

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos de Expertos Invitados aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

Infecciones por Virus La Crosse en Tennessee: Una Infección Emergente



Dr. Timothy F. Jones *

Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Deputy State Epidemiologist, Communicable and Environmental Disease Services, Tennessee Department of Health and Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR y cols: «La Crosse encephalitis in eastern Tennessee: clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study», *American Journal of Epidemiology* 155(11):1060-1065, 2002

* En colaboración con el doctor William Schaffner.

Introducción

En los últimos años se registró aumento generalizado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. La aparición de la encefalitis por virus La Crosse nos recuerda, una vez más, la importancia de las medidas preventivas.

El virus La Crosse, uno de los bunyavirus del serogrupo California, es la causa más frecuente de encefalitis por arbovirus en pacientes pediátricos de EE.UU. Los mosquitos lo transmiten al ser humano y provoca enfermedad esencialmente en niños.

En el pasado, la encefalitis por virus La Crosse era una infección que predominaba en los estados de la franja norte del medio oeste norteamericano. Desde 1993 se registra un nuevo foco endémico en la región sudeste, y la mitad de los casos informados en todo el país se producen en West Virginia.¹ En 1997, se informó un grupo de casos de encefalitis por virus La Crosse en pacientes pediátricos en el este de Tennessee.¹ Desde entonces, el virus aparenta ser endémico en la región.

El virus La Crosse se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos infectados, en especial el mosquito de los huecos de los árboles en el este, el *Aedes triseriatus*. El mosquito de los huecos de los árboles se considera el reservorio primario del virus en la naturaleza.² Esta especie se reproduce en huecos naturales de los árboles, en neumáticos viejos y en diversos elementos fabricados por el hombre en los que se acumula agua. El *Ae. triseriatus* se alimenta activamente durante el día y tiene un radio de vuelo limitado.

Aunque anualmente se informan alrededor de 70 casos de encefalitis por virus La Crosse a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.,¹ se

estima que cada año se producirían alrededor de 300 000 infecciones en seres humanos y que por cada caso informado se producen unas 1 000 infecciones asintomáticas o con síntomas leves.³⁻⁵ Las estimaciones de la relación entre infecciones inaparentes y aparentes en niños variaron entre 26:1⁵ y 1 500:1.⁴ En áreas muy endémicas, la seropositividad aumenta con la edad y la prevalencia de anticuerpos puede alcanzar el 35% al llegar a la vida adulta.⁶ La encefalitis por virus La Crosse es una enfermedad esencialmente pediátrica; 75% de los casos informados se producen en menores de 10 años y sólo 3% en mayores de 20 años.² Después de un período de incubación de 3 a 7 días, los niños a menudo desarrollan un pródromo leve, típico de muchas enfermedades virales, que incluye fiebre, cefaleas, malestar y vómitos. En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso no complicado, con resolución de los síntomas al cabo de 7 u 8 días. Se desconoce la proporción de infecciones sintomáticas que evolucionan a encefalitis o meningitis, ya que la mayoría de los casos con sintomatología leve probablemente no son detectados y no se comunican a las autoridades de salud pública. Se informó que entre el 6% y el 15% de los pacientes que se recuperaron de cuadros de encefalitis por virus La Crosse sufren convulsiones recurrentes.² La tasa de mortalidad de los casos es inferior a 1%.⁷ Es difícil distinguir a las infecciones por virus La Crosse de otras infecciones virales del sistema nervioso central. La mayoría no se diagnostica clínicamente. En las que se establece el diagnóstico, las manifestaciones varían desde

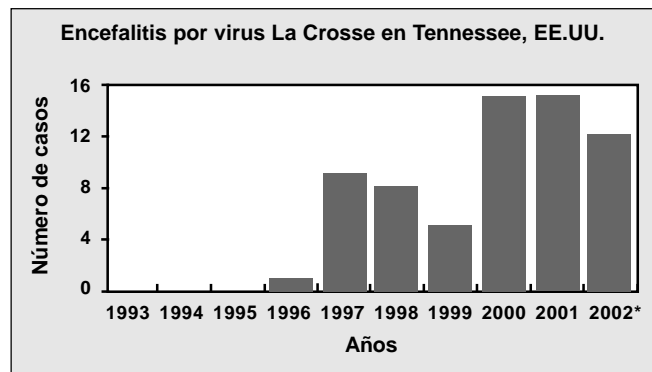


Figura 1. Número de casos de encefalitis por virus La Crosse informados en Tennessee, EE.UU. * Los datos del año 2002 son preliminares.

enfermedades virales inespecíficas hasta meningitis aséptica o encefalitis evidente. Los síntomas más frecuentes de la infección del SNC por el virus La Crosse entre 40 casos informados en Tennessee entre 1997 y 2000 incluyeron fiebre (98%), cefaleas (98%), vómitos (78%), rigidez de nuca (40%), cambios de conducta (63%), fotofobia (53%) y alteración del estado de conciencia (60%). A menudo se producen convulsiones (40%). El recuento leucocitario promedio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 210 por mm³. La media de edad de los pacientes de Tennessee fue de 7.3 años; 95% de los casos de meningitis/encefalitis eran menores de 18 años y 65% eran varones.

Se requieren estudios de laboratorio específicos para establecer el diagnóstico de infección por virus La Crosse. La presencia de anticuerpos IgM específicos contra este agente en el LCR es diagnóstica. Los niveles séricos de anticuerpos IgM pueden permanecer elevados durante más de 9 meses en más de la mitad de los pacientes; ⁸ por lo tanto, el diagnóstico serológico requiere la demostración de un cambio en el título de anticuerpos séricos (IgG o IgM) equivalente a cuatro veces el valor inicial. El diagnóstico también se confirma con la demostración de anticuerpos IgM específicos contra el virus La Crosse en LCR o suero mediante ensayo inmunoensayo (ELISA) de captura. Los anticuerpos IgM en suero se confirman mediante la demostración de anticuerpos IgG en otro ensayo serológico (como neutralización o inhibición de la hemaglutinación).⁹

Epidemiología en Tennessee

En 1997 se informaron diez casos de encefalitis por virus La Crosse en el este de Tennessee.¹ En los 33 años anteriores sólo se habían informado 9 casos en todo el estado. Desde 1997, todos los años se informan casos en la misma región (figura 1), con propagación gradual hacia el este (figura 2).

En 1998 y 1999 se realizó un catastro serológico para detectar anticuerpos contra el virus La Crosse en muestras de suero obtenidas por el laboratorio estatal en el este de Tennessee.¹⁰ Sólo se detectaron evidencias de anticuerpos contra el virus La Crosse en 5 (0.5%) de 1 000 muestras de suero. Tres de estos 5 especímenes pertenecían a personas menores de 26 años. Los hallazgos indicaron que el virus La Crosse había sido introducido recientemente en la región, y no que se encontraba allí desde hacía muchos años pero no había sido identificado.

Para comprender mejor el surgimiento de la infección por virus La Crosse en el este de Tennessee, en el año 2000 se realizó un estudio de cohortes a ciegas.¹¹ Se incluyeron 40 niños con infecciones del sistema nervioso central, en 16 (40%) de los cuales posteriormente se confirmó por métodos serológicos la infección por el virus La Crosse.

Los factores asociados significativa-mente con ella incluyeron el número promedio de horas por día que el paciente se encontraba al aire libre (5.9 horas para los casos por virus La Crosse vs. 4.0 horas para el resto de los pacientes; $p = 0.049$), vivienda en un terreno con uno más huecos en los árboles en un radio de 100 m (riesgo relativo = 3.96; $p = 0.028$) y la carga de *Aedes albopictus* alrededor de la vivienda (que fue más de 3 veces mayor en los casos de encefalitis por virus La Crosse).

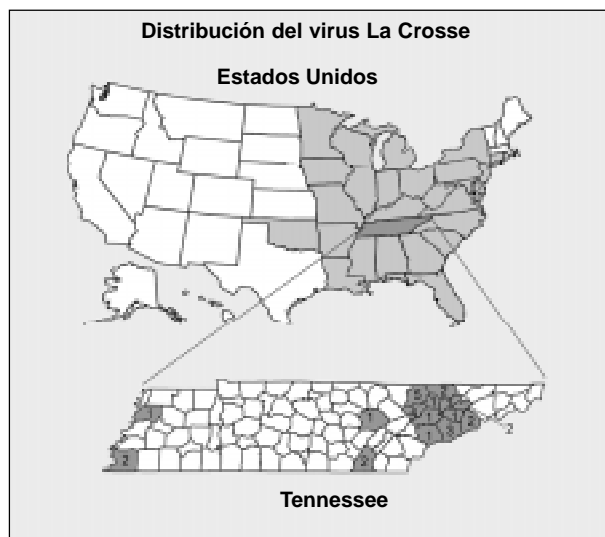


Figura 2. Distribución de los casos de encefalitis por virus La Crosse en EE.UU. Cada año se comunican, en promedio, 73 casos a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Se informaron casos en 27 estados; aquellos informados entre 1997 y 2001 en Tennessee se agruparon en forma predominante en la región oriental del estado.

Discusión

El *Ae. triseriatus*, o mosquito del hueco de los árboles del este, es el vector primario del virus La Crosse.³ El virus se transmite en esta especie de mosquito en forma vertical (por vía transovárica) u horizontal (venérea). Diversos mamíferos pequeños, tales como la ardilla listada del este, la ardilla gris y el zorro rojo, pueden actuar como huéspedes de amplificación.³ Este aspecto de la biología del virus La Crosse es considerablemente diferente de la del virus del oeste del Nilo; por ejemplo, posee un ciclo natural ave-mosquito. En el año 2000, el virus La Crosse se aisló por primera vez de *Ae. albopictus* (mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en el este de Tennessee.¹² Con anterioridad, en estudios de laboratorio se había demostrado que esta especie era un vector competente del virus La Crosse, pero el agente nunca había sido identificado en mosquitos del tigre asiático infectados naturalmente. El *Ae. albopictus* fue introducido en los EE.UU. en 1985 y se propagó rápidamente a unos 30 estados.

Actualmente es el mosquito más abundante en Tennessee. El *Ae. albopictus* es un picador agresivo que comparte un nicho ecológico con el *Ae. triseriatus* y puede reemplazar rápidamente a esa especie en sus áreas de reproducción, en especial en los ambientes peridomésticos. Es un vector natural del dengue y puede desempeñar un papel en la transmisión de otros arbovirus que afectan a los seres humanos.¹³ Será importante continuar con el estudio de la importancia de la transmisión por *Ae. albopictus* en la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad provocada por el virus La Crosse. Debido a que sus

vectores típicamente se reproducen en huecos de los árboles o en envases creados por el hombre, puede ser difícil controlarlos con los aerosoles insecticidas utilizados a menudo para eliminar otras plagas de insectos. En áreas endémicas, el personal sanitario y los médicos deben conocer el diagnóstico posible de infección por virus La Crosse. Se deben alentar las medidas de protección personal; entre las principales se encuentran el uso de repelentes de insectos, vestimentas protectoras, evitación de las áreas infestadas y eliminación del hábitat de reproducción, como neumáticos descartados u otros recipientes que pudieran contener agua, en particular los que se encuentran próximos a áreas en donde juegan los niños.

Aún persisten varios interrogantes importantes acerca de la biología y la epidemiología del virus La Crosse. Por ejemplo, es probable que la rápida propagación del virus del oeste del Nilo en EE.UU. se deba a la dispersión de su reservorio natural más importante, las aves. Por el contrario, el virus La Crosse típicamente ha sido una enfermedad más localizada, con focos endémicos netos. No se conocen completamente las causas de la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas geográficas. También se ignora por qué las infecciones primarias se manifiestan principalmente en niños, a diferencia de las provocadas por el virus del oeste del Nilo, que afectan especialmente a los ancianos.

Hasta hace poco tiempo, los arbovirus transmitidos por mosquitos no se consideraban una amenaza importante para la salud en EE.UU. La encefalitis de St. Louis ha provocado epidemias intermitentes, localizadas, pero el último brote importante se produjo en la década de 1970. En 1999, se introdujo el virus del oeste del Nilo en el nordeste de EE.UU., y a partir de entonces se propagó rápidamente por todo el país.

En 2002 se informaron alrededor de 3 600 casos en seres humanos en 39 estados, con más de 210 casos fatales.¹⁴ En 1999 se produjo una gran epidemia de encefalitis de St. Louis en Louisiana (20 casos) y en el año 2002, el mismo estado informó el mayor número de infecciones por virus del oeste del Nilo. Todos estos arbovirus tienen ciclos de vida, manifestaciones clínicas y características epidemiológicas diferentes.

Sin embargo, el aumento general observado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. tiene importantes consecuencias. En particular, la epidemia reciente de virus del oeste del Nilo ha generado gran atención en los medios de comunicación y preocupación en la población. Aunque la comunidad médica debe realizar todos los esfuerzos para mantener en perspectiva la amenaza de las enfermedades por arbovirus en comparación con otros peligros para la salud pública, el estado de alerta de la población puede brindar una oportunidad para resaltar la importancia de la protección personal y la prevención de las enfermedades. La aparición del virus La Crosse y otros arbovirus en EE.UU. nos recuerda, una vez más, que no podemos ser complacientes con respecto a la prevención y el control de enfermedades, y que el surgimiento continuo de algunas y la reaparición de otras obliga a mantener una infraestructura de salud pública adaptable y con recursos suficientes.

Dr. Timothy F. Jones

Bibliografía

1. Jones TF, Craig AS, Nasci RS, et al. Newly recognized focus of La Crosse encephalitis in Tennessee. *Clin Infect Dis* 1999;28:93-97.
2. McJunkin JE, Minnich LL, Tsai TF: California/La Crosse encephalitis, in Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders; 1998:2150-2158.
3. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:89-116.
4. Grimstad PR, Barrett RL, Humphrey RL, Sinsko MJ. Serologic evidence for widespread infection with La Crosse and St. Louis encephalitis viruses in the Indiana human population. *Am J Epidemiol* 1984;119:913-930.
5. Kappus KD, Monath TP, Kaminski RM. Reported encephalitis associated with California serogroup infections in the United States, 1963-1981. *Prog Clin Biol Res* 1983;123:31-41.
6. Szumlas DE, Apperson CS, Hartig PC, Francy DB, Karabatsos N. Seroepidemiology of La Crosse virus infection in humans in western North Carolina. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:332-337.
7. Parkin WE, Hammon WM, Sather GE. Review of current epidemiologic literature on viruses of the California arbovirus group. *Am J Trop Med Hyg* 1972;14:964-978.
8. Tsai TF. Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clinics North Am* 1991;5:73-103.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46:12-13.
10. Jones TF, Erwin PC, Craig AS, et al. Serological survey and active surveillance for La Crosse virus infections among children in Tennessee. *Clin Infect Dis* 2000;31:1284-1287.
11. Erwin PC, Jones TF, Gerhardt RR, et al. La Crosse encephalitis in eastern Tennessee; clinical, environmental and entomological characteristics from a blinded cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1060-1065.
12. Gerhardt RR, Gottfried KL, Apperson CS, et al. The first isolation of La Crosse encephalitis virus from naturally infected *Aedes albopictus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:807-811.
13. Hawley WA. The biology of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc* 1988;4:2-39.
14. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus statistics, surveillance and control. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control.htm> .11-15-2002. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionale lector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

Determinación de Anticuerpos anti Virus de Hepatitis C en Familiares de Portadores



Dr. José Hipólito Vilar
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesor I Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Vilar JH, Soto Oca O, Pajor N, Martínez RMT de, Lanari-Zubiaur FJB: «Determinación secuencial de anticuerpos contra el VHE», *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*

30(3):155-159, 2000

Introducción

Teniendo en cuenta las publicaciones referidas a la transmisión del virus de la hepatitis C (HCV), se concluye que la forma más usual de contagio es la vía parenteral.¹⁻² La transmisión por contagio sexual y perinatal es considerablemente inferior en comparación con el virus de la hepatitis B.²⁻³

Por lo expresado anteriormente, continúa siendo de interés conocer la difusión familiar de HCV en parientes de portadores, ya que estudios epidemiológicos dan, por ejemplo en España, de 2% a 3% de la población con evidencias serológicas de infección por este agente.⁴

En un trabajo realizado por nuestro grupo¹² se analizaron 270 familiares de 80 pacientes serológicamente positivos provenientes de centros de hemodiálisis y pacientes hemofílicos.

De los pacientes que han recibido transfusiones en algún momento de su vida y que se contagian del virus de la hepatitis C, el 80% puede pasar a la cronicidad, y de éstos el 80% tiene mayor riesgo, a largo plazo, de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.²

Actualmente, al disponer de marcadores de la infección, se ha visto que el HCV es el responsable del mayor número de hepatopatías crónicas de origen viral en el mundo occidental. Y a medida que aumenta la sensibilidad de las técnicas, aparecen marcadores de infección en personas asintomáticas o con otras entidades clínicas no relacionadas con una hepatitis viral, tales como el síndrome de Sjögren o liquen plano.

Resulta claro, entonces, que conocer la difusión del virus de la hepatitis C en familiares de portadores tiene interés porque cuanto más temprano se realice el diagnóstico, más precozmente se puede iniciar el tratamiento.

Material y métodos

Para conocer la difusión del virus de la hepatitis C en familiares de portadores y sobre la base de la variada bibliografía relacionada al diagnóstico serológico del HCV, se utilizó como prueba un test de ELISA de segunda generación.

Se incluyeron en la encuesta 270 contactos familiares de 80 pacientes serológicamente positivos provenientes de centros de hemodiálisis y pacientes hemofílicos.

De los 80 pacientes portadores del HCV, 68 se habían contagiado aparentemente por transfusiones de sangre;

uno de los pacientes bajo diálisis era personal sanitario y 11 no tenían antecedentes de transfusiones.

Todos los datos obtenidos de los familiares de portadores fueron extraídos por encuesta programada, cuyos parámetros fueron: edad, sexo, grado de relación familiar, uso de drogas intravenosas, hábitos sexuales, transaminasas, y anti-HCV por test de ELISA de segunda generación.

Además se tuvieron en cuenta 5 683 donantes voluntarios de sangre, a quienes se les practicó el mismo método serológico en el momento de la donación, pero sin realizarles encuesta, incluyéndolos como grupo de incidencia de marcadores de infección del virus de hepatitis C en la población general.

Resultados

De los convivientes en estudio se obtuvo positividad del anti-HCV en tres personas de los 270 familiares (1.11%). Ninguno pertenecía a grupos de riesgo (homosexuales, hemodializados, personal sanitario, drogadictos) o al menos negaron serlo.

En cuanto a la distribución entre los contactos familiares, la pareja sexual fue positiva en 2 casos, y 1 hijo de madre portadora. En lo que respecta a donantes voluntarios de sangre, se obtuvo positividad en 11 personas del total (0.1%).

Discusión

La vía de transmisión más frecuente del HCV es la percutánea, a través de la administración de hemoderivados, órganos donados, punciones con agujas contaminadas.¹⁻⁵ Sin embargo, hay otras formas de transmisión, como perinatal, sexual u ocupacional, tal como lo expresan algunas publicaciones.⁵⁻⁷

La prevalencia mundial entre donantes voluntarios de sangre varía entre 0.3% y 1.5%.² En EE.UU. la prevalencia es de 0.6%.⁸ En la población que nosotros estudiamos, la incidencia en los donantes de sangre fue de 0.19%.

Habría una relación importante entre el número de productos sanguíneos recibidos y el riesgo de infectarse por HCV, como ocurre con los pacientes hemofílicos. Se comprobó que en los que reciben más de 100.000 unidades de crioprecipitados por año, la tasa de infección fue de 76%, mientras que en aquellos que requirieron menos, fue de 46%.³ Esto nos obliga a tener en cuenta que entre los puntos a considerar en los pacientes portadores del HCV se encuentra una estimación de los hemoderivados recibidos (factor que no hemos considerado en nuestro trabajo por carecer de archivos adecuados). En cuanto a la población de hemodializados, se considera que el 70% presenta hepatitis aguda por HCV en algún momento de su tratamiento dialítico, y generalmente se los identifica en estados crónicos.

Por su parte, el personal sanitario que tiene contacto con sangre o sus productos presenta riesgo incrementado de contraer HCV. El riesgo es estimado en 18%.

En cuanto al uso de drogas intravenosas, es elevada la incidencia de infección por HCV,⁹ pero en la población objeto del presente trabajo negaron todos estos antecedentes.

La tasa de prevalencia de infección en individuos que la contrajeron por relaciones sexuales se calcula en 4%, según diferentes trabajos;¹⁰ en nuestro estudio tuvo resultado positivo el 2.5% ya que eran pareja sexual de la población afectada. Es importante considerar el número de parejas sexuales y la concomitancia con infección por HIV, que no estuvo presente en el estudio, pero que es interesante valorar.

Un individuo era hijo de madre portadora (2.7%); la tasa de transmisión perinatal es del 7% aproximadamente. En más del 40% de portadores de HCV no se identifica la vía de infección; estos casos se denominan *esporádicos*, y podrían haberla adquirido por vía percutánea, exposición mucosa o por vías no tradicionales como tatuajes o incluso contacto casual en un ámbito familiar. Trabajos realizados en Japón demostraron una tasa de infección de familiares de portadores del 8.8%, aparentemente por las vías no tradicionales antes citadas.²⁻⁵

Es importante destacar que se deberían evaluar las concentraciones de HCV en otros fluidos corporales además del plasma, como saliva y semen; en el estudio realizado por Fried y colaboradores no detectaron por HCV-ARN en portadores crónicos, pero otras experiencias demuestran que está presente en el semen y otras en la saliva.¹⁰

Estos resultados nos llevaron a pensar que no hay diferencias con respecto al resto del mundo en cuanto a las formas de transmisión del HCV y que deberían tomarse medidas que conduzcan a educar a la población sobre las formas de contagio, así como también instruir a los profesionales de la salud y cuidadores sobre las formas de evitar la difusión del virus, ya que otras vías como saliva, semen o contacto familiar pueden ser responsables del contagio.

Dr. José Hipólito Vilar

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003

7. Van der Poel LI. VHC y Hepatitis Post-transfusional: Diagnóstico del VHC en Receptores y Donantes de sangre. *Gastroenterol y Hepatol* Mayo 1993, Vol 16: 332-335
8. Enfermedades del Aparato Digestivo: Hepatitis Vírica. *Medicine* N° 5, julio 1997: 185-187
9. Castro A, Pereiro C, Pedreira JD. et al: Prevalencia de los Virus de Hepatitis y Significación Clínica de la Infección por VHC en Usuarios de drogas por Vía Parenteral. *Gastroenterol y Hepatol* Mayo 1993, Vol. 16; N° 5: 287-291
10. Olaso V, Córdoba J, Verdú RC. ARN-VHC en la saliva de pacientes con Hepatitis Crónica C. *Gastroenterol y Hepatol* Mayo 1993. Vol 16; N° 5: 303-308
11. Declaración de Consenso Latino Americano de Hepatitis C. Bs.As. Argentina 17 de septiembre de 1996.
12. Vilar, JH, Rivera, MA, Rodríguez, A., Valenti, SM, Martínez, R.T. Lanari- Zubiaur, FJB. Determinación de Anti-HC en familiares de portadores , como pesquisa de Nuevos Casos. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* Vol. 5 Nov. 2000:497.500

Bibliografía

1. Suou T, Tanaka H, Miura K et al: Age at infection of Hepatitis C Virus and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Digestion*, 1998, 59 (suppl 3) pag. 33 World Congress of Gastroenterology. September 6-11 Vienna, Austria
2. Epidemiología e Historia Natural del virus de la Hepatitis C. IX simposio Internacional Triannual sobre Hepatitis Vírica y Enf Hepática. Abril 21-25 de 1996, Roma, Italia. Pag 1-6 Diamond GA. Lim. Assur. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63:99-100
3. Rizzeto M, Weiland T. Prevalencia e Incidencia de la Infección y Enfermedad por VHC. Com. Europea de Salud Pública. Luxemburgo, 14 de febrero de 1994, pag. 5-10
4. Civeira Murillo MP. Marcadores serológicos para el diagnóstico de la Infección por el Virus de la Hepatitis C. *Gastroenterología* Mayo 1993, Vol. 16; N° 5: 336-338
5. Owucki, M.J., and Balistreri, W., The hepatitis C Virus: Identification, Epidemiology and Clinical Controversies *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Vol 20: 254-256. 1995
6. Barrera JM, Bruguera M, Guadalupe Ercilla M, et al: Persistent Hepatitis C Viremia After Acute self-Limiting Post-Transfusion Hepatitis C. *Hepatology*, Mar 95: 269-644

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionlector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.