

ARTICULO ORIGINAL

Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis virales en una población seleccionada. Experiencia de un servicio universitario. Años 2000-2007

Prevalence of serologic markers for viral hepatitis in a selected population. Experience of a university service. Years 2000-2007

***Rovira C, Picaguá E, Ferreira L, Giménez V, Carpinelli MM, Granado E**

Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (UNA). Paraguay

RESUMEN

En la actualidad se describen varios agentes virales causantes de hepatitis, entre los más comunes están VHB, VHA, VHC, VHD, VHE, cada uno de ellos con diferentes modos de transmisión, tiempo de incubación y patrones clínicos. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de marcadores virales de hepatitis en una población con sospecha clínica de hepatitis durante el periodo 2000 a 2007. En este estudio observacional descriptivo de corte transversal, fueron estudiados 756 pacientes de 1 a 88 años de edad, con una edad promedio de 36 ± 17 años, que concurrieron al Departamento de Inmunología del IICS del 2000 al 2007, a quienes se solicitó, en ocasiones, el dosaje de dos o más marcadores virales. Todas las determinaciones serológicas fueron realizadas por el método de ELISA (Human-Alemania, Adaltis-Italia). El 4,5 % (28/617) tenían HBsAg (+), el 23,4% (11/47) anticuerpos antiHBs (+), el 17,3% (9/52) Ac anti HBcore(+), 37,9% (52/137) Ac anti-VHA de tipo IgM(+) y el 6,6%(11/166) anti-VHC. Coinfección de VHB y VHA en 1 individuo y de VHC y VHA en 1 individuo. El marcador viral más solicitado fue el de HBsAg, los datos obtenidos indican una endemidad intermedia. En esta población estudiada se destaca la elevada prevalencia de anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A, (característicos de la etapa aguda), lo cual coincide con que nuestro país pertenece a una zona de alta endemidad para esta infección viral. Se desea hacer notar la necesidad de monitorear las hepatitis virales, sobre todo aquellas inmunoprevenibles, de modo a evitar el desarrollo de enfermedades crónicas que afecten la calidad de vida del individuo.

Palabras claves: Marcadores serológicos para VHB, VHA y VHC.

ABSTRACT

Currently, several viral agents are described as causative agents of hepatitis being the most common HBV, HAV, HCV, HDV and HEV. Each one of them has different transmission cycles, incubation periods and clinical patterns. Our objective was to determine the prevalence of viral markers of hepatitis in a population with clinical suspicion of hepatitis from 2000 to 2007. In this observational descriptive study, 756 patients, to whom the dosage of two or more viral markers had been requested occasionally, that attended the Immunology Department of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud from 2000 to 2007 were studied. The patients were 1 to 88 years old with an average age of 36 ± 17 years. All the serologic determinations were performed by ELISA methodology (Human - Germany, Adaltis - Italy). The 4.5% (28/617) had HbsAg (+), 23.4% (11/47) had anti-HBs antibodies (+), 17.3% (9/52) had anti-HBcore (+), 37.9% (52/137) had anti-HAV IgM (+) and 6.6%

**Autor Correspondiente: Dra. Cristina Rovira, Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay Email: crisrovimo@hotmail.com*

(11/166) had anti-HCV (+). Co-infection of HBV and HAV in one patient and of HCV and HAV in another patient were found. The most requested viral marker was HBsAg and the data obtained indicate an intermediate endemic status. In this population the high prevalence of IgM antibodies against hepatitis A virus (characteristic of acute phase) stands out. This finding agrees with the consideration of our country as a highly endemic zone. This study remarks the necessity of monitoring viral hepatitis, specially the immunopreventable ones in order to avoid the development of chronic diseases affecting the quality of life.

Keywords: HBV, HAV and HCV serologic markers.

INTRODUCCION

Las Hepatitis son enfermedades cuya incidencia está aumentando progresivamente durante el presente siglo en la mayor parte de países del mundo (1).

Existen por lo menos una docena de virus capaces de producir un cuadro clínico de hepatitis, entre los virus reconocidamente hepatótrofos más comunes e importantes causantes de hepatitis están el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis A (VHA), cada uno de ellos con modos de transmisión, tiempo de incubación y patrones clínicos diferentes (2,3). Su importancia epidemiológica y económica es muy superior a la del SIDA; y el aumento de su incidencia precede al aumento de incidencia del SIDA (1).

Las hepatitis B y C pueden ser especialmente peligrosas debido a la posibilidad de causar enfermedades crónicas que pueden conducir a cirrosis hepática, insuficiencia hepática o cáncer de hígado (2,3).

La hepatitis viral se está convirtiendo rápidamente en un problema de salud mundial, lo cual es notorio al comparar cifras del año 1996, en el cual al menos 350 millones de personas eran portadores crónicos del VHB y otros 100 millones lo eran del virus de la hepatitis C (3-5), con la del año 2002 donde las cifras estimativas sugieren que hay 385 millones de portadores del virus de la hepatitis B y 170 millones de portadores del virus de la hepatitis C en el mundo (6-9). Estudios destinados a cuantificar la cantidad de casos de hepatitis viral no denunciados sugieren que la verdadera incidencia de hepatitis viral aguda sería 5 a 8 veces mayor que la registrada cada año (es decir 1-2 cada 1000 habitantes) (10).

La hepatitis B, constituye el mayor problema global de salud (2,3) y cada año más de 1 millón de defunciones se atribuyen a este virus (6). Es sabido que el virus de la hepatitis B se ubica en segundo lugar, después del tabaco, entre los carcinógenos humanos (11,12).

En el 2006, el último año del que se disponen datos estadísticos, se calcula que se presentaron 46.000 nuevas infecciones por el virus de la hepatitis B en los Estados Unidos (EE.UU.) (13,14).

El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus de distribución mundial si bien pueden diferenciarse zonas endémicas de alta prevalencia como por ejemplo: el Sudeste Asiático, ciertas zonas de África y parte de Sudamérica (4,15). Existen zonas de mediana a baja prevalencia como son: Europa central, países escandinavos, Canadá y países de Sudamérica como Chile, Argentina y Paraguay que están considerados como de baja endemicidad (4,16). La hepatitis crónica constituye un serio problema clínico porque puede conducir al desarrollo de una cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (14, 16, 17).

En la hepatitis B el riesgo de desarrollar infección crónica depende sobre todo de la edad en que se adquirió la infección y del estado de inmunidad. (3, 4, 6, 7, 10, 16,18), la tasa de evolución de la hepatitis B a la cronicidad es inversamente proporcional a la edad (19). Actualmente se detecta un paso desde la hepatitis aguda a hepatitis crónica activa y

a cirrosis en más del 25% de los casos, tasa que ha ido aumentando con el paso de los años (1).

Nuestro país fue considerado de mediana endemicidad según datos aportados en el año 1995, en estudios realizados en bancos de sangre (20). En el informe anual de un banco de sangre de enero a diciembre del 2003 de un total de 6221 donantes se encontró 0,38% de seropositivos para el HBsAg; y de 6011 donantes el porcentaje de seropositividad fue 4.94% para el anticuerpo de core (HBc Ac) (21). En otros estudios realizados en comunidades de indígenas como el de los Ayoreo, ubicados en zonas limítrofes con una ciudad brasileña, se tuvo para el VHB 17,4% de positividad (22).

La hepatitis C se está convirtiendo rápidamente en un problema de salud mundial. Constituye el mayor problema de los Bancos de Sangre de todo el mundo y es una de las infecciones más frecuentes transmitidas por vía sanguínea, siendo la primera causa de trasplante hepático (1,23).

En el año 2002 había 170 millones de portadores del VHC (6), cifra que en el año 2003 había ascendido a 200 millones de infectados a nivel mundial (24,25). La infección está caracterizada por un alto riesgo (60 a 80%) de pasaje a la cronicidad, alrededor del 20% de los enfermos que tienen hepatitis C desarrollan cirrosis, y tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (6, 8, 16, 17, 24,25).

En niños, la positividad del anti-VHC es muy poco frecuente en la población general (<0,3%) (19), siendo los enfermos de mayor edad los que más evolucionan hacia la cronicidad y la cirrosis (1).

Actualmente no se dispone de vacunas para el virus de la hepatitis C. Se sabe que en los EEUU cada año alrededor de 28.000 personas contraen hepatitis C (16). Más de 3 millones de personas en los EEUU padecen de infección crónica por el VHC y resulta más frecuente que la hepatitis B como causa de hepatitis crónica (14, 16).

En Paraguay, en estudios sobre el VHC en donantes del Banco de Sangre del Hospital de Clínicas realizado por Nuñez D y Ríos R, se encontraron cinco muestras positivas en 616 donantes (prevalencia de 0,81 %) y en el Informe Anual, en 6221 donantes se encontró 1,24% de seropositivos (VHC) (20). En estudios realizados en comunidades de indígenas Ayoreo, en el límite con una ciudad brasileña, se tuvo el 14,9% para el VHC (22).

La hepatitis A (VHA) es una infección muy frecuente de los primeros años de la vida en los países en vías de desarrollo, donde las tasas de seroprevalencia se aproximan al 100% y la mayoría de las infecciones se producen en la infancia (19).

La distribución de hepatitis por virus A (VHA) es endémica en todo el mundo. México, América Central, América del Sur, África y parte de Asia son consideradas zonas de alta endemicidad (16). En el 2006, el último año del que se disponen datos estadísticos, se calcula que se presentaron 32.000 nuevas infecciones por el virus de la hepatitis A en los EE.UU. (13,14).

La hepatitis A transcurre en la mayoría de los casos desapercibida en niños; en adolescentes y adultos la enfermedad es más severa y presenta aproximadamente un 2 % de casos fulminantes. Este virus no produce cronicidad y los anticuerpos persisten por largo tiempo otorgando inmunidad (18).

En Chile en sujetos de nivel socioeconómico medio y bajo se encontró en adolescentes (10 a 14 años) y niños (1 a 4) de 59,6 % y 13,2 % de anticuerpos, respectivamente, contra VHA (26).

En Paraguay se reveló que la enfermedad está relacionada con la condición socioeconómica de las familias. Se encontró que en zonas pobres, los niños al llegar a la edad escolar tenían más del 60% de positividad, pero no todos desarrollaban la enfermedad, pues el 50% fueron asintomáticos, presentando fiebre y cansancio (27).

En el 2006, en la ciudad de Altos, hubo un brote de hepatitis A, aparecieron nuevos casos en la comunidad, la mayoría de las víctimas fueron niños menores y el promedio de casos por cada casa fue de 3 miembros (28).

El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de marcadores serológicos para los virus de hepatitis B, C y A en una población con sospecha clínica de hepatitis durante el periodo 2000 al 2007.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada: En este trabajo observacional descriptivo, de corte transversal, se estudió a 756 pacientes de ambos sexos que concurren con solicitud médica al Departamento de Inmunología Humoral del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS), de enero del 2000 a diciembre de 2007. A algunos pacientes se les solicitó más de una determinación serológica.

Detección de marcadores virales: Todas las determinaciones serológicas fueron realizadas por el método de ELISA, se utilizaron reactivos de Human-Alemania: antígeno australiano (HBsAg), anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (anti-HBs), anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC); y reactivos de Adaltis-Italia para la determinación de los anticuerpos dirigidos contra el componente de la cápsula del VHB (anticore) o (anti-HBc IgM) y anticuerpos IgM contra el VHA (anti-VHA IgM).

Asuntos estadísticos: Los datos se almacenaron en el programa estadístico Excel y se presenta la información con estadística descriptiva.

Asuntos Éticos: Se utilizaron los datos contenidos en las fichas de los pacientes que acudieron al IICS con solicitud médica para las determinaciones de hepatitis virales, quienes luego de un consentimiento verbal respondieron a las preguntas contenidas en una ficha correspondiente a cada paciente.

Si bien los sujetos no recibieron un beneficio directo de este trabajo, los resultados obtenidos podrían servir de guía para aplicar criterios de medicina preventiva en la población.

RESULTADOS

La distribución de la población total estudiada según sexo no muestra diferencias significativas. El 47%(355/756) fueron del sexo masculino, y 53%(401/756) del femenino, con un rango de edad entre 1-88 años, siendo el promedio de 36 ± 17 .

A algunos de los 756 pacientes se les solicitó más de una determinación; las pruebas según solicitud médica fueron las siguientes: 617 solicitudes para la realización del dosaje de HBsAg, 47 para anti-HBs, 52 para anti-HBc IgM, 166 para anti-VHC y 137 para anti-VHA IgM.

Se encontró que el 4,5% (28/617) poseía HBsAg positivo, el 25,5% (12/47) anticuerpos anti-HBs (+), el 28,8 % (15/52) anti-HBc IgM (+), el 6,6 % (11/166) anti-VHC (+), y el 40,8% (56/137) anti-VHA IgM (+), (figura 1).

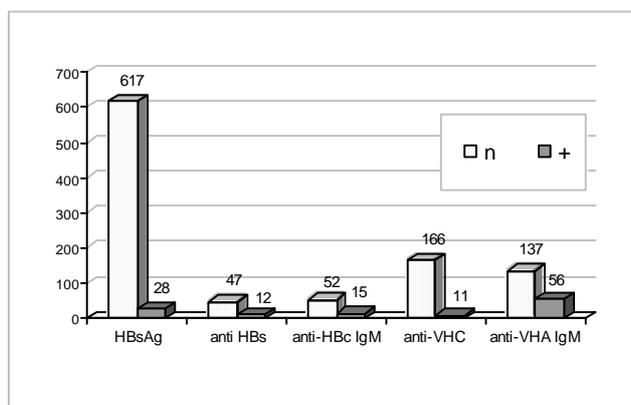


Figura 1. Determinaciones solicitadas y Casos positivos

Los marcadores serológicos estudiados para las tres hepatitis virales, fueron encontrados en 109 individuos. Se observó la presencia de 2 tipos de hepatitis en 2 pacientes del sexo masculino, el adulto presentó anti-VHC y anti-VHA IgM (+); y el niño anti-HBs y anti-VHA IgM (+).

Los marcadores serológicos para el VHB (HBsAg, anti-HBs, anti HBcore), fueron encontrados en su mayoría (39 casos positivos de 55) en personas pertenecientes al sexo masculino.

Los anticuerpos contra el VHC fueron encontrados en su mayoría (9 de 11 casos positivos) en personas pertenecientes al sexo masculino con edades comprendidas entre 40 y 76 años de edad.

Se observó, el doble (10%) de casos positivos de anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A en varones, en comparación con pacientes pertenecientes al sexo femenino (4,7 %).

La distribución de casos positivos según décadas de vida, muestra la presencia de un mayor número de casos de VHA {62,5% (35/56)} en las dos primeras décadas de vida, VHB en su mayoría {74,5% (41/55)} en personas con edad superior a los veinte años y VHC en su generalidad {91%(10/11)} a partir de la cuarta década; con edades promedios de 16 ± 13 , 32 ± 22 y 54 ± 8 años respectivamente.

DISCUSIÓN

En la población estudiada se han observado los 3 tipos de agentes virales causantes de hepatitis.

En relación al VHB, el marcador viral más solicitado fue el de HBsAg, los datos obtenidos indican una endemicidad intermedia, lo cual coincide con datos aportados en 1995 por bancos de sangre en nuestro país, donde se encontró una prevalencia de 1.4% (20). En el informe anual de un banco de sangre, de enero a diciembre del 2003, de un total de 6221 donantes se encontró 0,38% de seropositivos para el HBsAg y de 6011 donantes el porcentaje de seropositividad fue 4.94% para el anticuerpo de core (HBc Ac) (21). Las proporciones halladas en este trabajo fueron más elevadas que las encontradas en bancos de sangre, las discrepancias se podrían explicar a que nuestros pacientes concurren al servicio con la sospecha de hepatitis viral. Se observó, la combinación de tipos virales, como el del VHB y VHA, coinfección común en niños (29).

Cabe resaltar que entre los casos positivos para HBsAg se encontró a un menor de 9 años, varón, que debido a la importancia del caso, se estudió algunos de los factores asociados, encontrándose antecedentes de familiares portadores de hepatitis B (una hermana cuyo diagnóstico de fallecimiento fue hepatitis) y al mismo tiempo de la toma de muestra la madre padecía de hepatitis B. Este caso nos habla de una posible influencia en la transmisión intrafamiliar del virus, aumentada por la condición de hacinamiento en que vivía la familia. Se consideró como "hacinamiento" a la distribución de tres o más personas por dormitorios (11). En las zonas de endemicidad media, la infección se adquiere más tarde, por contacto intrafamiliar (vía horizontal) por saliva y pequeñas abrasiones, dependiente de los hábitos higiénicos (compartir cepillos, cuchillas de afeitado) y también por vía sexual (19). Se observó la presencia del VHB en su mayoría, el 74,5% (41/55), en personas con edad superior a los veinte años, lo que concuerda con la literatura donde señala que la hepatitis B tiene mayor incidencia a medida que la edad aumenta (1).

En nuestro estudio, la presencia de VHC solo se observó en adultos, lo cual se describe en la literatura (30, 31,32, 33) siendo los enfermos de mayor edad los que más evolucionan hacia la cronicidad y la cirrosis (1).

Se destaca la elevada prevalencia de anticuerpos anti-VHA IgM característicos de la etapa aguda, lo que es de esperar pues nuestro país pertenece a una zona de alta endemicidad para esta infección viral (16).

En nuestro estudio la población estudiada pertenece al grupo etéreo de las primeras décadas de la vida, lo que concuerda con otras literaturas (16, 19,34, 35), en las que se destaca que la mayoría de los individuos se infectan en los primeros años de vida, constituyendo una enfermedad de la primera y segunda infancia y/o adolescencia y rara vez de adultos.

A partir de estos datos se debería evaluar factores de riesgo en la población, a fin de estructurar programas de educación, sobre todo en aquellas hepatitis virales que no poseen la posibilidad de una inmunoprofilaxis.

Se desea hacer notar la necesidad de monitorear las hepatitis virales que en algunos casos son inmunoprevenibles y así evitar el desarrollo de enfermedades crónicas que afecten la calidad de vida del individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Ruiz FJ. Hepatitis No A- No B(C) y supuesto virus de la Hepatitis C. (Fecha de acceso: 12 de marzo de 2009). Disponible en: <http://free-news.org/index10.htm>.
2. Glebe D, Urban S. Viral and celular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 7; 13(1): 22-38.
3. Apuntes Medicina Preventiva UAM. Hepatitis Virales. (Fecha de acceso: 12 de marzo de 2009). Disponible en: http://lnx.futuremedicos.com/Formacion_pregrado/Apuntes/Subpaginas/sexto/preventiva.htm.
4. González JE. Hepatitis Virales. En: Basualdo JA, Coto C, de Torres RA. *Microbiología Biomédica. Bacteriología, Micología, Virología, Parasitología, Inmunología.* Buenos Aires: Editorial Atlante; 1996. p. 822-39.
5. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. (fecha de acceso: agosto de 2009). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/print.html>.
6. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis aguda. *Boletín Epidemiológico* 2002; 23 (2).
7. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis Surveillance report. *MMWR* 1987. 51:13.
8. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346 (22): 1682-3.
9. Pantazis KD, Elefsiniotis IS, Hero Brokalaki . New Data concerning the Epidemiology of Hepatitis B virus infection in Greece. *Gastroenterology Research and Practice* 2008:1-4
10. Koff RS, Chalmers TC, Culhane PO I. Underreporting of Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1973; 64:1194.
11. Torres Fernández M, Lang Ballona F, Toledo Curbelo G. Prevalencia del Antígeno de Superficie de la Hepatitis B, en el área de salud "Raúl Sánchez". *Rev Cub Hig Epidemiol* 2001; 39(1) :42-6.
12. Benenson SA. *El control de las enfermedades en el hombre.* 15 ed. Washington: OPS; 1992. p. 267. Publicación científica N° 538.
13. Schiff ER. Hepatitis. Introduction. *Am J Med.* 2005; 118 suppl10A: 15-65.
14. Center for Disease Control and Prevention. Día de la hepatitis. Fecha de acceso: 8 de marzo de 2009. Disponible en: [www.cdc.gov/spanish/especiales CDC/Dia Hepatitis/](http://www.cdc.gov/spanish/especiales/CDC/DiaHepatitis/).
15. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific, and South East Asia. *Gut* 1996 38 (2Supl): 18S-23S.
16. Superintendencia de Servicios de Salud. Serologías Hepatitis A,B y C. Fecha de acceso: marzo de 2009. Disponible en: [w.w.w sssalud. gov. Ar/sss/novedades/biomédicas/serologías hepatitis a-b-c. htm](http://www.sssalud.gov.ar/sss/novedades/biomédicas/serologías-hepatitis-a-b-c.htm).
17. Hwai-I Yang, Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw, San-Lin You, Chien-An Sun, Li-Yu Wang et al. Hepatitis B e Antigen and the of Hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med.* 2002; 347:168-174
18. Comité de Hepatitis y Grupo de Hepatitis del Instituto de Infectología Emilio Ribas. Estudios de hepatitis virales. *Boletín de la Asociación Panamericana de Infectología* 2003; 2(3).
19. De la Vega Bueno A. Hepatitis Agudas y Crónicas. *Pediatr Integral* 2003; 7(3): 203-12.
20. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Situación de los bancos de sangre en Paraguay. *Boletín Epidemiológico* 1997; 3(10).
21. Duarte T, Arce M, Sosa L. Archivo Hospital de Clínicas. Banco de Sangre, Facultad de Ciencias Médicas. Informe anual: Enero a Diciembre 2003.
22. Rovira C, Monzón MI, Benítez A, Moreno Azorero R. Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (HbsAg) y Anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C en Comunidades Indígenas Ayoreo del Chaco Paraguayo. En: Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. *Annual Reports. Memorias del IICS.* Asunción: Eduna – Efacim; 1998.

23. Compumedicina. Hepatitis C. Fecha de acceso : 12 de marzo de 2009. Disponible en : <http://www.compumedicina.com.ar-epidemio-epid160701.htm>.
24. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62–5.
25. Global Surveillance and Control of Hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the hepatitis Prevention Board. Antwerp Belgium. *J. Viral Hepatitis*. 1999 6:35-47.
26. Lagos R, Potin M, Muñoz A, Abrego P, San Martín O, Ureta A et al. Anticuerpos séricos contra el virus hepatitis A en sujetos de nivel socioeconómico medio y bajo, en comunas de Santiago. *Rev. Med Chile* 1999; 127:426-36.
27. Misiones online. El ministerio de salud de Paraguay advierte de un brote epidémico de hepatitis A. Fecha de acceso: marzo de 2009. Disponible en: <http://www.misionesonline.net/paginas/noticia.php?db=nacionales&id=14343>.
28. ABC color. Alarmante cantidad de casos de hepatitis a pero las autoridades sanitarias no responden. Fecha de acceso: 1º de diciembre de 2008. Disponible en: <http://www.abc.com.py/2006-07-17/articulos/266206>.
29. Zhu SS, Zhang HF, Yang XJ, Tang HM, Wu SX. Clinical Features of Hepatitis A in 1629 children. *Chinese journal of experimental and clinical virology* 2003. 17(1):91-3.
30. Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, Viladomiu L, Sanchez C, Lopez-Talavera JC et al. Evaluation of antibody to hepatitis C virus in a study of transfusion associated hepatitis. *N Engl J Med*. 1990; 323 (16):1107-12.
31. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y et al. Interrelationship of blood transfusion non - A, non - B hepatitis and hepatocelular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus *Hepatology* 1990; 12 (4 Pt.1):671 - 75.
32. Trepo C, Courouce AM, Noel L. Discovery of Hepatitis C virus. *Presse Med*. 1990; 19 (34): 1582– 6.
33. Rojas Arias A, Funk de Isaak L. Situación de la transfusión de sangre inocua en el Paraguay durante el período 1990 – 1994. *Annual Report IICS*. 1996:13.
34. Tagle M. Hepatitis A y E. Fecha de acceso: 12 de marzo de 2009. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2007/ene-mar/18-23.html>.
35. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 20004;350:476.