

## ARTÍCULOS ORIGINALES

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

### Vigilancia de las hepatitis virales: resultados de laboratorio, Cuba, 1992-2004

*Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay,<sup>1</sup> Dra. Graciela Delgado González,<sup>2</sup> Lic. Marité Bello Corredor,<sup>3</sup> Dra. María Caridad Montalvo Villalba,<sup>4</sup> Lic. Susel Sariego Frómata<sup>5</sup> y Téc. Aidonis Gutiérrez Moreno<sup>6</sup>*

#### RESUMEN

Se presentaron los resultados de la vigilancia de la hepatitis viral en el período 1992-2004. La infección por el virus de la hepatitis A es la más frecuente asociación que origina cuadros de hepatitis viral aguda entre los pacientes menores de 24 años y antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) positivo, seguida por el virus de la hepatitis B. El virus de la hepatitis A solo o con el virus de la hepatitis B, aporta 48,88 % de los casos. Solamente 48,71 % en que se sospecha una hepatitis B aguda, se confirman desde el punto de vista virológico. Estos resultados permiten profundizar en el conocimiento del comportamiento de los virus de las hepatitis en las condiciones cubanas, lo que hará posible formular mejores estrategias de control o eliminación de la hepatitis viral, o ambos.

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis E (VHE), vigilancia.

El sistema de vigilancia de las enfermedades es una herramienta para su control y prevención. Puede ser activa o pasiva. El objetivo de la vigilancia de la hepatitis viral es proveer información serológica, demográfica y epidemiológica, que pueda ayudar al establecimiento de prioridades, movilización de recursos, predicción y detección temprana de epidemias, así como la formulación de estrategias y políticas para la prevención y el control de estas enfermedades. Una parte importante de esta vigilancia es suministrar información para detectar cambios en la incidencia y diseminación de la infección y la enfermedad en la población. Las hepatitis virales agudas son

enfermedades notificables a las autoridades de salud pública, por ejemplo, en los EE.UU. la información sobre hepatitis viral se obtiene por 3 sistemas de vigilancia.<sup>1,2</sup>

Para analizar e interpretar las tendencias y los patrones, identificar grupos de riesgo y determinar los mecanismos de transmisión, es importante la determinación precisa del agente específico y la definición de caso. Al nivel mundial, 5 agentes diferentes son responsables de la hepatitis viral: virus de la hepatitis A, B, C, D y E (VHA, VHB, VHC, VHD y VHE) causantes de las hepatitis de igual nombre; en Cuba se ha demostrado la circulación de estos agentes.<sup>1,3-7</sup>

<sup>1</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Microbiología (Virología). Investigadora Auxiliar. Profesora Instructora.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesora Asistente. MINSAP.

<sup>3</sup> Máster en Virología. Licenciada en Microbiología. Investigadora Auxiliar. IPK.

<sup>4</sup> Máster en Virología. Especialista de I Grado en Inmunología. IPK.

<sup>5</sup> Licenciada en Microbiología. IPK.

<sup>6</sup> Técnico en Investigación y Servicios. IPK.

La notificación obligatoria de la hepatitis viral se inició en Cuba en 1960 mediante tarjetas de *enfermedades de declaración obligatoria*, en las cuales estaban establecidos el reporte individual y detallado de los enfermos agudos con evidencias clínicas de la enfermedad y el estudio de la enzima alanino amino transferasa (ALAT) por encima de los valores de 12 UI. En 1987, se implantó el nuevo Programa de Prevención y Control de las hepatitis virales, con los objetivos de conocer la participación de las hepatitis A, B y No A No B dentro de estas, para prevenir y controlar la transmisión de los virus A y B. Se estableció la clasificación operacional por tipo a partir de la realización del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) a todo enfermo agudo diagnosticado, considerando como hepatitis B los que tuviesen resultados positivos. Los resultados del AgsHB negativos en los enfermos se consideraron casos de hepatitis A, sin antecedentes de exposición a sangre, productos hemoderivados o presencia de riesgo parenteral.

A partir de 1987, en que se clasificó 11,8 % de las hepatitis virales agudas, este indicador se ha ido elevando hasta alcanzar en 1993, 86,2 % de los casos diagnosticados. En 1993, por acuerdo del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y a sugerencia de la Dirección Nacional de Epidemiología, se propone que el Laboratorio de Hepatitis Virales del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) pase a ser Laboratorio de Referencia Nacional (LRN) para el estudio de las hepatitis víricas.

Otro hecho importante fue la introducción del diagnóstico de la hepatitis B por el sistema SUMA en 1992, con una red de laboratorios que cubre todo el país; y el de hepatitis C en 1995, que actualmente utiliza sistemas de tercera generación.

Las vertientes de la vigilancia de la hepatitis viral en Cuba que incluyen al laboratorio de diagnóstico virológico son:

1. Estudio etiológico de brotes de hepatitis viral aguda (HVA).
2. Estudio etiológico de casos graves y fallecidos por fallo hepático fulminante (FHF).
3. Estudio etiológico de pacientes con HVA, menores de 24 años de edad y detección del AgsHB positivo.
4. Vigilancia de la incidencia de la hepatitis B aguda.
5. Estudio de la eficacia de la vacunación en los hijos de madres positivas al AgsHB.

Este trabajo pretende mostrar los datos obtenidos en 12 años de vigilancia de las hepatitis virales en Cuba, basándose en los resultados de laboratorio obtenidos en las 4 primeras vertientes expuestas anteriormente, porque el estudio de la eficacia de la vacunación en los hijos de madres positivas al AgsHB ha sido reportado con anterioridad.<sup>8,9</sup>

## MÉTODOS

### *Muestras:*

- 1 312 muestras de sueros correspondientes a 136 brotes de HVA ocurridos en todo el país en un período de 12 años (1992-2004).
- 68 sueros de pacientes con diagnóstico de FHF (graves o fallecidos) procedentes de todo el país en un período de 8 años (1997-2004).
- 45 sueros de pacientes con HVA, menores de 24 años de edad y detección del AgsHB positivo, procedentes de todo el país en un período de 8 años (1997-2004).
- 39 sueros de pacientes con diagnóstico de HVA, tipo B, procedentes de 10 provincias del país en el período 2003-2004.

### *Procedimientos:*

En este estudio se utilizaron los juegos diagnósticos siguientes:

1. Detección de los marcadores del VHA.  
Se utilizaron los reactivos del ELISA IgM-VHA producidos y validados en el LRN de hepatitis virales del IPK, para la detección de la IgM anti-VHA en suero.<sup>4</sup>
2. Detección de los marcadores del VHB.
  - UMELISA HBsAg PLUS (SUMA, CIE), para la detección de AgsHB en suero.
  - UMELISA HBsAg CONFIRMATORY TEST (SUMA, CIE), para la confirmación de AgsHB en suero.
  - UMELISA anti-HBs (SUMA, CIE) para la detección del anticuerpo contra AgsHB en suero.
  - UMELISA anti-HBc (SUMA, CIE) para la detección de los anticuerpos totales al antígeno del core.

- HEPANOSTIKA HBc IgM (*Organon Teknika*) para la detección de la IgM contra el antígeno del core en suero.
- 3. Detección de los marcadores del VHC.  
UMELISA HCV (SUMA, CIE), para la detección de anticuerpos contra el VHC en suero.
- 4. Detección de los marcadores del VHE.  
Para la detección de la IgM anti-VHE se utilizó el juego comercial ELISA MBC/AMRAD HEPATITIS E IgM DIAGNOSTIC KIT, procedente de Australia y gentilmente donado por el doctor *David Anderson*.<sup>10</sup>
- 5. Procesamiento estadístico de los resultados.

Se utilizaron los métodos de estadística descriptiva para analizar y presentar los resultados obtenidos.

## RESULTADOS

La vigilancia y los sistemas de respuesta son críticos para el control efectivo de las enfermedades transmisibles. La vigilancia en pocas palabras quiere decir obtener datos para ejercer acciones, de ahí que el papel y el fortalecimiento de los laboratorios en cuestión, sean importantes para una buena preparación.

### 1. Estudio de brotes de HVA.

Se realizó mediante el envío y procesamiento de muestras de pacientes seleccionados en el brote con síntomas clínicos típicos y alteraciones serológicas sugestivas de hepatitis viral. El agente que más frecuentemente se asocia a estos brotes es el VHA. En el período 1998-2003 se introdujo la detección de la IgM anti-VHE en su estudio. De 136 epidemias, 126 (92,64 %) fueron causadas por el VHA, mientras que 10 (7,35 %) resultaron negativas a la IgM anti-VHA. Estos brotes fueron analizados para otros virus de las hepatitis, siendo 2 positivos al AgsHB, 5 al VHE y 3 no pudieron clasificarse con las herramientas analíticas que estaban disponibles en ese momento en el laboratorio.

### 2. Estudio etiológico de casos graves y fallecidos por FHF.

En el estudio etiológico de los casos graves y fallecidos por FHF recibidos en el laboratorio

durante el período 1997-2004, se observó que de los 68 sueros recibidos de todas las provincias del país con este criterio, en 37 (54,41 %) se pudo conocer la etiología del cuadro, el resto (31) no pudo ser clasificado con los marcadores disponibles. Es de destacar que la detección de los IgM anti-VHE se incorporó a este estudio en el período 1998-2003, en tanto que la IgM anti-HBc se introdujo en el período 2003-2004. Este último marcador es imprescindible porque es uno de los indicadores más confiables de la hepatitis B, que incluso puede ser el único en los casos severos; es marcador diagnóstico de certeza de infección aguda y además, está presente en momentos en que el AgsHB no es detectable.<sup>2</sup>

En la tabla 1 se muestran los resultados en las 37 muestras clasificadas. El VHB fue el agente que mayor positividad obtuvo con 15/37 (40,54 %) seguido del VHA con 13/37 (35,13 %), los VHC y VHE aportan 2,70 y 5,40 %, respectivamente. La combinación VHB + VHE fue la más observada aunque solo en 2/37 (5,40 %). La asociación de 3 agentes solamente se recogió en un caso. Si se busca la positividad del VHB solo o en combinación con otros agentes, se encuentra que este virus aporta 54,05 % de los casos (20/37), en el caso del VHA este alcanza 43,24 % (16/37). Es decir, el VHB y el VHA aportan 91,89 % (34/37) de la positividad en casos graves o fatales clasificados como hepatitis viral.

**TABLA 1.** Clasificación etiológica de los casos graves y fallecidos por FHF. Cuba. 1997-2004

Etiología	Positivos No.	%
VHA	13	35,13
VHB	15	40,54
VHC	1	2,70
VHE	2	5,40
VHA + VHE	1	2,70
VHA + VHB	1	2,70
VHB + VHE	2	5,40
VHB + VHC	1	2,70
VHA + VHB + VHE	1	2,70
Total	37	100

Fuente: Laboratorio de Hepatitis virales/IPK.

### 3. Estudio de pacientes con HVA, menores de 24 años de edad y detección de AgsHB positivo.

Como resultado del programa de vacunación anti-hepatitis B, actualmente la población cubana

**TABLA 2.** Resultados del estudio de los virus de la hepatitis A, B y C en enfermos agudos con AgsHB positivo y antecedentes de vacunación. 1997-2004

	A	B	C	Positividad (No. y %)			Total
				A/B	B/C	S/C*	
1997-2004	14 (31,11 %)	10 (22,22 %)	0 (0 %)	8 (17,77 %)	1 (2,22 %)	12 (26,66 %)	45 (100 %)

\* Sin clasificar.

Fuente: Laboratorio de Hepatitis Virales/IPK.

menor de 24 años ha sido vacunada, ya sea al nacer (implantado en el Programa Nacional de Inmunizaciones a partir del año 1992) o mediante las vacunaciones en tercer y noveno grado de la enseñanza primaria y secundaria, respectivamente. Las vacunaciones se realizan sin pesquisaje previo de marcadores de infección por el VHB, por tanto, pueden existir portadores del AgsHB que no han sido detectados en la población y que no pueden considerarse fallos de la vacunación. De ahí la importancia de estudiar todos los casos de HVA en menores de 24 años en los cuales se les detecte un AgsHB positivo.

En la tabla 2 se recoge el estudio etiológico de estos casos. De los 45 sueros estudiados, en 33 (73,33 %) se pudo precisar la etiología del cuadro agudo presentado y 12 (26,66 %) no pudieron clasificarse con los marcadores estudiados. Se observa que la infección por el VHA es quien más cuadros de HVA aporta en este grupo estudiado (31,11 %), seguido por el VHB (22,22 %). Sin embargo, era de esperar que la coinfección VHA/VHB fuera la más alta encontrada, hallándose únicamente 17,77 %. Solo o con el VHB, el VHA aporta 48,88 % de los casos (22/45).

#### 4. Vigilancia de la incidencia de la hepatitis B aguda.

El objetivo de este estudio fue conocer el comportamiento de la incidencia de la hepatitis B aguda, dato sumamente importante para evaluar las estrategias de vacunación seguidas en el país, conocer el impacto de la vacunación y estimar metas de eliminación de la enfermedad en Cuba. De los casos AgsHB positivos estudiados, 19 (48,71 %) poseen efectivamente el marcador de caso agudo de hepatitis B, es decir, la IgM anti-HBc. No obstante ser pocos casos, los resultados permiten sugerir que solo la mitad reportados como hepatitis B aguda, se confirman virológicamente como tal,

reafirmando la necesidad de mejorar el criterio clínico e incorporar al estudio un mayor número de casos.

## DISCUSIÓN

Muchas clases de patógenos excretados en heces son capaces de provocar epidemias, como los VHA y VHE, de forma separada o combinada, fundamentalmente en los países tropicales.<sup>11,12</sup> En Cuba, la hepatitis viral tipo A se comporta de forma endémica, con ciclos epidémicos cada 4 o 5 años. En 2004 se reportaron 10 182 casos de hepatitis A, lo cual se corresponde con 96,4 % del total de las hepatitis virales.

Cuba se considera un país de elevada prevalencia de la hepatitis A, un estudio previo realizado en el municipio La Lisa en Ciudad de La Habana, mostró una prevalencia de hepatitis A de 71,3 %, aumentando significativamente con la edad.<sup>13</sup>

El estudio etiológico de los brotes de HVA permite confirmar la sospecha clínica y epidemiológica. Las medidas para controlar esta enfermedad se basan en el mejoramiento de las condiciones higiénico-sanitarias del país, el cumplimiento de las medidas de higiene personal y la administración de gamma globulina estándar. La vacunación no se ha implantado aún como medida preventiva.

Una de las vertientes de la vigilancia de las hepatitis virales se basa en el estudio etiológico de los casos graves y fatales. El FHF es causado por diferentes agentes, ya sean infecciosos, tóxicos o medicamentosos. Todos los virus hepatotropos pueden causar FHF, pero varía entre países desarrollados y subdesarrollados, siendo un evento raro, a pesar de la exposición común en grupos de

alto riesgo. Al nivel mundial, la etiología indeterminada (No A no E), compite con la hepatitis B, como la causa presumida más común. La asociación de los virus de las hepatitis incrementa la letalidad.<sup>2,14</sup>

El diagnóstico de la hepatitis fulminante de etiología viral requiere un alto índice de suspicacia y habilidades a la hora de interpretar los resultados de los ensayos diagnósticos en una situación emergente.<sup>2</sup>

La mortalidad por hepatitis viral ha sido estudiada y reportada por numerosos autores, incorporando nuevas herramientas diagnósticas clásicas o moleculares según la disponibilidad de los laboratorios. No obstante, en muchos aún no se puede precisar la etiología del cuadro. Por ejemplo, *Poddar* y otros encontraron marcadores virales en 94 % de los niños con FHF,<sup>15</sup> otro estudio ha reportado 13,1 % de negatividad a los agentes estudiados,<sup>16</sup> mientras que otros investigadores refieren no precisar etiología en 37,9 o 61,1 % de los casos.<sup>17,18</sup> Los virus hepatotropos que más frecuentemente han sido encontrados son los VHA y el VHB. En 2002, investigadores en la India encontraron la mayor positividad al VHA, seguido del VHE y de la combinación VHA + VHE, encontrándose el VHB en 8 % de los casos.<sup>15</sup> También en ese país, en 1999, se encontró al VHA solo o en combinación con el VHE, y el VHB el responsable de hasta 50 % de los casos estudiados.<sup>18</sup> De igual manera en Brasil y Perú se encontró al VHA como el responsable de 82,6 y 44,4 % de los casos, respectivamente.<sup>16,17</sup> Otros reportes en Japón y en Shanghai apuntan al VHB o al VHA y al VHB, respectivamente, como los responsables de los casos graves y fallecidos por hepatitis viral.<sup>19,20</sup> Teniendo en cuenta las asociaciones virales encontradas, se refuerza la necesidad de vacunar contra la hepatitis A y B a personas con enfermedad hepática crónica, recomendado por otros autores al nivel internacional.<sup>14</sup>

En la experiencia de los autores de este trabajo, la incorporación de la detección de la IgM anti-HBc en este estudio, permitió clasificar un mayor número de casos como hepatitis B. En la literatura se reporta que una prueba AgsHB negativa no excluye a la hepatitis B, porque este marcador aclara rápidamente en la hepatitis B fulminante,

por el contrario, su persistencia, especialmente a altos títulos, puede indicar un estado de portador con una etiología adicional para el FHF. También es importante señalar que la IgM anti-HBc puede resultar falsamente negativa, si existe coinfección con el VHD.<sup>2</sup>

La vigilancia de los casos de hepatitis aguda en personas menores de 24 años, permite conocer la circulación de las cepas y así iniciar estudios que permitan detectar posibles mutantes en la población que sugieran un cambio en la vacuna, además de monitorear la eficacia poslicenciamiento de la vacuna antihepatitis B. El hecho de que el VHA aporta 47,72 % de los casos muestra que al menos en estos no se tratan de fallos vacunales o existencia de cepas mutantes. Este estudio se realiza solo en Cuba.

Desde la implantación de la vacunación universal antihepatitis B en 1992 y las numerosas estrategias del programa de vacunación llevadas a cabo, la incidencia de la hepatitis B aguda ha sido reducida hasta el 2004 a 97,2 %, manteniéndose en cero la incidencia de la hepatitis B aguda en niños menores de 5 años desde el 2000. También en los EE.UU. las tasas de incidencia de la hepatitis B aguda han declinado en todos los grupos etáreos, siendo el más dramático entre los 15 y 30 años de edad.<sup>1</sup>

## CONSIDERACIONES GENERALES

La hepatitis viral constituye la quinta causa de morbilidad por enfermedades transmisibles en el país, de ahí que sea de interés prioritario para las autoridades de salud. La vigilancia con base de laboratorio de las hepatitis virales ha aportado conocimientos insustituibles al control de esta entidad. Si bien se deben incorporar nuevas herramientas de diagnóstico, estos resultados han permitido:

1. Un mejor conocimiento de la enfermedad en Cuba.
2. El estudio de los brotes de HVA permitió confirmar al VHA como el agente etiológico mayormente responsable, además, sugerir que otro agente viral hepatotropo, en este caso el VHE, cocirculaba junto con el VHA, hallazgo que posteriormente fue confirmado.

3. Los resultados de la mortalidad han permitido confirmar virológicamente el papel de cada uno de los virus de las hepatitis estudiados y conocer que el VHB y el VHA aportan 91,89 % de la positividad en casos graves o fatales clasificados como hepatitis viral.
4. Afirmar que la infección por el VHA es la responsable de casi la mitad de los casos reportados como hepatitis B en individuos menores de 24 años de edad, aunque posean un antecedente de AgsHB positivo.
5. Plantear que solo 48,71 % de los casos reportados como hepatitis B aguda se confirman virológicamente.
6. Confirmar los resultados exitosos del Programa de vacunación antihepatitis B cubano, aspecto crucial en la eliminación de la enfermedad.

#### AGRADECIMIENTOS

A los jefes de Programas de hepatitis virales provinciales, por la ayuda en la recepción y envío de las muestras. A los doctores Manuel Díaz González y Pablo Aguiar Prieto por su participación en este trabajo.

#### Surveillance of viral hepatitis: laboratory results. Cuba, 1992-2004

#### SUMMARY

The results of the surveillance of the viral hepatitis in the period 1992-2004 are presented. The HAV infection is the most frequent association that originates pictures of acute viral hepatitis among the patients under 24 years old with positive HBsAg, followed by the hepatitis B virus. The hepatitis A virus alone or co-infected with the hepatitis B virus accounts for 48.88% of the cases. Only 48.71% of the cases among whom acute hepatitis B is suspected, are confirmed from the virological point of view. These results allow to go deep into the knowledge of the behaviour of hepatitis viruses under the Cuban conditions, making possible to establish better strategies for the control or elimination of viral hepatitis, or both.

**Key words:** Hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis E virus (HEV), surveillance.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis Surveillance. Atlanta: Report Number 57; September 2000. p. 1-31.
2. Fagan EA, Harrison TA. Viral hepatitis. A handbook for clinicians and scientists. Springer-Verlag New York: BIOS Scientific Publishers Limited; 2000.

3. Balmaseda A, Más P, Delgado G, Ribas M, Rodríguez L. Estudio de brotes de hepatitis A ocurridos en Ciudad de La Habana en el año 1991. *Rev Cubana Med Trop* 1994;46(1):42-5.
4. Rodríguez L, Más P, Balmaseda A, Comellas M, Delgado G, Palomera R. Desarrollo y evaluación de un ELISA de detección de anticuerpos de la clase IgM contra el virus de la hepatitis A. *Rev Cubana Med Trop* 1994;46(2):86-9.
5. Rodríguez L, Díaz M, Bravo J, Pedrosa P, Díaz B: Infección/inmunidad por el virus de la Hepatitis B en una comunidad de Ciudad de La Habana, Cuba 1995. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51(3):206-7.
6. Lemos G, Jameel S, Panda S, Rivera L, Rodríguez L, Gavilondo JV. Hepatitis E virus in Cuba. *J Clin Virol* 2000;16:71-5.
7. Montalvo MC, Trujillo A, Rodríguez L, Goyenechea A, Bello M, Gutiérrez A, et al: Acute hepatitis E virus infection in a Cuban patient. *Internat J Infect Dis* 2005;9(5):286-7.
8. Delgado G, Galindo MA, Rodríguez L, Díaz M. Vaccination Strategies against Hepatitis B and their results: Cuba and the United States, 2003. *MEDICC Review*, Volume V, No. 1, 2003. Citado 29/0372005, Disponible en URL: [http://www.medicc.org/medicc-review/1004/pages/cuban\\_medical\\_literature.html](http://www.medicc.org/medicc-review/1004/pages/cuban_medical_literature.html).
9. Bello M, Rodríguez L, Delgado G, Díaz M, Montalvo C, Gutierrez A. Vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B, 2000-2002. *Rev Cubana Med Trop* 2004;52(1):31-4.
10. Anderson DA, Li F, Ridell M, Howard T, Seow HF, Torresi J, et al. Elisa for IgG class antibody to hepatitis E virus based on a highly conserved conformational epitope expressed in *Escherichia coli*. *J Virol Meth* 1999;81:131-42.
11. Leclerc H, Schwartzbrod L, Dei-Cas E. Microbial agents associated with water borne diseases. *Crit Rev Microbiol* 2002;28(4):371-409.
12. Yayli G, Kilic S, Ormeci AR. Hepatitis agents with enteric transmission-an epidemiological analysis. *Infection* 2002;30(6):334-7.
13. Quintana A, Sánchez L, Larralde O, Anderson D. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. *J Med Virol* 2005;76:69-70.
14. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine* 2003;21(19-20):2238-41.
15. Poddar U, Thapa BR, Prasad A, Sharma AK, Singh K. Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child* 2002;87(1):54-6.
16. Moreira-Silva SF, Frauches DO, Almeida AL, Mendonca HF, Pereira FE. Acute liver failure in children: observations in Vitoria, Espirito Santo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(5):483-6.
17. Artica G, Rivera J, Marquez S, Del Carpio F. Fulminant hepatic failure in children. *Rev Gastroenterol Perú* 1998;18(3):250-8.
18. Bendre SV, Bavdekar AR, Bhav SA, Pandit AN, Chitambar SD, Arankalle A. Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome. *Indian Pediatr* 1999;36(11):1107-12.
19. Cooksley, WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic?. *J Viral Hepat* 2000;7(1):1-3.
20. Fujiwara K, Mochida S. Indications and criteria for liver transplantation for fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol* 2002;37(13):74-7.

Recibido: 5 de diciembre de 2005. Aprobado: 10 de marzo de 2006.  
 Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourf" (IPK), Autopista Novia del Mediodía, Km. 6 ½, AP 601, municipio La Lisa, Ciudad de La Habana. Teléf.: 2020426, Telefax 2046051. Correo electrónico: licel@ipk.sld.cu