

11227
20/11

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General del Centro Médico Nacional

Instituto Mexicano del Seguro Social

MEDICINA INTERNA



Hepatitis después de Transfusión

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. SERGIO A ISLAS ANDRADE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

asesores de tesis: Dr. Alberto Lifshitz Guinsberg
Dr. José Halabe Cherem



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	1
Generalidades.....	2
Epidemiología y transmisión.....	3
Marcadores serológicos.....	10
Formas clínicas y criterios de diagnóstico....	14
Hepatitis después de Transfusión.....	16
Prevención de hepatitis.....	21
Objetivo.....	23
Pacientes y métodos.....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	30
Referencias.....	32

INTRODUCCION

La hepatitis viral aguda es una infección sistémica que afecta predominantemente al hígado. Existen dos tipos de virus que clásicamente se reconocen dentro de la etiología de la enfermedad y son el virus A y el virus B; sin embargo, recientemente otros que se conocen como No-A, No-B han sido descritos.

La hepatitis viral es una complicación de la transfusión sanguínea.

La hepatitis después de transfusión ocurre en forma inaparente o anictérica en - 75% de casos (41,53).

Es interesante conocer la epidemiología, serología, formas clínicas, prevención y pronóstico de la hepatitis para normar criterios de manejo de enfermedad.

Mucho se ha escrito en relación a hepatitis después de transfusión en los últimos 15 años y en ocasiones es información difícil de interpretar.

En nuestro medio no se conoce la incidencia del padecimiento, por lo que éste trabajo intenta, con un grupo de pacientes con determinadas características, conocerla, así como servir de estudio inicial para otra serie cuyo objetivo terminal será la prevención del padecimiento.

GENERALIDADES :

Historia :

La hepatitis ha sido reconocida desde la antigüedad siendo Hipócrates quien describió hace poco más de 2000 años un cuadro que llamó "ictericia epidémica" cuyo inicio era agudo, se acompañaba de fiebre, calosfríos, debilidad, cefalea y orina de color oscuro. Zacharias documentó la presencia de hepatitis en el -- Este de Europa en el año 751 A.C. y en los siguientes 1200 años, las epidemias en poblaciones civiles y militares en todo el mundo confirmaron la naturaleza -- infecciosa de la enfermedad.

Durante la segunda guerra mundial se reforzaron las aseveraciones anteriores cuando los casos de hepatitis rebasaron los 150,000 en la armada de los Estados Unidos. El dato epidemiológico sugería la naturaleza infecciosa de la enfermedad y establecía la existencia de dos distintos tipos de agentes infecciosos con diferentes períodos de incubación y vías de transmisibilidad. La hepatitis de corto tiempo de incubación (tipo A) estaba asociada con fecalismo y mala higiene, y la de largo tiempo de incubación (tipo B o "sérica") era adquirida por vía parenteral. Posteriormente se definieron otras diferencias entre las 2 enfermedades. La administración parenteral de gama globulina sérica humana prevenía o atenúa la enfermedad de tipo A, y era menos efectiva en la profilaxis de la de tipo B (1).

La mortalidad con la infección de tipo A, es menos que en la de tipo B (2), excepto en mujeres embarazadas y la transmisión vertical de madre al feto es mayor en la de tipo B (3). El estado de portador se describió para la hepatitis B en 1954 (4) y no se ha reconocido para la de tipo A.

Corresponde a Blumberg (5) el descubrimiento, por serendipia del entonces llamado -- antígeno Australia en pacientes aberrantes, en 1964, lo que marcó una nueva era --

en el estudio de la hepatitis.

La asociación epidemiológica del antígeno Australia con hepatitis después de transfusión y subsecuentemente con hepatitis B, aporta un marcador serológico especifico para la detección de hepatitis B (6-8).

En los cuadros 1 y 2 se describen los eventos mas importantes en la historia re---
ciente de ambas enfermedades.

CUADRO 1

HEPATITIS A

-
- 1967 Transmisión de la enfermedad a monos por suero de la fase aguda de la enfermedad humana (Deinhardt).
- 1969 Inducción de hepatitis por virus en humanos (Holmes).
- 1973 Identificación de partículas virales en heces humanas (Antígeno A= AgHA) (Feinstone).
- Detección de anticuerpo específico contra AgHA en suero humano de pacientes convalescientes (Feinstone).
- 1974 Detección de AgHA en el suero e hígado de pacientes infectados (Hilleman)
- Confirmación de la asociación entre AgHA y hepatitis humana A (Maynard).
- 1975 Caracterización biofísica de AgHA (Bradley).
- Transmisión a chimpancés (Deinstag).
- Pruebas de fijación de complemento para la hepatitis A (Hilleman).
- Prueba de hemaglutinación por inmunoadherencia para el anticuerpo A (Miller).
- 1976 Radioinmunoanálisis de fase sólida para el anticuerpo A (Purcell).
-

CUADRO 2

HEPATITIS B

-
- 1961 Identificación de anticuerpos precipitantes en pacientes multitransfundidos ---
(Alison).
- 1965 Reconocimiento de un "nuevo" antígeno (Australia) en suero de leucémicos -
(Blumberg).
- 1968 Asociación de antígeno Australia con hepatitis sérica (Prince).
- 1969 Asociación específica de antígeno Australia con hepatitis B (Krugman).
- 1970 Se describe la partícula viral de 42 nm en suero infectado (Dane).
- 1971 Demostración de determinantes antigénicos comunes (antígeno superficial del -
virus B = HBsAg) entre las partículas de Dane en formas esférica y filamento-
sa (Almeida).
- Precipitación de Agc (antígeno central) en suero convalescente libre de anti-
cuerpo de superficie (Almeida).
- Detección de anticuerpos contra el antígeno superficial después de una infección
primaria (Krugman).
- Disrupción de la partícula de Dane e identificación del Agc (Almeida).
- Definición de un sistema antígeno-anticuerpo serológicamente distinto al central
(Almeida).
- Reconocimiento de subtipos antigénicos de hepatitis B (Le Bouvier).
- 1972 Asociación de antígeno e con hepatitis B (Magnius).
- Transmisión de hepatitis B a chimpancés (Maynard).

concluye cuadro 2

1973 Confirmación de la asociación de DNA-Polimerasa con antígeno B (Kaplan).

1974 Aislamiento de un DNA de doble cadena de las partículas centrales (Hirschman)

1975 Caracterización del sistema antígeno-anticuerpo e (Magnius).

EPIDEMIOLOGIA Y TRANSMISION :

Virus A

Solo origina hepatitis aguda autolimitada y es el agente mas comunmente incriminado en hepatitis epidémicas. Aunque mas de 40% de los individuos en las zonas urbanas de Estados Unidos tienen anticuerpo contra el virus A, solamente 5% tienen historia de hepatitis lo que habla de la elevada incidencia de infección subclínica o seroconversión (9). En nuestro medio estas cifras son mayores (56). Las formas fatales de hepatitis aguda A son poco comunes con una frecuencia en epidemias menor a 1 por 1000 (10).

La hepatitis crónica o el estado de portador crónico no se han reconocido después de una infección por hepatitis A (11). La vía de transmisión fecal-oral es el mecanismo aceptado para la infección; sin embargo, el agua o los alimentos contaminados y la transmisión de persona a persona son comunes. La infección adquirida de chimpancés es rara y no se ha demostrado que éste animal sea reservorio del virus. Aunque es teóricamente posible, la hepatitis después de transfusión de tipo A no se ha documentado (12).

Virus B

Su distribución es universal. El desarrollo de portador crónico ocurre en 4% de los adultos infectados con virus B (13), lo que facilita la perpetuación del virus. De las personas que tienen HBsAg positivo, solo 10%-15% actualmente tienen historia de hepatitis. La frecuencia de positividad del HBsAg está relacionada con el riesgo de exposición, mayor en los pacientes multitransfundidos (3.8%) y en drogadictos (4.2%) (14). La prevalencia del HBsAg es mas común en poblaciones urbanas, hombres, clase socio-económica baja y homosexuales (15-16). La evidencia de exposición previa al virus de

la hepatitis B se manifiesta por la presencia de anticuerpo contra el virus B (anti-HBsAg) que puede ser demostrado hasta en 11% de la población general.

La asociación de HBsAg con enfermedades hepáticas distintas de la hepatitis aguda sugiere un importante papel del virus como causa de enfermedad hepática crónica.

Así por ejemplo, es común encontrar el HBsAg hasta en 50% de los casos de hepatitis crónica persistente, 25% de los casos de hepatitis crónica activa, 3% de los casos de cirrosis (17). Quince de 20 pacientes con carcinoma hepatocelular injer--
tado en enfermedad hepática crónica no alcohólica, tuvieron por lo menos algún --
marcador de hepatitis B (18). La inoculación parenteral del virus B por agujas con --
taminadas o transfusión sanguínea es el mecanismo de transmisión más conocido de --
la hepatitis B. Sin embargo, la existencia de muchas personas que tienen HBsAg y --
no tienen historia de hepatitis aguda ni exposición parenteral, supone otras vías --
de infección. Se ha aislado el HBsAg en saliva, orina y heces de personas infecta --
das; la saliva probablemente es el vehículo más importante de infección no paren --
teral. Además, el HBsAg se ha encontrado en saliva en forma intermitente hasta en --
86% de los portadores crónicos (19). Se ha sugerido también la transmisión venérea --
debido a la detección del HBsAg en el semen y en las secreciones vaginales y se --
ha demostrado una elevada prevalencia del HBsAg en los homosexuales (20-21).

En 1 a 2% de los casos sintomáticos se comporta como hepatitis fulminante cuya --
mortalidad se relaciona directamente con la edad. El 10% de los pacientes infecta --
dos con virus B continúan con manifestaciones de la enfermedad por más de seis --
meses y son catalogados como portadores de hepatitis crónica, la mayoría (70%) --
benigna o crónica persistente. El otro 30% hacen hepatitis crónica activa, entidad --
que puede progresar a cirrosis e insuficiencia hepática (23).

Virus No-A, No-B

Prince sugirió en 1974 que muchos casos de hepatitis postransfusión eran causadas por un agente distinto a los virus A y B. Alter encontró que el 90% de los casos de hepatitis después de transfusión tenían negatividad para los marcadores — sorológicos de hepatitis A y B (57). El período de incubación es variable y oscila entre 2 y 16 semanas y se define como el período existente entre la transfusión y la primera elevación de transaminasa glutámico-pirúvico (TGP) (48). Tiene tendencia al curso prolongado (41). El diagnóstico se hace por exclusión de los dos tipos de hepatitis anteriores y/o por inoculación del suero infectado a chimpancés en los que se produce hepatitis (12). La forma fulminante de hepatitis por éste virus es raramente observada (41,45). El virus se transmite con mayor incidencia en sangre comerciales que en las provenientes de donadores de sangre voluntarios (48). Aunque la incidencia de infección es baja, se ha reportado en homosexuales y heterosexuales que tienen contacto, miembros de una familia, investigadores, pacientes hospitalizados y en programas de plasmaféresis (58).

MARCADORES SEROLOGICOS DE HEPATITIS VIRAL (7,32,33)Marcadores de Hepatitis A

El virus de la hepatitis A, es una partícula de 27 nm. La morfología es similar a la de los virus de gastroenteritis aguda pero es antigénicamente distinto. Debido a que solamente está presente en el citoplasma de los hepatocitos infectados, se ha postulado su naturaleza RNA. El antígeno de la hepatitis A (Ag HA) -- es detectado por microscopía electrónica de las heces obtenidas durante la fase -- aguda de la infección.

La producción de anticuerpo contra el virus A (anti-HAV) representa una respuesta específica del huésped a la infección. La capacidad de transmitir hepatitis humana a monos titi (34,35) y la confiabilidad de que ese suero infectado es capaz de -- reaccionar por inmunoadherencia o fijación de complemento, han demostrado que -- los anti-HAV aparecen en etapas tempranas de la enfermedad aguda y coincide -- con incremento de las transaminasas en suero y el desarrollo de cambios histológicos (36,37). La respuesta primaria de anticuerpos generalmente está dada por elevación de IgM (Inmunoglobulina M). El AgHA desaparece de las heces inmediatamente después de que se detecta el anticuerpo e indica recuperación y cese de la infección. Los títulos de anticuerpo persisten indefinidamente elevados, Los anticuerpos tipo IgG se elevan después del inicio de la enfermedad y pueden detectarse -- por microscopía electrónica y radioinmunoanálisis. Por el método de hemaglutinación por inmunoadherencia, los anticuerpos tipo IgG se detectan en una etapa mas tardía. Los picos máximos de elevación de IgM aparecen a la semana y desaparecen a las 8 semanas. La prevalencia de anti-HAV está íntimamente relacionada con la edad y los factores socioeconómicos. Esto es, que por ejemplo un individuo de 50 años --

tiene 4 veces mas oportunidad de tener títulos elevados o positivos de anti-HAV, que uno de 20 años; asimismo, los títulos de anti-HAV son mas comunes en la clase social baja que en la media y superior.

Marcadores de Hepatitis B

Durante la infección con virus de la hepatitis B, el HBsAg que cubre a la partícula de Dane, se produce en exceso. El antígeno solo no es infectante. La infección causada por algún subgrupo (d, y, w, r) confiere inmunidad para todos. La presencia en el suero del HBsAg implica exposición previa y probable infección. La presencia del antígeno es dependiente de la cantidad y de la vía de inoculación. Generalmente el HBsAg se detecta 24 a 40 días después de la exposición y puede ser detectado 2 semanas después de la transfusión de sangre contaminada. Por radioinmunoanálisis se puede detectar 6 días después de la transfusión. El HBsAg puede quedar positivo durante la enfermedad clínica pero puede desaparecer de 1 a 12 semanas después del pico máximo de transaminasas. La persistencia del HBsAg ocurre en 5% de casos y traduce progresión a hepatitis crónica o portador asintomático. La desaparición implica recuperación.

Hasta en 80% de los casos pueden desarrollar anti-HBsAg después de la desaparición del HBsAg. Este anticuerpo tarda semanas o meses en producirse, una vez que el antígeno ha desaparecido. La presencia de anti-HBs implica recuperación de la infección mas no infección y probablemente protección futura contra hepatitis B. Los anticuerpos anti-HBs, persisten generalmente por 18 meses y algunos casos posiblemente en forma indefinida.

En hepatitis fulminante, los niveles bajos de HBsAg, implican una rápida depuración del antígeno.

La temprana producción del anti-HBs, puede resultar en la producción de complejos inmunes y empeorar el pronóstico. Los pacientes portadores crónicos o con hepatitis crónica, pueden tener niveles elevados del HBsAg en ausencia de anti-HBs. El habitual retraso de aparición de anti-HBs después de la depuración del HBsAg puede producir períodos de negatividad de los marcadores, no obstante el paciente incluso puede ser infectante. Es en éste período en el cual el antígeno central (core) juega un papel importante.

Antígeno central y anticuerpo : HBcAg y HBcAc.

El centro de la partícula de Dane de 27 nm, se localiza primariamente en el núcleo de los hepatocitos infectados y no se encuentra libre en el suero. El antígeno HBcAg implica actividad viral y por lo tanto replicación. En general puede aparecer entre 10 y 11 semanas después de la exposición o 4 a 10 semanas después de que apareció el HBsAg. La aparición coincide con el inicio de los síntomas clínicos. El anti-HBc puede ser IgM o IgG. Los títulos elevados de anti-HBc de tipo IgM no son de buen pronóstico y a menudo evolucionan a hepatitis crónica o portador crónico. Los anti-HBc de tipo IgG usualmente indican recuperación pero la función protectora no es definitiva. El anti-HBc en presencia de anti-HBs implica recuperación. El anti-HBc solo, indica estado temprano de recuperación, cuando el HBsAg se ha depurado y anti-HBs no es aún detectable. La presencia simultánea de HBsAg, antiHBs y antiHBc, se reconoce en hepatitis fulminante y en hepatitis crónica, además de ser de mal pronóstico.

Un índice mas sensible que indica que la replicación viral continúa, es la DNA-POLIMERASA, que es la primera que se detecta durante la antigenemia de superficie. Generalmente es detectable solo por cortos períodos de tiempo y desaparece

antes de las elevaciones de transaminasas. En enfermedad aguda está presente por días o semanas. La persistencia por meses o años, indica portador crónico e implica replicación e infectividad viral.

Antígeno e , anticuerpo e.

El antígeno e (Age) sólo se encuentra cuando el HBsAg es positivo en suero y es un componente de la partícula de Dane intacta. El Age aparece durante la incubación, una semana después de que aparece el HBsAg y desaparece 2 semanas antes de que el HBsAg desaparezca. Su desaparición no implica recuperación. La persistencia del Age es de mal pronóstico e indica replicación viral. Se encuentra en hepatitis crónica y en portadores. El Age se desarrolla en 50% de los casos y aparece después del anti-HBc y antes del anti-HBs.

Antígeno delta , anticuerpo delta.

Rizzetto, Purcell y cols (38) han descrito un nuevo sistema antígeno-anticuerpo -- asociado con hepatitis B. El Ag delta está relacionado con el HBsAg. El anticuerpo resulta de la infección con un agente portador de Ag-delta, que parece ser un defecto en la replicación viral. El Ag-delta es un genoma RNA sintetizado intracelularmente y no está libre en suero. El anticuerpo se detecta por radioinmunoanálisis y su presencia no parece afectar el curso clínico y tampoco predice cronicidad.

Marcadores de Hepatitis No-A, No-B.

Shirachi (60) en 1978 identifica un nuevo antígeno específico de hepatitis en pacientes que son transfundidos, pero poca especificidad fué su característica, además de desaparecer muy rápidamente del suero. Vitvitski (61) aplicando técnicas de inmunodifusión en suero de pacientes multitransfundidos y en suero de pacientes que se encuentran en la fase de recuperación de una hepatitis No-A, No-B, encontró que se forma-

ba una banda de precipitación. El mismo antígeno también se encuentra en biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica No-A, No-B. A pesar de esto y además de otros varios estudios realizados por diversos investigadores (58), no queda claro - aún algún tipo específico de antígeno que caracterice a la hepatitis No-A, No-B y parece ser que se puede tratar de varios tipos y no solo uno.

FORMAS CLÍNICAS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS . (59)

Formas clínicas:

Hepatitis viral aguda ordinaria A. - La lesión clásica está presente desde el punto de vista morfológico, el curso clínico es predecible y autolimitado. Esta es la que puede ser mejor determinada clínicamente en sus fases preictérica, ictericia y en su patrón de la misma ictericia. Los síntomas pueden iniciar insidiosamente con anorexia y malestar. En la hepatitis por virus B, para el momento en el que existen los síntomas clínicos, - ya hay positividad para detectar el HBsAg en suero. La fase preictérica de ambas puede durar varios días o semanas seguida por aparición brusca de ictericia y coloria. La bilirrubina sérica se eleva teniendo su pico máximo dentro de los 7 a 14 días a partir de los cuales disminuye progresivamente. Antes de descender totalmente la bilirrubina sérica, se restablece el apetito.

Hepatitis Anictérica. - Muchas ocurren en niños y son causadas por virus A, provocando solamente diarrea. La sospecha se corrobora con pruebas de funcionamiento hepático. En adultos puede provocar síndrome gripal y malestar general. Es la forma más frecuente de presentación de hepatitis postransfusión, causada por virus No-A, No-B (1, 29).

Hepatitis Colestásica. - Difiere de la forma ordinaria de hepatitis, por estar más comprometida la función secretora de bilis que se refleja histológicamente como colestasis

intrahepática severa. Los niveles de bilirrubina sérica oscilan entre 15 y 30 mg% y la duración de la ictericia se prolonga también de 2 a 8 semanas más de lo normal. Los síntomas de colestasis incluyen prurito, esteatorrea e hipoprotrombinaemia por falta de respuesta a vitamina K.

Recaídas .- Cinco de 20 % de los pacientes sufren recaída (s) en el proceso de remisión o después de haberse recuperado.

Hepatitis Crónica Persistente .- Caracterizada por elevación de transaminasas TGO y TGP por más de seis meses con imagen histológica característica. Es importante efectuar biopsia hepática para el diagnóstico diferencial con otras formas crónicas.

Hepatitis Fulminante .- Tiene un curso clínico que indica rápido deterioro, caracterizado por náusea, vómitos, diátesis hemorrágica, hipoglucemia y coma. La muerte por insuficiencia hepática ocurre en pocos días o varias semanas después del inicio de los síntomas.

Hepatitis Crónica Activa o Agresiva .- Es la inflamación continua del hígado que se inicia por virus, drogas o factores desconocidos, que se perpetúa más allá de 6 meses y que es capaz de progresar a cirrosis o insuficiencia hepática. Los virus de la hepatitis B y No-A, No-B se han involucrado en la etiología de ésta forma crónica. Existe evidencia de que hay participación de inmunidad humoral y celular en la génesis de la hepatitis crónica activa. Esta forma de enfermedad se acompaña de múltiples signos y síntomas sistémicos (artritis, ascitis, nefropatía, Síndrome de Sjogren, eritema polimorfo, etc). Su diagnóstico preciso requiere biopsia.

Criterios Diagnósticos .-

En presencia de hepatitis aguda, la hepatitis por virus A se diagnostica por la demostración de anticuerpo contra el virus A de tipo IgM (I).

La hepatitis por virus B requiere para su diagnóstico, la presencia del HBsAg en suero (38). La hepatitis por virus No-A, No-B requiere que en suero exista negatividad para marcadores serológicos de hepatitis A y B: ésto es un diagnóstico por exclusión. La confirmación definitiva se realiza transfundiendo la sangre del enfermo en etapa aguda a chimpancés para reproducir la enfermedad (1,29).

HEPATITIS DESPUES DE TRANSFUSION.

La hepatitis viral es aún, una complicación seria de la transfusión sanguínea. Grady y Chalmers (24) estudiaron esta entidad en un estudio multicéntrico de 9 hospitales de Boston en un período de 11 años, en el que encontraron que la tasa de hepatitis fué de 0.6 casos por cada 1000 unidades de sangre transfundida. Los criterios diagnósticos de hepatitis después de transfusión fueron, que existiera el antecedente de transfusión sanguínea de 21 a 108 días antes del inicio de la ictericia o de otra evidencia clínica de hepatitis con exclusión de otras causas que pudieran confundir el diagnóstico como cirrosis hepática, hepatopatía por drogas, obstrucción biliar, neoplasias, etc.

Existen varios estudios que pretenden determinar cual es la frecuencia de hepatitis postransfusión por medio de análisis retrospectivo. Sin embargo, dada la elevada frecuencia de hepatitis inaparentes y onictéricas, ésto sólo se puede lograr con un estudio prospectivo.

La prevalencia de hepatitis después de transfusión icterica es 6 veces menor si la sangre transfundida es de donadores voluntarios que si es comercial (25). Los mejores estudios prospectivos se iniciaron en la década de los sesentas e incorporaron la medición seriada de transaminasas TGO y TGP (26) y demostraron la existencia

de 2 a 4 casos de hepatitis anictérica por cada caso de hepatitis icterica después de transfusión (27-29).

En el Estudio Cooperativo Nacional de Riesgo de Hepatitis Postransfusión de los Estados Unidos (29) cuyo universo de trabajo fueron 4984 pacientes operados de cirugía cardiovascular y a los que se les transfundieron un promedio de 7.7 unidades de sangre, la hepatitis después de transfusión sintomática ocurrió en 2.8% de los casos con una mortalidad de 0.1%. Sus criterios de inclusión fueron alguno o varios de los siguientes: uno o más signos o síntomas de hepatitis, elevación de TGP o TGO dos veces o mas de lo normal o biopsia hepática con datos compatibles con hepatitis viral. El tiempo en que ocurrieron estos cambios fué entre 1 y 180 días después de la transfusión.

Se han observado dos patrones básicos de elevación enzimática, siendo el más frecuente el que presenta un rápido ascenso con un pico máximo de 600 UI de TGP y que usualmente persiste hasta por 2 semanas regresando a la normalidad en forma gradual en un período de 2 a 10 semanas. El patrón multifásico es menos frecuente y antes de la recuperación presenta uno o mas picos que pueden ser iguales o incluso rebasar la elevación inicial. Estas exacerbaciones no se asocian con signos ni síntomas de enfermedad. Cuando se trata de hepatitis postransfusión por virus No-A, No-B, y existen datos clínicos de enfermedad, los síntomas y la ictericia se presentan de 1 a 4 semanas después del inicio de la elevación de TGP. Sin embargo, la mayoría de pacientes que presentan hepatitis postransfusión por virus No-A, No-B, son asintomáticos y anictéricos. Sólo cerca de 25% desarrollan ictericia.

En relación a los exámenes de laboratorio, la TGO, la TGP y la fosfatasa alcalina, habitualmente se elevan pero no a cifras tan altas como en la hepatitis B (43), por lo que los datos de epidemiología y serología son de gran valor para la diferenciación

clínica de la hepatitis. La ausencia de puentes de necrosis o cirrosis activa después de transfusión en hepatitis por virus No-A, No-B, sugiere que la enfermedad no es necesariamente progresiva e incluso se han informado remisiones espontáneas sin tratamiento específico en un período de uno a tres años (47).

Factores de Riesgo para Hepatitis después de Transfusión .

Origen de la sangre : comercial vs donadores voluntarios. - Grady (24) y Allen - (25) fueron los primeros en establecer las diferencias en relación a la sangre comercial y la de donadores voluntarios y su correlación con la incidencia de hepatitis después de transfusión. Los receptores de sangre comercial, tuvieron una prevalencia de 4.1 casos por 100 pacientes transfundidos en contraste con la prevalencia de hepatitis postransfusión proveniente de voluntarios que fué de 0.7 casos por 100 pacientes. Ese incremento del riesgo de hepatitis con la sangre comercial también ha sido confirmado por otros grupos, tanto para la hepatitis B como para la - No-A, No-B (28, 42).

En el cuadro 3 se muestra la prevalencia de hepatitis después de transfusión de tipo No-A, No-B en pacientes que recibieron sangre comercial y de voluntarios encontrados por diversos autores (48).

Como se puede apreciar, la prevalencia de hepatitis en pacientes que han recibido transfusión de sangre de voluntarios se ha informado en 6 estudios y es de apenas - 6.7 % y 7.7 %. Es evidente que existe una marcada reducción de la frecuencia - de hepatitis después de la eliminación de donadores de sangre comercial.

Se ha informado también que la hepatitis No-A, No-B después de transfusión se -- puede transmitir en la transfusión de concentrados de factor VIII (49).

Cuadro 3. Comparación de varios autores en relación a hepatitis postransfusión de tipo No-A, No-B y su correlación con el origen de la sangre.

Estudio	Receptores Nº	Promedio sangre transfundida en unidades	% Hepatitis
Donador voluntario			
Aach y cols	389	6.5	6.7
Alter y cols	388	15.7	6.7
Goldfield	364	2.9	7.7
Seeff y cols	539	3.7	6.9
Aach y cols	230	10.8	7.0
Prince y cols	83	14.8	7.2
Sangre comercial			
Aach y cols	26	4.0	34.6
Goldfield	288	2.3	28.7
Seeff y cols	267	3.7	17.2
Prince y cols	13	10.8	53.8

Existen numerosos informes que apoyan que la incidencia de hepatitis después de transfusión está en relación proporcional con el número de unidades transfundidas (24, 27, 50, 51).

Nivel de transaminasas en donadores. Su relación con hepatitis después de transfusión.- Miller (52) encontró que desechando la sangre de donadores que tienen títulos elevados de TGP (mas de 40 UI), disminuye la incidencia de hepatitis post transfusional. Mas recientemente, se ha demostrado que la sangre de donadores -- con títulos elevados de TGP incrementa el riesgo de hepatitis después de transfusión (53). En un reporte preliminar de éstos autores, analizaron otros índices además de la elevación de la TGP, tales como la edad, sexo, presencia de antiHBs-Ag en el donador y en el receptor. De todas esas características, sólo la máxima elevación de TGP fué de valor con una correlación significativa para predecir -- el desarrollo de hepatitis No-A, No-B en el receptor. 39% de los casos que desarrollaron hepatitis, habían recibido por lo menos una unidad de sangre con TGP elevada y solo 3.4% de los casos recibieron sangre de donador voluntario con valores normales de TGP. Sin embargo, la mayoría de las unidades con niveles elevados de TGP, no estuvieron asociadas con transmisión de hepatitis, tomando en cuenta además que el nivel de TGP elevado no es específico de hepatitis y puede deberse a otras condiciones. De todo esto se desprende una interrogante más y es que no se conoce hasta la fecha, la proporción exacta de donadores con elevación de TGP que pueden ser portadores crónicos de hepatitis No-A, No-B.

PREVENCIÓN DE HEPATITIS

Hepatitis A . Todas las preparaciones de globulina sérica inmune contienen anticuerpo contra el virus A, en proporciones variables. Cuando se administra antes de la exposición o durante la etapa temprana del período de incubación, es efectiva para prevenir esta forma clínica de hepatitis. Para contactos íntimos de hepatitis A (residentes), la administración de 0.02 ml/ Kg de peso, es recomendable. No es necesario administrarla para contactos casuales (fábricas, escuelas, oficinas). Para viajeros que visitan países desarrollados o zonas tropicales, se recomienda la profilaxis con la globulina sérica inmune.

Hepatitis B . Se recomienda el uso de gamaglobulina sérica hiperinmune en individuos que están en contacto directo con sangre o sus productos que contienen HBsAg contacto con mucosas (odontólogos), en recién nacidos de madres que padecieron hepatitis B aguda en el tercer trimestre del embarazo.

Krugman, pionero de la vacuna contra hepatitis B, vio apoyadas sus conclusiones con los trabajos de Szmuness en 1980, que reportó la efectividad de la vacuna en 96% de los casos de homosexuales a los que se les administró, utilizando vacuna preparada con suero de portadores crónicos de HBsAg.(38). Igualmente, la vacuna está indicada en personal de riesgo elevado, como residentes, médicos de unidades de hemodiálisis, laboratorio, etc.

Hepatitis No-A, No-B . Se han empleado múltiples métodos para prevenir la hepatitis por virus No-A, No-B . Una de las principales es que a las unidades de sangre de donadores se les efectúe determinación de TGP y excluir a los que resulten con títulos anormales (62), antígeno carcinoembrionario o HBsAg positivo (63). No obstante, éstas medidas que son las más razonables, no siempre se pueden llevar -

a efecto , por lo que la inmunización pasiva con gama globulina inmune a receptores de sangre puede ser una alternativa, inmediatamente antes o después de la transfusión (45).

Hepatitis Postransfusión. - Dentro de las medidas profilácticas de éste tipo de infección se encuentran casi las mismas que para la infección por virus No-A, No-B; no olvidando que también la hepatitis B se puede transmitir por vía transfusional. Quizá la medida mas importante de prevención sea elegir definitivamente a donadores voluntarios en 100% de casos. Aún así, la hepatitis postransfusión seguiría siendo un problema de salud pública, pues se esperan 3,3 millones de casos/ año. La incidencia de hepatitis de tipo B o No-A, No-B después de transfusión no ha disminuido significativamente con el uso de globulina sérica humana (54).

OBJETIVO

El presente trabajo se realizó con el afán de tratar de conocer en nuestro medio, la frecuencia de hepatitis después de transfusión, así como correlacionar el tipo de virus involucrado con éste particular tipo de infección.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron pacientes que por alguna causa eran transfundidos en el Hospital General de Zona 1-A del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se les informó a los pacientes previamente el propósito del estudio y solamente con su consentimiento eran incluidos.

La mayoría de los casos pertenecieron al servicio de Gineco-Obstetricia, un caso perteneció al servicio de Medicina Interna y uno mas al servicio de Cirugía General.

El grupo estuvo formado por 29 pacientes, todas mujeres con edades entre 18 y 45 años de edad con un promedio de 30.4 años. Una vez que se transfundían, se les efectuó determinación de transaminasas TGO y TGP y 1 vez cada mes durante 6 meses.

El criterio para diagnosticar hepatitis postransfusión, fué que entre 1 y 180 días posterior a la transfusión, manifestara signos clínicos sugestivos de hepatitis, síntomas de la misma o bien elevación de transaminasas por lo menos al doble de la cifra normal. Los valores normales en la unidad fueron 5 a 35 U de TGP y 8 a 40 U de TGO. Si algún paciente abandonaba su seguimiento en los primeros 3 meses, se excluía del estudio. De tal forma, se excluyeron a 9 pacientes que no asistieron a las subsecuentes determinaciones de transaminasas. El grupo quedó en total

reducido a 20 casos. No se incluyeron a aquellos pacientes portadores de otras patologías como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, toxicidad hepática por medicamentos, etc., entidades que por se pueden alterar las pruebas de función hepática.

Cuando se obtenía en alguna de las determinaciones, elevación de transaminasas con los valores ya establecidos y que por ende indicaron hepatitis, se envió al laboratorio del Hospital General del Centro Médico Nacional, una muestra de sangre del paciente en cuestión, para que se le efectuase determinación de marcadores serológicos de hepatitis.

El método que se usa para tal determinación es radioinmunoanálisis, con técnicas estandarizadas internacionalmente, siendo el denominado CORAB (Abbott) para determinar anticuerpo contra el virus B específicamente para el antígeno central, el AUSRIA II-125 contra el HBsAg, el ABBOTT-HBe contra el HBe. Para el antígeno de hepatitis A, el llamado HAVAB (Abbott).

El resultado de la determinación de marcadores que fué negativo, se consideró entonces como Hepatitis No-A, No-B.

RESULTADOS

El motivo de la transfusión en todos los casos, fué, hemorragia aguda, siendo la causa de ella, la que se enumera en el cuadro 4.

La razón por la que la mayoría de las pacientes fueron del servicio de Gineco-Obstetricia es por la naturaleza misma de las pacientes y que además el motivo de la atención médica fué en general causa obstétrica: postparto, postcesárea, postlegado, etc., debiendo recalcar también que el grupo de pacientes era previamente sanas.

CUADRO 4

Muestra a las pacientes agrupadas de acuerdo a la causa que motivó su transfusión y se anota también el número de bolsas transfundidas por grupo.

Motivo de Transfusión	Nºpacientes	Unidades transfundidas
Hemorragia postcesárea	6	7
Hemorragia postparto	5	5
Hemorragia postlegrado	5	8
Postoperatorio miomatosis uterina	1	1
Postoperatorio embarazo ectópico	1	1
Postoperatorio colecistectomía	1	1
Hemorragia digestiva por úlcera duodenal	1	1

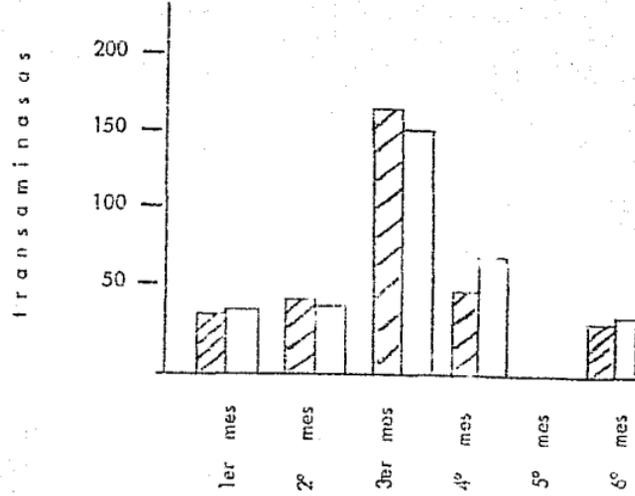
Una paciente correspondió al servicio de Medicina Interna y fué la que tuvo hemorragia digestiva por una úlcera duodenal. Otra paciente correspondió al servicio de Cirugía General y fué la postoperada de colecistectomía (sin ictericia) - por colecistitis crónica.

El número de bolsas transfundidas por paciente fué entre 1 y 3, con un promedio de 1.2 por paciente.

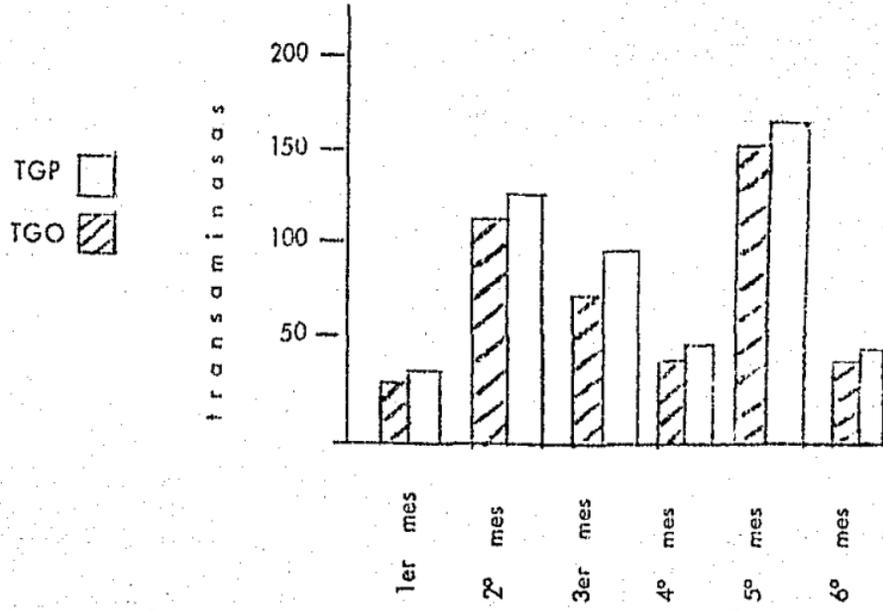
De las 20 pacientes, solo 3 tuvieron elevación enzimática de transaminasas y fueron catalogadas como hepatitis postransfusión, es decir 15% del grupo. El resto de casos tuvieron determinaciones de enzimas normales. Ninguna paciente mostró signos clínicos de hepatitis y solamente una de las 3 que tuvieron la infección manifestó astenia. A continuación presentamos las gráficas que muestran la elevación de transaminasas de cada una de las tres pacientes.

GRAFICA 1

TGP 
TGO 



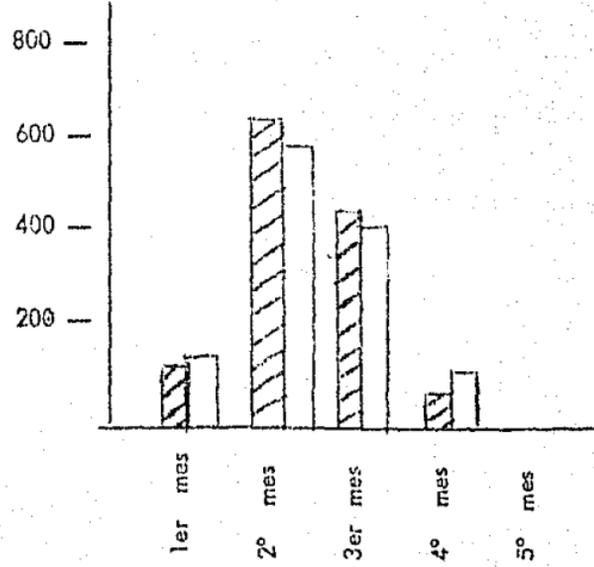
GRAFICA 2



GRAFICA 3

□ TGP
▨ TGO

transaminasas



La gráfica 1 representa la evolución de transaminasas que correspondió a una mujer de 32 años de edad, postoperatoria de cesárea y a la que se le administró una unidad de sangre total. Las determinaciones de transaminasas fueron normales durante los 2 primeros meses, elevándose al 3er mes (12 semanas) con una TGO de 154 U y TGP de 146, descendiendo a 44 U y 52 U respectivamente a las 4 semanas siguientes. La última determinación 2 meses después fué normal.

La gráfica 2 representa la evolución de transaminasas que correspondió a una mujer de 30 años de edad, que se transfundió por hemorragia transparto y a la cual se le administró una unidad de sangre total. La primera elevación de transaminasas se registró a los 2 meses (8 semanas) con 114 U de TGO y 130 de TGP, con un descenso a las 4 semanas posteriores a 69 U y 90 U respectivamente y a las 8 semanas después de la primera elevación, nuevo descenso a 40 U de TGO y 50 U de TGP. A los 3 meses de la primera elevación se registró nuevo ascenso a 146 U de TGO y 164 U de TGP, con normalización a los 6 meses de la transfusión: TGO de 35 U y TGP de 40 U.

La gráfica 3 representa la evolución de transaminasas que correspondió a una mujer de 26 años de edad que se transfundió por hemorragia transparto y a la cual se le administró una unidad de sangre total. La primera elevación enzimática se registró desde las 48 hs posteriores a la transfusión y que ya tenía niveles de 75 U de TGO y 90 U de TGP con elevación al mes siguiente a valores de 623 U de TGO y 576 U de TGP. Las 2 siguientes determinaciones fueron de 439 U y 438 U de TGO y TGP respectivamente y de 61 U y 126 U, a los 3 y 4 meses respectivamente posteriores a la trans-

fusión. De las 3 pacientes, sólo la que se registra en la gráfica 3 mostró como dato clínico astenia, las otras 2 estuvieron asintomáticas.

En los 3 casos, el reporte de marcadores serológicos de hepatitis fué negativo para virus A y para el virus B.

DISCUSION

A la luz de los resultados presentados, observamos que de las 20 pacientes que formaron la totalidad del grupo, sólo 3 mostraron hepatitis postransfusión, es decir, el 15% de los casos, resultado comparable con lo reportado en la literaturamundial (48,53). El periodo de incubación de nuestras pacientes fué entre 1 y 12 semanas. En relación al número de unidades transfundidas, que en nuestros casos fué 1 por paciente, no podemos sacar conclusiones de acuerdo a lo reportado por diversos autores, que afirman que el riesgo de infección aumenta entre mayor sea el número de unidades transfundidas (24,27,50,51).

En el caso de la paciente que se representa en la gráfica 3, destaca el hecho de presentar la elevación de transaminasas desde las 48 hs posteriores a la transfusión, y puede existir duda, acerca del origen de su hepatitis, no obstante se incluyó tomando en cuenta el periodo de incubación de hepatitis después de -- transfusión de 1 a 180 días (29), pudiendo quizá reforzar la impresión, la negatividad de los marcadores serológicos para los otros tipos de hepatitis. En relación a éste parámetro, el hecho que hayan resultado negativos en nuestras 3 - pacientes, si bien apoya la posibilidad de hepatitis por virus No-A, No-B, también nos obliga a tomarlos con cautela, debido que puede existir negatividad -- de los marcadores, durante el tiempo en que se depura el HbS₁Ag y aparece el

anti-HBs, lapso que puede durar meses (38). Dado lo anterior, continuaremos bajo vigilancia estrecha a los pacientes, con determinación de transaminasas cada 3 meses y también de marcadores en ese lapso de tiempo. Si alguna llegara a presentar persistencia de elevación enzimática por mas de 6 meses, se tendrá que considerar como hepatitis crónica y será entonces candidato a biopsia hepática.

Por último, es importante reconocer, que en relación al origen de la sangre que recibieron todas y cada una de nuestras pacientes, no fué posible indagar si procedían de donador voluntario o de sangre comercial. Asimismo reconocemos que - nuestro universo de trabajo compuesto por pacientes obstétricas en su mayoría, no intenta representar la realidad del medio mexicano, sino únicamente una muestra de él, que se encuadró en la unidad donde efectuamos el estudio y que ofrece una gran ventaja, que fué la de ser pacientes sanas que cursaban con "problema obstétrico" solamente.

REFERENCIAS

- 1.- Czaia A. Serologic markers of hepatitis A y B in acute and chronic liver disease. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 721-32.
- 2.- Chalmers TC, Koff RS, Grady GF. A note on fatality in serum hepatitis. *Gastroenterology* 1965; 49: 2-26.
- 3.- Malkani PK, Grenval AK. Observations on infectious hepatitis in pregnancy. *Indian J Med Res* 1957; 45 Suppl. : 77-84.
- 4.- Stokes JR, Berk JE. The carrier state in viral hepatitis. *JAMA* 1954; 154: 1059-65.
- 5.- Blumberg BS, Alter HJ. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-46.
- 6.- Okochik, Murakami S. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* - 1968; 15: 374-85.
- 7.- Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 60: 814-21.
- 8.- Gilles JP, Mc Collum RW. Viral hepatitis : relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N Engl J Med* 1969; 281: 119-22.
- 9.- Smuness W., Deinstag JL, Purcell RH. Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations. *N Engl J Med* 1976; 295: 755-59.
- 10.- Lucke B. The pathology of fatal epidemic hepatitis. *Am J Pathol* 1944; 20: 471-593.
- 11.- Chuttani HK, Sidhu AS. Follow-up study of cases from the Delhi epidemic of infectious hepatitis. *Br Med J* 1966; 2: 676-79.
- 12.- Feinstone SM, Kapikian AZ., Purcell RH., Alter HJ., Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis A o B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767-70.

13. - Nielsen JO, Dietrichson O., Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis development of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1157-60.
14. - Sutnick AL., Australia antigen: Progress report. *Med Clin North Am.* 1973; 57: 1029-43.
15. - Blumberg BS, Sutnick AL., London WT. Sex distribution of Australia antigen. *Arch Int Med* 1972; 130: 227-31.
16. - Cherubin CE., Lander JJ., Porcell RH. Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations. *Lancet* 1972; 2: 149-51.
17. - Schulman NR., Hirshman RJ., Barker LF., Viral hepatitis. *Ann Int Med* 1970; 72: 257-69.
18. - Omata M., Ashcavaï M. Hepatocellular carcinoma in the USA, Etiologic considerations: Localization of hepatitis B antigens. *Gastroenterology* 1979; 76:279-87.
19. - Villarejos VM., Visona KA, Gutierrez A. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1375-78.
20. - Heathcote J., Cameron CH., Dane DS. Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1974; 1: 71-73.
21. - Koff RS., Slavin MM. Connelly LJD. Contagiousness of acute hepatitis B: Secondary attack rates in household contacts. *Gastroenterology* 1977; 72: 297-300.
22. - Alpert E., Isselbacher KJ., Schur PH., The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis: complement - component studies. *N Engl J Med* 1971; 285: 185-89.
23. - Redeker AG., Viral hepatitis: Clinical aspects. *Am J Med Sci* 1975; 270: 9-16.
24. - Grady BF., Chalmers TC. Risk of post-transfusion viral hepatitis. *N Engl J Med* 1964; 271: 337- 42.

- 25.- Allen JG., Dawson D., Sayman WA. Blood transfusion and serum hepatitis use of monochloroacetate as and antibacterial agent in plasma. *Ann Surg* 1959; 150: - 455-68.
- 26.- Wrablewski F., The clinical significance of transaminase activities of serum. *Am J Med* 1959; 27: 911-23.
- 27.- Hampers CL., Prager D., Post-transfusion anicteric hepatitis. *N Engl J Med* 1964; 271: 747-54.
- 28.- Walsh JH., Purcell RH., Post-transfusion hepatitis after open heart operations: Incidence after the administration of blood from commercial and volunteer donor populations. *JAMA* 1970; 211: 261-5.
- 29.- National Transfusion Hepatitis Study. Risk of post-transfusion hepatitis in the United States. A prospective cooperative study. *JAMA* 1972; 220: 692-701.
- 30.- Blumberg BS., Alter HJ., Visnitch SA. "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-6.
- 31.- Blumberg BS., Polimorphism of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients. *Bull N J Acad Med* 1964; 40: 377-86.
- 32.- Gilles JP., Mc Collum RW., Berdson LW.. Viral hepatitis. Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N Engl J Med* 1969; 281: 119-22.
- 33.- Okochi K., Murakami S. Australia antigen transfusions and hepatitis. *Vox Sang* 1970; 18: 289-300.
- 34.- Mascoli CC., Ittenshon OL., Villarejos VM. Recovery of hepatitis agents in the marmoset from human cases occurring in Costa Rica. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 142: 276-82.

- 35.- Provost PJ., Ittensohn OL., Villarejos VM., Etiologic relationship of marmoset-propagated CR 326 hepatitis A virus to hepatitis in man. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1973; 142: 1257-67.
- 36.- Hilleman MR., Provost PJ., Miller WJ. Development and utilization of complement-fixation and immune adherence test for human hepatitis A virus and antibody. *Am J Med Sci* 1975; 270: 93-98.
- 37.- Krugman S., Friedman H., Laitimer C. Viral hepatitis type A: identification by specific complement fixation and immune adherence tests. *N Engl J Med* 1975; 292: 1141-43.
- 38.- Naimark., Sidney and Arvery Rogers. Viral hepatitis. A review. *Am J of Gastroenterology* 1982; 77: 431-35.
- 39.- Gocke D.J., Greenberg HB., Kavey NB. Correlation of Australia antigen with post-transfusion hepatitis. *JAMA* 1970; 212: 877-9.
- 40.- Holland PV., Alter HJ., Purcell RH., The infectivity of blood containing the Australia antigen in: Prier JE, Friedman H. eds. *Australia Antigen*. Baltimore: University Park Press; 1973; 191-203.
- 41.- Sheeff LB., Wright EC., Zimmerman HJ., A cooperative study of post-transfusion hepatitis 1969-1974. *Am J Med Sci* 1975; 270: 355-62.
- 42.- Prince AM., Grady GF., Hazziz. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. *Lancet* 1974; 2: 241-6.
- 43.- Norkrans G. Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B and Non-A, Non-B. *Scand J Infect Dis* 1978; 17 (suppl): 1-44.
- 44.- Alter H., Holland P., Purcell R. Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen-positive donors. *Ann Int Med* 1972; 77: 691-99.

- 45.- Knodell RG., Conrad ME., Guinsberg AL. Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1976; 1: 577-81.
- 46.- Korätz RL., Suffin SC., Gitnick GL., Post-transfusion chronic liver disease. - *Gastroenterology* 1976; 71: 797-803.
- 47.- Berman M., Alter HJ., Ishak KG., Purcell RH. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann Int Med* 1979; 91: 1-6.
- 48.- Aach R., Kahn R. Post-transfusion hepatitis: Current perspectives. *Ann Int Med* - 1980; 92: 539-46.
- 49.- Bamber M., Murray A. Short incubation non-A, non-B hepatitis transmitted by factor VIII concentrates in patients with congenital coagulation disorders. *Gut* 1981; 22: - 854-59.
- 50.- Mirick GS., Ward R., McCollum RW. Modification of post-transfusion hepatitis by gamma globulin. *N Engl J Med* 1965; 273: 59-65.
- 51.- Shimizu Y., Kitamoto O. The incidence of viral hepatitis after blood transfusion. - *Gastroenterology* 1963; 44: 470-4.
- 52.- Miller WV., Watson LE., Holland PV. Evaluation of the effectiveness of hepatitis screening test. *Vox Sang* 1971; 21: 1-10.
- 53.- Aach RD., Lander JJ., Sherman LA., Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of hepatitis among transfused and nontransfused patients. In: Vyas GN, Cohen SN., Schmid R., eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia; Franklin Institute Press; 1978; 303-96.
- 54.- Kuhns WJ., Prince AM., Bretman B. A clinical and laboratory evaluation of immune serum globulin from donors with a history of hepatitis; attempted prevention of post-transfusion hepatitis. *Am J Med Sci* 1976; 272: 255-61.

- 55.- Dienstag J., Stevens G. Hepatitis B vaccine administered to chronic carriers of hepatitis B surface antigen . *Ann Int Med* 1982; 96: 575- 79 .
- 56.- Barriga G., Trejo Y. Seroepidemiología de la hepatitis viral de tipo A en la Ciudad de México. *Infectología* 1982; II : 573-77 .
- 57.- Feinman C., Berris B. Hepatitis Non-A, Non-B. *CMA Journal* 1980; 123: 181-85.
- 58.- Czaja A. Hepatitis Non-A, Non-B. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 639-52.
- 59.- Vyas G., Perkins H. Hepatitis and blood transfusion . Proceedings of a symposium held at the University of California, San Francisco. March, 25-26, 1972 .
- 60.- Shirachi R. Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis . *Lancet* 1978; 2: 851-56.
- 61.- Vitvitski L., Trepo C., Prince AM. Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1979; 2: 1263-67.
- 62.- Aach RD., Szmuness W. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: The Transfusion-Transmitted Viruses Study *N Engl J Med* 1981; 304: 989-94.
- 63.- Conrad ME., Knodell RG. Risk factors in transmission of non-A, non-B posttransfusion hepatitis: the role of hepatitis B antibody in donor blood. *Transfusion* 1977; 17: 579-85.