

Histopatología de la Hepatitis Viral Crónica C, Pinar del Río, enero 2002-julio 2008

Histopathology of Chronic Viral Hepatitis-C, Pinar del Rio. January 2002- July 2008

Gladys R. Cirión Martínez¹, Miguel Angel Herrera Pérez².

¹ Especialista de Segundo Grado en Anatomía. Patológica. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

² Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

RESUMEN

A pesar de ser la hepatitis por virus C (HCVC) un problema de salud en el mundo y ser la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular no se dispone de un sistema de puntaje práctico para el diagnóstico histopatológico. **Objetivos:** Incrementar el desempeño de los patólogos en el diagnóstico de la HCVC en el Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" desde enero 2002 hasta julio 2008. **Diseño:** Se realizó una innovación tecnológica con la confección de un libro de esquemas procesados electrónicamente y se estudiaron las biopsias con HCV mediante un diseño descriptivo y transversal. **Sujetos y Método.** Universo: 236 biopsias diagnosticadas como HCV. Muestra: 117 biopsias diagnosticadas como HCVC (el total en el período). Se determinó edad, sexo, tipo de lesión histológica y correspondencia diagnóstica entre el grado de lesión histológica y el estadio de fibrosis con la edad. Se usó la Estadística Descriptiva para resumir variables categóricas y cuantitativas continuas, cálculos de comprobación de frecuencias y/o asociaciones de variables X^2 , OR al 95 % de certeza. **Resultados.** Se elaboró un sistema de dibujos histológicos representativos de la clasificación de las hepatitis virales crónicas. La HCVC fue más frecuente entre 35-54 años, sexo femenino, con actividad necroinflamatoria moderada que alcanzó

el 60.6 %. La fibrosis severa se presentó preferentemente entre 35 y 44 años. **Conclusión.** Se comprobó que el sistema de dibujos confeccionados posibilita una mejor estandarización del diagnóstico en un colectivo y facilita el aprendizaje de la entidad.

Palabras clave: hepatitis viral humana, fibrosis, aprendizaje.

ABSTRACT

Despite being hepatitis caused by C virus (HCV) a worldwide health problem and the most frequent cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, a practical

score system to perform the histopathologic diagnosis does not exist. **Objective:** To increase the competence of pathologists in the diagnosis of HCV at "Abel Santamaria Cuadrado" University Hospital from January 2002 to July 2008. **Design:** A technological innovation was created writing a book with electronically-processed diagrams and the study of HCV-biopsies by means of a descriptive and cross-sectional design. **Subjects and Method:** Universe: 236 biopsies with the diagnosis of HCV. Sample: 117 biopsies having the diagnosis of Chronic- HCV (the total during the period). Age, sex, type of histological lesion; diagnostic correspondence, the degree of the lesion and stage of the fibrosis in respect of the age were considered. Descriptive Statistics was used to sum up the categorical and continuing quantitative variables and the verification of frequencies through calculation and/or association of variables X^2 , OR. **Results:** A system of representative histological draws for the classification of chronic viral hepatitis (Ishak, 1995) was created. Chronic-HCV was more frequent between ages 35-54, female sex, and moderate necro-inflammatory activity reached up to 60.6% between 35 and 44 years old. **Conclusion:** It was confirmed that the system of draws makes possible a better standardization of the diagnosis in teams and provides a more suitable learning of the disease.

Key words: human viral hepatitis, fibrosis, learning.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad infectocontagiosa hepática con alteraciones bioquímicas y morfológicas. Estas últimas, dadas por inflamación difusa y necrosis, acompañadas de cambios clínicos e inmunoserológicos.¹ Los virus de las hepatitis se estudian desde la década del 40. Antes de 1989 sólo se conocían las hepatitis A y la B, el resto se clasificaba como no-A no-B. En la década del 90 el desarrollo científico, principalmente de la biología molecular, ha originado los diferentes virus

de la hepatitis.² Actualmente se designan como: Hepatitis A, B, C, D, E, G, TTV y SEN-V.²

En la actualidad la hepatitis por virus C (HCV) ha cobrado importancia en el aporte de casos. La revista médica británica The Lancet la califica como uno de los problemas de salud pública más graves del mundo.^{2, 3}

Este virus, descubierto por Choo y cols. En 1989 es un virus ARN de la familia de los flavivirus, con 6 genotipos (1 al 6) y más de 50 subtipos.^{4, 5} La principal vía de transmisión es la sanguínea, aunque se plantean otras tales como la actividad sexual de alto riesgo, el trasplante de órganos sólidos, exposición ocupacional, hemodiálisis y niños de madres infectadas.^{4, 6}

Se calcula que hay cerca de 170 millones de personas infectadas con este virus, y tienen infección crónica más del 80%⁷. Una nueva entidad se ha caracterizado la hepatitis C viral oculta, la que pudiera incluir a pacientes con enfermedad hepática de origen desconocido.⁸

Este virus se considera la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular y la más común indicación para trasplante hepático en los Estados Unidos, Australia y algunos países de Europa.⁹

Solo del 20% al 30% de los pacientes presentan síntomas clínicos. Los más frecuentes son: malestar, fatiga, anorexia e íctero y aparecen entre 3 y 8 semanas después de la exposición.⁴ El diagnóstico de hepatitis viral C crónica se realiza cuando persiste el ARN viral en sangre por más de 6 meses post infección aguda.

Se consideran algunos factores de riesgo en la evolución a la cronicidad como: edad de inicio de la infección, género masculino, ausencia de síntomas en fase aguda, infección concomitante con el VIH y la inmunosupresión.^{4, 10, 11}

Los programas de vacunación para las hepatitis en Cuba han tenido reconocimiento mundial, como el de hepatitis viral B con fines preventivos.¹² El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ha trabajado en el desarrollo de vacunas terapéuticas para la hepatitis por virus C,⁷ el diagnóstico histológico es la prueba de oro que determina la selección del paciente para entrar en la investigación y para evaluar la efectividad terapéutica post-tratamiento, complementada por exámenes serológicos, virológicos y otros utilizados en el diagnóstico y evolución de los pacientes.^{4, 13, 14}

Teniendo en cuenta que el daño hepático de esta enfermedad se caracteriza por producir necrosis, inflamación y fibrosis y que los pacientes que la padecen pueden evolucionar hacia una cirrosis hepática, y con el objetivo de mejorar la comprensión y conocimiento de la enfermedad, nos propusimos aplicar a las alteraciones histológicas de las hepatitis en general y en particular a la clasificación de puntaje descrita por Ishak en 1995,¹⁵ un sistema de dibujos que representen las alteraciones histológicas de la enfermedad, que se aplica para el diagnóstico de los pacientes con hepatitis viral C crónica en el Hospital "Abel Santamaría Cuadrado", desde enero 2002 hasta julio 2008.

MÉTODOS

Se realizó la investigación en dos etapas, la primera de innovación tecnológica con la confección de un libro con 78 imágenes creadas en el programa paintbrush de Microsoft Office, útiles para la comprensión de las alteraciones histológicas en la aplicación de la escala cuali-cuantativa propuesta por Ishak en 1995, para el

diagnóstico de la hepatitis viral crónica, que incluye la actividad necroinflamatoria (anexo 1a) y la fibrosis (anexo 1b). La clasificación histológica atendiendo a la actividad incluye 4 tipos: con actividad mínima, leve, moderada e intensa y la fibrosis es clasificada en 6 estadios. La biopsia fue el patrón de oro para el diagnóstico de la enfermedad y selección de pacientes a aplicar la vacuna terapéutica en hepatitis viral C crónica.

En la segunda etapa se realizó una investigación descriptiva y transversal durante el período de enero del 2002 a julio del 2008 en pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis viral crónica.

El universo estuvo constituido por los 236 pacientes diagnosticados como hepatitis viral crónica en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" y la muestra quedó conformada por los 117 pacientes con diagnóstico de HCV C.

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis viral C crónica.

Criterios de exclusión. Pacientes con biopsia no útil. Diagnóstico de otras hepatopatías.

Las variables empleadas fueron:

Edad considerada en 6 clases constituidas cada una por grupos decenales a partir de los 15 años.

Sexo. Según género.

Diagnóstico histológico. Clasificación de Ishak 1995 (anexos 1a y 1b). Para el diagnóstico histológico se tuvo en cuenta el grado de lesión y la cantidad de espacios portas afectados con puntaje en cada una de las alteraciones necroinflamatorias con sumatoria y puntaje final lo que facilitó clasificarla en mínima, leve, moderada e intensa. La fibrosis se evaluó en 6 grupos.

Se utilizó la Estadística Descriptiva para resumir variables categóricas y cuantitativas continuas, cálculos de comprobación de frecuencias y/o asociaciones de variables mediante la prueba de X^2 , y OR al 95 % de confianza.

Los datos obtenidos fueron por los registros estadísticos del departamento y se utilizaron únicamente con fines científicos, sin que existiera la necesidad de entrevistarse con los pacientes, aunque los diagnósticos llevaron a acciones de salud motivadas por la investigación, no estuvimos a cargo de la selección de los pacientes candidatos a aplicar la vacuna, estos resultados solo serán utilizados en eventos científicos o publicaciones.

RESULTADOS

Se revisaron 236 biopsias con diagnóstico histológico de hepatitis viral crónica, y de estas 117 (49,57%) correspondieron a infección por virus C. En la tabla I se muestra la distribución de frecuencias según grupos de edades y sexos.

Tabla I. Distribución de frecuencias según grupos de edades y género en pacientes con diagnóstico viral C crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado", 2002-2007.

Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	%	No.	%	No.	%
15-24	4	3,4	5	4,3	9	7,7
25-34	13	11,1	6	5,1	19	16,2
35-44	25	21,4	21	18,0	46	39,4
45-54	11	9,4	15	12,8	26	22,2
55-64	8	6,8	5	4,3	13	11,1
65-74	3	2,6	1	0,8	4	3,4
Total	64	54,7	53	45,3	117	100,0

Fuente: Solicitud de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

La mayoría de los pacientes estuvo comprendida entre los 25 y 54 años, con 91 (77,7 %). Las diferencias en cuanto al sexo fueron aparentes ya que no se encontró asociación significativa

entre edad y sexo (se reunieron los grupos de 15-24 y 25-34, y de 55 a 74 años, para la comparación estadística) ($\chi^2=2,71$; gdl=3; $p=0.44$) por lo que no hay asociación entre las dos variables.

En la tabla II se muestran los diferentes tipos de necrosis, y la periportal ligera fue la más frecuente con 31 pacientes.

Tabla II. Distribución de frecuencias según tipo de lesión y puntaje de severidad en la hepatitis viral Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2007.

	Puntaje										Total
	0		1		2		3		4		
Lesión	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
Necrosis Periportal	23	19,7	31	26,5	29	24,8	21	17,9	13	11,1	117
Necrosis Confluente	32	27,4	25	21,4	13	11,1	19	16,2	13	11,1	117
	5	%	6	%							
	13	11,1	2	1,7							
Lesión Lobulillar	14	12,0	20	17,1	43	36,7	32	27,4	8	6,8	117
Inflamación Portal	1	0,8	30	25,6	16	13,7	33	28,2	37	31,7	117

La necrosis confluente estuvo ausente en 32 pacientes, la lesión más observada en 25 (21,4%) fue la focal.

La lesión lobulillar observada con mayor frecuencia fue de 2 a 4 focos en 43 (36,7%).

La inflamación portal fue la alteración histológica más observada, sólo no existía en un paciente y el mayor número de ellos 70 (59,8%) presentó inflamación portal severo y/o moderado.

Como se observa en la tabla III el grado de actividad más frecuente fue el moderado que incluye un puntaje entre 9 y 12 el mismo se presentó en 40 pacientes para un 34,2%, si analizamos el puntaje predominaron los pacientes con 12 puntos en 15 casos límite de la actividad moderada para la severa. Al agrupar la actividad mínima y la actividad leve como grado I (menor lesión) tendremos un total de 53 pacientes y agrupando la actividad moderada y la intensa tendremos un total de 64 pacientes por lo que en la casuística hubo un predominio de los pacientes con actividad grado II (mayor lesión).

Tabla III. Clasificación según actividad necroinflamatoria de pacientes con diagnóstico de hepatitis viral C crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2007

Hepatitis crónica con	1 punto		2 puntos		3 puntos					Total	%	
	5	4,3	14	12,0	5	4,3				24	20,5	
Hepatitis crónica con	4 puntos		5 puntos		6 puntos		7 puntos		8 puntos		Total	%
	11	9,4	1	0,8	8	6,8	5	4,3	4	3,4	29	24,8
Hepatitis crónica con	9 puntos		10 puntos		11 puntos		12 puntos				Total	%
	10	8,5	6	5,1	9	7,7	15	12,9			40	34,1
Hepatitis crónica con	13 puntos		14 puntos		15 puntos		16 puntos		17 puntos		Total	%
	7	6,1	6	5,1	3	2,6	2	1,7	6	5,1	24	20,5

Fuente: Solicitud de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

Al relacionar el grado de actividad necroinflamatoria y la edad (tabla IV), observamos que en los grupos de edades inferiores a los 35 años predominó la actividad mínima y leve y por encima de esta edad predominó la actividad moderada e intensa, los pacientes que presentaron una edad superior a los 55 años solo tuvieron este tipo de lesión. La actividad moderada predominó y el grupo de edad más afectado fue entre los 35-44 años y la actividad necroinflamatoria intensa se observó en 15 pacientes entre los 45 y 64 años. $X^2 = 16,4$; $gdl = 1$; $p = 0.00005$ y $OR = 6,9$; $IC[2,31; 21.30]$ por lo que la edad incrementa en aproximadamente 7 veces la intensidad de la actividad inflamatoria.

Tabla IV. Relación de grado de actividad necroinflamatoria según grupos de edades, en pacientes con diagnóstico de hepatitis viral C crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2007.

Fibrosis según escala de puntaje

Edad	HVC con Actividad Mínima- Leve		HVC con Actividad Moderada-intensa		Total	%
34	22	18,8	6	5,1	28	23,9
35-74	31	26,5	58	49,6	89	76,1
Total	53	45,3	64	54,7	117	100

Fuente: Solicitud de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

$\chi^2 = 16,4$; gdl = 1; p = 0.00005

OR= 6,9; IC 95 % [2,31; 21.30]

En la tabla V se representa la escala de la fibrosis relacionada con los grupos de edad, si tenemos en cuenta los pacientes con formación de algunos nódulos (5 puntos) y ya con cirrosis hepática (6 puntos), la edad más afectada fue la comprendida entre los 45-54 años con 9 pacientes (7,6%), la mayor parte de los pacientes no tenían fibrosis (39,4%), la expansión fibrosa de muchos espacios porta y la marcada fibrosis en puente con escasos nódulos antiguamente diagnosticada como hepatitis crónica en evolución a cirrosis hepática fueron las más frecuentes con 17 casos para cada una y un 14,5% .

Tabla V. Relación de la fibrosis según grupos de edades, en pacientes con diagnóstico de hepatitis viral C crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2007

		0 pto.	1 Pto	2 ptos	3 Ptos	4 Ptos	5Ptos	6 Ptos	Total
15-24	No.	7	1	1	0	0	0	0	9
	%	6.0	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7
25-34	No.	5	3	2	2	5	0	2	19
	%	4,3	2,6	1,7	1,7	4,3	0,0	1,7	16,1
35-44	No.	20	6	5	5	3	6	1	46
	%	17,1	5,1	4,3	4,3	2,6	5,1	0,8	39,3
45-54	No.	6	3	5	2	1	8	1	26
	%	5,1	2,6	4,3	1,7	0,8	6,8	0,8	22,2
55-64	No.	6	0	3	0	1	2	1	13

	%	5,1	0,0	2,6	0,0	0,8	1,7	0,8	11,1
65-74	No.	2	0	1	0	0	1	0	4
	%	1,7	0,0	0,8	0,0	0,0	0,8	0,0	3,4
Total	No.	46	13	17	9	10	17	5	117
	%	39,4	11,1	14,5	7,7	8,5	14,5	4,3	100,0

Fuente: Solicitud de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

En la figura 1 se representa un esquema de seis de las 78 imágenes creadas en el libro de texto de Hepatitis Viral Crónica, donde se representa la clasificación de la actividad necroinflamatoria (severidad de la lesión) en mínima, leve, moderada e intensa y de la fibrosis que representa el pronóstico, se representan los dos grados de mayor lesión de los seis de la escala en que es clasificada por (Ishak 1995). La formación de septos fibrosos porto-portal o porto-central con la formación de algunos nódulos representada por una coloración de tricrómica donde el colágeno se tiñe de azul y la cirrosis hepática con la coloración de Van Gieson donde el colágeno se tiñe de rosado.

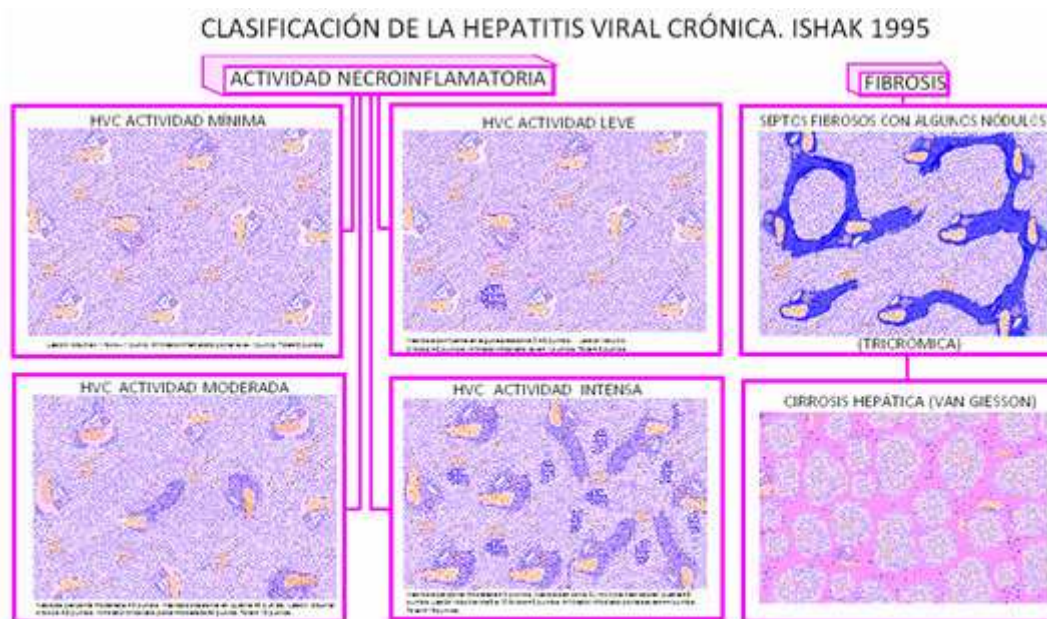


Figura 1. Representación esquemática de algunas de las imágenes utilizadas para la clasificación de las Hepatitis Viral Crónica.

Fuente: Texto Hepatitis Viral. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

DISCUSIÓN

En Cuba son muchos los esfuerzos y recursos que se han invertido en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las hepatitis.⁷ Recientemente se realizó el II Simposio Internacional sobre Inmunoterapia en Hepatitis Viral B y C.¹⁶ Los programas de vacunación Cubana para las hepatitis han tenido reconocimiento mundial. El CIGB ha trabajado en el desarrollo de vacunas terapéuticas.⁷ La biopsia constituye la prueba de oro para definir el criterio evaluativo de las lesiones histológicas cuali-cuantitativamente. Para facilitar esto creamos un texto con 78

imágenes de cada una de las lesiones observadas en la clasificación teórica de Ishak (1995) para las hepatitis virales crónica, esta clasificación fue la propuesta en el taller para unificación de criterios para el estudio clínico (CIGB440) (17) y es la utilizada en la mayor parte de la bibliografía revisada.¹⁸⁻²¹

De un total de 236 biopsias diagnosticadas como hepatitis viral crónica se analizaron 117 con diagnóstico de hepatitis viral crónica C. El grupo de edad más afectado se encontraba entre los 35 y 44 años, esto coincide con la literatura que plantea mayor riesgo de infección crónica por encima de 25 años.⁴ La literatura revisada plantea el sexo masculino como riesgo de evolución a la cronicidad,^{4, 22} en la investigación fue más frecuente el sexo femenino, solo en las décadas de 15-24 y 45-54 años predominaron los hombres, en otros estudios se refiere indistintamente al sexo masculino o el femenino.²³

La necrosis periportal estuvo ausente en 23 pacientes y se presentó con mayor frecuencia en grados ligeros, esto coincide con otros estudios que plantean es más intensa en pacientes con infección por el virus B que por el C.²⁰ La necrosis en puente, de peor pronóstico, se encontró en 28 pacientes ocasional o múltiple. El infiltrado inflamatorio portal fue la alteración histológica más encontrada con la formación o no de folículos linfoides, sólo un paciente no tenía inflamación portal y la inflamación intensa fue la más frecuente. La actividad necroinflamatoria moderada predominó esto coincide con lo planteado por Ishak,¹⁵ y con estudio realizado en la provincia,²² en otros estudios predominó la actividad ligera.^{13, 20} Si comparamos la actividad necroinflamatoria con los grupos de edad observamos que por debajo de los 35 años predominó la actividad mínima y leve y por encima la moderada e intensa resultando esta relación altamente significativa ($X^2 = 16,4$; $gdl = 1$; $p < 0.001$), considerándose la edad como factor de riesgo para la severidad de la lesión (OR= 6,9; IC 95 % [2,52;18,70]). Al analizar el estadio de fibrosis un 39,4% de los casos no tenían fibrosis, similar a lo encontrado en investigación anterior²² y la expansión fibrosa de muchos espacios porta al igual que la resencia de puentes fibrosos con la formación de algunos nódulos fueron las alteraciones más frecuentes, esto coincide con otros estudios aunque con una escala diferente.¹³ La cirrosis hepática se encontró en un 4,3%, por debajo de lo reportado en la HCV C,^{24, 25} 11 pacientes con edad entre 35 y 54 años ya tenían una hepatitis crónica con formación de algún nódulo (5 puntos) y dos casos con cirrosis hepática se encuentran en el grupo de edad comprendido entre los 25 y 34 años.

Se concluye que el texto ilustrativo creado complementa los conocimientos teóricos para la aplicación de la clasificación de las HCV (Ishak -1995). La HCV C fue más frecuente entre 35-54 años, sexo femenino. La inflamación portal fue la alteración histológica mas frecuente. La actividad necroinflamatoria moderada se presentó en un mayor número de casos afectando fundamentalmente la edad comprendida entre los 35 y 44 años, mientras que la actividad intensa se presentó más frecuente entre los 45 y 64 años. La fibrosis severa se presentó entre 35 y 44 años y 2 casos con CH tenían entre 25 y 34 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Coutin MG, Hernández GP, Colombie PM. Análisis de Hepatitis Viral en Cuba, 1977-2005: Pronósticos para la vigilancia semanal. Reporte técnico de vigilancia. Vol.11 No 5. Septiembre-Octubre 2006.

- 2- De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.cuba.cu>
- 3- Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M et al. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008;82(17):8316-29.
- 4- Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 2006;3:47-52.
- 5- Perone C, Del Castillo DM, Pereira GL, Carvalho NO, Januario JN, Teixeira R. Alta prevalencia do genotipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belorizonte. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2008;41(3):238-242.
- 6- Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infection disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002;42(8):975-9.
- 7- Project code: Bio/CIGB/2008-2. Development of therapeutic vaccine against Hepatitis C virus [monografía en Internet] Ciudad de la Habana: Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB); 2008 [citado 17 Nov 2007]. Disponible en: <http://gndp.cigb.edu.cu>
- 8- Carreño V. Occult hepatitis C virus infection: A new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12(43):6922-6925.
- 9- Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1(3):197-203.
- 10- Bruno R, Sacchi P, Pouti M, Maiocchi L, Patruno SF, Cima S et al. Pathogenesis of liver damage in HCV-HIV patients. *AIDS*. 2008;10(1):15-24.
- 11- Ghosn J, Thibault V, Delaugerre C, Fontaine H, Lortholary O, Rouzioux C et al. Sexually transmitted hepatitis C virus superinfection in HIV/hepatitis C virus co-infected men who have sex with men. *AIDS*. 2008;22(5):658-61.
- 12- Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.
- 13- Adorna Carmenate Z, Gámez Fonseca M, Díaz-Canel Navarro AM. Estimación del estadio y la actividad de la hepatitis viral crónica mediante la determinación de alfa-fetoproteína sérica. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 2005;24(2).
- 14- Valdés MJ, Rodríguez del Rey PO, Cardellá 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 Invest Bioméd*. 2005; 24.
- 15- Ishak IS, Baptista AB. Histological Grading and Staging of Chronic Hepatitis. *J. Hepatol*. 1995; 22 : 696-699.
- 16- González EE. Hepatitis viral B y C. II Internacional Symposium on Immunotherapy in Viral Hepatitis B and C. Ciudad de la Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2008.

- 17- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología-Instituto de Gastroenterología. Taller de patólogos para unificación de criterios (CIGB440) 2006.
- 18- Baiocchi L, Angelico M, Petrolati A, Perrone L, Palmieri G, Battista S et al. Correlation between liver fibrosis and inflammation in patines transplanted for HCV liver disease. *AmJ Transplant* 2008;8(3):673-8.
- 19- Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Kafiri G, Tiniakos DG, Archimandritis AJ. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(1):80-9.
- 20- Grá Oramas B, Arús E, Vega H, Galbán E. Aspectos histológicos de la hepatitis crónica C: Análisis comparativo con la tipo B. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2004. <http://conganat.sld.cu/>
- 21- Scheuer PJ. Assessment of liver biopsias in chronic hepatitis: how is it best done? *Journal of Hepatology* 2003;38:223-229
- 22- Fuentes Fernández M, Cirión Martínez G. Estudio clínico etiológico e histológico de 100 pacientes con Hepatitis Viral Crónica. Trabajo para optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Pinar del Río. Cuba;1997.
- 23- Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study: *J Hepatol.* 2001;35(4):531-7.
- 24- Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular Virology of Hepatitis C Virus (HCV): 2006 Update. *Int J Med Sci* 2006; 3:29-34.
- 25- Ryder SD. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut.* 2004; 53(3):451-455.

Recibido: 9 de Septiembre de 2009.
Aprobado: 5 de Octubre de 2009.

Dra. Gladys R. Cirión Martínez. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba.