

Un acercamiento al uso del laboratorio en la hepatitis C

Palabras clave: Hepatitis, virus de la hepatitis C, pruebas diagnósticas.

Key words: Hepatitis, hepatitis C virus, diagnostic tests.

Recibido: 01/05/2012

Aceptado: 31/05/2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Pedro Sánchez Frenes,* Dayamí García Torres,* María Jesús Sánchez Bouza,* Magalys Olivet Cruz*

* Hospital General Universitario «Gustavo Aldereguía Lima». Cienfuegos, Cuba.

Correspondencia:

Dr. Pedro Sánchez Frenes

Hospital General Universitario «Gustavo Aldereguía Lima»

Calle 51 A y avenida 5 de Septiembre. Cienfuegos. CP 55100, Cuba

E-mail: pedrosanchezfrenes@yahoo.es

direccion@bsangre.cfg.sld.cu

Resumen

Se realizó investigación descriptiva con el objetivo de actualizar aspectos relevantes de las pruebas diagnósticas útiles en la hepatitis C, además de otras características de esta singular patología. Se propone una clasificación de los estudios complementarios y se enfatiza en la utilidad clínica y desempeño analítico de los mismos. Sin constituir una guía completa, pretende brindar ayuda al médico en la aplicación del método clínico, para obtener los mejores resultados desde el punto de vista diagnóstico y, de esta manera, incrementar la calidad en la atención de los pacientes.

Abstract

It was a descriptive research with the objective of updating relevant aspects of the useful diagnostic tests for Hepatitis C, as well as other features of this unique condition. It proposes a classification of the complementary studies, and their clinical utility and analytical performance is emphasized. Without being a complete guide, it aims to assist the physician in the implementation of the clinical method, in order to obtain the best results from the diagnostic point of view, and thus increase the quality of patient care.

Introducción

Desde la cuarta década del siglo XX, cuando se comprobó la etiología viral de las infecciones hepáticas, se han reconocido diferentes tipos de hepatitis virales, conjunto de enfermedades clínicamente semejantes entre sí, pero de etiología y epidemiología diferentes que incluye hepatitis viral tipo A, B, C, D y E, causada por los virus de igual nombre. Nuevos virus también han sido reportados como causantes de hepatitis, entre ellos el virus de la hepatitis G (VHG), el virus TT (VTT) y el virus SEN (SEN-V). Otros virus que causan infección

sistémica pueden ocasionalmente originar hepatitis: citomegalovirus humano, virus Epstein-Barr, virus de la rubéola, virus de la fiebre amarilla, virus del herpes simple y algunos enterovirus.¹⁻³

Dentro de todas éstas, la hepatitis C posee una connotación especial por ser considerada como un serio problema de salud, debido a que millones de individuos están infectados en todo el mundo; ocasiona alta morbilidad y no hay vacuna disponible hasta el momento. Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación difusa y necrosis de las células hepáticas con consecuentes cambios clínicos, bioquímicos, inmunoserológicos y morfológicos.⁴⁻⁶

Históricamente se han utilizado diferentes exámenes de laboratorio para estudiar las hepatitis; desde la simple observación directa del color del suero, orina o heces, hasta el empleo de pruebas químicas, enzimáticas, inmunológicas y, más recientemente, de biología molecular. En la actualidad se dispone de una gran variedad de pruebas útiles para esta enfermedad. Cada una de ellas con sensibilidad y especificidad nosológicas propias; es por ello que se recomienda utilizarlas de manera combinada y seriada para lograr mayor eficacia en sus diferentes usos: detectar la enfermedad en pacientes asintomáticos, definir la etiología, establecer un pronóstico, seguir la evolución de la enfermedad y controlar la efectividad del tratamiento.⁴

El objetivo de este trabajo fue recopilar información actualizada acerca de la hepatitis C, particularmente en la utilidad clínica y desempeño analítico de los estudios complementarios que, sin constituir una guía, brinde ayuda al médico para obtener los mejores resultados desde el punto de vista diagnóstico y, de esta manera, incrementar la calidad de la atención de los pacientes.

Virología

El camino hacia el descubrimiento del virus de la hepatitis C no fue fácil. Las numerosas tentativas de identificar el agente etiológico de la hepatitis no A no B (NANB) con técnicas microbiológicas clásicas resultaron infructuosas. El mayor descubrimiento ocurrió en 1984 cuando Houghton y sus colegas, en Chiron Corporation, en asociación con Bradley, en los Centers for Disease Control (CDC), usaron técnicas de biología molecular para clonar el agente viral que fue designado como virus de la hepatitis C.^{7,8}

El agente etiológico de esta enfermedad es un ARN virus que pertenece al grupo 3 de la familia Flavivirus, constituido por una simple cadena lineal de polaridad positiva de 9,600 nucleótidos con una envoltura lipoproteica que rodea una cápside icosaédrica de 60 nm. Éste es el único miembro

del género Hepacivirus de la familia *Flaviviridae*. Circula en concentraciones muy bajas, por lo que no se han podido visualizar partículas virales. Este virus se replica, lo mismo que otros flavivirus, por medio de una cadena negativa de ARN intermedio (NS).^{5,9-11}

El genoma del virus de la hepatitis C se compone de una región no codificable adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales (core de la nucleocápside y envoltura viral). Los genes 5' no codificantes y del core, que se conservan en todos los genotipos, tienen un papel importante en la replicación; la síntesis de las proteínas de la envoltura es codificada por la región hipervariable. El extremo 3' del genoma contiene los genes de las proteínas no estructurales (NS) 1 a 5.^{5,9,11}

Epidemiología

La enfermedad se encuentra diseminada por todo el mundo con más de 170 millones de sujetos infectados; de éstos, tres de cada cuatro seropositivos son virémicos, lo que equivale a un estimado de 27 millones de personas con infección activa. Además, cada año se diagnostican 30,000 nuevos casos y fallecen aproximadamente de 8,000 a 10,000 individuos. Entre 50 y 60% de los enfermos evolucionan a la cronicidad y 25% a la cirrosis hepática. Estas cifras colocan la importancia de esta enfermedad por encima de la del sida.¹¹⁻¹⁴

Es más frecuente en hombres de entre 30 a 49 años y constituye 40% de las enfermedades crónicas del hígado, es la indicación más usual de trasplante hepático. Está bien establecido que la hepatitis C es la principal causa de hepatitis pos-transfusional (90%) y que es responsable de 20 a 50% de hepatitis aguda esporádica. Se estima que de 0.5 a 1.5% de los donadores de sangre en países desarrollados son anti-VHC positivos y 1.8% en la población general de los Estados Unidos.^{5,9-11}

La infección por VHC se identificó como un problema de salud en Cuba desde los inicios de la década de los 90. En el año 1995 se logró el

pesquisaje masivo de todos los donantes de sangre del país con el uso de los juegos diagnósticos UMELISA-VHC (TecnoSuma SA, La Habana, Cuba), que evolucionaron hasta alcanzar un sistema de tercera generación que está en uso en la red nacional de bancos de sangre desde 1998.¹⁵

Cuba presenta una prevalencia de positividad anti-VHC de 0.9 a 2% en población general, 1% en donantes de sangre y 51.6% en pacientes multitransfundidos.^{15,16, 17}

En la provincia de Cienfuegos, según un estudio poblacional realizado en el año 1994 a partir de un análisis de sueros conservados en la seroteca del Proyecto Global, la seroprevalencia de la hepatitis C fue de 1.9%. En otro estudio efectuado en la consulta de Hepatología del Hospital General Universitario Gustavo Alderegia Lima de Cienfuegos en pacientes con hepatitis crónica se encontró que 54% de éstos presentaron hepatitis C.^{18,19}

La parenteral es la principal vía de transmisión del virus; incluye transfusiones, hemodiálisis y riesgo ocupacional (es mayor en los trabajadores sanitarios, de laboratorio y de atención directa al enfermo, así como en receptores de transplantes y utilización de instrumentos no estériles en procesos como el tatuaje). La vía no parenteral incluye transmisión sexual, transmisión intrafamiliar, que reporta una prevalencia mayor en los contactos familiares no sexuales que en la población normal y, por último, transmisión vertical, demostrada en hijos de madres con elevados niveles de viremia durante la vida intrauterina.^{5,6,9,11,16,20-23}

La infección por hepatitis C en trabajadores de la salud no es dramáticamente superior que entre la población general; sin embargo, aquéllos presentan mayor probabilidad de adquirir hepatitis C a través de accidentes laborales como pinchazos, cortaduras, etcétera, con una eficiencia de 3%.⁹

Clínica

La enfermedad puede presentarse en forma aguda o crónica. La infección aguda es clínicamente silen-

ciosa en cerca de 95% de los individuos infectados. Posee un periodo de incubación de 15 a 160 días (media de 50 días), con un comienzo insidioso.^{5,6,9,16}

Evoluciona de manera lenta durante un lapso de 20 a 40 años. Más de 80% de las personas infectadas porta el virus indefinidamente de manera asintomática o con ligeras manifestaciones de fatiga; en etapas avanzadas se presenta como síndrome icterico, acompañado de astenia, adinamia y manifestaciones clínicas extrahepáticas, así como variaciones hematológicas y bioquímicas como hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, y otros cambios en la biometría hemática relacionados con el hipersplenismo.^{9,24-26}

De los pacientes con hepatitis crónica, 30 a 60% pueden presentar hepatitis crónica activa, 20% progresan a cirrosis hepática y, de éstos, entre 15 a 20% terminan desarrollando un carcinoma hepatocelular. Se ha observado que el intervalo medio que transcurre entre una transfusión y la hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular es de 10, 21 y 29 años, respectivamente.^{9, 24}

El diagnóstico de hepatitis crónica debe sospecharse en casos de compromiso inexplicable del estado general, con presencia de decaimiento, adinamia, y pérdida de peso; en pacientes con antecedentes o presencia de ictericia o encefalopatías; hallazgos de hepatomegalia, esplenomegalia, o de estigmas de daño hepático crónico; antecedente o presencia de factores etiológicos como ingestión de drogas, transfusiones, patologías autoinmunes, etcétera.^{9,27}

Los factores relacionados con el curso clínico y desenlace de la enfermedad hoy no están muy claros, aunque datos recientes han indicado que la ingestión de alcohol, tener más de 40 años y ser del sexo masculino, están asociados con una enfermedad del hígado más severa. Adicionalmente, la presencia de otras variables como susceptibilidad genética, grado de avance de la enfermedad al momento de la detección, parámetros humorales y calidad del tratamiento, se corresponden con el riesgo de progresar a enfermedad crónica.^{18,28}

Se han descrito manifestaciones clínicas extrahepáticas asociadas a fenómenos de autoinmunidad; las más frecuentes son glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis membrana proliferativa, crioglobulinemia mixta, anemia aplásica, linfomas y neuropatías. Entre los problemas dérmicos se encuentran porfiria cutánea, liquen plano y vasculitis leucocitoclástica. De tal manera que es recomendable que ante una enfermedad autoinmune convenga descartar la presencia de VHC.^{5,9,11,16}

Laboratorio

En la actualidad, hay disponible gran variedad de pruebas para el estudio de la hepatitis C: las determinaciones de enzimas, proteínas, carbohidratos y lípidos, unidos a otros componentes cuyo metabolismo se altera, como es el caso de las bilirrubinas, hierro, ácidos biliares, las llamadas pruebas funcionales, los métodos para la hemostasia y las nuevas técnicas inmunoserológicas y biología molecular incorporadas en años recientes. Cada una de las pruebas que se describirán a continuación tienen sensibilidad y especificidad nosológicas propias; cuando se utilizan de manera racional, se obtienen los mejores resultados desde el punto de vista diagnóstico.⁴

Los exámenes complementarios se dividen para su mayor comprensión en tres grupos: pruebas que exploran alteraciones bioquímicas, pruebas que exploran presencia de VHC y su respuesta inmune y pruebas que exploran alteraciones morfológicas.

1. Pruebas que exploran alteraciones bioquímicas

1.1 Patrón bioquímico de lesión

TGP-ALT. Es la enzima típica de patrón de lesión o necrosis hepática. Su elevación es generalmente no mayor a 10 veces el valor normal, con un comportamiento atípico e impredecible en esta enfermedad; algunos pacientes muestran un patrón fluctuante, otros poseen enzimas normales o negativas. Se

calcula que 25% de los casos con VHC tienen transaminasas dentro de límites normales, sobre todo pacientes del sexo femenino (58 a 90%), y que menos de 15% tienen niveles francamente elevados. Es útil como marcador primario para controlar el tratamiento. Los pacientes anictéricos con ALT > 300 U/L corren un alto riesgo de progresión hasta una hepatitis crónica.^{4,5,11}

Cociente de Rittis. La relación AST/ALT se ha empleado como índice pronóstico de la hepatitis aguda viral severa. Si está entre 0.31 y 0.63 indica evolución favorable, en tanto que una relación entre 1.20 y 2.26 indica daño hepático severo. La relación entre 0.64 y 1.19 no es concluyente para el pronóstico. En la hepatitis C crónica un cociente AST/ALT > 1 tiene especificidad y valor predictivo positivo de 100% para la cirrosis, aunque la sensibilidad es de 52%.^{4,16,29,30}

Lípidograma. Los lípidos plasmáticos totales, triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas presentan discreta alteración en la fase aguda; el colesterol total en los casos graves puede estar disminuido por afectación de su síntesis y esterificación.^{4,16}

1.2 Patrón bioquímico de colestasis

Gammaglutamil-transpeptidasa. Es una enzima ligada a la membrana del hepatocito cuya mayor actividad se encuentra en las células de las vías biliares y las de Kupffer. Se eleva en la citólisis y en la colestasis, pero más en ésta. Aumenta menos que las transaminasas, pero es la última en volver a la normalidad, por lo que pudiera ser un útil indicador de recuperación.^{4,16}

Fosfatasa alcalina. Suele ser normal o estar ligeramente elevada en las hepatitis virales. En las formas colestásicas llega a exceder el doble de su límite superior.^{4,16}

1.3 Patrón de eliminación de metabolitos

Bilirrubina sérica. Está aumentada en los casos de hepatitis icterica (ambas fracciones), aunque

la directa o conjugada por lo común predomina. Incrementos superiores indican un mayor daño hepático y un curso clínico más largo.^{4,11,31}

Pigmentos biliares en orina. Pone en evidencia el aumento del urobilinógeno urinario, así como la bilirrubina.⁴

1.4 Pruebas de síntesis hepática

Proteínas totales y fraccionadas. Los niveles séricos de albúmina son normales en la hepatitis aguda típica, aunque descienden si la necrosis de los hepatocitos es de tal magnitud que compromete la capacidad de síntesis hepática, como sucede en las hepatitis graves y en algunas formas prolongadas.^{4,16}

Coagulograma. Los factores de la coagulación I, II, V, VII, IX y X son indicadores de la capacidad de la síntesis hepática. Un déficit de los factores II, IX y X prolonga el tiempo de protrombina, lo que establece la existencia de fallo en la función de síntesis. La hipoprotrombinemia debe ser medida después de la administración de vitamina K parenteral. La no respuesta es de gran importancia ya que tiene un valor pronóstico porque implica insuficiencia hepática por un daño severo.^{4,16,11}

2. Pruebas que exploran presencia de VHC y su respuesta inmune

Pueden ser divididas en dos grupos de pruebas: serológicas y de biología molecular.³²

2.1 Pruebas serológicas. Son procedimientos diagnósticos para la detección de anticuerpos inducidos por los virus, son cada día más empleados dada la relativa rapidez y eficacia con que permiten orientar el diagnóstico. Las técnicas más utilizadas en la actualidad son los ensayos inmunoenzimáticos y Western blot.³²

Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC) mediante enzoinmunoensayo (EIA). Permite determinar la etiología de la hepatitis,

pero no diferenciar entre la infección aguda de la crónica.

El primer inmunoensayo enzimático desarrollado para la identificación de anticuerpos contra este virus (primera generación) se comenzó a utilizar antes de 1990 en Japón y en ese año en donantes de sangre en Estados Unidos. Detectaba anticuerpos contra un polipéptido recombinante (C100-3) derivado de la región NS4 del genoma viral. El periodo de ventana serológica estaba entre uno y tres meses. La segunda generación de inmunoensayos incorporó proteínas recombinantes de la región del núcleo (C22-3) y de la región NS3 (C33c). Este ensayo resultó mucho más sensible (aproximadamente 20%) que el anterior; detectaba anticuerpos anti-VHC durante los primeros 30 a 90 días de la infección aguda.^{5,9}

El ensayo de tercera generación incluye anticuerpos contra la proteína del core y no estructurales de la región 3, 4 y 5. Reemplaza algunas proteínas recombinantes con péptidos sintéticos, por lo que posibilita el detectar los anticuerpos anti-VHC en forma temprana. La seroconversión puede ocurrir después de ocho semanas; raramente se demora hasta nueve meses después de la exposición. Esta generación logró buena sensibilidad, pero con especificidad de 97% que provocaba la presencia de falsos positivos en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes, hipergammaglobulinemias y personas sin factores de riesgo y sin signos de enfermedad hepática; por ejemplo, en donantes de sangre y trabajadores de la salud. En la selección habitual de donantes de sangre, se estima que 40 a 70% de los individuos que reaccionan inicialmente con un EIA de tercera generación no serán verdaderamente positivos. Debido a ello se introdujo un test suplementario confirmatorio como el RIBA o ARN-VHC.^{5,9,29,33}

Además, en personas con compromiso del sistema inmune, fallo renal o hepatitis C asociada a crioglobulinemia, el ensayo puede resultar como falso negativo. Errores en la fase preanalítica de los ensayos, como la congelación y descongelación re-

petida o almacenamiento prolongado de muestras de sangre pueden provocar tanto falsos positivos como falsos negativos.²⁹

RIBA (*Recombinant immunoblot assay*). Es usado para confirmar infección de hepatitis C. Permite la demostración de anticuerpos individuales no estructurales y estructurales de proteínas virales e identificar falsos positivos asociados con especificidades no virales. Un resultado positivo por RIBA define la detección de anticuerpos contra dos o más antígenos y un resultado indeterminado como la detección de anticuerpos contra un solo antígeno. Un resultado positivo por RIBA seguido por dos o más PCR negativas sugiere que la infección por virus C se ha resuelto. Un resultado positivo de EIA seguido por resultado de RIBA negativo representa un falso positivo para el inmunoensayo y no requiere de otro examen complementario. RIBA tiene utilidad limitada en la práctica clínica y ha sido suplantado por la ARN-HCV.^{5,9,29}

2.2 Biología molecular. Los métodos diagnósticos basados en el estudio de los ácidos nucleicos han revolucionado la virología moderna al permitir la detección de genes virales en muestras de un individuo infectado, aun en ausencia de manifestaciones clínicas. Técnicas como el análisis del ADN o ARN con enzimas de restricción (ER), la hibridación de ácidos nucleicos en cualquiera de sus variantes (*in situ*, en soporte sólido y en soporte líquido), la amplificación de fragmentos genómicos virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la secuenciación de ácidos nucleicos, son de las más difundidas actualmente.^{29,30,34,35}

Análisis del ARN-VHC: Puede ser cualitativa o cuantitativa.

Pruebas cualitativas. Son útiles en el diagnóstico de la infección aguda por VHC antes de la seroconversión, pueden detectar el virus de una a dos semanas después de la exposición y para monitorizar a los pacientes que siguen tratamiento antivírico. El ARN viral puede ser detectado en muestra de sangre utilizando técnicas de amplificación como

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o amplificación mediada por transcripción (TMA). Estas técnicas son capaces de detectar niveles de 50 UI/mL de ARN viral. La detección puede ser intermitente, por lo que una primera prueba negativa no es concluyente.^{5,9,29,34,35}

Pruebas cuantitativas. Los niveles de ARN viral en sangre, también conocida como carga viral, ayudan a predecir la probabilidad de respuesta al tratamiento y monitorear dicha respuesta. Pueden ser utilizadas técnicas de amplificación como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o amplificación mediada por transcripción (TMA). Está para la cuantificación de ARN aprobado por la FDA es Versant HCV RNA, version 3.0 (Bayer HealthCare; Tarrytown, NY). Esto está basado en tecnología de ramificación de ADN con un rango dinámico de 615 a 700 000 UI/mL.⁵

Genotipificación. Permite identificar el genotipo del virus. Es útil para predecir la probabilidad de respuesta y duración del tratamiento. Pacientes con genotipo 1 y 4 son generalmente tratados por 12 meses, mientras que 6 meses de tratamiento es suficiente para otros genotipos. Este ensayo puede ser realizado por análisis directo de la secuencia, polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción, o hibridación con sondas de oligonucleótidos. Dos tests están disponibles en la actualidad, ninguno aprobado por la FDA: Trugene HCV 5'NC Genotyping kit (Visible Genetics; Toronto, Canada) y Line Probe Assay (Inno LiPA HCVII, Innogenetics; Ghent, Belgium).^{5, 34, 35}

3. Pruebas que exploran alteraciones morfológicas

Ultrasonografía. La ecografía abdominal es un examen complementario de gran utilidad; nos puede informar si el hígado está aumentado o disminuido de tamaño, si tiene aspecto nodular, la presencia de esplenomegalia, ascitis y, al realizar Doppler, se pueden evidenciar signos de hipertensión portal.^{13,36,37}

Endoscopia del tubo digestivo superior. Es un procedimiento que debe realizarse a todo paciente con daño hepático crónico para evaluar la presencia de varices gastroesofágicas por hipertensión portal.^{13,36,37}

Laparoscopia. El diagnóstico macroscópico del hígado a través de este procedimiento constituye uno de los más comunes en nuestro medio. No sólo permite el control visual directo de la biopsia hepática, sino que brinda una evaluación integral del aspecto morfológico del hígado.^{29,38}

Biopsia. El estudio histológico del hígado es la prueba de elección para establecer el diagnóstico definitivo de daño del tejido hepático, para evolución y pronóstico de estas enfermedades. Entre los cambios se reportan el proceso inflamatorio crónico que tiende a organizarse en el lobulillo y en el espacio porta (al que muchos autores dan un valor importante y distintivo del daño hepático ocasionado en la infección por el virus C), cambios grasos, degeneración acidófila (cuerpos acidófilos) a nivel del lobulillo, infiltrado inflamatorio linfocitario en sinusoides, así como algunos cambios en los conductillos. Para la evaluación de la actividad histológica se usa la puntuación (*score*) de Ishak de 1995 que es de gran valor para pronóstico (cuadro I).^{5,9,29,38-40}

Tratamiento

Para indicar el tratamiento se deben tener en cuenta las características particulares de cada paciente, así como los niveles de ALT, los hallazgos histológicos, la carga viral, el genotipo, la edad y el sexo, que decidirán al final la conducta que se deberá tomar en cada caso. El objetivo básico del tratamiento es la erradicación de la infección viral y, secundariamente, la normalización analítica y la prevención, estabilización e incluso regresión del daño histológico hepático. Actualmente, el tratamiento estándar se basa en la combinación de los antivirales interferón y ribavirina durante 24 a 48 semanas, resultando costoso y poco efectivo sólo en la mitad de los pacientes, al tiempo que también

conlleva diversos efectos secundarios para estos enfermos. La combinación de varios fármacos antivirales de acción directa, cada uno con un mecanismo diferente para inhibir el virus, parece constituir la clave para curar la hepatitis C y evitar la resistencia que generalmente se desarrolla en estas infecciones, según los resultados de un estudio publicados en la revista *Science Translational Medicine*. No se dispone de vacuna para el virus C y tampoco existen preparaciones efectivas de inmunoglobulinas.^{5,6,9,13}

Conclusiones

Las pruebas de laboratorio poseen un papel destacado en la identificación de la infección por virus C, debido a las características clínicas y epidemiológicas casi siempre ausentes o difíciles de precisar

Cuadro I. Calificación de ISHAK (1995).
Actividad necroinflamatoria.

Necrosis periportal	Valor
Ninguna	0
Leve	1
Leve moderado	2
Moderada menos 50% espacios porta	3
Severa más 50% de espacios porta	4
Necrosis confluyente	
Ninguna	0
Necrosis confluyente local	1
En algunas áreas zona 3	2
En muchas áreas zona 3	3
Necrosis en zona 3 y ocasional necrosis en puente	4
Necrosis multiacinar	6
Lesión lobulillo	
Ninguna	0
Un foco	1
2 a 4 focos	2
5 a 10 focos	3
Más de 10 focos	4
Inflamación portal	
Ninguna	0
Leve	1
Leve / moderado	2
Moderada	3
Marcada	4

Cuadro II. Calificación de ISHAK (1995). Fibrosis.

Ausente	0
Expansión fibrosa en algunos espacios porta	1
Expansión fibrosa en muchos espacios porta	2
Numerosos septos sin cirrosis y escasa fibrosis en puente	3
Expansión fibrosa en muchos espacios porta y marcada fibrosis en puente	4
Marcada fibrosis en puente con escasos nódulos	5
Cirrosis hepática	6

Cuadro III. Grado de actividad (medida de la actividad proceso necroinflamatorio). Calificación de Knodell- ISHAK.

	Puntos
Hepatitis crónica con actividad mínima	1 - 3
Hepatitis crónica con actividad leve	4 - 8
Hepatitis crónica con actividad moderada	9 - 12
Hepatitis crónica con actividad intensa	13 - 18

en esta entidad. Esto ha condicionado el desarrollo de un gran número de investigaciones que permitan definir la existencia de daño hepático, identificar el agente etiológico específico, pronosticar el curso de la enfermedad, evaluar la eficacia del tratamiento y establecer criterios de curación. Para ordenar estas pruebas deben tenerse en cuenta los principios en la indicación de los exámenes y pruebas para avalar un diagnóstico que el profesor Eugenio Selman – Housein Abdo señala en su libro *Guía de acción para la excelencia en la atención médica*: para obtener los mejores resultados, se debe indicar de manera racional y, de acuerdo con las hipótesis diagnósticas planteadas, siguiendo un orden determinado y dependiendo de las características particulares de cada paciente. Es conveniente ir de los exámenes más simples a los más complejos, no realizar sistemática de exámenes ni indicar exámenes o pruebas cuyos resultados no vayan a variar la conducta con el paciente. Además, se deben aportar datos clínicos suficientes al ordenar pruebas y exámenes y ver personalmente los resultados. De existir alguna

duda en la indicación o resultado de una prueba, se debe interconsultar con los especialistas en medios diagnósticos.⁴¹

Referencias

1. Alfonso VME, Bencomo HA, Cortina RL, Hernández DP, López de Roux M R. Reacción transfuncional. En: Suardiaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio clínico. La Habana: ECIMED; 2004. p. 649-661.
2. Sulkowski MS, Chaisson RE. Manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Mandell, Bennett, Dolin. Enfermedades infecciosas. 6 ed. New York: Springer; 2006.
3. Sánchez FP. Sistema de vigilancia para las infecciones transmitidas por transfusión de sangre en la provincia de Cienfuegos [Tesis en opción al título de Master en Salud Pública]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2008. Disponible en: <http://www.sld.sld.cu/sitios/revsalud/temas.php>
4. Cruz RC. Alteraciones de laboratorio en las enfermedades del aparato digestivo. En: Suardiaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio clínico. La Habana: ECIMED; 2004. p. 151-57.
5. emedicine [sitio web en internet]. Estados Unidos: WebMD Health Professional Network; C 1994-2010 Medscape. Mukherjee S, Dhawan VK. Hepatitis C. [Actualizado 19 abr 2010 ; citado 20 abr 2010]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/177792-media>
6. Enfermedades hepáticas y biliares. En: Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 11 ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 199-267.
7. Gutiérrez A, Campos A, Álvarez M, Navarro M, Bauzá J. El virus de la hepatitis C, cinco años después de su descubrimiento (I). Inmunología. Ene-Mar 1995; 14 (1): Disponible en: <http://revista.inmunologia.org/Upload/Articles/3/7/376.pdf>
8. Smith TF. Hepatitis viruses. In: Howard BJ, Keiser JF, Weissfeld AS, Smith TF, Tilton RC. Clinical and Pathogenic Microbiology. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1994. p. 823-831.
9. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
10. Gordon J, Park H, Betty PC, Man Cug BJ, Meter H. Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2006; 15: 386-390.
11. Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo. Rev Mex Patol Clin 2003; 50 (4): 179-189.
12. Sabina MD, García VF, Asconegui MA, Martínez LO. Características epidemiológicas de la hepatitis C en donantes de sangre. Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en Internet]. Sep-Dic 2002 [citado 20 abr 2010]; 40 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032002000300009&script=sci_arttext
13. Hepatitis crónica. En: Matarama PM, Llanio NR, Muñoz IP, Quintana SC, Hernández ZR, Vicente PE. Medicina Interna: Diagnóstico y tratamiento. La Habana: ECIMED; 2007. pp. 309-320.
14. González M. Informe técnico de evaluación de la vacuna Heber-viovac HB. Documentos de vacuna. Registro de vacuna cubana recombinante Heber-viovac HB. La Habana: Archivos del Centro de Ingeniería y Biotecnología; 2005.
15. Rivero JRA. Transmisión de infecciones virales por la transfusión de sangre. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. May-Ago. 2006

- [citado 20 abr 2010]; 22 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Hepatitis. En: Roca GR, Smith SE, Losada GJ, Serret RB, Llamas SN. *Temas de Medicina Interna*. 4a ed. La Habana: ECIMED; 2002. p. 197-215.
 17. Marina PL. Las donaciones de sangre en Cuba como parte de la estrategia sanitaria cubana. 1986- 2006 [tesis]. La Habana: Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
 18. Sabina MD, García VF. Características clínicas y morfológicas de la hepatitis C en donantes de sangre. Hospital Universitario «General Gustavo Aldereguía Lima». *Rev Cub Med* 2002; 41 (2): 69-674.
 19. García TD. Infección por los virus de la Hepatitis B y C. Estudio clínico humoral. Enero-Julio 2008. [tesis]. Cienfuegos: Hospital Universitario «General Gustavo Aldereguía Lima». 2009.
 20. Moreno VJ, Rodríguez RP, Cardella RL. Hepatitis C III. Estudio laparoscópico, histológico y niveles séricos de alanina aminotransferasa en 160 pacientes seropositivos al virus de la hepatitis C. *Rev Cub Investig Bioméd* 2007; Marz. [citado 2010 Mayo 10]; 24 (1): 14-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002005000100002&lng=es
 21. Stribling R, Sussman N. Treatment of hepatitis C infection. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 58 (2): 3963-99.
 22. Rodríguez LL. Laboratorio Nacional de Referencia. Hepatitis virales. La Habana: Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kouri»; 2008.
 23. Vega BA. Hepatitis C: Métodos diagnósticos, epidemiología, enfermedad autolimitada y crónica. *Rev An Pediatr* 2003; 58 (5): 486-488.
 24. Hepatitis C. Revisión. Reporte Técnico de Vigilancia. 20 ene 1999 [citado 20 abr 2010]; 4 (1). Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/rtv0199.pdf>
 25. Méndez SN, Uribe EM. Conceptos actuales de hepatitis. En: *Epidemiología e impacto social del virus de hepatitis C*. México: McGraw-Hill; 2003.
 26. Hepatitis aguda. En: Matarama PM, Llanio NR, Muñiz IP, Quintana SC, Hernández ZR, Vicente PE. *Medicina Interna: Diagnóstico y tratamiento*. La Habana: ECIMED; 2007. p. 304-308.
 27. Hernández MI. Hepatitis C en donación sanguínea. *Rev Cubana de Medicina*. 2006; 44(supl. 2):3-6.
 28. Rodríguez L, Delgado G, Bello M, Montalvo MC, Sarriego S, Gutiérrez A. Vigilancia de Hepatitis virales. Resultados de laboratorio. *Rev Cub Med Trop* 2006; 58 (2): 396-399.
 29. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 4a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. pp. 292-304.
 30. Rodríguez LL A, Mas LPJ. Hepatitis. En: Llop HA, Valdés-Dapena VMM, Zuazo SJL. *Microbiología y parasitología médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. pp. 163-186.
 31. Sanin VA. Obras de congregación martiana. Carta de laboratorio clínico. Preguntas más frecuentes sobre hepatitis B y C. Segunda parte. La Habana: Laboratorio Clínico Santa María; 2004.
 32. Jiménez LP. Diagnóstico de enfermedades virales. En: Llop HA, Valdés-Dapena VMM, Zuazo SJL. *Microbiología y parasitología médicas*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001. p. 53-58.
 33. Centro de Inmunoensayo. Tecnología SUMA. Aplicaciones y usos. La Habana: Editorial Ciencias Médica; 2007. pp. 190-224.
 34. González BJM. Técnicas de biología molecular. En: González BJM, Arilla FE, Rodríguez-Segade M, Sánchez PA. *Bioquímica clínica*. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 1999. pp. 77- 88.
 35. Clonación celular: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En: Luque CJ, Herráez SA. *Texto ilustrado de biología molecular e ingeniería genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. pp. 187-196.
 36. Almeida VR, González GAM, Ramírez AV. Detección, caracterización y orientación de los infectados por el virus de la hepatitis B en el área de un policlínico. *Rev Cub Invest Biomed*. Abr.-jun. 2006 [citado 20 abr 2010]; 25 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002006000200005&script=sci_arttext
 37. Herrera JL. Hepatitis viral crónica: evolución y tratamiento. *Rev Cub Gastroenterol* 2001; 23 (9): 56-59.
 38. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus infection. *Int Med Sci* 2006; 3: 47-52.
 39. Coutin Mg, Hernandez GP, Colombia PM. Análisis de hepatitis viral en Cuba 1977-2005. Pronóstico para la vigilancia semanal. Reporte técnico de vigilancia 2006; 11 (5).
 40. De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas, 1999-2008. Servicios del portal www.cuba.cu
 41. Selman-Housein AE. Guía de acción para la excelencia en la atención médica. La Habana: Editorial Científico Técnica; 2002.