

Història de la infecció pels virus de les hepatitis (A, B, C, D i E): una «pandèmia persistent»

Francisco Rodríguez-Frías^{1,2,3} i Josep Quer i Sivila^{3,4,5}

¹ Departament de Bioquímica Clínica, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona

² Departament de Ciències Bàsiques, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

⁴ Unitat de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona

⁵ Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus de la UAB, Bellaterra, Barcelona

Correspondència: Josep Quer i Sivila i Francisco Rodríguez-Frías. Vall d'Hebron Institut de Recerca. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. Adreça electrònica: josep.quer@vhir.org; frrodri@gmail.com.

DOI: 10.2436/20.1501.02.230

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 01/11/2023

Acceptat: 09/01/2024

Resum

La infecció pels virus de les hepatitis (A, B, C, D i E) encara avui dia representa un problema sanitari mundial, ja que provoca infecció crònica a uns 350 milions (M) de persones i causa més d'1 M de morts a l'any, degudes sobretot a la cirrosi i/o l'hepatocarcinoma que pot provocar. La història d'aquests virus és apassionant i es remunta a milers d'anys enrere, amb les primeres descripcions d'icterícia; anys i anys de recerca han permès conèixer-los bé i desenvolupar vacunes eficaces (A, B), a més de tractaments que controlen la infecció (B, D). Encara queda molta tasca a fer per a l'eliminació del virus B i per trobar solucions a la infecció crònica pel virus E. Una història que, en el cas del virus de l'hepatitis C, s'albira amb final feliç, ja que els tractaments combinats erradiquen el virus en un 98% dels pacients tractats, fet que genera un escenari d'esperança que pot dur, per primera vegada, a passar de la publicació del seu genoma el 1989 fins a la possible eliminació en els propers anys.

Paraules clau: hepatitis, infecció crònica, cirrosi, hepatocarcinoma, resposta virològica sostinguda.

1. Per què incloure els virus de les hepatitis en un número especial dedicat a pandèmies?

En primer lloc, perquè les hepatitis A, B, C, D i E, causades pels virus que anomenarem VHA, VHB, VHC, VHD i VHE, tenen un impacte enorme en la població, que ha causat un problema de salut pública d'abast mundial des de mitjans del segle xx fins avui dia. A pesar que no presenten una característica aniquiladora massiva en curts períodes de temps, tal com associem a una pandèmia, si tenim en compte les darreres dades publicades per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) de 2019 (WHO, 2023a, 2023b, 2023c, 2024a, 2024b), s'estima que 354 M (milions) de persones estan infectades crònicament per un d'aquests virus, i que 1,1 M de persones perden la vida cada any a causa d'aquestes infeccions (Lozano *et al.*, 2012)

(taula 1). La principal causa d'hepatitis viral crònica i mort és deguda a la infecció per VHB i VHC, sense oblidar el paper en l'acceleració del dany hepàtic que causa el VHD, que és un virus satèl·lit del VHB, mentre que la principal causa d'hepatitis aguda és la infecció pels virus VHA i VHE. A més, un terç de la població mundial ha estat en contacte amb aquestes infeccions en algun moment de la vida.

En segon lloc, l'epidemiologia de les hepatitis virals compleix amb la definició de pandèmia: «epidèmia que es produeix a tot el món, o en una àrea molt àmplia, que travessa fronteres internacionals i que normalment afecta un gran nombre de persones»¹ (Last, ed., 2001), ja que les hepatitis virals tenen un abast mun-

1. Les traduccions de les citacions són dels autors.

The history of infection by hepatitis viruses (A, B, C, D and E): a «persistent pandemic»

Abstract

Hepatitis viral infection (A, B, C, D and E) still poses a global health problem, causing chronic infection in around 350 million people and resulting in more than 1 million deaths per year, mainly due to cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. The history of the viruses involved is fascinating and dates back thousands of years, to the first descriptions of jaundice. After years of research, an extensive knowledge has been obtained of the biology of the viruses involved and efficient vaccines (A, B) have been generated as well as treatments that control their infection (B, D). The main challenge is to find therapies that eradicate the B virus from infected hepatocytes and to discover solutions for chronic E infection. In the case of hepatitis C virus, this story may have a happy ending as combined treatments eradicate it in 98% of the treated patients, generating a scenario of hope that could lead, for the first time since the publication of the genome of this virus in 1989, to its possible elimination in the coming years.

Keywords: hepatitis, chronic infection, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, sustained virological response.

.....
↓ Taula 1. Dades epidemiològiques de les infeccions pels virus de les hepatitis A, B, C, D i E a escala mundial. Elaboració pròpia a partir de dades de WHO, 2023a, 2023b, 2023c, 2023d i 2023e.
.....

A tot el món, 354 M (milions) de persones viuen amb una infecció crònica causada per virus de les hepatitis. Cada any 1,1 M de persones moren per culpa de la infecció directa d'aquests virus (dades de 2019):

- 296 M tenen infecció crònica pel VHB, 10 M de les quals estan també infectades pel VHD. S'estima que cada any el VHB és el causant de 820.000 morts.
- 58 M de persones estan crònicament infectades pel VHC (1,5 M de noves infeccions/any), que causa 290.000 morts (2019), sobretot degudes a la cirrosi i l'hepatocarcinoma que produeix la infecció crònica del VHC.
- La majoria de les hepatitis agudes són causades pels virus VHA i VHE:
 - 20 M d'infeccions agudes anuals són causades pel VHE. D'aquestes, 3,3 M són simptomàtiques i són responsables de 44.000 morts/any (2015).
 - 1,4 M d'infeccions agudes anuals són causades pel VHA i provoquen 7.134 morts/any (2016).

dial i cap país n'està lliure, excepte potser l'Antàrtida, per la simple raó que està deshabitada.

És cert que aquestes infeccions es transmeten per via parenteral (sang i derivats, contacte sexual, etc.) o enteral (a través d'aigües contaminades, de la transmissió fecal-oral, etc.). Per tant, no segueixen vies de contagi com ara l'aèria o els vectors (mosquits, puces...) que fan possible la transmissió ràpida i massiva del patogen, que sembla una condició per al desenvolupament d'una pandèmia. Però, la transmissió per via fecal-oral de VHA i VHE s'aproxima a aquesta facilitat de transmissió interindividual, fet que dona lloc a transmissions comunitàries i origina grans epidèmies, especialment en el cas de l'hepatitis E a països com l'Índia, Pakistan, Mèxic, etc. Així mateix, ens trobem amb continus brots d'hepatitis A en aliments infectats, i també en certs grups de risc, com els homes que tenen relacions sexuals amb homes.

Tot i això, si ens referim a la definició del terme *pandèmia* del *Diccionari de la llengua catalana* de l'Institut d'Estudis Catalans (DIEC): «Malaltia epidèmica estesa a molts països i que afecta molts individus del mateix país a la vegada», amb la paraula *epidèmia* com a: «Malaltia infecciosa accidental i transitòria que ataca un gran nombre de persones d'una regió», i tot i que s'ajusti a casos concrets, com les epidèmies ocasionals d'hepatitis E, semànticament segueix sense semblar adequada la presència d'aquest article d'hepatitis virals en un text sobre pandèmies. No obstant això, ens acollirem a la definició de l'OMS i desenvoluparem les hepatitis virals en aquest context de pandèmies.

2. Ascens i davallada de les infeccions pels virus de les hepatitis

2.1. Ascens: expansió de les infeccions pels virus de les hepatitis

Hepatitis vol dir 'inflamació del fetge' i pot ser causada per una gran varietat de virus, entre els quals destaquen els cinc virus coneguts com a hepatotrópics (A, B, C, D i E), que infecten selectivament el fetge, generalment per diferents vies. Tot i això, altres virus també poden causar hepatitis: el citomegalovirus (CMV), un virus oportunist que aprofita baixades en la immunitat per infectar el fetge; el virus d'Epstein-Barr (VEB), que causa la mononucleosi infecciosa, coneguda com a *malaltia del petó*, i, en menor mesura, el virus de l'herpes simple (VHS), el virus de la varicel·la-zòster

(VVZ), el virus de la rubèola, l'adenovirus, el virus del dengue, el parvovirus B19, el virus de la febre groga, el de les galteres i el del xarampió. Fins i tot bacteris, fongs o paràsits, així com agents no infecciosos com l'alcohol, les drogues o les malalties autoimmunes, també poden causar hepatitis.

L'hepatitis viral té nombroses manifestacions físiques, però la més òbvia és la *icterícia*, que s'observa en molts pacients per la coloració groga de la pell, la conjuntiva i les mucoses, i és deguda a un increment de pigments biliars a la sang. *Icterícia*, del grec ἰκτερός (*ikteros*) deriva del nom donat a un ocell amb plomatge daurat, l'oriol daurat eurasiàtic (*Oriolus oriolus*), de l'ordre dels passeriformes (Haubrich, 2003). Segons les antigues creences jueves i gregues, col·locar aquesta au a prop del melic d'una persona amb icterícia pot comportar el guariment de la malaltia, la recuperació del pacient i la mort de l'au. En anglès es fa servir *jaundice*, que prové del francès *jaunisse*, de *jaune*, que vol dir 'groc'.

La primera descripció sobre aquest sorprenent signe físic està registrada en tauletes d'argila a Sumèria al tercer mil·lenni aC (és a dir, fa més de cinc mil anys) (Trepo, 2014; Block *et al.*, 2016), que es poden considerar el primer llibre de medicina. La icterícia epidèmica (*icterus epidemica*) i la malaltia hepàtica s'esmenten més específicament al Talmud de Babilònia i al *Corpus hipocràtic*, tots dos del segle v aC, així com a l'Antic Testament de la Bíblia (Jeremies 30:6) i a la literatura xinesa antiga, aproximadament al 200 dC (Zuckerman, 1983; Reuben, 2002).

No obstant això, s'atribueix a Hipòcrates (460-375 aC) la primera descripció de la icterícia epidèmica, que continua sent precisa fins i tot avui dia (Papavramidou *et al.*, 2007), en la qual fa servir els termes *ikteros* i *kirros*. Hipòcrates va descriure així la dramàtica síndrome clínica de l'hepatitis fulminant, que podria haver estat causada pel virus de l'hepatitis A: «El pacient aviat delira, s'enfada, diu ximpleries i borda com un gos, les seves ungles s'envermel·leixen i perd la vista. La majoria dels pacients moren en un lapse d'onze dies, pocs sobreviuen» (Trepo, 2014). Encara que Hipòcrates va descriure una sèrie de casos, va proposar diverses causes i tractaments amb dieta especial i *melikraton* (una barreja d'aigua i mel) i va suggerir l'important concepte de la immunització com a mitjà per prevenir aquest mal (no sabia que la condició podia transmetre's de persona a persona) i va atribuir la icterícia a un desequilibri humoral (Papavramidou *et al.*, 2007).

De fet, el llarg interval de temps, mesurat en setmanes, entre l'exposició a l'agent causal i el desenvolupament de la malaltia va impedir el reconeixement de la icterícia com una malaltia infecciosa fins a temps recents.

Els escrits d'Hipòcrates ens fan pensar que tots els estudiants de medicina de la Grècia antiga ja coneixien la icterícia epidèmica. Galè, metge grec que va exercir a Roma al segle II dC, la coneixia perfectament: «A Roma cada dia es poden descobrir 10.000 persones que pateixen icterícia i altres hidropesies» (Galen, 1979). Tot i que no podem saber si el que comenta Galè es tractava d'hepatitis viral, totes aquestes dades revelen històricament que la icterícia probablement seria d'origen infeccios i el problema podria ser al fetge; l'acumulació de líquid a l'abdomen (ascites) podria ser causada per alguna malaltia crònica en aquest òrgan (Galen, 1979). Durant els dos mil·lennis següents, els brots de malalties acompanyades d'icterícia van ser comuns entre les poblacions urbanes abarrotades i en els exèrcits, tant a les casernes com al camp de batalla. Històricament, a les guerres no es prenen gaires precaucions sanitàries, ni per part de la població civil ni pels mateixos exèrcits. Els milers de soldats mobilitzats estaven en contacte molt intens els uns amb els altres i eren víctimes tant de les armes enemigues com dels factors ambientals, sense gaires precaucions per evitar contactes amb múltiples agents infecciosos o aigües contaminades amb matèries fecals, amb una higiene gairebé absent, amb traumatismes i ferides de tota mena, etc. Des que aquests virus van afectar l'ésser humà, es va iniciar un cicle natural i repetitiu, capaç d'infectar milers de milions d'éssers humans, de delmar milers de vides o deixar-hi cicatrius i de condicionar inclús la història de la humanitat (Rodríguez-Frías *et al.*, 2021).

De fet, el coneixement de la naturalesa transmissible de la icterícia s'atribueix per primera vegada al papa Zacaries, que, l'any 752, en una carta a sant Bonifaci, arquebisbe de Magúncia (Alemanya) (Emerton, ed., 1940), va recomanar la quarantena tant per a homes com per a cavalls amb icterícia en un brot observat en aquesta ciutat (Reuben, 2002). Ara bé, el terme *hepatitis* se li ha d'atribuir a Ioan Baptistae Bianchi, que el 1725 el va definir com a «inflammatio hepatis non exquisite legitima» (Reuben, 2002; Bianchi, 1725).

Desenes d'epidèmies d'icterícia van ocórrer als segles XVII, XVIII i XIX amb una freqüència creixent en la població europea (Bachmann, 1952), però cap no es pot comparar

amb la prevalença de la icterícia com a malaltia militar. Sembla que no se'n va salvar cap exèrcit, cap continent ni cap època, cosa que explica l'expressió *icterícia de campanya*, que es feia servir per a aquesta afecció des de l'edat mitjana. Des del segle XVII, la icterícia entre les tropes ha estat una constant: està descrita a Flandes (Països Baixos) durant la Guerra de Successió d'Àustria (1743), a Egipte durant la breu incursió de Napoleó (1798) i a París a la Guerra Francoprussiana (1870) (Zuckerman i Howard, 1979). Com més grans eren els exèrcits, més casos d'hepatitis hi ha descrits. Durant la guerra civil nord-americana es van comptabilitzar 40.000 casos entre els 2 M de soldats de la Unió (1861-1865). A la Primera Guerra Mundial, el 25 % d'algunes unitats es van veure afectades, mentre que a la Segona Guerra Mundial més de 5 M de soldats i civils del costat alemany i més de 150.000 soldats de l'exèrcit nord-americà van patir hepatitis.

L'any 1745, George Cleghorn descriu a Menorca, sota domini britànic, la primera evidència d'icterícia epidèmica a *Observations on the epidemical diseases of Minorca: From the year 1744 to 1749* (Cuthbert, 2001; Cleghorn, 1809). El 1865, el famós patòleg Rudolf Virchow va intervenir en la causa de la icterícia, però mai no va reconèixer que fos de naturalesa infecciosa. Virchow era un ardent oponent de la teoria dels gèrmens, creia que totes les malalties representaven trastorns de la funció cel·lular que sorgien dins de l'hoste. A partir de l'autòpsia d'un individu amb icterícia en què l'obertura del conducte biliar comú estava inflada i bloquejada per mucositat, Virchow va anunciar que l'afecció es devia a la inflamació de la mucosa duodenal, que conduïa a l'obstrucció de l'ampulla de Vater (Gruber i Virchow, 1865). L'existència d'«agents filtrables», més petits que els bacteris i incapços de propagar-se al medi de cultiu, es va descobrir a principis de la dècada de 1890, quan el botànic rus Dmitri Ivanovski va demostrar que la malaltia del mosaic de les plantes de tabac es podia produir en tractar les fulles amb líquid que havia passat a través d'un filtre de porcellana de porus fins (Iwanowski, 1903). Durant les dècades següents es va demostrar que els agents ultramicroscòpics (anomenats *virus* el 1900) eren responsables de múltiples malalties. Tot i que ja s'havia postulat una causa viral per a l'hepatitis el 1908 (McDonald, 1908), degut a l'enorme prestigi de Virchow entre els metges europeus i nord-americans i al suport a la seva teoria per altres científics de l'època, el concepte *icterícia catarral*, icterícia atribuïda a

la *inflamació catarral* (que era el nom donat antigament a totes les inflamacions de les mucoses) de les vies biliars, va ser generalment acceptat a la pràctica mèdica fins al 1944, ja ben entrat el segle XX; fins i tot els metges de Harvard encara feien servir el terme (Altschule i Gilligan, 1944). A finals de la dècada de 1930, la manca de models animals va induir a demostrar el paper viral en les hepatitis inoculant voluntaris humans amb material filtrat (MacCallum i Bradley, 1944; Neefe *et al.*, 1944). MacCallum i Bradley van establir que, segons la ruta de transmissió, es podien identificar dues entitats que van anomenar *hepatitis infecciosa*, que es corresponia a l'hepatitis viral tipus A (que es va convertir en virus de l'hepatitis A, VHA) (Koff, 2002), i *hepatitis sèrica* o tipus B, que es va convertir en el virus de l'hepatitis B (VHB) (MacCallum i Bradley, 1944).

I què passava més enllà de l'Atlàntic? En una urna funerària feta pels indis arauac que habitaven a la regió de Porto Velho - Rondônia (Brasil) en el període del descobriment de Brasil, és a dir, fa més de cinc-cents anys, apareix un indígena amb signes i estigmes de cirrosi hepàtica, com ara ascites, melic protuberant per augment de volum abdominal (hèrnia umbilical), ginecomàstia i aranyes vasculares. Ja al segle XVIII (maig de 1735), Charles Marie La Condamine, dignatari de la Reial Acadèmia de Ciències de París, es va endinsar al riu Amazones, passant pel Forte de São José da Barra do Rio Negro (Manaus), amb destinació final a la ciutat de Caiena (Guaiana Francesa). Després de quatre mesos de viatge per l'Amazones, en arribar a Caiena, presentava tots els signes i els símptomes d'una malaltia aguda d'icterícia febril, que avui podríem suposar que era un quadre d'hepatitis aguda pel virus de l'hepatitis A (La Condamine, 1751). El metge nord-americà A. L. Sweet (Sweet, 1888), durant una epidèmia d'icterícia a Nova York el 1887, va escriure: «M'he trobat en una caminada matutina successivament amb un advocat, un lampista i un estudiant universitari, cadascú ocupat en el seu respectiu negoci, i cadascun amb una pell tan groga com una taronja [...] els casos s'han presentat principalment entre els joves, com una epidèmia», i el que més el va sorprendre va ser que els nens entre els sis i els dotze anys eren els que més la patien. Altres epidèmies de *jaundice* es van observar a Washington D. C., Maine i Chicago, entre d'altres. El rastreig de brots d'icterícia causats per VHA o VHE als Estats Units a finals del segle XIX es basa en el fet que els brots comunitaris d'hepatitis A, en l'era prèvia a la vacuna, afectaven més els nens

que els joves i els adults, mentre que en els brots d'hepatitis E les taxes de mortalitat eren més altes en dones embarassades. El que es publicà fou que els brots d'hepatitis A van anar en augment, mentre que els d'hepatitis E van disminuir (Teo, 2018).

2.2. El perquè de l'ascens de les hepatitis virals durant el segle XX

Els virus aprofiten qualsevol oportunitat que se'ls dona per expandir-se, i sempre sembla que van un pas per davant nostre. Tenim dues grans vies de transmissió que els virus de les hepatitis poden emprar: la via parenteral i la no parenteral. Pel que fa a la primera, un dels fenòmens que va facilitar l'expansió de les hepatitis, en un moment històric en què encara no teníem les eines moleculars per identificar aquests patògens microscòpics, van ser les pràctiques mèdiques que suposaven l'ús compartit de material emprat per via parenteral. El cas més evident va ser l'ús compartit de material en la pràctica clínica i un dels més coneguts és el de les xeringues de vidre que es compartien entre les persones en campanyes massives de vacunació; tota una generació recorda com el practicant anava casa per casa posant injeccions amb la mateixa xeringa i la mateixa agulla o com es compartien xeringues en les vacunacions durant el servei militar obligatori. A més, la transmissió nosocomial (del grec *nosokomeion*, 'hospital', format per *nosos*, 'malaltia', i *komeio*, 'tenir cura') és aquella transmissió viral que ocorre durant la pràctica mèdica i que pot donar-se de pacient a pacient, de treballador sanitari a pacient o de pacient a treballador sanitari (Esteban *et al.*, 1996; Quer i Esteban, 2013); avui en dia, però, ha quedat reduïda a accidents o a casos en què no se segueixen les pautes de seguretat (Quer *et al.*, 2008).

El segon factor que van «aprofitar» els virus de les hepatitis per expandir-se van ser les transfusions de sang i de derivats sanguinis, que han representat un enorme benefici per a la humanitat, però cadascun d'aquests avenços mèdics ha deixat una estela d'icterícia al seu pas. Hi ha centenars de treballs científics sobre brots d'icterícia causats per la transmissió per via parenteral d'algun d'aquests virus de les hepatitis, com el dels treballadors de les drassanes a Bremen (Alemanya) entre octubre de 1883 i abril de 1884, després d'una vacunació massiva contra la verola, en què almenys 191 empleats de 1.289 van emmalaltir (Lurman, 1885). Es va donar un brot similar en una altra part d'Alemanya el mateix any, quan els interns

en un centre de salut mental a Merzig, a més de 500 km al sud de Bremen, van ser vacunats contra la verola utilitzant una vacuna composta per limfa glicèrica de diferents fonts (Jehn, 1885). La introducció, el 1909, del tractament de la sífilis amb Salvarsan (arsfenamina) administrat per via parenteral va conduir a publicar el primer informe important sobre l'aparició d'icterícia després del tractament amb arsènic, publicat el 1920, quan els metges de la Clínica Mayo a Rochester (Minnesota, EUA) van notar un augment sobtat en el nombre de casos d'icterícia entre els pacients tractats per sífilis (Stokes i Ruedemann, 1920), seguit per altres casos associats a la injecció de medicaments per tractar malalties venèries (MacCallum, 1945). Anys més tard del brot de Bremen, un informe de Suècia va descriure un brot d'icterícia entre pacients en una clínica de diabetis, en què les llancetes es van reutilitzar repetidament per obtenir mostres de sang (Flaum *et al.*, 1926); a la dècada de 1930 també hi va haver una sèrie d'epidèmies d'hepatitis quan es va administrar sèrum humà combinat a nens per prevenir el xarampió i les galteres (Propert, 1938) o sèrum convalescent de xarampió recollit de 26 donants, fet que va resultar en 41 casos d'icterícia amb 8 morts (Section of Venereal Diseases, 1939). La profilaxi amb *pools* de sèrum immune es va generalitzar durant la Segona Guerra Mundial, i va donar com a resultat un brot observat a la Gran Bretanya per l'administració de sèrum convalescent de galteres a 266 homes, un 40% dels quals van patir icterícia (Beeson *et al.*, 1944). El fet que el sèrum s'hagués filtrat amb un filtre de Seitz per eliminar possibles contaminants bacterians indica la més que possible causa viral d'aquest brot. El 1943, Beeson va informar sobre 7 pacients que havien desenvolupat hepatitis entre un i quatre mesos després de rebre transfusions de sang o de plasma. Aquest fet va destacar la importància de la vigilància de l'hepatitis després de l'ús de sang, hemoderivats i vacunes (Beeson, 1943). El 1943, Dible *et al.* van descriure les troballes histopatològiques en les biòpsies hepàtiques amb agulla de 56 pacients amb hepatitis aguda durant l'arsenoteràpia, fet que va portar a l'abandonament de la creença en la icterícia catarral (icterícia causada per la inflamació de les mucoses que afectaven la via biliar) (Dible *et al.*, 1943). Gutzeit va fer servir biòpsies de fetge per documentar la progressió de l'hepatitis a cirrosi (Gutzeit, 1950). Aquests brots s'han anat repetint i encara avui en dia trobem casos de brots en persones d'alt risc.

A més, no podem oblidar altres pràctiques amb risc de transmissió parenteral com poden ser antigues pràctiques humanes de tatuatges, perforacions corporals, escarificacions i barreges de sang que, a pesar que siguin silencioses i difícils de testar, poden haver representat una font de transmissió viral molt important (Quer i Esteban, 2013).

La tercera gran via de transmissió és la injecció de drogues per via parenteral i compartint estris amb altres persones que tenen el mateix problema, i ara per ara és el focus principal de la transmissió dels VHB i VHC.

En la transmissió no parenteral, que es dona en menjar aliments poc rentats o poc cuinats contaminats amb virus de les hepatitis o per beure aigües portadores dels virus A i E, també cal incloure-hi la transmissió per via sexual amb dany o sense dany de les mucoses anals o vaginals (Laurent *et al.*, 2001; Quer *et al.*, 2003). En aquest cas, encara és més fàcil que es produeixin brots, sobretot en països amb condicions sanitàries i de salubritat de les aigües molt pobres, que majoritàriament estan causats pels dos virus que provoquen la immensa majoria de les infeccions agudes, el VHA i el VHE.

3. Estem davant de la caiguda de l'imperi dels virus de les hepatitis?

3.1. El virus de l'hepatitis B (VHB)

La història del descobriment d'aquest virus és una de les aventures científiques més fascinants dels darrers seixanta anys. La seva identificació s'ha associat amb fites de descobriments únics i avenços que van revolucionar la medicina i la salut pública. Baruch S. Blumberg, un genetista interessat en el polimorfisme de les proteïnes plasmàtiques (especialment, les lipoproteïnes), i Harvey J. Alter, un aspirant a hematòleg especialista en transfusions sanguínies que buscava la causa de les reaccions transfusionals, van col·laborar en un estudi sobre la immunoreactivitat de les proteïnes plasmàtiques. Al llarg de la dècada de 1950, Blumberg, que treballava a la divisió d'investigació clínica del National Institute of Arthritic and Metabolic Diseases (NIAMD), va viatjar pel món prenent mostres de sang humana per estudiar les variacions genètiques (polimorfismes) en els éssers humans, centrat en la qüestió de per què algunes persones contrauen una malaltia en un entorn determinat, mentre que altres no. L'any 1964, mentre estudiava la icterícia (hepatitis), va descobrir un antigen de superfície per a l'hepatitis B a la

sang d'un aborigen australià. Blumberg i Alter van utilitzar la tècnica de la doble immunodifusió en agar per detectar aquesta proteïna sèrica en aquesta mostra, utilitzant com a font d'anticossos sang d'un pacient hemofílic que havia rebut múltiples transfusions. A diferència de les àmplies bandes de precipitació que s'observen quan les anomenades *isoprecipitines* interactuen amb les lipoproteïnes polimòrfiques, en aquest cas es va observar un arc fi de precipitació del sèrum que es va tenyir només feblement amb un tint lipofílic, però va absorbir la tinció general de proteïnes azocarmí, és a dir, una *fin línia vermella*. Aquest terme recorda la històrica acció militar realitzada pels casaques vermelles del 93è Regiment de Highlanders de l'exèrcit britànic, a la batalla de Balaklava, el 25 d'octubre de 1854, durant la guerra de Crimea, episodi immortalitzat en un poema de R. Kipling. El mateix terme es va fer servir com a títol d'una famosa pel·lícula bèl·lica de 1998 dirigida per Terence Malick i ambientada en la guerra del Pacífic. Curiosament, aquesta guerra i la vacunació dels soldats americans el 1942 té molt a veure amb la història de l'hepatitis B. Inicialment, i com a conseqüència de les seves característiques, Blumberg i Alter van proposar la denominació *antigen vermell (red antigen)*, per observar-se *la línia de precipitació vermella*. Posteriorment, es van debatre i es van proposar dos noms per a aquest antigen: *antigen de Bethesda*, lloc de descobriment, i *antigen d'Àustràlia (AgAu)*, on residia el donant de la mostra (aborigen) (Alter, 2003). Aquest terme va ser l'adoptat finalment i pel que encara avui és popularment conegut, encara que sabem que es tracta d'un antigen de l'embolcall (o de superfície) del virus de l'hepatitis B (HBsAg). Aquest va ser el primer marcador de virus d'hepatitis per primera vegada a la història (Alter, 2019). Més tard, es va demostrar que el causant de l'hepatitis era un virus, el *virus VHB*, i que podia causar càncer de fetge. Blumberg i el seu equip van poder dur a terme una prova de cribratge que va evitar la transmissió del VHB per transfusions de sang o els seus derivats, i més tard van desenvolupar una vacuna. Blumberg en va alliberar la patent, la qual cosa va reduir la taxa d'infecció per l'hepatitis B en nens a la Xina del 15% a l'1% en deu anys. Blumberg va rebre el Premi Nobel de Medicina el 1976.

El 1967, els discutibles estudis experimentals de Samuel Krugman *et al.* a l'escola estatal de Willowbrook per a nens amb deficiències mentals (Nova York) van diferenciar dos tipus

d'agents de l'hepatitis. Un es va denominar MS-1, transmès principalment per via fecal-oral, però que també es podria transmetre per inoculació de sang obtinguda durant la fase d'alta virèmia. El segon es va anomenar MS-2, es transmetia per via parenteral i amb un període d'incubació més perllongat que l'MS-1 (Krugman *et al.*, 1967). Tot i que els experiments de Krugman es van dur a terme totalment d'acord amb la Declaració de Hèlsinki de l'Associació Mèdica Mundial sobre els principis i les recomanacions de caràcter ètic que han de guiar la recerca i l'experimentació en humans (que eren les pautes predominants), van ser, i segueixen sent, altament controvertits i, per sort, impossibles de desenvolupar dins del marc legal i ètic actual.

El 1968, Albert Prince va aïllar un altre antigen a la sang, anomenat *antigen SH*, durant el període d'incubació de l'hepatitis post-transfusional (Prince, 1968). Posteriorment, es va comprovar que l'antigen SH de Prince era el mateix antigen AgAu de Blumberg. Aquell mateix any, Manfred E. Bayer, de l'equip de Blumberg, va analitzar per microscòpia electrònica el sèrum d'un portador crònic de l'AgAu, i hi va trobar nombroses partícules, unes esfèriques (22 nm de diàmetre) i altres tubulars (150 nm de llarg), que reaccionaven amb el sèrum de pacients convalescents d'hepatitis, fet que suggeria que l'AgAu estaria present a la seva superfície. Estudis posteriors van revelar que aquestes partícules eren només un producte de la síntesi excessiva d'antigen de superfície pels hepatòcits infectats (Blumberg, 2003), embolcalls virals buits no infecciosos, que avui anomenem *partícules subvirals* (SVP, de l'anglès *subviral particles*). Finalment, David S. Dane, el 1970, va demostrar per microscòpia electrònica la presència d'una partícula *virus-like* de forma esfèrica (42 nm de diàmetre) en sèrums positius per a l'antigen Austràlia (Dane *et al.*, 1970).

El 1971, June D. Almeida *et al.* van caracteritzar el que van anomenar *partícula de Dane*. Després del tractament amb detergent, les partícules de Dane del sèrum de pacients amb hepatitis sèrica se separaven en una capa externa d'AgAu, que actualment sabem que és el component proteic de l'embolcall viral, l'HBsAg, i un component esfèric intern de 27 nm de diàmetre semblant a un rinovirus, que avui sabem que és la càpsida viral, o *core*, compost per HBcAg (antigen del *core* de l'hepatitis B) (Almeida *et al.*, 1971).

Pablo Valenzuela *et al.*, de la Universitat de Califòrnia a San Francisco, van clonar l'ADN

del VHB a partir de partícules de Dane i van examinar un clon complet mitjançant endonucleases de restricció (Valenzuela *et al.*, 1979). El VHB va ser el primer virus patògen humà a ser seqüenciat.

El descobriment del VHB va permetre desenvolupar la *vacuna contra l'hepatitis B*, la primera que no es va preparar mitjançant el cultiu de teixits, sinó directament a partir de plasma. Entre 1975 i 1976, diversos grups de recerca van publicar resultats de l'ús d'una vacuna més purificada, amb bona tolerància i efectivitat, i el 1981 es va registrar la vacuna derivada del plasma de portadors sans d'HBsAg, que protegia els vacunats davant del VHB en el 95% dels casos. Finalment, el 1986, la vacuna derivada del plasma va ser reemplaçada per una vacuna recombinant, la primera vacuna produïda per enginyeria genètica, que encara es fa servir actualment (Blumberg, 2006). Atès que aquest agent és la principal causa de càncer hepàtic, la implementació de la vacuna contra el VHB, podríem dir que es va convertir en la primera vacuna «anticancerígena» en prevenir el càncer hepatocel·lular i pràcticament erradicar-lo des de la infància a Taiwan (Trepo, 2014). Des de llavors, la vacunació universal contra el VHB ha estat adoptada per la majoria dels països del món.

A principis de la dècada de 1970 i finals de la de 1980 es van descobrir quatre agents virals més causants d'hepatitis.

3.2. El virus de l'hepatitis A (VHA)

El 1973, és a dir, vuit anys després del descobriment del VHB, tres investigadors nord-americans, Stephen Feinstone, Albert Kapikian i Robert Purcell, van visualitzar per microscòpia electrònica partícules virals esfèriques de 27 nm de diàmetre en la femta de pacients amb hepatitis infecciosa o hepatitis A en la fase aguda de la malaltia. Tots els pacients que tenien aquestes partícules a la femta tenien també una resposta serològica a aquest virus. Segons els autors, aquestes troballes demostraven finalment l'etiologia de l'hepatitis A, el VHA (Feinstone *et al.*, 1973). Dos anys després del descobriment del VHA, estudis experimentals van reportar amb èxit la infecció de ximpanzés en ser inoculats amb concentrats de femta pertanyents a pacients infectats amb el virus de l'hepatitis (Gravelle *et al.*, 1975). El VHA es transmet principalment (però no exclusivament) a través de la via fecal-oral i causa epidèmies, així com hepatitis esporàdiques, anictèriques o icteriques (Zuckerman, 1983; Cockayne, 1912; Lemon i Walker, ed., 2019;

Shouval, 2013). Al llarg del segle xx, han aparegut brots d'hepatitis A, i encara ara n'apareixen esporàdicament (Zuckerman, 1983; Bosch *et al.*, 2016). Una de les epidèmies més grans registrades de VHA en els temps moderns va tenir lloc el 1988 a Shanghai, on gairebé 300.000 persones van experimentar símptomes clínics d'hepatitis A després de la ingestió de cloïsses crues contaminades, i es va repetir en altres indrets, incloent-hi el nostre país (Sánchez *et al.*, 2002; Pintó *et al.*, 2009). La font de la majoria dels brots d'hepatitis A de transmissió alimentària documentats han estat manipuladors d'aliments infectats (per exemple, verdures regades amb aigua no tractada o altres aliments poc processats *a posteriori*, com els mol·luscs). La contaminació del menjar es pot produir a qualsevol punt durant el cultiu, la recollida, el processament, la distribució o la preparació (Sánchez *et al.*, 2007). Als Estats Units, brots produïts el 1968, el 1976 i el 1994 es van associar amb treballadors de pastisseries que aplicaven un glacejat de sucre als pastissos (Weltman *et al.*, 1996). A Alemanya, dos brots que van tenir lloc el 2004 i el 2012 es van associar, igualment, amb empleats de pastisseria que van contaminar els productes causants del brot (Schenkel *et al.*, 2006; Harries *et al.*, 2014). De fet, s'ha reportat que, entre 1990 i 2005, el VHA ha infectat 119 M de persones, amb 31 M de casos icterics, i ha causat 34.000 morts (Jacobsen i Wiersma, 2010; Shouval, 2020).

Una altra font important de transmissió del VHA han estat els brots esporàdics d'hepatitis A entre homes que tenen sexe amb homes (HSH) a ciutats de tot arreu (Tortajada *et al.*, 2012; Sabrià *et al.*, 2019; Zimmermann *et al.*, 2021; ECDC, 2018), i s'han associat amb sexe casual amb múltiples parelles (Mazick *et al.*, 2005). Altres brots reportats en les darreres tres dècades han estat en pacients amb hemofília que van rebre concentrats de factor VIII (Mannucci *et al.*, 1994; Robertson *et al.*, 1994), en pacients amb VIH (Foster *et al.*, 2018), així com en persones sense llar (Nelson, 2018; Foster *et al.*, 2018). La càrrega de morbiditat de la infecció per VHA als països industrialitzats ha disminuït durant les darreres dues dècades a causa de la millora de les condicions sanitàries i socioeconòmiques, així com de la introducció de diverses vacunes eficaces a regions on les taxes d'immunització són relativament altes (Shouval, 2019; Polaris Observatory Collaborators, 2023) i del coneixement reportat per grups com el Grup de Virus Entèrics del Departament de Microbiologia de la Universitat de Barcelona (D'Andrea *et al.*, 2019;

Pintó *et al.*, 2007, 2012, 2018 i 2021; Sabrià *et al.*, 2019).

Per sort, es compta amb una vacuna segura i eficaç disponible des de la dècada de 1990 i que des de 1998 es va començar a administrar a Catalunya, Ceuta i Melilla, i tot just fa poc es va implementar a tot el territori nacional. Arran dels brots d'hepatitis A en homes que tenen sexe amb homes, a Espanya, com a Alemanya, també es recomana la vacunació en persones amb pràctiques sexuals de risc associades sobretot a la promiscuïtat amb múltiples parelles (Sabrià *et al.*, 2019; Koch *et al.*, 2016).

3.3. El virus de l'hepatitis delta (VHD)

El 1977, Mario Rizzetto, estudiant fragments de teixit hepàtic obtinguts mitjançant biòpsia hepàtica de pacients italians en què es detectava l'HBsAg en sèrum, per tècniques d'immunofluorescència, va descriure un nou sistema antigen-anticòs associat a la infecció per VHB que va anomenar *delta* (Rizzetto *et al.*, 1977). Inicialment, es va suposar que seria una nova variant del VHB, sense descartar que fos un nou agent viral. Aquests anticossos específics del sistema delta (antidelta) només es detectaven en portadors de l'HBsAg, amb malaltia hepàtica o sense. Aquests resultats i els obtinguts mitjançant infeccions induïdes experimentalment en primats no humans per via parenteral van confirmar que es tractava d'un nou agent infecciosos que només afectava individus i animals infectats pel VHB. El 1983, es va proposar i es va acceptar una nova nomenclatura per a l'agent delta o virus de l'hepatitis delta (VHD) (Rizzetto *et al.*, 1977; Rizzetto, 1990; Rizzetto i Stroffolini, 2021).

En sèrums infecciosos, les partícules de VHD tenien un diàmetre de 36 nm i podien diferenciar-se de les partícules de Dane, de 42 nm, i de les partícules esfèriques de 22 nm derivades del VHB. El VHD consistia en una capa exterior feta d'HBsAg i una capa interior que constava d'antigen VHD i un ARN associat a delta. El 1986 es va clonar i es va seqüenciar l'ARN del VHD (Wang *et al.*, 1986; Kos *et al.*, 1986), i es va observar que la partícula contenia un ARN circular i monocatenari (Kos *et al.*, 1986). La seqüència de nucleòtids de l'ADNc clonat va suggerir que l'ARN motlle era una molècula circular de 1.678 nucleòtids amb una única pauta de lectura oberta (Weiner *et al.*, 1988).

Les estimacions sobre les taxes de prevalença global que empren diferents metodologies no es posen d'acord, i van des dels 48-60 M

i 62-72 M (estudis de 2018 i 2019) fins als 12 M (estimat el 2020) (Chen *et al.*, 2019; Stockdale *et al.*, 2020; Miao *et al.*, 2020). Actualment, l'OMS estima que la prevalença del VHD és de gairebé el 5% dels 296 M de portadors positius de l'HBsAg (WHO, 2023d).

El descobriment de l'inhibidor d'entrada bulevirtida, que actua sobre el receptor putatiu del VHB i, per tant, del VHD —el NCTP, polipèptid cotransportador de taurocolat de sodi (sal biliar)—, ha representat un gran avenç en el tractament de l'hepatitis delta, en proporcionar altes taxes de supressió viral, i els resultats dels assaigs de fase II i III s'han confirmat també en entorns de la vida real i en pacients amb malaltia hepàtica avançada compensada. Mentrestant, s'estan desenvolupant altres compostos, que tenen com a diana altres etapes essencials del cicle viral, com la prenilació de l'antigen llarg d'aquest virus per l'acció que permet la seva interacció amb l'HBsAg i, per tant, la formació de nous virions VHD. Aquesta estratègia consisteix en l'aplicació dels inhibidors de la farnesiltransferasa, com el lonafarnib. Altres estratègies estan en desenvolupament (Lampertico *et al.*, 2023).

Un capítol molt interessant en la història de l'hepatitis delta s'ha dut a terme, i encara es desenvolupa, a la remota regió amazònica occidental del Brasil, especialment a l'estat d'Amazonas, específicament a la llera del riu Purus. En aquesta regió, s'ha reportat una forma atípica d'hepatitis fulminant des de fa més de seixanta anys. Durant estudis científics a la recerca del coneixement d'aquesta entitat nosològica, a principis dels anys vuitanta en aquesta àrea, es va documentar que els ancians habitants de les lleres dels rius Purus, Solimões i Juruá testificaven que aquesta malaltia delmava famílies senceres en llogarets, pobles i plantacions de cautxú, principalment a l'època del *boom* del cautxú, a finals del segle XIX i principis del segle XX (Fonseca, 2004): «La malaltia començava de manera abrupta, al pacient li faltava paciència, estava trist i callat tot el temps. Durant al voltant de 24 hores, el pacient s'agitava i parlava incoherències i blasfèmies, trencava tot al seu voltant, mossegava les persones i fins i tot vomitava el fetge. Després d'això entrava en coma profund i, generalment 72 hores després de l'inici de la malaltia, moria». Curiosament, relataven que, després de la mort, el difunt estava tebi durant més de sis hores i sagnant pel nas (Fonseca *et al.*, 1988). Arran del primer registre d'aquesta entitat al municipi de Lábrea (estat d'Amazonas, Brasil), aquesta forma d'hepatitis greu rebria

científicament diverses denominacions, com *febre amazònica*, *febre negra del riu Purus*, *malaltia de Lábrea*, *hepatitis de Lábrea*, *hepatitis de Lábrea fulminant*, *febre negra* o *febre de Lábrea negra* (Fonseca *et al.*, 1988). El 1983 es va suggerir la participació del virus VHB a l'etiopatogènia d'aquesta forma d'hepatitis fulminant (Bensabath i Dias, 1983; Fonseca *et al.*, 1983). En un dels estudis, els autors criden l'atenció sobre dos fets importants: el primer és epidemiològic, és a dir, l'ocurrència d'aquesta patologia en altres àrees de l'Amazònia, com al municipi de Codajás, sobre el riu Solimões; l'altra, quant a aspectes evolutius, els autors no van trobar trets que poguessin diferenciar clínicament l'hepatitis de Lábrea fulminant en entitats separades de la forma clàssica d'hepatitis fulminant, sinó únicament a través d'estudis histopatològics (Fonseca *et al.*, 1983). El 1985, un nou estudi sobre l'etiopatogènia de l'hepatitis de Lábrea va revelar per primera vegada la presència simultània d'antígens VHB (HBsAg) i VHD (HDAG) en el teixit hepàtic de pacients amb troballes histopatològiques d'hepatitis de Lábrea fulminant, fet que suggeria la coinfecció aguda per VHB + VHD o sobreinfecció per VHD en portadors crònics de VHB com a possible causa d'hepatitis fulminants (Fonseca *et al.*, 1985). Posteriorment, s'ha reportat la presència de manera endèmica d'altres virus d'hepatitis (A, B, C i D) i de virus de la febre groga que podrien també actuar en aquesta forma atípica d'hepatitis fulminant (Fonseca *et al.*, 2004).

3.4. El virus de l'hepatitis C (VHC)

El 1983, ja s'havien descobert els virus de les hepatitis A, B i D, però en aquesta història encara falta per arribar un dels grans protagonistes dels darrers anys, el virus de l'hepatitis C. Com ja hem esmentat, Baruch Samuel Blumberg va publicar un article a *JAMA* el 1965 sobre el descobriment de l'antigen Austràlia, i en aquest article figurava un tal Harvey James Alter, hematòleg del banc de sang del National Institute of Health (NIH) a Bethesda (Estats Units d'Amèrica) (Blumberg *et al.*, 1965). L'obligatorietat de la prova de l'HBsAg als bancs de sang va suposar la reducció dràstica de les hepatitis posttransfusionals, que van passar d'un 30% a un 9% el 1970, i a un 6% cap a 1974 amb els tests de tercera generació. Malgrat aquesta millora, Harvey J. Alter es va adonar que hi havia d'haver algun altre factor que causava entre un 6-10% d'hepatitis i que no era el virus de l'hepatitis A. En aquesta situació, Alter, emprant mostres de pacients i el

model de ximpanzé, va demostrar la presència d'un agent, que va anomenar *no-A no-B* (Feinstone *et al.*, 1975), i que havia de ser un virus d'RNA de mida molt petita i amb embolcall, i que Dan Bradley, del Centers for Disease Control (CDC), va proposar que es tractava d'un flavivirus (virus de la família *Flaviviridae*), com així va ser.

No obstant això, tot i que la sospita que un flavivirus era el causant d'aquestes hepatitis no-A no-B (NANBH), van haver de passar més de deu anys fins que, després d'un treball dur, persistent i tenaç, se n'identifiqués l'agent causal. Va ser l'equip de Michael Houghton, format per Qui-Lim Choo, George Kuo i Amy Weiner, de Chiron Corporation, que agafant plasma amb alt pedigrí d'NANBH el van centrifugar a alta velocitat per obtenir-ne un concentrat, d'on van extreure l'àcid nucleic, el van retrotranscriure d'ARN a ADNc, el van tallar amb enzims de restricció i van clonar-ne els fragments en el bacteriòfag d'expressió GT-11 per infectar *Escherichia coli* (*E. coli*), i així obtenir milions de clons que podrien expressar alguna proteïna del virus desconegut. Entre 1981 i 1986, es van testar 6M de clons fins a trobar-ne un que expressava un pèptid que va ser reconegut pels sèrums de pacients que havien superat de manera espontània l'NANBH i que es pressuposava que tenien anticossos. Aquest clon positiu es va fer servir per crear un assaig per detectar aquest virus. El 1987, Michael Houghton va confirmar que el responsable de l'NANBH era un virus que es va anomenar *virus de l'hepatitis C* (VHC). La primera publicació va arribar el 1989 a *Science* (Choo *et al.*, 1989) i aquest mateix any el laboratori de malalties hepàtiques del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) va iniciar els seus estudis d'amplificació per a PCR de mostres de pacients a partir dels encebadors que Chiron va enviar a petició del VHIR. Gràcies a aquests treballs, aquest grup del VHIR va descriure el 1992, i per primera vegada en el món, l'enorme variabilitat que presenta el VHC i la seva naturalesa en quasiespècie (Martell *et al.*, 1992).

El desenvolupament d'un assaig de primera generació sobre donants de sang va reduir l'hepatitis posttransfusional fins a l'1,1%, i els posteriors tests, més sensibles, implementats el 1992, van reduir pràcticament a zero la incidència d'hepatitis posttransfusional. Segons estimacions d'incidències d'hepatitis posttransfusional dutes a terme als Estats Units, es calcula que la introducció del test d'anti-VHC el 1990 va evitar la transmissió de 2,4M de ca-

sos en les dècades de 1990 a 2010 només als Estats Units. A Catalunya, la posada a punt i l'aplicació de les proves basades en tests d'ARN del VHC emprant la tecnologia de detecció d'àcids nucleics (NAT, de l'anglès *nucleic acid technology*) al Banc de Sang i Teixits ha reduït la transmissió a zero a partir de derivats sanguinis (Esteban *et al.*, 2008).

A pesar d'aquesta reducció dràstica en la transmissió del VHC ja des del 1990, totes aquelles persones infectades que no resolen la infecció de manera espontània pateixen una infecció crònica silenciosa, que durant dècades no dona manifestacions clíniques i que només és detectada quan, en una anàlisi de sang, es troba una lleugera elevació de les transaminases i el posterior test de detecció de l'ARN del VHC demostra la infecció activa d'aquest virus. El que sabem és que, quan un pacient s'infecta del VHC, si el virus persisteix induïx una tolerància perifèrica que n'impedeix l'eliminació (Llorens-Revull *et al.*, 2021; Bes *et al.*, 2012) i causa una infecció persistent que normalment dona lloc a una hepatitis crònica de molt llarg termini. Aquest dany continu en el fetge pot arribar en alguns pacients a cirrosi (20% de pacients entre els vint i trenta anys des del moment de la infecció), mentre que en altres casos mai no evoluciona més enllà; de fet, hi ha casos de pacients que fa més de cinquanta anys que es varen infectar i segueixen amb canvis mínims al fetge. En cas de desenvolupar una cirrosi, aquesta es pot descompensar i poden aparèixer complicacions com són varius hemorràgiques, ascites, hepatocarcinoma i/o encefalopatia hepàtica, de manera que la darrera solució que queda és el trasplantament de fetge (Pawlotsky, 2015). Per tant, qualsevol tractament que elimini l'agent causal és cost-efectiu, perquè pot aturar la progressió del dany hepàtic i facilitar la regeneració del fetge.

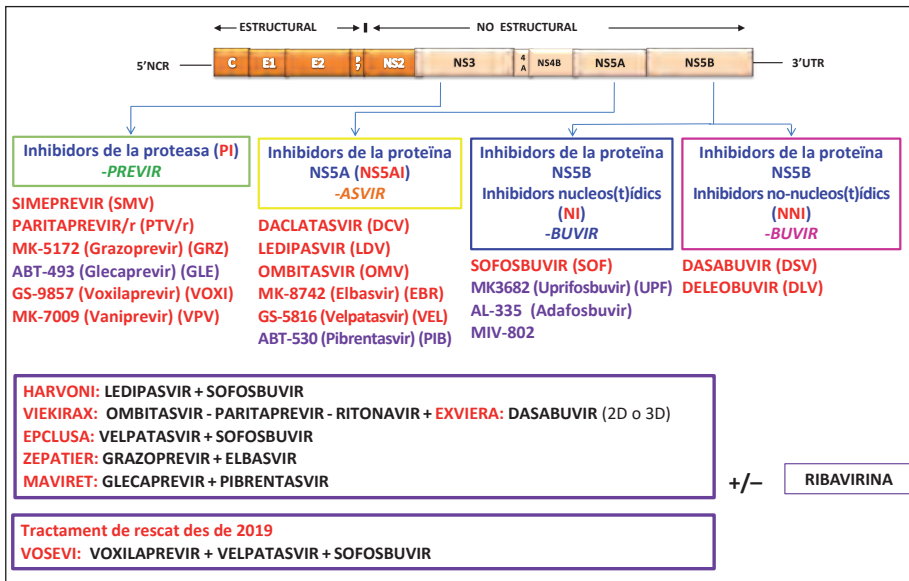
3.4.1. La infecció pel VHC és una infecció curable

El VHC, a diferència del VIH o del VHB, mai no passa per fase d'ADN, no entra al nucli i no s'integra en el genoma ni genera minicromosomes, i això facilita l'eliminació del virus i fa que sigui una infecció curable. El seu genoma és d'ARN de cadena positiva (en el virió) que es copia a cadena negativa, i des d'aquest, de nou, a positiva per formar nous virions en el citoplasma cel·lular.

Fins avui en dia, tots els tractaments que s'han dissenyat per bloquejar activitats cel·lulars que necessita el virus del VHC han fracassat, perquè els efectes adversos són importants

i, en una situació de cronicitat, poden causar més dany que benefici. Per exemple, se sap que el VHC necessita el micro-ARN 122 (miR122) en el seu cycle vital, però bloquejar el miR122 pot causar l'aparició d'hepatocarcinoma. La solució més efectiva que s'ha trobat contra el virus d'ARN és bloquejar activitats virals que són essencials per completar el seu cycle vital i inhibir la síntesi de noves partícules virals. A més, aquest bloqueig s'ha de fer emprant teràpia combinada, tal com va recomanar per primera vegada a la història el doctor Esteve Domingo (Domingo, 1989), ja que l'enorme variabilitat del virus fa que es generin amb molta facilitat mutants d'escapament als tractaments en monoteràpia (Martell *et al.*, 1992).

A la història de l'hepatitis C, cal esmentar el treball d'investigadors com el doctor Charles Moen Rice, de Sacramento (Califòrnia, Estats Units), qui a partir del primer cultiu de virus fet pel doctor Takaji Wakita utilitzant el subtipus G2a JFH1 (hepatitis fulminant japonesa) (Wakita, 2009 i 2019) va aconseguir un cultiu productiu i un model de ratolí per estudiar el cycle vital del virus, identificar-ne les proteïnes clau i desenvolupar antivirals d'acció directa (DAA, de l'anglès *direct-acting antivirals*) (Moradpour *et al.*, 2007). Els seus estudis, junt amb els d'investigadors com Ralf Bartenschlager i Volker Lohmann (Lohmann *et al.*, 1999; Bartenschlager, 2006), van donar lloc a eines essencials per provar DAA altament específics contra el VHC. Aquests treballs capdavanters han dut a dissenyar un arsenal altament eficaç per eliminar el VHC del fetge dels pacients infectats, en tractaments d'entre 8 i 12 setmanes amb combinacions de fàrmacs. Aquests DAA van dirigits contra les tres dianes principals del virus, com són l'NS3 o proteasa (inhibidors amb el nom acabat en *-previr*); l'NS5A, que és la proteïna que controla la replicació del virus i que està involucrada en la formació i l'alliberament de la partícula viral (inhibidors acabats en *-asvir*), i les dues famílies d'inhibidors de l'ARN-polimerasa ARN-dependent (NS5B), els inhibidors nucleotídics o nucleosídics (NUC o NI), que són anàlegs de nucleòtids, i els no nucleotídics o nucleosídics (no-NUC o NNI), que actuen sobre el centre alostèric canviant l'estructura tridimensional de la proteïna (tots ells acabats en *-buvir*) (figura 1). Molts d'aquests DAA s'han combinat en una sola pastilla, la qual cosa ha facilitat l'adherència al tractament i l'èxit en l'erradicació del virus en la gran majoria de pacients. Definim la resposta virològica sostinguda (RSV) com la no detecció d'ARN del VHC en sèrum a les 12 set-



† Figura 1. Antivirals d'acció directa contra el VHC. Elaboració pròpia.

manes després d'acabar el tractament. Si un pacient assoleix l'RSV, vol dir que el virus desapareix del pacient per sempre més. Això sí, degut a l'enorme variabilitat, el pacient no queda protegit i es pot reinfectar si torna a entrar en contacte amb el virus. Ara mateix, s'assoleixen taxes d'RSV superiors al 95 %, i en molts casos del 98 %, la qual cosa fa pensar que podem estar a prop d'assolir l'objectiu fixat per l'OMS d'eliminació de les hepatitis virals cròniques VHB i VHC com a amenaça per a la salut pública el 2030.

Per tot l'esmentat, s'entén que el 2020 els americans Harvey S. Alter i Charles Moen Rice, junt amb el britànic Michael Houghton, rebessin el Premi Nobel de Medicina. A més, cal tenir en compte que estem fent referència a l'erradicació de la infecció pel VHC amb estratègies en les quals el nostre país s'ha aplicat de forma imaginativa. És cert que en aquest camí hi ha hagut molts altres investigadors que ben bé podrien haver format part d'aquest grup selecte, i per sota d'ells centenars de grups que, amb el seu granet de sorra, han ajudat a fer realitat aquesta fita.

3.5. El virus de l'hepatitis E (VHE)

La història dels virus de les hepatitis no acaba amb els A, B, C i D, ja que el 1978 Mohammad S. Khuroo, un metge hindú que treballava a Srinagar (Caixmir, nord de l'Índia), va observar que la sala d'emergències i la unitat de cures intensives de l'hospital estava ocupada per una proporció considerable de dones embarassades amb malaltia hepàtica, amb una alta

mortalitat. Aquesta mateixa situació es va observar en molts llogarets veïns que utilitzaven el mateix canal d'aigua potable, Ningli-Nallah, que estava en pessimes condicions sanitàries, fet que va fer deduir a Khuroo que es tractava d'una icterícia infecciosa per transmissió per aigües fecals, similar a la coneguda hepatitis A. Després de divuit mesos de seguiment, el resultat va ser de 20.000 pacients amb icterícia i 600 morts, unes xifres sense precedents, exclusivament en els llogarets que utilitzaven aquest canal (Khardori, 1980; Wong *et al.*, 1980). La gran incidència i la major gravetat en dones embarassades, que causava una mortalitat perinatal substancial (Khuroo *et al.*, 1981), van induir Khuroo a fer un seguiment més exhaustiu. Un 20 % dels pacients van presentar síndrome hepàtica aguda amb característiques colèstàtiques significatives. Al voltant d'un terç de la població tenia característiques d'hepatitis anictèrica. Un subconjunt de pacients van tenir canvis morfològics distintius a les biòpsies de fetge. La malaltia va ser autolimitada, sense evidència d'hepatitis crònica o cirrosi (Khuroo i Khuroo, 2016). Tots els pacients tenien immunitat prèvia enfront de l'hepatitis A (IgG anti-VHA), i en la fase aguda els sèrums no tenien marcadors d'infecció per VHA ni VHB. En aquest context, es va anunciar l'existència d'una nova malaltia anomenada *hepatitis NANB epidèmica* (ENANBH, de l'anglès *epidemic non-A, non-B hepatitis*), causada per un nou virus desconegut fins aquell moment i diferent de la NANBH posttransfusional (Khuroo, 1980). Tot i això, l'existència de

l'ENANBH definida com a nova entitat patològica no va agradar als escèptics, que estaven convençuts que es tractava d'un exemple clàssic d'hepatitis A transmesa per l'aigua, i creien que les proves d'hepatitis A havien estat defectuoses (Khuroo i Sofi, 2020). Per resoldre la controvèrsia A *versus* no-A, es van enviar milers de sèrums a laboratoris prestigiosos del món i en tots ells es va reportar que els sèrums no tenien marcadors de fase aguda de l'hepatitis A, per la qual cosa els sèrums es van classificar com a «no-A», i es va establir l'existència de l'ENANBH com a nova malaltia.

Uns anys abans (1955 i 1956) ja s'havia produït una epidèmia semblant a Nova Delhi, on després de fer estudis de transmissió animal, cultiu i aïllament del virus, en tots ells el resultat era negatiu per a hepatitis A, però tot i això es va concloure que havia estat el VHA, i es va justificar l'efecte sobre els adults joves per una davallada de la immunitat després d'una exposició prèvia a VHA (Viswanathan, 2013; Purcell, 1993). Aquest pas en fals en la investigació biomèdica sobre l'hepatitis epidèmica va endarrerir dues dècades i mitja el reconeixement de l'hepatitis E com a nova malaltia. Val a dir que, després de l'anunci de l'existència de l'ENANBH com a causa de l'epidèmia de Gulmarg (Caixmir) el 1978, els sèrums de 1955 i 1956 emmagatzemats a l'Institut Nacional de Virologia, a Pune, es van tornar a analitzar i van donar negatiu per a marcadors aguts d'hepatitis i, per tant, la causa era NANBH (Wong *et al.*, 1980). Per investigar aquesta nova malaltia i caracteritzar el seu agent etiològic, el doctor Mikhail Balayan, metge de l'exèrcit rus de servei a l'Afganistan, durant un brot d'icterícia similar al reportat per M. S. Kurhoo, va ingerir voluntàriament un filtrat combinat de mostres de femta de soldats infectats i, posteriorment, va desenvolupar una hepatitis aguda que va estudiar a l'Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, a Moscou (Balayan *et al.*, 1983). El sèrum del doctor Balayan va ser negatiu per al VHA i el VHB. La immunocrocòpia electrònica va identificar en la seva femta partícules similars a virus sense embolcall de 20 a 30 nm de diàmetre, la qual cosa confirmava la presència d'un nou virus a ENANBH, que ell mateix va transmetre a micos macacos per establir un model animal (Balayan *et al.*, 1983). Així es va caracteritzar una nova forma d'hepatitis epidèmica i de transmissió enteral. El 1990, aquest nou virus va ser parcialment clonat i seqüenciat pel doctor Tam i col·laboradors (Tam *et al.*, 1991), i a partir de llavors es va denominar *virus de l'hepatitis E* (VHE, per

hepatitis epidèmica de transmissió entèrica). El VHE es tracta d'un virus d'ARN de cadena positiva quasi-embolcallat que pertany a la família Hepeviridae (Smith *et al.*, 2020).

Aquest virus de la família Hepeviridae es classifica en vuit genotips (Smith *et al.*, 2020), quatre dels quals (G1 a G4) infecten humans. El G1 i el G2 només infecten humans i es transmeten per via fecal-oral, a través d'aigües o de menjar contaminats (Kamar *et al.*, 2014), mentre que el G3 i el G4 són endèmics en animals domèstics com el porc, en el porc senglar salvatge i en el cérvol, de manera que causen una infecció zoonòtica en humans a través de la ingestió de carn no cuinada o poc processada (M. Riveiro-Barciela *et al.*, 2015; Hoofnagle *et al.*, 2012), però també per transfusió de derivats sanguinis (Riveiro-Barciela *et al.*, 2017 i 2018).

Entre els cinc virus hepatotòpics, el VHE és probablement l'únic associat a grans epidèmies. Els brots de VHE es produeixen, principalment, en països de recursos escassos, a causa d'infeccions transmeses per l'ús d'aigua contaminada en condicions sanitàries i higièniques deficientes (Maila *et al.*, 2004; Khuroo i Khuroo, 2016). Els brots més grans (Pallerla *et al.*, 2020) van involucrar 79.091 casos a Kanpur (Índia), entre 1990 i 1991, i 119.000 casos a la Xina entre 1986 i 1988 (Naik *et al.*, 1992; Zhuang *et al.*, 1991). Un altre brot epidèmic important es va donar a Somàlia el 1988 (Mushahwar, 2008), en el qual 11.413 persones van desenvolupar hepatitis aguda, amb un total de 146 morts, una alta letalitat en dones embarassades (13,8%) i més incidència entre adults joves i de sexe femení. Gran part de la població afectada vivia en petits pobles abastats amb aigua de riu. També s'han produït brots esporàdics en els últims anys en països asiàtics i africans, però amb un baix nombre de casos notificats (Salman *et al.*, 2019; WHO, 2023e; Bustamante *et al.*, 2020). Globalment, durant el 2005, el VHE va infectar més de 20 M de persones en només un any, amb 3,4 M de casos simptomàtics (icterícia), i va causar al voltant de 70.000 morts en adults i 3.000 en nounats (Rein *et al.*, 2012). Els factors importants que contribueixen als brots de VHE relacionats amb l'aigua són la densitat de població, les condicions socioeconòmiques, el nivell de sanejament i l'accés a l'aigua potable, el que fa que un dels punts crítics, ecològicament més adient per al VHE, sigui la vall del Ganges, a l'Índia, i el Pakistan (Carratalà i Joost, 2019; Khuroo i Khuroo, 2016). També hi ha brots freqüents en camps de refugiats, camps mili-

↓ Taula 2. Línia temporal de les dates clau en el descobriment del virus de les hepatitis.
Elaboració pròpia.

3000 aC	• Tauletes d'argila a Sumèria. Primer signe físic d'icterícia reportat.
500 aC	• Talmud de Babilònia i <i>Corpus hipocràtic</i> (descriuen la icterícia epidèmica i la malaltia hepàtica).
460-375 aC	• Hipòcrates fa la primera descripció d'icterícia epidèmica, que encara perdura avui en dia.
150-200	• Galè descriu casos d'icterícia a Roma.
200	• Es parla d'icterícia a l'Antic Testament de la Bíblia i a la literatura antiga xinesa.
752	• El papa Zacaries , en una carta a sant Bonifaci, parla per primera vegada de la naturalesa transmissible de la icterícia.
1725	• Ioan Baptistae Bianchi és el primer a utilitzar el terme <i>hepatitis</i> , que descriu com una inflamació del fetge.
1745	• George Cleghorn descriu a Menorca la primera evidència d'icterícia epidèmica.
1865	• Rudolf Virchow no reconeix mai que la causa d'icterícia és de naturalesa infecciosa i diu que és causada per la infecció de les mucoses (icterícia catarral).
1944	• MacCallum i Bradley , testant en voluntaris humans, identifiquen dues entitats que anomenen <i>hepatitis infecciosa</i> o tipus A (que es convertirà en el VHA) i <i>hepatitis sèrica</i> o tipus B (que es convertirà en el VHB).
1964	• Baruch Samuel Blumberg , estudiant la icterícia (hepatitis), descobreix l'antigen de superfície del VHB a la sang d'un aborígen australià (antigen Austràlia).
1967	• Samuel Krugman , en estudis controvertits, identifica dos tipus diferents d'agents: el transmès per via fecal-oral (hepatitis sèrica) i el causant d'una hepatitis infecciosa.
1970-1972	• 1970 David S. Dane identifica una partícula de 42 nm de diàmetre (<i>virus like-particle</i>). • 1971 June D. Almeida les anomena <i>partícules de Dane</i> i les caracteritza (antigen S i C). • 1972 Pablo Valenzuela extreu, clona i seqüència l'ADN del VHB de les partícules de Dane.
1973	• Stephen Feinstone, Albert Kapikian i Robert Purcell descobreixen el VHA en femtes de pacients amb hepatitis infecciosa.
1975	• Harvey J. Alter demostra la presència d'un agent, que anomena <i>no-A no-B</i> , que té embolcall lipídic; Dan Bradley prediu que havia de ser un flavivirus (com així ha estat).
1976	• Baruch Samuel Blumberg aconsegueix el Premi Nobel de Medicina el 1976 després de descobrir el VHB, demostrar que causa càncer, crear un test diagnòstic i desenvolupar una vacuna lliure de patent.
1977	• Mario Rizzetto identifica l'antigen delta en biòpsies hepàtiques, però considera que és una nova variant del VHB.
1980	• Mohammad S. Khuroo , metge hindú, identifica una nova malaltia infecciosa que provoca icterícia i que es transmet per aigües fecals, similar a l'hepatitis A, que ja era coneguda.
1979	• Mikhail Balayan , metge rus, per investigar el brot d'icterícia dels soldats a l'Afganistan, s'autoinfecta i identifica per microscòpia electrònica partícules virals del VHE.
1986	• Khang-Sheng Wang et al. i Ton Kos et al. clonen i seqüencien l'RNA del VHD.
1987-1989	• Qui-Lim Choo , sota la direcció de Michael Houghton a Chiron Corporation, testa durant vuit anys una llibreria d'expressió de proteïnes de fag lambda generada per George Kuo i Amy Weiner , fins a trobar un clon que expressa la proteïna NS3 reconeguda per sèrums de pacients amb hepatitis no-A no-B proporcionats per Harvey J. Alter . Aquest virus s'anomena, el 1987, <i>virus de l'hepatitis C</i> (VHC) i el treball i la seqüència es publiquen el 1989.
1990	• L'agent delta, identificat per Mario Rizzetto , passa a anomenar-se <i>virus de l'hepatitis delta</i> (VHD).

tars i refugis d'emergència en regions afectades per conflictes i catàstrofes (Desai *et al.*, 2022; Lagare *et al.*, 2018; Azman *et al.*, 2017). En resum, els brots de VHE es poden prevenir millorant les condicions sanitàries i assegurant l'accés a l'aigua potable neta.

Tot i això, a pesar que els registres històrics indiquen que l'hepatitis E pot ser antiga, s'ha suggerit que es tracta d'una malaltia emergent escampada globalment i contra la qual només disposem de la ribavirina com a únic tractament efectiu, i encara no tenim una vacuna eficaç en el mercat, encara que sí que n'hi ha alguna en fases clíniques avançades (Lynch *et al.*, 2023).

4. Falsa alarma o estat d'alerta permanent de nous virus d'hepatitis?

A més d'aquests cinc agents hepatotòpics (A-E), hi ha casos d'hepatitis d'etiologia viral secundària a altres agents comuns i, fins i tot, hepatitis d'etiologia encara no coneguda. Entre 1994 i 2001 es van descriure diversos virus suposadament relacionats amb l'hepatitis, com ara el virus de l'hepatitis G (VHG), el virus de l'hepatitis GB-C, el virus SANBAN, el virus YONBAN, el torque teno virus (TTV) i el TTV-like mini virus (TLMV) o el virus SEN (Simons *et al.*, 1995; Linnen *et al.*, 1996; Nishizawa *et al.*, 1999; Yeh *et al.*, 2007). El VHG ha estat un dels més estudiats, però una seqüència d'estudis experimentals i clínics va revelar que aquest agent infecciós no es replicava al fetge i no està associat a malaltia hepàtica (Pinho i Da Silva, 1996). Fins ara, no

s'ha trobat evidència que aquests virus siguin causants d'hepatitis no-A-no-E.

Un cas molt interessant va ser l'alerta mundial que va llençar l'Agència de Salut Britànica a l'OMS el dia 5 d'abril de 2022, degut a un increment sobtat en la incidència d'una hepatitis aguda greu en nens petits que no era causada per cap virus conegut de les hepatitis A-E, que produïa fallada hepàtica i que, en alguns casos, va requerir d'un trasplantament de fetge. Aquesta alarma es va estendre i al juliol de 2022 ja s'havien notificat 1.296 casos en 37 països. Es van proposar moltes hipòtesis, inclús la implicació del SARS-CoV-2 durant la pandèmia de COVID-19, però finalment s'ha arribat a la conclusió que l'hepatitis aguda greu pediàtrica està causada per la coinfecció d'un virus adeno-associat 2 (AAV2, de l'anglès *adeno-associated virus type 2*) amb un virus auxiliar (*helper virus*) (adenovirus humà o herpesvirus 6), en pacients pediàtrics que a més tenen el gen *HLA-DRB1*04:01* (Rodríguez-Frias *et al.*, 2023).

5. Conclusió

Els esdeveniments més emblemàtics en el descobriment dels cinc virus hepatotòpics (A, B, C, D i E) estan resumits a la línia temporal de la taula 2. Respecte al present i el futur dels virus de les hepatitis, malgrat que disposem de vacunes contra el VHA i el VHB i un tractament altament efectiu contra el VHC, si tenim en compte que més de 350 M de persones arreu del món pateixen una hepatitis crònica i cada any 1,1 M de persones moren per infec-

cions causades per algun d'aquest virus (dades de 2019), les infeccions pels cinc virus de les hepatitis encara són un repte sanitari que cal considerar. Per sort, la vacunació massiva, junt amb la disponibilitat de DAA, han obert portes a l'esperança per assolir el repte imposat per l'OMS: que el 2030 les hepatitis virals deixin de ser una amenaça de salut pública global.

El fetge duu a terme més de cinc-centes funcions vitals, processa la sang que arriba de l'intestí, fabrica nutrients, metabolitza medicaments transformant-los i eliminant-ne les substàncies tòxiques. El fet de tenir aquest paper crític en el filtratge de tot el que arriba pel tracte digestiu, el converteix en un bona diana per a molts patògens, i en especial virus. No podem posar barreres als virus, l'únic que podem fer és millorar la detecció, la identificació i la caracterització, el més ràpidament possible, d'agents virals emergents, reemergents o nous virus que afectin aquest òrgan vital.

Finançament

Aquesta recerca ha estat parcialment finançada pel Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut (DGRIS), Conselleria de Salut, Generalitat de Catalunya; Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) del Ministeri d'Economia, referència IDI-20200297; projecte PI22/00258 de l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII), cofinançat per la Unió Europea; Gilead's Biomedical Research Project GLD21/00006. S.C.-C.

Bibliografia

- ALMEIDA, J. D. [et al.] (1971). «New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis». *The Lancet* [en línia], 298 (7736): 1225-1227. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90543-5>.
- ALTER, H. J. (2003). «The unexpected outcomes of medical research: Serendipity and the Australia antigen. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A new antigen in leukemia sera [J Am Med Assoc 1965;191:541-546]». *Journal of Hepatology* [en línia], 39 (2): 149-152. <https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00157-0>.
- (2019). «The Gordon Wilson lecture: The hepatitis C virus: From Hippocrates to cure». *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 130: 104-118.
- ALTSCHULE, M. D.; GILLIGAN, D. R. (1944). «Chronic latent hepatitis following catarrhal jaundice». *The New England Journal of Medicine*, 231 (9): 315-317.
- AZMAN, A. S. [et al.] (2017). «High hepatitis E seroprevalence among displaced persons in South Sudan». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [en línia], 96 (6): 1296-1301. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0620>.
- BACHMANN, L. (1952). «Infectious hepatitis in Europe». A: RODENWALT, E. (ed.). *World atlas of epidemic diseases*. Part 1. Hamburg: Falk-Verlag.
- BALAYAN, M. S. [et al.] (1983). «Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route». *Intervirology* [en línia], 20 (1): 23-31. <https://doi.org/10.1159/000149370>.
- BARTENSCHLAGER, R. (2006). «Hepatitis C virus molecular clones: From cDNA to infectious virus particles in cell culture». *Current Opinion in Microbiology* [en línia], 9 (4): 416-422. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.06.012>.
- BEESON, P. B. (1943). «Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma». *J. Am. Med. Assoc.*, 121 (1): 1332-1334.
- BEESON, P. B. [et al.] (1944). «Hepatitis following injection of mumps convalescent plasma». *The Lancet*, 243 (6304): 814-815.
- BENSABATH, G.; DIAS, L. B. (1983). «Hepatitis de Lábrea (febre negra de Lábrea) e outras hepatites fulminantes em Sena Madureira, Acre e Boca Do Acre, Amazonas, Brasil». *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 25 (4): 182-194.
- BES, M. [et al.] (2012). «Reversal of nonstructural protein 3-specific CD4(+) T cell dysfunction in patients with persistent hepatitis C virus infection». *Journal of Viral Hepatitis* [en línia], 19 (4): 183-294. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01549.x>.
- BIANCHI, J. B. (1725). *Historia Hepatica. Seu Theoria ac Praxis omnium Morborum Hepatis, & Bilis, Cum Ejusdem Visceris Anatome Pluribus in Partibus Novâ. I Oratio Pro Solemni Instauratione Taurinensis Archigymnasii. II Praelectio Anatomica. III Anatomica Oratio*. IV. Ginebra: Gabrielem de Tournes et Filios. 2 v.
- BLOCK, T. M. [et al.] (2016). «A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus». *Antiviral Research* [en línia], 131: 109-123. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.04.012>.
- BLUMBERG, B. S. (2003). *Hepatitis B: The hunt for a killer virus*. Nova Jersey: Princeton University Press.
- (2006). «The curiosities of hepatitis B virus: Prevention, sex ratio, and demography». *Proceedings of the American Thoracic Society* [en línia], 3 (1): 14-20. <https://doi.org/10.1513/PATS.200510-108JH>.
- BLUMBERG, B. S. [et al.] (1965). «A 'new' antigen in leukemia sera». *JAMA* [en línia], 191 (7): 541-546. <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080070025007>.
- BOSCH, A. [et al.] (2016). «Foodborne viruses». *Current Opinion in Food Science* [en línia], 8: 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.04.002>.
- BUSTAMANTE, N. D. [et al.] (2020). «Notes from the field: Nationwide hepatitis E outbreak concentrated in informal Settlements - Namibia, 2017-2020». *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* [en línia], 69 (12): 355-357. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912a6>.
- CARRATALÀ, A.; JOOST, S. (2019). «Population density and water balance influence the global occurrence of hepatitis E epidemics». *Scientific Reports* [en línia], 9 (1): 10042. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46475-3>.

- CHEN, H. Y. [et al.] (2019). «Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: A systematic review and meta-analysis». *Gut* [en línia], 68 (3): 512-521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601>.
- CHOO, Q. L. [et al.] (1989). «Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome». *Science*, 244: 359-362.
- CLEGHORN, G. (1809). *Observations on the epidemical diseases of Minorca: From the Year 1744 to 1749: To which is prefixed a short account of the climate, productions, inhabitants, and endemial distempers of Minorca*. Filadèlfia: F. Nichols, Fry and Krammerer. També disponible en línia a: <http://resource.nlm.nih.gov/2546028R>.
- COCKAYNE, E. A. (1912). «Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver». *QJM: An International Journal of Medicine*, 6 (1): 1-29.
- CUTBERT, J. A. (2001). «Hepatitis A: Old and new». *Clin. Microbiol. Rev.*, 14 (1): 38-58.
- D'ANDREA, L. [et al.] (2019). «The critical role of codon composition on the translation efficiency robustness of the hepatitis A virus capsid». *Genome Biology and Evolution* [en línia], 11 (9): 2439-2456. <https://doi.org/10.1093/gbe/evz146>.
- DANE, D. S. [et al.] (1970). «Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis». *The Lancet* [en línia], 295 (7649): 695-698. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)90926-8>.
- DESAL, A. N. [et al.] (2022). «Viral hepatitis E outbreaks in refugees and internally displaced populations, sub-Saharan Africa, 2010-2020». *Emerging Infectious Diseases* [en línia], 28 (5): 1074-1076. <https://doi.org/10.3201/eid2805.212546>.
- DIBLE, J. H. [et al.] (1943). «Pathology of acute hepatitis: Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice». *The Lancet*, 242 (6266): 402-408.
- DOMINGO, E. (1989). «RNA virus evolution and the control of viral disease». *Progress in Drug Research*, 33: 93-133.
- EMERTON, E. (ed.) (1940). «LXXI [87] Pope Zacharias replies to the inquiries of Boniface». A: *The letters of Saint Boniface*. Nova York: Columbia University Press, p. 159-164.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC) (2018). *Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men* [en línia]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2> [Consulta: 16 juliol 2024].
- ESTEBAN, J. I. [et al.] (1996). «Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon». *New England Journal of Medicine* [en línia], 334 (9): 555-560. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340902>.
- (2008). «The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe». *Journal of Hepatology* [en línia], 48 (1): 148-162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.033>.
- FEINSTONE, S. M. [et al.] (1973). «Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness». *Science*, 182 (4116): 1026-1028.
- (1975). «Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B». *New England Journal of Medicine*, 292 (15): 767-770.
- FLAUM, A. [et al.] (1926). «Eine nosocomiale Ikterus-Epidemie». *Acta Med. Scand.*, supl. 16: 544-553.
- FONSECA, J. C. F. da (2004). «Hepatitis fulminante na Amazônia brasileira». *Revista Da Sociedade Brasileira e Medicina Tropical* [en línia], 37 (supl. 2): 93-95. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000700015>.
- FONSECA, J. C. F. da [et al.] (1983). «Hepatitis fulminante e febre negra de Lábrea: estudo de 5 casos precedentes de Codajás, Amazonas, Brasil». *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 16 (3): 144-147.
- (1985). «Labrea hepatitis-hepatitis B and delta antigen expression in liver tissue: Report of three autopsy cases». *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [en línia], 27 (4): 224-227. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651985000400011>.
- (1988). «Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil». *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [en línia], 82 (3): 469-471. <https://doi.org/10.1016/0035-9203(88)90166-6>.
- (2004). «Fulminant hepatic failure in children and adolescents in Northern Brazil». *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [en línia], 37 (1): 67-69. <https://doi.org/10.1590/s0037-8682200400010019>.
- FOSTER, M. [et al.] (2018). «Hepatitis A virus outbreaks associated with drug use and homelessness - California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017». *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* [en línia], 67 (43): 1208-1210. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6743a3>.
- GALEN (1979). *Selected Works of Galen*. Traducció de Robert Montraville Green per a Sidney Licht [ca. 1953]. Located in: *Modern Manuscripts Collection, History of Medicine Division, National Library of Medicine, Bethesda, MD; MSC 82*. Bethesda: National Library of Medicine.
- GRAVELLE, C. R. [et al.] (1975). «Hepatitis A: Report of a common-source outbreak with recovery of a possible etiologic agent. II. Laboratory studies». *The Journal of Infectious Diseases* [en línia], 131 (2): 167-171. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/131.2.167>.
- GRUBER, W.; VIRCHOW, R. (1865). «Ueber das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen, insbesondere des katarrhalischen Icterus». *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin*, 32: 117-125.
- GUTZEIT, K. (1950). «Die Hepatitis epidemica». *Munch. Med. Wochenschr.*, 92 (29-30): 1161-1165.
- HARRIS, M. [et al.] (2014). «Foodborne hepatitis a outbreak associated with bakery products in northern Germany, 2012». *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* [en línia], 19 (50). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.50.20992>.
- HAUBRICH, W. S. (2003). *Medical meanings: A glossary of word origins*. 2a ed. Filadèlfia: ACP Press.
- HOOFNAGLE, J. H. [et al.] (2012). «Hepatitis E». *The New England Journal of Medicine* [en línia], 367 (13): 1237-1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1204512>.
- IWANOWSKI, D. (1903). «Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze». *Zeitschrift Für Pflanzenkrankheiten*, 13 (1): 1-41.
- JACOBSEN, K. H.; WIERSMA, S. T. (2010). «Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005». *Vaccine* [en línia], 28 (41): 6653-6657. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.037>.
- JEHN, E. (1885). «Eine Ikterusepidemie in Wahrscheinlichem Zusammenhang mit vorausgegangener Revaccination». *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 11: 339-342.
- KAMAR, N. [et al.] (2014). «Hepatitis E virus infection». *Clinical Microbiology Reviews* [en línia], 27 (1): 116-138. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>.
- KHARDORI, R. (1980). «Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis». *The Lancet* [en línia], 316 (8190): 365-366. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)90359-1>.
- KHUROO, M. S. (1980). «Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type». *The American Journal of Medicine* [en línia], 68 (6): 818-824. <https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90200-4>.
- KHUROO, M. S. [et al.] (1981). «Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy». *The American Journal of Medicine* [en línia], 70 (2): 252-255. <https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90758-0>.
- KHUROO, M. S.; KHUROO, M. S. (2016). «Hepatitis E: An emerging global disease - from discovery towards control and cure». *Journal of Viral Hepatitis* [en línia], 23 (2): 68-79. <https://doi.org/10.1111/jvh.12445>.
- KHUROO, M. S.; SOFI, A. A. (2020). «The discovery of hepatitis viruses: Agents and diseases». *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [en línia], 10 (4): 391-401. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.006>.
- KOCH, J. [et al.] (2016). «Evaluation of a temporary vaccination recommendation in response to an outbreak of invasive meningococcal serogroup C disease in men who have sex with men in Berlin, 2013-2014». *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* [en línia], 21 (5): 12-22. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.5.30122>.
- KOFF, R. S. (2002). «Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness [Science 1973;182:1026-1028]». *Journal of Hepatology* [en línia], 37 (1): 2-6. <https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00169-1>.
- KOS, A. [et al.] (1986). «The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA». *Nature*, 323 (6088): 558-560.
- KRUGMAN, S. [et al.] (1967). «Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection». *JAMA*, 200 (5): 365-373.
- LA CONDAMINE, C. M. de (1751). *Journal du voyage fait par ordre du Roi, a l'Equateur, servant d'introduction historique a la mesure des trois premiers degrés du méridien*. Paris: Imprimerie Royale.
- LAGARE, A. [et al.] (2018). «Outbreak of hepatitis E virus infection in displaced persons camps in Diffa region, Niger, 2017». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [en línia], 99 (4): 1055-1057. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0950>.
- LAMPERTICO, P. [et al.] (2023). «Hepatitis D virus infection: Pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international delta cure meeting 2022». *JHEP Reports: Innovation in Hepatology* [en línia], 5 (9): 100818. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100818>.
- LAST, J. M. (ed.) (2001). *A dictionary of epidemiology*. 4a ed. Nova York: Oxford University Press.
- LAURENT, C. [et al.] (2001). «Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of Congo». *International Journal of Epidemiology* [en línia], 30 (4): 872-877. <https://doi.org/10.1093/IJE/30.4.872>.
- LEMON, S. M.; WALKER, C. M. (ed.) (2019). *Enteric hepatitis viruses*. Nova York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- LINNE, J. [et al.] (1996). «Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent». *Science* [Nova York] [en línia], 271 (5248): 505-508. <https://doi.org/10.1126/science.271.5248.505>.
- LORENS-REULL, M. [et al.] (2021). «Partial restoration of immune response in hepatitis C patients after viral clearance by direct-acting antiviral therapy». *PLoS One* [en línia], 16 (7): e0254243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254243>.
- LOHMANN, V. [et al.] (1999). «Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line». *Science*, 285 (5424): 110-113.
- LOZANO, R. [et al.] (2012). «Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010». *Lancet*, 380 (9859): 2095-2128.
- LURMAN, A. (1885). «Eine Ikterusepidemie». *Berl. Klin. Wochenschr.*, 22: 20-30.
- LYNCH, J. A. [et al.] (2023). «Hepatitis E vaccine-illuminating the barriers to use». *PLoS Neglected Tropical Diseases* [en línia], 17 (1): e0010969. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010969>.
- MACCALLUM, F. O. (1945). «Transmission of arsenotherapy jaundice by blood». *The Lancet*, 1: 342.
- MACCALLUM, F. O.; BRADLEY, W. H. (1944). «Transmission of infective hepatitis to human volunteers». *The Lancet*, 244 (6311): 228.
- MAILA, H. T. [et al.] (2004). «Identification of a new strain of hepatitis E virus from an outbreak in Namibia in 1995». *The Journal of General Virology* [en línia], 85 (1): 89-95. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19587-0>.
- MANNUCCI, P. M. [et al.] (1994). «Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group». *Annals of Internal Medicine* [en línia], 120 (1): 1-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00001>.
- MARTELL, M. [et al.] (1992). «Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: Quasispecies nature of HCV genome distribution». *Journal of Virology*, 66 (5): 3225-3229.

- MAZICK, A. [et al.] (2005). «Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen, Denmark». *Euro Surveillance: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin* [en línia], 10 (5): 5-6. <https://doi.org/10.2807/esm.10.05.00536-en>.
- MCDONALD, S. (1908). «Pathology. Acute yellow atrophy of the liver». *Edinb. Med. J.*, 1 (1): 83-88.
- MIAO, Z. [et al.] (2020). «Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection». *The Journal of Infectious Diseases* [en línia], 221 (10): 1677-1687. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz633>.
- MORADPOUR, D. [et al.] (2007). «Replication of hepatitis C virus». *Nature Reviews: Microbiology* [en línia], 5 (6): 453-463. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1645>.
- MUSHAHWAR, I. K. (2008). «Hepatitis E virus: Molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention». *Journal of Medical Virology* [en línia], 80 (4): 646-658. <https://doi.org/10.1002/jmv.21116>.
- NAIK, S. R. [et al.] (1992). «A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India». *Bulletin of the World Health Organization*, 70 (5): 597-604.
- NEEFE, J. R. [et al.] (1944). «Hepatitis due to the infection of homologous blood products in human volunteers». *The Journal of Clinical Investigation* [en línia], 23 (5): 836-855. <https://doi.org/10.1172/JCI101557>.
- NELSON, R. (2018). «Hepatitis A outbreak in the USA». *The Lancet: Infectious Diseases* [en línia], 18 (1): 33-34. <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30718-1>.
- NISHIZAWA, T. [et al.] (1999). «Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection». *J. Virol.*, 73 (11): 9604-9608.
- PALLERLA, S. R. [et al.] (2020). «Hepatitis E virus infection: Circulation, molecular epidemiology, and impact on global health». *Pathogens* [Basilea, Suïssa] [en línia], 9 (10): 856. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100856>.
- PAPAVRAMIDOU, N. [et al.] (2007). «Jaundice in the Hippocratic Corpus». *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* [en línia], 11 (12): 1728-1731. <https://doi.org/10.1007/S11605-007-0281-1>.
- PAWLOTSKY, J. M. (2015). «Hepatitis C treatment: The data flood goes on-an update from the liver meeting 2014». *Gastroenterology*, 148 (3): 468-479.
- PINHO, J. R. R.; DA SILVA, L. C. (1996). «GB virus C/Hepatitis G virus and other putative hepatitis non A-E Viruses». *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* [en línia], 38 (6): 441-450. <https://doi.org/10.1590/s0036-4665199600600010>.
- PINTÓ, R. M. [et al.] (2007). «Codon usage and replicative strategies of hepatitis A virus». *Virus Research* [en línia], 127 (2): 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.04.010>.
- (2009). «Risk assessment in shellfish-borne outbreaks of hepatitis A». *Applied and Environmental Microbiology* [en línia], 75 (23): 7350-7355. <https://doi.org/10.1128/AEM.01177-09>.
- (2012). «Hepatitis A virus evolution and the potential emergence of new variants escaping the presently available vaccines». *Future Microbiology* [en línia], 7 (3): 331-346. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.5>.
- (2018). «Hepatitis A virus codon usage: Implications for translation kinetics and capsid folding». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [en línia], 8 (10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031781>.
- (2021). «Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus». *Virulence* [en línia], 12 (1): 1174-1185. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1910442>.
- POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS (2023). «Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study». *The Lancet: Gastroenterology & Hepatology* [en línia], 8 (10): 879-907. <https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00197-8>.
- PRINCE, A. M. (1968). «An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 60 (3): 814-819.
- PROPERT, S. A. (1938). «Hepatitis after prophylactic serum». *BMJ*, 2 (4055): 677-678.
- PURCELL, R. H. (1993). «The discovery of the hepatitis viruses». *Gastroenterology* [en línia], 104 (4): 955-963. <https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90261-A>.
- QUER, J. [et al.] (2003). «Sexual transmission of hepatitis C virus from a patient with chronic disease to his sex partner after removal of an intrauterine device». *Sexually Transmitted Diseases* [en línia], 30 (5): 470-471. <https://doi.org/10.1097/00007435-200305000-00015>.
- (2008). «Nosocomial transmission of hepatitis C virus during contrast-enhanced computed tomography scanning». *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* [en línia], 20 (1): 73-78. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32825b07b0>.
- QUER, J.; ESTEBAN, J. I. (2013). «Hepatitis C. Epidemiology and prevention». A: THOMAS, H. C. [et al.] (ed.). *Viral hepatitis*. 4a ed. Oxford: Wiley-Blackwell, p. 246-265.
- REIN, D. B. [et al.] (2012). «The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005». *Hepatology* [Baltimore, Maryland] [en línia], 55 (4): 988-997. <https://doi.org/10.1002/HEP.25505>.
- REUBEN, A. (2002). «The thin red line». *Hepatology* [Baltimore, Maryland] [en línia], 36 (3): 770-773. <https://doi.org/10.1002/HEP.510360341>.
- RIVEIRO-BARCIELA, M. [et al.] (2015). «Phylogenetic demonstration of hepatitis E infection transmitted by pork meat ingestion». *Journal of Clinical Gastroenterology* [en línia], 49 (2): 165-168. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000113>.
- (2017). «Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: A case report». *Transfusion* [en línia], 57 (2): 244-247. <https://doi.org/10.1111/trf.13876>.
- (2018). «Thrombotic thrombocytopenic purpura relapse induced by acute hepatitis E transmitted by cryosupernatant plasma and successfully controlled with ribavirin». *Transfusion* [en línia], 58 (11): 2501-2505. <https://doi.org/10.1111/trf.14831>.
- RIZZETTO, M. (1990). «Hepatitis delta: The virus and the disease». *Journal of Hepatology* [en línia], 11 (supl. 1): S145-S148. <https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90183-r>.
- RIZZETTO, M. [et al.] (1977). «Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (δ/anti-δ) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers». *Gut* [en línia], 18 (12): 997-1003. <https://doi.org/10.1136/GUT.18.12.997>.
- RIZZETTO, M.; STROFFOLINI, T. (2021). «Forty-five years after the discovery of the hepatitis D virus: Where do we stand?». *Viruses* [en línia], 13 (4). <https://doi.org/10.3390/V13040555>.
- ROBERTSON, B. H. [et al.] (1994). «Sequence variability of hepatitis A virus and factor VIII associated hepatitis A infections in hemophilia patients in Europe. An update». *Vox Sang* [en línia], 67 (supl. 1): 39-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8091736/>.
- RODRÍGUEZ-FRÍAS, F. [et al.] (2023). «Solved the enigma of pediatric severe acute hepatitis of unknown origin?». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [en línia], 13: 1175996. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1175996>.
- SABRIÀ, A. [et al.] (2019). «Evidence for positive selection of hepatitis A virus antigenic variants in vaccinated men-having-sex-with men patients: Implications for immunization policies». *EBioMedicine* [en línia], 39: 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.023>.
- SALMAN, M. [et al.] (2019). «Hepatitis E outbreak in the province of Punjab, Pakistan: A call for action». *Infectious Diseases* [Londres, Regne Unit] [en línia], 51 (8): 633-634. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1632473>.
- SÁNCHEZ, G. [et al.] (2002). «Molecular characterization of hepatitis A virus isolates from a transcontinental shellfish-borne outbreak». *J. Clin. Microbiol.* 40 (11): 4148-4155.
- (2007). «Hepatitis A virus detection in food: Current and future prospects». *Letters in Applied Microbiology* [en línia], 45 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02140.x>.
- SCHENKEL, K. [et al.] (2006). «Outbreak of hepatitis A in two federal states of Germany: Bakery products as vehicle of infection». *Epidemiology and Infection* [en línia], 134 (6): 1292-1298. <https://doi.org/10.1017/S0950268806006212>.
- SECTION OF VENEREAL DISEASES (1939). «Annual Report of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the Year 1937». *Br. J. Vener. Dis.*, 15 (1): 59-74.
- SHOUVAL, D. (2013). «Focus». *Journal of Hepatology* [en línia], 59 (2): 201-202. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.013>.
- (2019). «Immunization against hepatitis A». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [en línia], 9 (2): a031682. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031682>.
- (2020). «The history of hepatitis A». *Clinical Liver Disease* [en línia], 16 (supl. 1): 12-23. <https://doi.org/10.1002/cld.1018>.
- SIMONS, J. N. [et al.] (1995). «Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis». *Nature Medicine* [en línia], 1 (6): 564-569. <https://doi.org/10.1038/nm0695-564>.
- SMITH, D. B. [et al.] (2020). «Update: Proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species *Orthohepevirus A*)». *The Journal of General Virology* [en línia], 101 (7): 692-698. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>.
- STOCKDALE, A. J. [et al.] (2020). «The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis». *Journal of Hepatology* [en línia], 73 (3): 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>.
- STOKES, J. H.; RUEDEMANN, R. (1920). «Epidemic infectious jaundice and its relation to the therapy of syphilis». *Arch. Intern. Med. (Chic.)*, 26 (5): 521-543.
- SWEET, A. L. (1888). «An epidemic of jaundice». *Epitome*, 25: 229-230.
- TAM, A. W. [et al.] (1991). «Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome». *Virology*, 185 (1): 120-131.
- TEO, C. G. (2018). «19th-century and early 20th-century jaundice outbreaks, the USA». *Epidemiology and Infection* [en línia], 146 (2): 138-146. <https://doi.org/10.1017/S0950268817002837>.
- TORTAJADA, C. [et al.] (2012). «Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: Insufficient control and need for new approaches». *BMC Infectious Diseases* [en línia], 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-11>.
- TREPO, C. (2014). «A brief history of hepatitis milestones». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* [en línia], 34 (supl. 1): 29-37. <https://doi.org/10.1111/LIV.12409>.
- VALENZUELA, P. [et al.] (1979). «Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virus surface antigen». *Nature* [en línia], 280 (5725): 815-819. <https://doi.org/10.1038/280815a0>.
- VISWANATHAN, R. (2013). «Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): A critical study-epidemiology, 1957». *The National Medical Journal of India*, 26 (6): 362-377.
- WAKITA, T. (2009). «Isolation of JFH-1 strain and development of an HCV infection system». *Methods in Molecular Biology* [Clifton, Nova Jersey] [en línia], 510: 305-327. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-394-3_23>.
- (2019). «Cell culture systems of HCV using JFH-1 and other strains». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [en línia], 9 (1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036806>.
- WANG, K. S. [et al.] (1986). «Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome». *Nature*, 323 (6088): 508-514.
- WEINER, A. J. [et al.] (1988). «A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta». *J. Virol.*, 62 (2): 594-599.
- WELTMAN, A. C. [et al.] (1996). «An outbreak of hepatitis A associated with a bakery, New York, 1994: The 1968 'West Branch, Michigan' outbreak repeated». *Epidemiology and Infection* [en línia], 117 (2): 333-341. <https://doi.org/10.1017/S095026880001515>.
- WONG, D. C. [et al.] (1980). «Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology». *Lancet* [Londres, Regne Unit] [en línia], 316 (8200): 876-879. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92045-0>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2023a). «Hepatitis A» [en línia]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> [Consulta: 16 juliol 2024].
- (2023b). «Hepatitis D» [en línia]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [Consulta: 16 juliol 2024].

- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2023c). «Hepatitis E» [en línia]. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>> [Consulta: 16 juliol 2024].
- (2024a). «Hepatitis B» [en línia]. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>> [Consulta: 16 juliol 2024].
- (2024b). «Hepatitis C» [en línia]. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>> [Consulta: 16 juliol 2024].
- YEH, C. T. [et al.] (2007). «Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma». *Journal of Medical Virology* [en línia], 79 (1): 92-96. <<https://doi.org/10.1002/jmv.20763>>.
- ZHUANG, H. [et al.] (1991). «Epidemiology of hepatitis E in China». *Gastroenterologia Japonica* [en línia], 26 (supl. 3): 135-138. <<https://doi.org/10.1007/BF02779283>>.
- ZIMMERMANN, R. [et al.] (2021). «Hepatitis A outbreak among MSM in Berlin due to low vaccination coverage: Epidemiology, management, and successful interventions». *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* [en línia], 103: 146-153. <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.133>>.
- ZUCKERMAN, A. J. (1983). «The history of viral hepatitis from antiquity to the present». A: DEINHARDT, F.; DEINHARDT, J. (ed.). *Viral hepatitis: Laboratory and clinical science*. Nova York: Marcel Dek, p. 3-34.
- ZUCKERMAN, A. J.; HOWARD, C. R. (1979). «The history of viral hepatitis». A: *Hepatitis viruses of man*. Londres: Academic Press, p. 1-18.