

HEPATITIS E, ¿DEBEMOS PREOCUPARNOS?

MANCILLA Silvia, ZAMBRANA Silvia, TERCEROS Patricia. LABORATORIO DE VIROLOGÍA INSTITUTO SELADIS.

Correspondencia: *silem031@hotmail.com*

RESUMEN

El virus de la hepatitis E, ha sido identificado como uno de los agentes virales causante de Hepatitis aguda; se considera importante por su alta incidencia en adultos y su elevada mortalidad en mujeres gestantes. En el presente estudio, se determinó la frecuencia de casos de Hepatitis E en fase aguda o con memoria inmunológica, mediante la determinación de marcadores específicos contra el virus IgM e IgG anti-VHE por ELISA. En el estudio se incluyeron 123 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis aguda de origen viral y seronegativos para los marcadores de hepatitis A, B y C que asistieron al instituto SELADIS durante la gestión 2006. El 11% (n=14) de la población presentó reactividad sólo al marcador IgM, el 13% (n=16) presentó reactividad al marcador de memoria IgG y sólo el 2% (n=2) presentó reactividad para ambos marcadores. El grupo etáreo más afectado comprendió a pacientes mayores de 21 años; con relación al sexo, se observó una distribución uniforme entre varones y mujeres. Una importante distribución de casos se observó en la región del altiplano y valles; según la estación climática, importantes brotes se observaron en primavera e invierno.

Palabras Clave: Hepatitis E, marcadores serológicos, ELISA.

ABSTRACT

The hepatitis E virus has been identified as a viral agent that causes acute hepatitis; it has high incidence in adults and cause important mortality in pregnant woman. The present study determined the case frequency of acute Hepatitis E and the immunologic memory against this infection, by the determination of specific antibodies IgM and IgG against HEV by ELISA. The study include 123 patients that assisted at SELADIS institute during 2006, with clinical diagnosis of acute viral hepatitis and serology negative for hepatitis A, B and C. The results showed an 11 % (n=14) of reactivity to IgM (acute infection), 13 % (n=16) of reactivity to IgG (immunologic memory) and only 2% (n=2) of reactivity to both markers. The age group

most affected was patients older than 21 years; the distribution of reactive markers was uniform between man and woman, and an important number of cases were reported at altiplan and valley region; elevate frequency of cases were reported at spring and winter.

Keywords

Hepatitis E, serologic markers, ELISA

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis E, fue documentado por primera vez como causa de una epidemia de hepatitis los años 50 y 60 en Nueva Delhi - India (5). Desde ese momento se han registrado epidemias en diferentes lugares del mundo: África, China, México y algunos lugares de Sud América, donde el mayor brote fue reportado en China entre 1986-1988 con más de 119.000 casos. (1, 7, 9,10, 11,14).

El origen de la hepatitis E aún se desconoce, se considera que la enfermedad es relativamente nueva y va tomando creciente importancia por su alta incidencia en adultos, con un cuadro de hepatitis fulminante con elevada mortalidad en mujeres (3). Sin embargo, la población infantil no deja de ser un blanco importante de esta enfermedad, en la India se estima que un 70% de las infecciones por VHE ocurren en niños debido al consumo de agua y alimentos contaminados.

El agente causal de la hepatitis E, es un virus de transmisión entérica conocido como virus de la hepatitis E (VHE), se transmite a través del consumo de agua y alimentos contaminados. Según las últimas recomendaciones del Comité Internacional de Taxonomía Vírica, se clasifica dentro de la familia "virus HEV-like" (5, 3, 31). Los estudios de inmunomicroscopía electrónica (IME) revelan que el virus tiene una estructura esférica con cápside de simetría icosaédrica, de dimensiones que oscilan entre los 27 a 32 nm de diámetro, no presenta envoltura lipídica, el genoma viral es una cadena simple de ARN de sentido o polaridad positiva (10, 11, 4, 15, 5,3).

VHE puede llegar a producir infecciones graves en adultos, con tasas de mortalidad del 1 al 2 %, en comparación con la hepatitis A que presenta una tasa menor al 0.4 % (3,12, 2). Los últimos reportes establecen que el 20 % de la población mundial ha estado infectado con el virus de la hepatitis E (VHE). Los índices son especialmente altos en países en desarrollo, debido a que es un agente de transmisión fecal-oral asociado directamente a condiciones inapropiadas de saneamiento (3,12,17,18,6).

La presentación clínica de la hepatitis E, desde el punto de vista clínico patológico es similar al de la hepatitis A. La infección se inicia con la ingestión principalmente de agua y/o alimentos contaminados con partículas virales provenientes de un individuo infectado. Se asume que la replicación viral se inicia en la células del tubo digestivo, seguidamente los virus tienen la capacidad de diseminarse hasta su órgano blanco que es el hígado a través de la vena porta. Una vez que alcanzan sus receptores específicos en la célula huésped (hepatocito) se unen a ellos, para ingresar en ella y llevar a cabo su ciclo replicativo, concluyendo con la producción y liberación de nueva progenie viral. Todo esto sin causar daño citolítico directo pero induciendo una respuesta inmune celular responsable del daño hepático (13, 16, 36, 30).

Las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la infección por el VHE, incluyen técnicas moleculares e inmunomicroscopía electrónica (IME), que detecta al virus en heces o en suero, sin embargo este último método presenta baja sensibilidad y está solo disponible en centros especializados. La secuenciación del genoma viral del VHE facilitó un progreso significativo en el desarrollo de métodos para su identificación. La detección de secuencias genómicas amplificadas mediante RT-PCR llegó a ser una técnica molecular aplicable con alta sensibilidad y especificidad pero poco accesible a la población por su elevado costo (6, 31, 32).

Actualmente el diagnóstico serológico basado en la detección de anticuerpos específicos de tipo IgM e IgG anti-VHE a través del ensayo inmunoenzimático, constituye el método más utilizado, debido a que es una técnica muy conveniente y fácilmente disponible para la detección de estos marcadores, alcanzado una elevada sensibilidad, detectabilidad, especificidad, precisión y exactitud, constituyendo de esta manera una vía óptima de diagnóstico indirecto de dichas infecciones (31, 34).

En Bolivia, son escasos los estudios que abordan la importancia de VHE como un agente causal de hepatitis viral aguda. Es así que este estudio pretende determinar su importancia como agente etiológico causante de

hepatitis aguda. La carencia de información acerca de la biología y epidemiología de este virus, así como su asociación a patologías humanas y particularmente a las enfermedades transmitidas entéricamente, evidencian la necesidad de conocer la circulación de este agente infeccioso en nuestro medio. Más aún debido al estado de inmunodepresión de nuestra población debido a deficiencias en la alimentación, sobre todo en la población infantil, las precarias condiciones sanitarias y la elevada tasa de mortalidad sobre todo en mujeres en etapa de gestación.

MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio de Virología del Instituto SELADIS. Se tomaron en cuenta 123 pacientes de 1 a 88 años de edad, con diagnóstico presuntivo de Hepatitis viral durante la gestión 2006, todos los pacientes presentaban un cuadro clínico de hepatitis aguda en el momento de la realización de la prueba. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaron reactividad al marcador de fase aguda de Hepatitis A (IgM) o a alguno de los marcadores serológicos de infección para Hepatitis B y C. (16, 23, 35, 37).

Detección del marcador serológico de fase aguda

Las infecciones agudas o activas por el virus de la hepatitis E, fueron detectadas mediante la determinación del marcador serológico de respuesta inmune aguda IgM anti-VHE. La determinación de esta inmunoglobulina se la realizó a través de la técnica de ensayo inmunoenzimático indirecto no competitivo (3, 8, 13, 35, 23 16). En el ensayo, los micropozos estaban sensibilizados con antígenos específicos del virus, los cuales eran péptidos antigénicos sintéticos basados en las secuencias de distintas regiones del genoma viral del VHE. Una vez adicionada la muestra de suero los anticuerpos tipo IgM anti-VHE interactúan con los antígenos formando el complejo (Ag-Ac). Seguidamente fue adicionado el conjugado (anticuerpo policlonal anti-inmunoglobulina IgM ligado a una enzima peroxidasa), el cual forma un segundo complejo inmune. Finalmente, la adición del cromógeno/sustrato (tetrametilbenzidina/H₂O₂) permitió evidenciar la presencia de los complejos inmunes mediante la formación de un complejo coloreado, cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos IgM anti VHE (37).



Detección del marcador serológico de memoria

Las infecciones pasadas o memoria inmune frente a VHE fueron establecidas mediante la determinación del marcador serológico IgG anti-VHE. La determinación de esta inmunoglobulina también se la realizó a través de la técnica de ensayo inmunoenzimático no competitivo indirecto. (16, 8, 35, 29).

Control de calidad

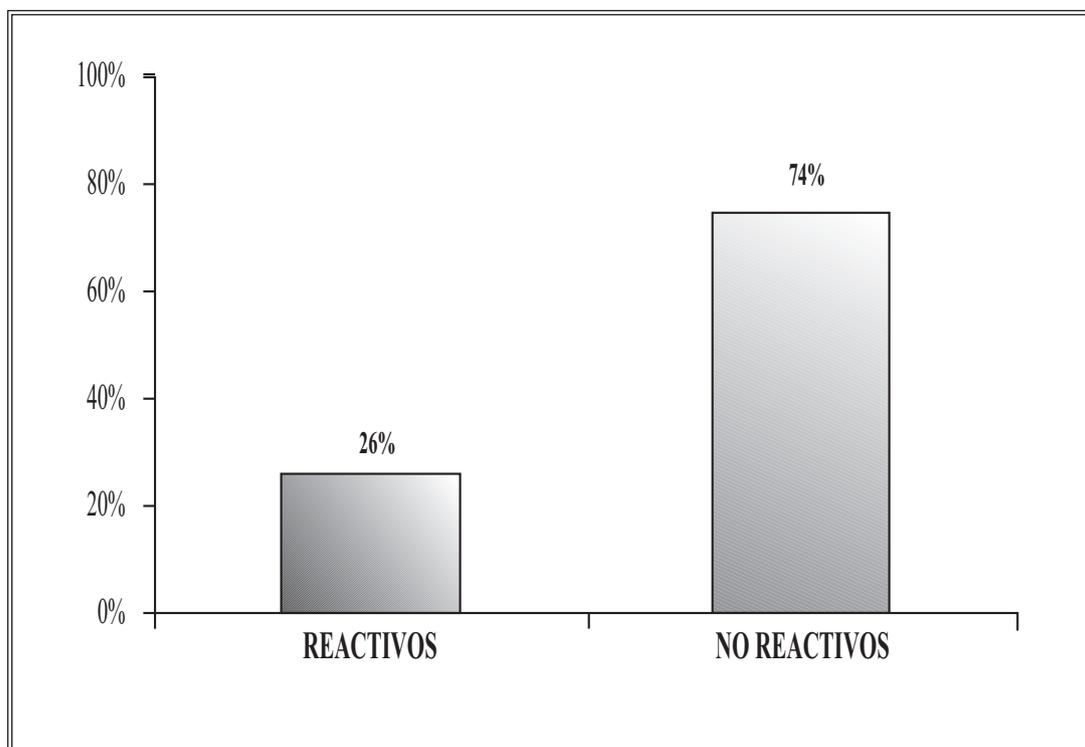
Fueron utilizados controles provenientes del set

denominados primarios, tanto positivos como negativos, suministrados por el kit comercial. Del mismo modo fueron también utilizados sueros con absorbancias conocidas denominados controles secundarios. El análisis estadístico se realizó con el empleo del programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

El estudio contó con 123 pacientes los cuales presentaban un diagnóstico presuntivo de Hepatitis de etiología viral. La detección de los marcadores serológicos específicos para Hepatitis E evidenció que el 26% (n=32) de los casos estudiados presentaron reactividad a por lo menos uno de los marcadores estudiados. (Figura. 1).

FIGURA 1. Frecuencia de reactividad a los marcadores serológicos de Hepatitis E.

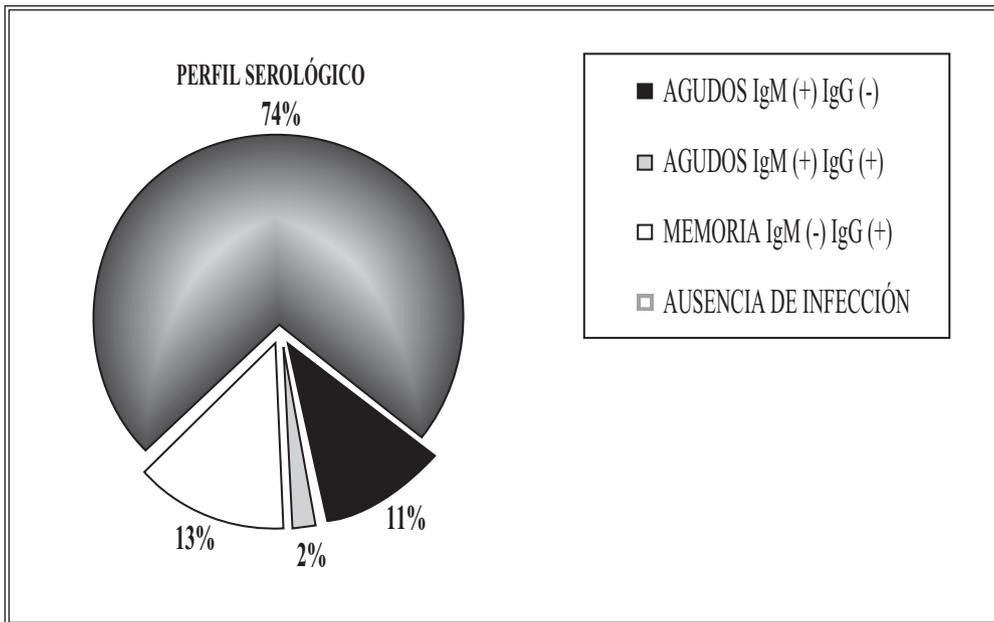


Se evidenció 26% (n=32) de reactividad a por lo menos uno de los marcadores estudiados. Instituto SELADIS. Gestión 2006.

El estudio también permitió diferenciar entre pacientes que presentaban una infección aguda o bien memoria inmunológica. Se evidenció que 13% (n=16) de la población estudiada presentaban una infección aguda de Hepatitis E la cual pudo ser confirmada tanto por la

historia clínica que presentaba el paciente así como reactividad al marcador IgM anti-VHE. Del mismo modo se evidenció que el 13% (n=16) de los casos estudiados presentan reactividad al marcador IgG anti-VHE (Fig. 2)

FIGURA 2. Frecuencia de reactividad según perfil serológico.

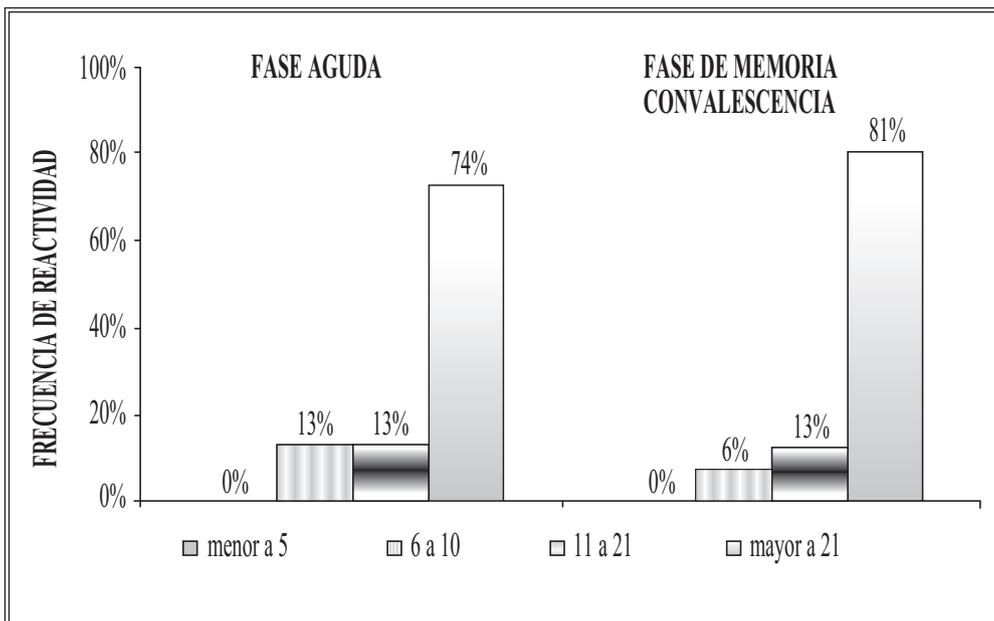


El 11% (n=14) de la población presentó reactividad solo al marcador IgM, el 2% (n=2) presentó reactividad ambos marcadores y el 13% (n=16) presentó reactividad al marcador de memoria IgG. Instituto SELADIS. Gestión 2006.

Se evidenció el grupo etáreo más afectado, para lo cual se dividió a la población en cuatro grupos: infantes menores de 5 años, niños de 6 a 10 años, adolescentes de 11 a 20 años y adultos mayores de 21 años. Según los resultados obtenidos, se presentaron más casos de

infección aguda en individuos mayores de 21 años con un 74% (n=12). Del mismo modo el 81% (n=13) de los casos reactivos al marcador de memoria corresponden a población adulta. (Figura. 3)

FIGURA 3. Frecuencia de reactividad según grupo etáreo.

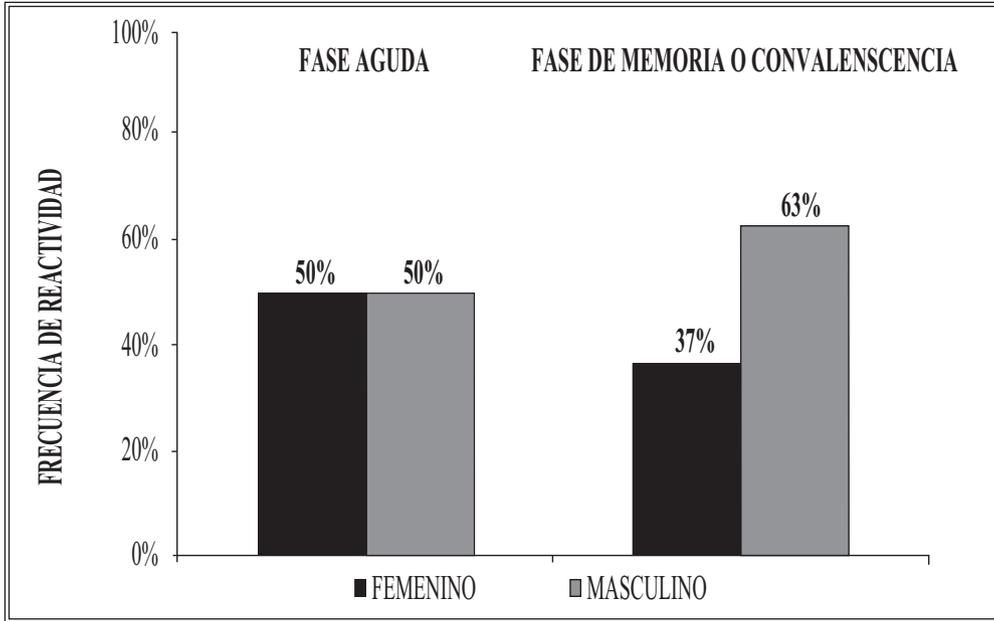


Se evidencia que el grupo más afectado son individuos mayores de 21 años con 74% de frecuencia de reactividad al marcador de fase aguda. Instituto SELADIS. Gestión 2006.

Al evaluar a la población según sexo no se evidenciaron diferencias significativas. La frecuencia de casos reactivos al marcador IgM anti-VHE evidenció que el 50% (n=8) corresponde a pacientes del sexo femenino y 50% (n=8)

al sexo masculino. Para el marcador IgG anti-VHE se evidenció un ligero incremento de 63% (n=10) para pacientes del género masculino a 37% (n=10) para pacientes reactivos del género femenino (Fig. 4).

FIGURA 4. Frecuencia de reactividad según sexo.

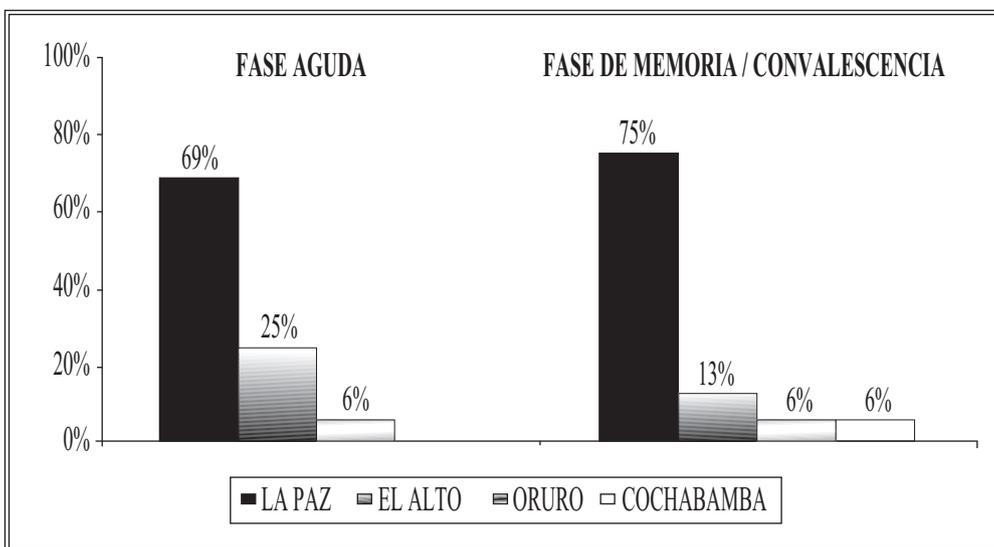


No se evidencian diferencias significativas. Instituto SELADIS. Gestión 2006.

Según la procedencia de los pacientes el año 2006 se detectaron más casos de infección aguda de Hepatitis E en la ciudad de La Paz con un 69% (n=11), del mismo modo se presentaron casos agudos de infección en la ciudad de El Alto y Oruro. En cuanto a la frecuencia de

casos detectados con memoria inmunológica frente a Hepatitis E se presentaron valores importantes en La Paz con 75% (n=12), del mismo modo se evidenciaron casos en El Alto, Oruro y Cochabamba. (Figura. 5)

FIGURA 5. Frecuencia de reactividad según lugar de procedencia. Instituto SELADIS. Gestión 2006.

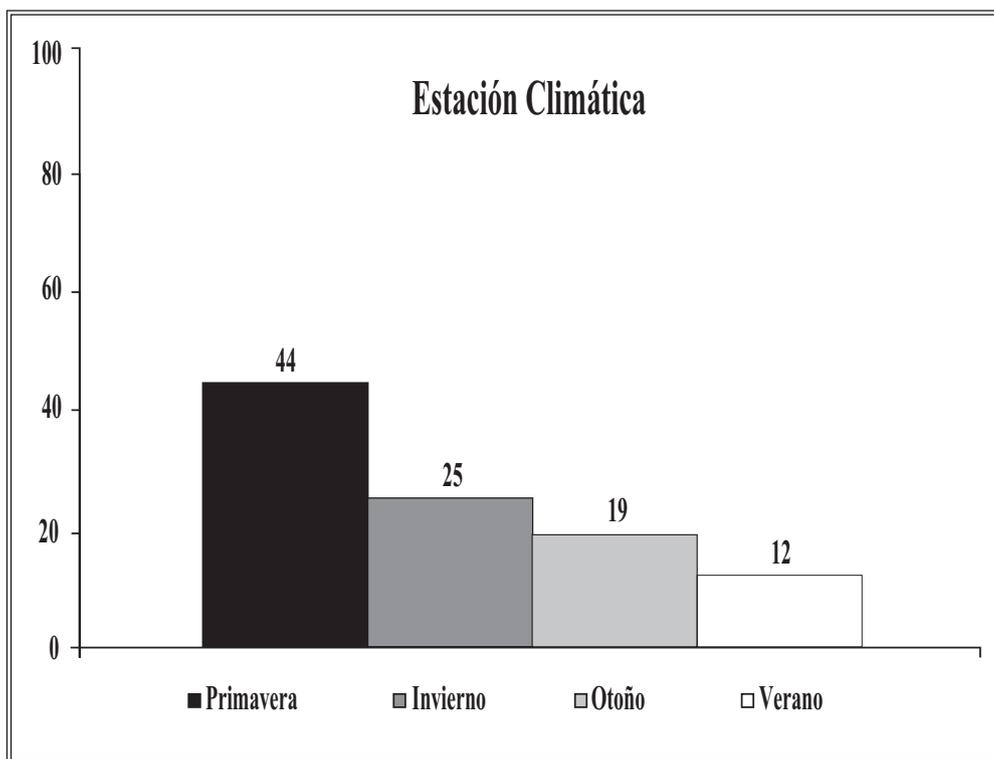


Se presentaron mayor frecuencia de casos seropositivos en la Ciudad de La Paz. Con 69% de casos con infección aguda.

Con relación a la estación climática se evidenciaron más casos de Infección aguda en primavera con un 44%

(n=7), sin embargo también se evidenciaron casos agudos en todas las estaciones del año. (Figura. 6)

FIGURA 6. Frecuencia de casos reactivos al marcador de infección aguda IgM anti Hepatitis E.



Según la estación climática. De los 123 casos analizados el año 2006, 44% (n=7) de los casos reactivos se presentaron en primavera, el 19% (n=3) de los casos se presentaron en otoño.

DISCUSIÓN

El presente trabajo contó con una población de 123 pacientes, que asistieron al Instituto SELADIS durante la gestión 2006, con un diagnóstico clínico de hepatitis aguda de origen viral. El promedio de edad fue de 44 años (1 - 86 años). Los resultados obtenidos evidenciaron una frecuencia de reactividad del 26% (n=32) para los marcadores estudiados. De los cuales dos pacientes (2%) eran reactivos a los dos marcadores estudiados, 14 (11%) casos presentaban reactividad al marcador IgM anti-VHE y 16 (13%) eran reactivos al marcador IgG anti-VHE. Si bien el estudio fue realizado en una población con características bien determinadas, se estableció una alta frecuencia de infecciones por este virus.

Según otros estudios, Bolivia presenta una prevalencia mayor en comparación con otros países Latinoamericanos (23,24). Nuestro estudio fue enfocado sobre una población urbana, con características bien definidas entre ellas: diagnóstico presuntivo de hepatitis aguda de etiología viral. Los resultados encontrados permiten establecer

que VHE es un agente hepatotrófico importante que debe ser tomado en cuenta dentro del perfil serológico de las hepatitis virales, más aún para evidenciar casos asintomáticos o posibles reservorios que pueden ser futuras fuentes de contaminación (24, 25). Estudios realizados en otros países, por ejemplo Chile, reportan un descenso en su prevalencia, posiblemente debido al mejoramiento de las condiciones sanitarias, previniendo de esta manera la diseminación de este virus entérico (24, 25, 27).

Un aspecto muy importante a considerar en el manejo del diagnóstico laboratorial es la cinética de producción de los anticuerpos antivirales. De acuerdo a estudios de seguimiento de la respuesta serológica de tipo IgM en casos de infección aguda por el VHE, este marcador es detectado a partir de la segunda semana después de la exposición al virus y es decreciente después de las 4 semanas post-infección, (24, 25, 29, 31). Al contrario el anticuerpo tipo IgG aparece a partir de la segunda semana de infección con una concentración que puede ser detectable hasta cuatro años después (31, 29).

Es así, que se recomienda realizar el perfil serológico completo (IgM/IgG anti-VHE) esto permitirá un diagnóstico adecuado, tomando en cuenta los periodos de seroconversión, diferenciar entre una infección aguda o activa de una infección pasada o en estado de convalecencia y realizar estudios para establecer tasas de incidencia y seroprevalencia en una población determinada.

La distribución del virus según la edad de los pacientes en estudio, evidenció un alto porcentaje de reactividad al virus en pacientes mayores a 21 años, tanto en la determinación de infecciones agudas como pasadas. Nuestros resultados correlacionan con estudios similares, los cuales establecen una clara diferencia de reactividad entre niños y adultos, con cifras de 0,25% a <10% de frecuencia de infección en niños y de 3% a 30% en adultos (31, 25). Estas cifras pueden indicar que los niños presentan infecciones anictéricas o subclínicas, por tanto son desapercibidas, pero llegan a ser una fuente potencial de contaminación (31). A la vez no se debe descartar la variabilidad de respuestas inmune, al evaluar brotes epidémicos de hepatitis en países subdesarrollados o brotes esporádicos en países desarrollados (25,19,20,22).

Por otro lado la frecuencia de seroreactividad a los marcadores de infección por el virus de la hepatitis E con relación al sexo determinó una distribución uniforme entre varones y mujeres, tanto para el marcador de infección activa como para el de memoria inmunológica, para IgM el 50% (n=8) de los seropositivos eran del sexo femenino y 50% (n=8) del sexo masculino. Para IgG se observó un mínimo incremento de casos reactivos en el sexo masculino con un 63% (n=10). Sin embargo, la mayor preocupación reside en la población femenina, específicamente en las mujeres embarazadas, que llegan a ser el grupo de huéspedes del virus más afectado, con índices de mortalidad elevados, aproximadamente del 25%, esto debido a que la mayoría de los casos evoluciona a una falla hepática fulminante (6,21,27,32).

Estudios anteriores determinaron una distribución del virus de la hepatitis E, muy amplia en países en desarrollo. Con brotes epidémicos agudos y de larga duración que pueden durar hasta un año. La vía fecal oral es la vía predominante de transmisión de la infección, la mayoría de las epidemias ocurridas se han relacionado con el consumo de aguas contaminadas. Esta contaminación se debe al continuo fecalismo al medio ambiente, hecho que se ve frecuentemente en las laderas de las ciudades, al mismo tiempo los brotes van precedidos de fuertes lluvias e inundaciones que arrastran las heces y contaminan las fuentes de riego de cultivos (26,28,33).

Los resultados encontrados nos permiten inferir que VHE se encuentra distribuido en todo el territorio nacional, estudios anteriores reportaron su presencia en comunidades amazónicas y valles centrales del país, (24), nuestro estudio reporta la presencia de este agente viral en dos departamentos de la región del altiplano La Paz y Oruro. Sin embargo, el número mayor de casos detectados en estas poblaciones no se deben a una característica especial, ni geográfica, ni relacionada al tipo de transmisión del virus, si no mas bien al hecho de que la mayor parte de los pacientes del Instituto pertenecen a estas ciudades. Sin embargo, es importante enfatizar que VHE no solo circula por regiones tropicales o en zonas costeras. A la vez remarcar, que existe una mayor distribución en áreas urbanas de nuestro país, lo que evidencia las precarias condiciones de saneamiento en las ciudades, efecto que incrementa la transmisión del virus (24).

En cuanto a la presentación de infecciones agudas, según la estación climática, se pudo determinar mayores brotes en primavera e invierno y una relativa igualdad de brotes durante las restantes estaciones del año. Dadas las características climáticas de nuestra región, desde los meses de noviembre y diciembre comienzan las lluvias, que conllevan a inundaciones y arrastre de materia fecal, donde ocurre con mayor facilidad la contaminación de aguas. Esto explica en parte el fenómeno de la transmisión de hepatitis de transmisión entérica. Lo mismo ocurre en los meses de invierno, no son exactamente meses lluviosos pero si con presencia de vientos que pueden ser un vector para la diseminación de partículas virales provenientes de las heces fecales de infectados,

Todos los casos presentaban un cuadro clínico de hepatitis aguda de origen viral, en el momento de la toma de muestra. Del mismo modo las órdenes médicas solicitaban la detección solo de marcadores serológicos de hepatitis A, B y C. El estudio seleccionó las muestras seronegativas para estos virus, detectando reactividad a los marcadores para VHE en 32 de los 123 pacientes seleccionados. Ese resultado evidencia la necesidad de incluir dichas pruebas dentro del perfil serológico para el diagnóstico de Hepatitis virales, que hasta ahora no ha sido tomado en cuenta.

La falta de conocimiento acerca del modo de transmisión, cuadro clínico y distribución del VHE, es una de las causas más importantes para no tomar en cuenta a este agente viral dentro de las Hepatitis virales que afectan en nuestro medio. Por otro lado, muchos de los casos de Hepatitis E no diagnosticados se deben a que este agente vírico tiene una misma vía de transmisión y clínica

que el virus de la hepatitis A, el cual tiene una amplia distribución en nuestro país. Factor por el cual el personal médico se limita al diagnóstico de VHA.

Los resultados obtenidos sugieren que VHE es un agente etiológico importante en nuestra población. De este modo, se justifica la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan detectar su patrón de circulación tomando en cuenta poblaciones más amplias y variadas en cuanto a distribución geográfica. Esto permitirá a su vez tener una visión mucho más amplia, conocer y evaluar diferentes parámetros que pueden favorecer la propagación del virus, establecer, reformular o cambiar las políticas de prevención, todo con el objetivo de proteger a las poblaciones más susceptibles, niños y mujeres en edad reproductiva.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Dubecco, R, GINSBERG. Microbiología. 4º Ed. Philadelphia.
- Basualdo, Juan Angel. Microbiología Biomédica. Atlante; Buenos Aires, 1996. p 823-826.
- Favorov mo, ET AL. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. The Journal of infectious diseases 2000. Feb; 181; 449-455.
- VIRUS HEPATOTROPOS. www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina/10_virus_hepatotropos. Mumnes MS, Vladismirsky 5, Otegui L.
- Brajterman, Raúl Castro, Sonia Soto, Brajterman L. Castro R, Soto S. Caracterización molecular del virus de la hepatitis en 3 casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina, Acta Gastroenterol Latinoam - Septiembre 2006; 36; 125-130.
- Quintana, Gonzales A. Virus de la hepatitis E. Physiology Institute, Saarlandes University, Germany. Rev Biomed 2003; 14: 165-189.
- Brooks, Geo F; et al. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 17ed, Manual Moderno; México DF, 2002. p 501-517.
- Carmen Hurtado H, Gabriela Muñoz G, Javier Brahm B. Anti-VHE IgM en casos de infección por el virus hepatitis E. Revista médica de Chile. Rev Méd Chile 2005; 133: 645-647.
- G. Reinhardt, M.V. Dr.med.vet.; Ibarra H., Med.Ciruj.; S. Riedemann S,T.M., M.V., I. Vega I., B.Q.. Estudio serológico preliminar de hepatitis E en cerdos en Chile. Instituto de Microbiología, Facultad de Ciencias, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Arch. med. vet. vol.35 no.2 Valdivia Dec. 2003.
- W.H.M. VAN DER POEL, M.P.G. KOOPMANS, A.M DE RODA HUSMAN Hepatitis E-virus in Nederland. Microbiologisch Laboratorium, Gezondheidsbescherming (MGB), RIVM, Bilthoven, Laboratorium voor Infectieziekten Screening (LIS). jaargang 13 nummer 8 (hepatitis E) Blz. 299-303.
- Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes. Rev Med Virol, 2003 May-Jun; 13:145-54.
- HEPATITIS E. aapredbook.aappublications.org/cgi/Spanish.
- Halade Cherem J., Angulo Varguez F. Hepatitis Viral. Departamento de medicina interna, Hospital de especialidades. CMN siglo XXI. Rev Fac Med UNAM. Vol 43 No 3 Mayo-Junio. 2000.
- Garcia Caamaño M, Marcadores de hepatitis.25/09/2000Guías Clínicas 2001.
- Jameel S., Zafrullah M., Ozdener MH, Panda SK. Expresión in animal cells and characterization of the hepatitis E virus structural proteins. J Virol 1996; 70: 207-16.
- Agentes virales asociados a enfermedades transmitidas por los alimentos www.bvsops.org.uy/pdf/agentes.
- Garcia M., Cabezas C., Callahan J., Determinación de IgG y anticuerpos totales contra el Virus Dengue, en muestras obtenidas en papel filtro. Rev. Perú. med. Exp. salud pública, ene/jul 1997, vol 14 p 45-49.
- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fryke. Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. Virology 1991; 185: 120-3.
- Khurooms. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post transfusion non-A, non-B Type. Am J Med 1980; 68: 818-23.
- DIVISIÓN RECTORIA Y REGULACIÓN SANITARIA, DEPARTAMENTO DE SALUD DE LAS PERSONAS, DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA, PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES. Vigilancia y control de hepatitis A y hepatitis E. Santiago, Chile, 12 de noviembre del 2006.
- Valdes Rios J. Manejo de las hepatitis virales.
- Bradley DW, Andjaparidze A, Cook EH, MC Caustland



- KA, Balayan M, Steler H, ET AL. Etiological agent of enterically transmitted non-A non-B hepatitis. *J Gen virol* 1988; 69: 731-8.
23. Gonzales Vegas, Vidal Rodriguez LL. Manual de métodos en inmunodiagnóstico, p17- 19, 197 -199.
24. Mena Lopez L., Nuñez C., Perez Cabarco M., Fernandez Estrada J. Influencia de la temperatura, tiempo de conservación y valor absoluto de las muestras de suero en los resultados de cuantificación de antitoxina tetánica. banco provincial de sangre, planta de hemoderivados.
25. León P., Venegas E., Bengochea L., Rojas E., Lopez J., Elola C. Prevalencia de las infecciones por virus de la hepatitis B, C, D y E el Bolivia. *Rev. Panam Salud Pública* v.5 n.3 Washington Mar. 1999.
26. Humberto Ibarra V, Stella Riedemann GA, Claudio Toledo A. Seguimientos de anticuerpos contra hepatitis A y E en una cohorte de niños de bajo nivel socioeconómico. *Rev. méd. Chile* v.134 n.2 Santiago feb. 2006.
27. Yamakawa Y, Suzuki K, Tatsumi M, Razak MA, Uchida T. . Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. 1997
28. Ibarra V, Riedemann S., Siegel F. G, Toledo C. A., Reinhardt G. Hepatitis aguda por virus A, E y no A-E en adultos chilenos a fines de los años 90. *Rev. méd. Chile* vol.129 n.5 Santiago May 2001.
29. Hernández Garcés H. R. Y René F. Espinosa Álvarez. Hepatitis viral aguda. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1998;14(5):484-93.
30. Picazo J, Fuertes Ortiz de Urbia A, Leónrega P. SEROLOGÍA DE LAS HEPATITIS VÍRICAS.1993
31. Hurtado C, Muñoz G, Brahm B. J. Anti - VHE IgM en casos de infección por el virus hepatitis E. *Revista médica de Chile. Rev Méd Chile* 2005; 133: 645-647.
32. Roriguez Iglesias M., Perez Gracia M. Nuevos conceptos sobre el virus de la hepatitis E y su importancia creciente en los países desarrollados. Hospital Universitario de Puerto Real, Universidad Cadiz, Segundo Departamento de Atención Sanitaria. 2003: 105-112.
33. Kumar S, Ratho R K, Chawla Y K, Chakraborti A. Virological investigation of a hepatitis E epidemic in North India. *Singapore Med J* 2006; 47(9) : 769.
34. Hepatitis E virus: a global view of its seroepidemiology and transmission pattern. *Trop Gastroenterol*, 1997 Apr-Jun;18:45-9.
35. Peña, A. Hepatitis viral aguda. *Rev. chil. pediatr.* v.73 n.2 Santiago mar. 2002.
36. Mena Lopez L., Nuñez Mesa C., Perez Cabarco N., Fernandez Estrada J., Muñoz Hernandez R., Lopez Molinary L.L. Valoración de la titulación de anticuerpos antitetánicos por umELISA en donantes especiales. Banco de Sangre Provincial de Camaguey.
37. Cruz Malpiza C.D. Estandarización de la prueba de ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos IgG en sueros humanos para el VPF. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2001.
38. Moretti, Edgardo, Basso, GIL P. Detección de anticuerpos para chagas y toxoplasmosis em trasudado mucoso oral. *Acta Bioquim. Clin latinoam*, mar/jun 2004, vol 38, p 159 -163.