cálidos, relacionándose a una mala estructura sanitaria y a una condición socio-económica baja. En México, el agua contaminada parece ser la vía de transmisión, infectando principalmente a los adultos jóvenes. La hepatitis E al igual que la hepatitis A usualmente es una enfermedad benigna con un curso auto limitado, no habiéndose descrito ningún caso de enfermedad hepática crónica y de viremia persistente.¹⁵⁷ Sin embargo, en las formas ictericas se ha informado una alta incidencia de casos severos con una mortalidad de 1 al 2%. El promedio más alto de hepatitis fulminante se ha observado en mujeres embarazadas con un promedio de mortalidad del 20 al 30%.^{158,159} Recientemente han sido comunicados casos de hepatitis fulminante por HEV en Argentina, habiéndose caracterizado el genotipo III en todos ellos, presentando una gran similitud con formas agudas en adultos y cerdos descriptas en Argentina.

La falta de pruebas serológicas específicas para el HEV, necesarias para aplicar a estudios epidemiológicos, ha limitado la posibilidad de definir la verda-

dera distribución geográfica de esta infección en la región. La hepatitis E fue detectada por primera vez en América en dos pueblos rurales ubicados en el sur de la Ciudad de México.¹⁵⁶ Se registraron más de 90 casos de posible hepatitis NANB-TE en Huitzilie, México, entre junio y octubre de 1986, y poco después se observaron casos adicionales en Teluxtac, México. En América Central y del Sur se han comunicado diferentes tasas de anticuerpos IgG del HEV (anti-HEV) en la población.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Se ha observado una frecuencia alta de anti-HEV en miembros de diferentes comunidades indígenas de Venezuela (Yukpa y Yanomami).^{166,167} En América del Sur los primeros casos de hepatitis esporádicas se registraron en Salvador de Bahía.

La detección de anticuerpos HEV en los niños es infrecuente, esto la diferencia de la Hepatitis A y de otras enfermedades de transmisión entérica en los países desarrollados.¹⁶⁸ Esta enfermedad afecta preferentemente a los adultos en la tercera década de la vida y no es clínicamente diferente de las otras hepatitis virales, en especial la hepatitis A.

El diagnóstico se puede efectuar usando péptidos recombinados para los epítopes del virus. Su estudio se halla más limitado a las áreas endémicas, sin embargo, debiera extenderse a casos esporádicos con marcadores virales negativos para los virus comunes utilizando el anti-HEV IgM.¹⁴⁷

Huan y col publicaron en 1992¹⁶⁹ la clonación molecular y la secuencia de nucleótidos que componían el HEV aislado en México. Las diferencias entre el HEV de México y los caracterizados en Burma y Pakistán han sido establecidos por estudios genéticos del virus. La secuencia de nucleótidos derivadas de las regiones altamente preservadas del genoma del HEV se han utilizado para desarrollar una reacción en cadena de polimerasa (PCR) que es la prueba más útil para confirmar la infección del HEV.

Como se mencionó previamente, en Latinoamérica se desconoce el verdadero impacto epidemiológico de la hepatitis E. Algunos casos agudos esporádicos del HEV podrían estar relacionados con el HAV,¹⁷⁰ sin embargo, es probable que exista un subdiagnóstico de la enfermedad. La prevención de la hepatitis E, probablemente al igual que la de la hepatitis A, está altamente asociada con las mejoras de las condiciones higiénicas, provisión de agua potable y características socio-económicas de la región. Una de las medidas a implementar es el evitar la contaminación de las aguas y, de no ser ésta factible,

debiera entrenarse y educar a las personas sobre el tratamiento adecuado del agua potable. Con la llegada de la vacuna del HEV en un futuro cercano, se deberán implementar programas de vacunación masiva en las mujeres embarazadas que viven en áreas endémicas de HEV como así también en aquellas personas que viajan desde países no endémicos¹⁷¹ a países en donde la infección es baja o ausente.

Referencias

- Hadler SC. Global impact of Hepatitis A virus infection changing patterns. En: Hollinger FB, Lemon S, Margolis H, eds. *Viral hepatitis and liver Disease*. Houston, Texas: Williams & Wilkins, 1991;14-20.
- Sookoian S, Kina M, Castaño G, et al. Seroepidemiologic study of hepatitis A (HVA) antibodies in healthy adult population in Buenos Aires (abstract) *Hepatology* 1995;22:493A.
- Ortiz Ibarra FJ, Figueroa DR, Lara-Sánchez J, et al. Prevalencia de marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, B, C y D en embarazadas. *Salud Pública Mex* 1996;38:317-322.
- Kilpatrick ME, Escamilla J. Hepatitis A in Peru: The role of children. *Am J Epidemiol* 1986;124:111-113.
- Bensabath G, Hadler S-C, Pereira Soares MC, et al. Epidemiological and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon Basin. *Bull Pan Am Health Organ* 1987;21:16-27.
- Pérez OM, Morales W, Paniagua M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis A, B, C and E viruses in a healthy population in Leon, Nicaragua. *Am J Trop-Med-Hyg* 1996;55:17-21.
- Opinion of the Chilean Infectology Society. Consideración sobre la vacunación contra la Hepatitis A. *Rev Med Chile* 1996;124:363-366.
- Ikematsu H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. A seroepidemiologic study of hepatitis A virus infections: Statistical analysis of two independent cross-sectional surveys in Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1987;126:50-54.
- Green MS, Block C, Slater PE. Rise in incidence of viral hepatitis in Israel despite improved socioeconomic conditions. *Rev Infect Dis* 1989;11:464-469.
- D'Argenio P, Esposito D, Mete A, et al. Decline in exposure to hepatitis A and B infections in children in Naples, Italy. *Public Health* 1989;103:385-389.
- Abornoz-Monque A, Presilla RC, Ascanio-Mujica B. Hepatitis Viral tipo A. ¿A quién vacunar? *GEN* 1995;49:263-266.
- Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18(Suppl.1):57S-60S.
- Institute of Medicine. The prospects for immunizing against hepatitis A virus. En: *New Vaccine Development: Establishing Priorities Volume II. Diseases of importance in Developing Countries*. Washington, DC: National Academy Press, 1986;197-206.
- Mbayed VA, Sookoian S, Alfonso V, et al. Genetic characterization of hepatitis A virus isolates from Buenos Aires, Argentina. *J Med Virol* 2002;68:168-174.
- Villar LM, Lampe E, Meyer A, et al. Genetic variability of hepatitis A virus isolates in Rio de Janeiro: implications for the vaccination of school children. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1779-1787.
- Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers: Epidemiology and prevention. *Reviews of Infectious Diseases* 2004;8:548-557.
- Craig PG, Bryan JP, Miller RE, et al. The prevalence of Hepatitis A, B and C infection among different ethnic groups in Belize. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:430-434.
- Villarejos VM, Serra J, Anderson-Visona K, et al. Hepatitis A infection in households. *Am J Epidemiol* 1982;115:577-586.
- Tanno H, Fay OH, Rojman J, et al. Biphasic form of hepatitis A virus infection. A frequent variant in Argentina. *Liver* 1988;8:53-57.
- Sjogren MH, Tanno H, Fay OH, et al. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987;106:221-226.
- Fonseca JC, Brasil L, Castilho M, et al. Hepatite fulminante em crianças e adolescentes: Aspectos etiológicos na Amazonia Ocidental, Brasil (abstract). *Arch Ap Dig* 1996;10:55.
- Bianco G, Cervio G, Rojas L, et al. Hepatitis fulminante en pediatría. Rol del trasplante hepático (abstract). *Arch Arg Ap Dig* 1996;10:8.
- Riedemann S, Reinhardt G, Frosner GG, et al. Placebo-controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile. *Vaccine* 1992;10(Suppl.1):152S-155S.
- Mc Mahon BJ, Williams J, Mayer L, et al. Control of an outbreak of hepatitis A in Alaska using an inactivated hepatitis A vaccine (abstract). IX Triennial International Symposium en Viral Hepatitis and Liver Disease. Rome. Italy. 1996;361(SBI).
- Isturiz R E, Stambulian D, Lepetic A, et al. Health advice for travelers to Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:155-181.
- Jilg W. Adult uses of hepatitis A vaccine in developed countries. *Vaccine* 1993;11(Suppl.1):S6-S8.
- Ciccozzi M, Tosti ME, Gallo G, et al. Risk of hepatitis A infection following travel. *J Viral Hepat* 2002;9:460-465.
- Fay OH and the Latin American Regional Study Group. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. *Vaccine* 1990;8:100S-106S.
- Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 1996;38 (Suppl.2):S48-S55.
- Torres JR, Machado I. Special aspects of hepatitis B infection in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:13-26.

31. Carrilho FJ, Silva LC. Epidemiología. En: Silva LC, ed. Hepatitis Agudas e Crónicas. Sao Paulo: Sarvier, 1986;47-69.
32. Bensabath G, Boshell J. Presença do antígeno “Australia” (Au) em populações do interior do Estado do Amazonas - Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1973;15:284.
33. Black FL, Pandey JB, Capper RA. Hepatitis B epidemiology and its relation to immunogenetic traits in South American Indians. *Am J Epidemiol* 1986;123:336-342.
34. Machado L, Carvajal J, Mondolfi A, et al. Seroepidemiological differences between hepatitis B virus infection in urban areas and in the Amerindian population in Venezuela. En: Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R Liss, 1988;174-176.
35. Sjogren MH, Colichon A. Hepatitis B and Delta hepatitis infection in Peru. *Progr Clin Biol Res* 1991;364:97-104.
36. Torres JR, Mondolfi A. Protracted outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the Upper Orinoco Basin. *Rev Infect Dis* 1991;13:52-55.
37. Conceicao MM, Lyna LG, Azevedo ES, et al. Association between HBsAg and race in a mixed population of northeastern Brazil. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 1979;12:405-408.
38. Hull B. Hepatitis in the Caribbean. Third Meeting of the PAHO Advisory Group on Viral Hepatitis. 1988; Medellín, Colombia.
39. Banffer JR, Brunings EA, Gelis-Proper FK, et al. The epidemiology of hepatitis B in a polyethnic population. *Am J Epidemiol* 1977;106:507-511.
40. Black FL, Hierholzer WJ, Pinheiro FP, et al. Evidence for persistence of infectious agents in isolated human populations. *Am J Epidemiol* 1974;100:230-250.
41. Ferraroni JJ, Lacaz CS. Prevalencia de anticorpos os agentes causadores da hepatite, sífilis e toxoplasmose em cinco populações humanas distintas da Amazonia Brasileira. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982;24:155-157.
42. Jaramillo C, Velez LID, Jaramillo LO, et al. Viral hepatitis B in 4 Indian communities in Colombia. *Bol Soc Lat Hepatol* 1982;3:8.
43. Reeves WC, Peters CJ, Lander JJ, et al. Differences in the prevalence of hepatitis B antigen and antibody among Panamanian Indian Populations. *J Infect Dis* 1973;128:265-270.
44. Soyano A, Layrisse Z, Layrisse M, et al. Hepatitis B antigen in an isolated Indian population of southern Venezuela: a family study. *J Med Genet* 1979;16:201-205.
45. Hadler SC, Monzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis. *Ann Intern Med* 1984;100:339-344.
46. Figueroa R, Soriano C, Padron A. Antígeno de superficie HB en población hospitalaria del seguro social del Perú 1980. *Bol Soc Lat Hepatol* 1983;4:11.
47. Mbayed VA, Barbini L, López JL, et al. Phylogenetic analysis of the hepatitis B virus (HBV) genotype F including Argentine isolates. *Arch Virol* 2001;146:1803-1810.
48. Arauz Ruiz P, Norder H, Visona KA, et al. Genotype F prevails in HBV infected patients of hispanic origin in Central America and may carry the precore stop mutant. *J Med Virol* 1997;51:305-312.
49. Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus (HBV) hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996;174:920-926.
50. Devesa M, Rodríguez C, León G, et al. Clade analysis and surface antigen polymorphism of hepatitis B virus American genotypes. *J Med Virol* 2004;72:377-384.
51. Araujo NM, Mello FC, Yoshida CF, et al. High proportion of subgroup A' (genotype A) among Brazilian isolates of hepatitis B virus. *Arch Virol* 2004;149:1383-1395.
52. López JL, Telenta PF, Palacios-Poggio-González J, et al. Detección y caracterización de mutantes pre-core del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes crónicamente infectados. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995;25:85-90.
53. De Castro L, Niel C, Gómez SA. Low frequency of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis B virus in anti-HBe positive Brazilian carriers. *BMC Microbiol* 2001;1:10.
54. Bessone F, Campodónico M, Paez M, et al. Brote de hepatitis aguda y fulminante por virus B asociado a una mutante precore en una unidad de diálisis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35(Suppl.2):S60.
55. Fonseca JCF, Ferreira LCL, Guerra AS, et al. Hepatite fulminante e febre negra de Labrea: estudo de 5 casos procedentes de Codajás, Amazonas, Brasil. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1983;16:144-147.
56. Fonseca JCF, Gayotto LCC, Ferreira LCL, et al. Labrea hepatitis - hepatitis B and delta antigen expression in liver tissue: report of three autopsy cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1985;27:224-227.
57. Gayotto LC. Hepatitis delta in South America and especially in the Amazon region. *Progr Clin Biol Res* 1991;364:123-125.
58. Bensabath G, Adler SC, Pereira MC, et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA* 1987;258:479-483.
59. Hepatitis B vaccination: weekly epidemiological record. *Relev Epidemiologique Hebdomaire* 1988;63:13.
60. Hadler SC, Fay OH, Pinheiro F, et al. La hepatitis en las Américas: informe del Grupo Colaborador de la OPS. *Bol Oficina Sanit Panam* 1987;103:185-209.
61. Fay O, Pinheiro F, Tanno H, et al. Programa de vacunación contra HVB en América Latina (abstract). *Gastroenterología y Hepatología* 1992;15:307.
62. Findor JA, Tanno H, Villamil F, et al. Risk Factors in hepatocellular carcinoma (HCC) in Argentina (abstract). *Hepatology* 1998;28:760A.
63. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic considerations. *Cancer* 1988;61:1942-1956.

64. Muñoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver*. Tokyo: Springer-Verlag, 1987;3-19.
65. Seijas LF, Montilla Y, Zabaleta M, et al. Determinación de alfa feto proteína en pacientes infectados con virus B y C. Comunicación preliminar. *GEN* 1993;47:65-69.
66. Machado I. A propósito de políticas nacionales de Salud en relación con hepatitis viral. Informes presentados en mayo 1985 y septiembre 1986 ante la Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS. *GEN* 1986;40:217-223.
67. Pujol F, Rodríguez Y, Martínez N, et al. Viral hepatitis serological markers among pregnant women in Caracas, Venezuela: implication for perinatal transmission of hepatitis B and C. *GEN* 1994;48:25-28.
68. Fonseca, JCF, Simonetti, S, Schatzmayr, et al. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brasil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988;82:469-471.
69. Chamberlín J, Bryan JP, Jones D, et al. Seroprevalence of Hepatitis B virus among school-age children in the Stann creek district of Belize, Central America. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:452-455.
70. Pasos A-D, Gomes UA, Figueiredo JF, et al. Influence of migration on the prevalence of serologic hepatitis B markers in a rural community. 2. Comparative analysis of various characteristics of the population studied. *Rev Saude Publica* 1993;27:36-42.
71. Deville J, Llanos A, Campos M, et al. Factores de riesgo para infección por virus de Hepatitis B en personal hospitalario. *Rev Gastroenterol Perú* 1989;9:24-30.
72. Fernández R, Rivero D, Echeverría B, et al. Costo-beneficio de la vacunación contra la hepatitis B en trabajadores de hospitales de Venezuela. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991;111:16-23.
73. De Azevedo MS, Cardoso DD, Martins RM, et al. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiania-Goias. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27:157-162.
74. Porto SO, Cardoso DD, Queiroz DA, et al. Prevalence and risk factors for HBV infection among street youth in central Brazil. *J Adolesc Health* 1994;15:577-581.
75. Fay O, Fonseca JC, Marteu A, Cooperative Group. Hepatitis vaccination in Latin America region. En: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver disease*. Turín: Minerva Médica, 1997;572-578.
76. Colichón A, Vildosa H, Sjogren M, et al. Respuesta serológica a una vacuna DNA recombinante en nativos residentes de dos áreas hiperendémicas a hepatitis B en la Amazonia Peruana. *Rev Gastroenterol Perú* 1993;13:78-84.
77. Arevalo JA, Washington AE. Cost-effectiveness of prenatal screening and immunization for hepatitis B virus. *JAMA* 1988;259:365-369.
78. Carrilho FJ, Queiroz ML, Fonseca LE, et al. Active immunization against HBV with low doses of plasma-derived vaccine by intradermal route. Anti-HBs response after three years follow up. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991;33:167-168.
79. Torres JR, Márquez M, González A, et al. Eficacia comparativa de las vías intradérmica e intramuscular en la inmunización activa contra la hepatitis B con una vacuna recombinante. Resultados preliminares. *GEN* 1993;47:145-149.
80. Tleugabulova D, González-Pérez I. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic study of thimerosal stability in Cuban recombinant hepatitis B vaccine. *J Chromatogr* 1996;729:219-227.
81. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis Delta virus as a global health problem. *Vaccine* 1990;8:S10-S14.
82. Manock SR, Kelley PM, Hyams KC, et al. An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:209-213.
83. Torres JR, Mondolfi A. Protracted outbreak of severe Delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the Upper Orinoco Basin. *RID* 1991;13:52-55.
84. Fay O, Tanno H, Gatti H, et al. Anti-Delta antibody in various HBsAg positive Argentine populations. *J Med Virol* 1987;22:257-262.
85. Gir E, Duarte G, Martínez R, et al. Epidemiological expression of other sexually transmitted diseases among AIDS patients. *Rev Saude Publica* 1994;28:93-99.
86. De Carvalho HB, Mesquita, Massad E, et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:84-92.
87. Juarez Figueroa LA, Uribe Salas FJ, Conde Glez CJ, et al. Hepatitis B markers in men seeking human immunodeficiency virus antibody testing in Mexico City. *Sex Transm Dis* 1997;24:211-217.
88. Quintero A, Uzcatégui N, Loureiro CL, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F in Venezuela. *J Med Virol* 2001;64:356-359.
89. Hadler SC, Alcalá de Monzón M, Rivero D, et al. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yuca Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992;136:1507-1516.
90. Ljunggren KE, Patarroyo ME, Engle R, et al. Viral Hepatitis in Colombia: A study of the hepatitis of the Sierra Nevada de Santa Marta. *Hepatology* 1985;5:299-304.
91. Buitrago B, Hadler SC, Popper H, et al. Epidemiologic aspects of Santa Marta hepatitis over a 40-year period. *Hepatology* 1986;6:1292-1296.
92. Fonseca JC, Simonetti SRR, Schatzmayr HG, et al. Prevalence of infection with Hepatitis Delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 1988;83:469-471.
93. Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus (HBV) hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon Basin: The roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis* 1996;174:920-926.

94. Hadziyannis SJ. Hepatitis Delta: an overview. En: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds *Hepatitis and Liver Disease*. Turin: Minerva Médica, 1997;283-289.
95. Villarejos VM, Visona KA, Eduarte CA, et al. Evidence for viral Hepatitis other than type A and B or among persons in Costa Rica. *N Engl J Med* 1975;293:1350-1352.
96. Koff RS, Pannuti CS, Pereira MLG, et al. Hepatitis A and non-A, non-B viral hepatitis in Sao Paulo, Brazil: Epidemiological, clinical and laboratory comparisons in hospitalized patients. *Hepatology* 1982;2:445-448.
97. Perez-Bianco R, Santarelli MT. Análisis de un relevamiento serológico nacional para enfermedades transmisibles por transfusión de sangre. Miembros de la Sociedad Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología. *Medicina* 1993;53:491-496.
98. Hyams KC, Phillips LA, Yuen Moran A, et al. Seroprevalence of hepatitis C antibody in Peru. *J Med Virol* 1992;37:127-131.
99. Robinson JW, Rosas M, Guzmán F, et al. Comparison of prevalence of antihepatitis C virus antibodies in differing South American populations. *J Med Virol* 1996;50:188-192.
100. Silva L, Parana R, Mota E, et al. Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of northeast Brazil-pilot study. *Arq Gastroenterol* 1995;32:168-171.
101. Echevarría JM, Blitz Dorfman L, Pujot FH. La infección por los virus causantes de hepatitis en poblaciones indígenas de Sudamérica: una revisión del problema. *Invest Clin* 1996;37:191-200.
102. Flores Castaneda MS, Garcia Mendez BL, Tijerina Menchaca R. HCV and HBV seropositivity in university students of the State of Nuevo Leon. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;327-331.
103. García Z, Taylor L, Ruano A, et al. Evaluation of a pooling method for routine anti-HCV screening of blood donors to lower the cost burden on blood banks in countries under development. *J Med Virol* 1996;49:218-222.
104. Patino Sarcinelli F, Hyman J, Camacho LA, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. *Transfusion* 1994;34:138-141.
105. Martins RM, Porto SO, Vanderborgh BO, et al. Short report: prevalence of hepatitis C viral antibody among Brazilian children, adolescents, and street youths. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:654-655.
106. Frider B, Sookoians S, Castaño G, et al. Risk factors in chronic HCV carriers of Buenos Aires Metropolitan Area (abstract). *Hepatology* 1995;22:394 A.
107. Nobuyuki K. Molecular Virology of Hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001;55:133-159.
108. Fay F, Vanderborgh B, Campodónico B, et al. Prevalencia de genotipos del virus C en las hepatitis en distintas poblaciones infectadas por dicho virus (abstract). *Arch Arg Enf Ap Dig* 1996;10:11.
109. Gismondi MI, et al. Estudio y caracterización genotípica de la infección por el virus de hepatitis C en niños. *Medicina* 2001;61:815-820.
110. Oubiña J, et al. Genomic characterization of hepatitis C virus isolates from Argentina. *J Med Virol* 1995;47:97-104.
111. Carmo RA, Oliveira GC, Guimaraes MD, et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:589-598.
112. Galban Garcia E, Padron, Arus Soler E, et al. Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. Estudio en donantes voluntarios. Cuba 1991. *GEN* 1992;46:10-14.
113. Schujman L, Lavitula S, Maris Acebal S, et al. Relative risk of hepatitis C virus transmission in polytransfused patients. *Medicina* 1994;54:199-202.
114. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, et al. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused haemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann Intern Med* 1990;112:379-380.
115. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* 1993;81:412-418.
116. Leslie DE, Rann S, Nicholson S, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with clotting disorders in Victoria. Relationship with other blood borne viruses and liver disease. *Med J Inst* 1992;156:789-792.
117. Perez Blanco R, Picchio G, Daruich J, et al. HBV and HCV seroconversions in patients treated with inactivated antihemophilic concentrates (abstract). *Haemophilia* 1996;2(Suppl 1):377.
118. Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, et al. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Med Virol* 1997;52:219-225.
119. Roberts EA, Yeung L. Maternal transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36:S106-S113
120. Christopher J, Mansell Stephen A, et al. Epidemiology of hepatitis C in the East. *Sem Liver Dis* 1995;15:33-63.
121. Rey J, Daruich JR, Bruch Igartua E, et al. HCV infection in pregnancy in the Metropolitan area of Buenos Aires (abstract). *Arch Arg Enf Ap Dig* 1996;10:23.
122. Gismondi MI, Turriza EI, Grinstein S, et al. Hepatitis C virus infection in infants and children from Argentina. *J Clin Microbiol* 2004;42:1199-1202.
123. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidente for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-246.
124. Curciarello JO, Corallini O, Adrover RE, et al. Infección por virus de hepatitis y respuesta a vacuna anti-hepatitis B en hemodializados. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994;25:291-296.

125. Morales MF, Lossi JS, Alderete TN, et al. Prevalence and seroconversion to HCV in hemodialyzed patients, and epidemiological factors. *Transplant Proc* 1996;28:3402-3405.
126. Pujol FH, Ponce JG, Lema MG, et al. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol* 1996;34:1633-1636.
127. Muller GY, Zabaleta ME, Arminio A, et al. Risk factors for dialysis associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int* 1992;41:1055-1058.
128. Chan TM, Lok ASF, Cheng LKP, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibodies assays. *Hepatology* 1993;17:5-8.
129. Iotti A, Avagnina MA, Mando O, et al. Histología hepática en pacientes de hemodiálisis crónica infectados por el virus de la hepatitis C. *Medicina* 1997;57:541-545.
130. Fernández J, Giulioni P, Del Pino N, et al. Infección por el virus de la Hepatitis C en pacientes de hemodiálisis. Hallazgos epidemiológicos clínicos e histológicos. *Nefrología* 1996;16:353-358.
131. Valtuille R, Fernández JL, Moretto H, et al. Virus de la hepatitis C en una unidad de hemodiálisis. *Rev Nefrol Dial Transpl* 1997;42:9-22.
132. Fernández J, Giulioni O, Del Pino N, et al. Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes de hemodiálisis: Hallazgos epidemiológicos, clínicos e histológicos. *Nefrología* 1996;16:353-358.
133. Camps DH, Azcona S, Bertola S, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis por virus C en hemodializados crónicos. *Medicina* 1992;52:511-515
134. Padrone M, Corallini O, Cocozzella D, et al. Anti HCV en pacientes hemodializados: descenso de la prevalencia y asociación con variables epidemiológicas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999;29:91-94.
135. Frider B, Castano G, Sookoian S, et al. HBV and HCV infection in kidney transplant recipients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1993;23:75-81.
136. Campodónico M, Taborda M, Banchio C, et al. Infección por virus C de la Hepatitis en pacientes drogadictos endovenosos (IVDU). Determinación de la presencia de HCV-RNA y genotipo del HCV presente en ellos. Relación con la infección por virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) (abstract). *Arch Arg Enf Ap Dig* 1996;10:25.
137. Findor J, Sordá J, Daruich J, et al. Distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C en una población argentina de drogadictos endovenosos. *Medicina* 1999; 59:49-54.
138. Fainboim H, Gonzalez J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 1999;6:53-57.
139. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Int Med* 1991;115:367-369.
140. Frider B, Sookoian S, Castagno G, et al. Prevalence of hepatitis C in health care workers investigated by 2nd generation enzyme-linked and line immunoassays. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994;24:71-75.
141. Alter ML, Coleman PJ, Alexander J, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA* 1990;262:1201-1205.
142. Martins RM, Vanderborgh BO, Rouzere CD, et al. Low intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Central Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1994;36:547-549.
143. Bosia JD, Rivero Altamiranda A, Cocozzella DR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2002;32:87-90.
144. Daruich JR, Rey JA, Maurizi D, et al. Seroprevalence of anti-HCV in female sexual workers. *Arch Arg Enf Ap Dig* 1996;10:7.
145. Bradley DW, Beach MJ, Purdy MA. Molecular characterization of hepatitis C and E viruses. *Arch Virol* 1993; 7 (suppl):1-14.
146. Purdy MA, Tam AW, Huang CC, et al. Hepatitis E virus: a non-enveloped member of the "Alpha-like" RNA virus supergroup? En: Bradley DW, ed. *Human Hepatitis Viruses. Seminars in Virology. Vol 4.* London: Academic Press, 1993;319-326.
147. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hep* 1997;4:155-165.
148. Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH, et al. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis: serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27 to 34 nm virus like particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6277-6281.
149. Ticehurst J, Rhodes LL, Krawczynski K, et al. Infection of owl monkeys (*Aotus trivirgatus*) and cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with hepatitis E virus from Mexico. *J Infect Dis* 1992;165:835-845.
150. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
151. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56) A critical study: *Epidemiology. Indian J Med Res* 1957;45:1-30.
152. Sreenivasan MA, Banerjee K, Pandya PC, et al. Epidemiological investigations of an outbreak of infectious hepatitis in Ahmedabad city during 1975-76. *Indian J Med Res* 1978;67:197-206.
153. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA* 1984;252:3140-3145.
154. Belabbes EH, Bouguermouh A, Benatallah A et al. Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: Strong evidence for its spreading by water. *J Med Virol* 1985;16: 257-263.

155. Centers For Disease Control. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: East Africa. *MMWR* 1987;36: 241-244.
156. Velazquez O, Stetler HC, Avila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990;263: 3281-3285.
157. Balayan MS. HEV Infection: Historical Perspectives, global epidemiology, an clinical features. En: Hollinger FB, Lemon S, Margolis H, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Houston, Texas: Williams and Wilkins, 1991;498-501.
158. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Medicine* 1981;70:252-255.
159. Ibarra H, Riedemann S, Froesner G, et al. Hepatitis aguda esporádica por virus E en Chile. Caso clínico. *Rev Med Chile* 1994;122:6871.
160. Munne M, Vladimirovsky S, Otegui L, et al. Detección y caracterización molecular del RNA del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35(Suppl.2):S-57.
161. Pujol FH, Favorov MO, Marcano T, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. *J Med Virol* 1994;42: 234-236.
162. Hyams KC, Yarbough PO, Gray S, et al. Hepatitis E virus infection in Peru. *Clin Infect Dis* 1996;22:719-720.
163. Ibarra H, Riedemann S, Froesner G. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) in a healthy population in Chile: Preliminary results. En: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. *Enterically transmitted hepatitis viruses*. Jodeles-Tours, France: La Simarre, 1996;244-246.
164. Focaccia R, Sette H, Conceicao OJG. Hepatitis E in Brazil. *Lancet* 1995;346:1165.
165. Santos DC, Souto FJ, Santos DR, et al. Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E in individuals living in a community located in the North Area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Men Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:637-640.
166. Blitz Dorfman L, Monsalve F, Atencio R, et al. Serological survey of markers of infection with viral hepatitis among the Yukpa Amerindians from western Venezuela. *Ann Trop Med Parasitol* 1996;90:655-657.
167. Echevarría JM, Blitz Dorman L, Pujol FH. Infection by hepatitis virus among the indigenous populations el South America: a review el ihe problem. *Invest Clin* 1996;37:191-200.
168. Rey JA, Findor JA, Daruich JR, et al. Prevalence of anti HEV IgG in Buenos Aires, a non endemic area for hepatitis E (abstract). *Arch Enf Ap Dig* 1996;10:6.
169. Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology* 1992;191:550-558.
170. Parana R, Schinoni MI. Hepatitis E. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:247-253.
171. Paul DA, Knigge MF, Ritter A, et al. Determination of hepatitis E virus seroprevalence by using recombinant fusion proteins and synthetic peptides, *J Infect Dis* 1994;169:801-806.