



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

RELACION DIAGNOSTICA DE ENZIMAS AMINOTRANSFERASAS  
CON MARCADORES SEROLOGICOS DE LA HEPATITIS C EN  
DONADORES DE LA ZONA ORIENTE DE LA CIUDAD  
DE MEXICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A:

MA. CRISTINA PALACIOS BONILLA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



## **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 está 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.

**ASIGNACION DE SINODALES**

**PRESIDENTE : Q.F.B. MARTHA SANCHEZ RODRIGUEZ**

**VOCAL: Q.B.P. GUSTAVO MIRANDA C.**

**SECRETARIO: Q.F.I. LEONOR AGUILAR SANTELISES**

**SUPLENTE: Q.F.B. PILAR CEDILLO MARTINEZ**

**SUPLENTE: Q.F.B. ROBERTO GONZALEZ MELENDEZ**

**LUGAR DONDE SE REALIZO ESTE TRABAJO: LABORATORIO CLINICO Y  
BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL 25 DEL IMSS**

**ASESOR INTERNO: Q.F.B. MARTHA SANCHEZ RODRIGUEZ**

**ASESOR EXTERNO: I.B.Q. ROBERTA RIVAS**

**SUSTENTANTE: M. CRISTINA PALACIOS BONILLA**

**A DIOS:**

**POR ESE AMOR TAN GRANDE QUE ME TIENE , POR  
TODO LO QUE ME HA DADO Y POR LA AYUDA QUE  
HE RECIBIDO.**

**A MIS PADRES**

**POR TODO EL AMOR QUE ME HAN DADO**

**A MIS HERMANOS**

**POR EL APOYO QUE ME HAN BRINDADO**

**A CLICERIA**

**POR TODA LA AYUDA QUE ME HA DADO PARA  
LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO**

**A EL**

**POR TODO LO QUE HA SIGNIFICADO EN MI VIDA,  
POR SU COMPRESION Y APOYO EN LOS MOMENTOS  
DIFICILES DE MI CARRERA.**

**A MIS HIJOS**

**POR LOS MOMENTOS EN QUE LOS HE DEJADOS SOLOS  
PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO**

**AL I.B.Q. ROBERTO RIVAS**

**CON UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL, POR QUE CUANDO  
ESTABA A PUNTO DE DEJARLO TODO, FUE QUIEN ME  
TENDIO LA MANO**

**A CARMELITA ARRIAGA**

**POR QUE DE MUCHAS MANERAS CONTRIBUYO EN  
FORMA DESINTERESADA A LA REALIZACION DE ESTE  
OBJETIVO**

## INDICE

<b>1.- RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2.-INTRODUCCION</b>	<b>3</b>
<b>3.- MARCO TEORICO</b>	<b>5</b>
<b>4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>40</b>
<b>5.- OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
<b>6.- HIPOTESIS</b>	<b>43</b>
<b>7.- DISEÑO DE INVESTIGACION</b>	<b>44</b>
<b>8.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>46</b>
<b>9.- DISEÑO ESTADISTICO</b>	<b>57</b>
<b>10.- RESULTADOS</b>	<b>60</b>
<b>11.- DISCUSION DE RESULTADOS</b>	<b>71</b>
<b>12.- CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>13.- ANEXO</b>	<b>76</b>
<b>14.-BIBILOGRAFIA</b>	<b>78</b>



## 1.- RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio comparativo, observacional, prospectivo y transversal con el fin de determinar la relación que existe entre las enzimas hepáticas Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanino aminotransferasa (ALT), con el marcador serológico del virus de la hepatitis C (VHC), este estudio se realizó con el fin de poder utilizar estas enzimas como un marcador serológico de la hepatitis C.

Para este trabajo se estudiaron 763 muestras de sangre de donadores del Banco de Sangre del Hospital General Regional 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), sin importar sexo ni edad, el único requisito es que clínicamente sean aptos para ser donadores, durante el periodo comprendido de agosto a noviembre de 1993.

A todas las muestras de los donadores se les determinó la actividad enzimática de AST y ALT por medio de técnicas enzimáticas, la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C se hizo por técnica de ELISA y también se les determinó los marcadores serológicos de la hepatitis B, anticuerpos anti-Brucella, prueba para la determinación de sífilis (VDRL) y anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

De todas la muestras estudiadas solo se aceptaron 713 muestras, 50 resultaron positivas para algun marcador diferente al de hepatitis C.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

- Muestras estudiadas 713
- Las muestras para anti-VHC fueron 16 que corresponde al 2.2%

Con respecto a los valores de ALT se encontró que el 68 % de las muestras tuvieron valores entre 5 -40 U/L que es el rango de referencia que se utiliza y de éstas el 1.2 % fué positivo para el marcador de VHC. El 23.4 % presentó valores de 41-80 U/L y 5.9 % de 81 -120 U/L, obteniéndose de cada grupo 0.42 % de positividad para anti-VHC, con valores de ALT de 201-240 se tiene un 0.28 % con un anti-VHC de 0.14 %.

Con respecto a los valores de AST el 81.2 % tienen valores de 5-40 U/L (rango de referencia) con 1.68 % de anti-VHC positivo. El 16.9 % tuvieron valores de 41-80 U/L con una positividad para el marcador de la hepatitis C de 0.42 % y entre 241-280 U/L se obtuvo una muestra la cual fué positiva para dicho marcador.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten concluir que no se pueden utilizar las determinaciones de aminotransferasas como marcadores serológicos de la hepatitis C en los bancos de sangre . Ya que su sensibilidad es del 43 %, especificidad del 68% y su potencia diagnóstica es del 67%, por la teoría de Bayes debe de ser del 80 -100 .

## 2.-INTRODUCCION

La incidencia de hepatitis viral en personas transfundidas ha sido un problema que se ha presentado cada vez más frecuente en hospitales , ya que la sangre que se utiliza para las transfusiones son negativas para los marcadores de hepatitis B, y se excluye que sea hepatitis A por la forma de transmisión que es oral - fecal . Por lo que se cree que el agente causal es diferente al virus de la hepatitis A ó B (1).

En la actualidad, se sabe que casi todos los casos de hepatitis virales postransfusionales que antes era conocida como hepatitis no -A , no -B, son causadas por el virus C (VHC), por lo que se conoce ahora como hepatitis C.

Para el desarrollo de las hepatitis post-transfusionales influyen tanto las condiciones en que se encuentre el donador, en las que se de la transfusión de sangre o sus componentes y las que tenga el receptor, por lo tanto, el riesgo de que este procedimiento terapéutico se convierta en un mecanismo de transmisión de enfermedades es muy alto si esa sangre no se le determinan los marcadores serológicos de las hepatitis, para que no se transfunda sangre contaminada con virus de la hepatitis virales (2, 3, 4).

Aunque existen numerosos virus capaces de producir hepatitis, los más frecuentes e identificados son los denominados con las letras A, B, C, D, E. Los virus A y E solo producen un estado agudo, en cambio los virus B, C y D además de formas agudas producen cronicidad causando importante morbilidad y mortalidad, así como el desarrollo de complicaciones tardías como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular .

El diagnóstico de hepatitis se establece considerando la sintomatología clínica y los exámenes de laboratorio; dentro de estos exámenes se encuentran principalmente los marcadores serológicos de las hepatitis virales

**y niveles séricos de aminotransferasas y bilirrubinas. Métodos diagnósticos recientes permiten identificar en forma precisa las hepatitis virales**

Hasta el momento los esfuerzos por prevenir la hepatitis C postransfusional se han centrado sobre todo en los estudios de los donadores de sangre. Actualmente toda la sangre utilizada para transfusiones se evalúa por la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), pero en este trabajo se está estudiando si se puede utilizar la determinación de alanino aminotransferasa también como marcador, ya que el hígado es la fuente más rica de esta enzima, por lo tanto la medición de su actividad en el suero es de una gran especificidad diagnóstica ya sea para confirmar o excluir un daño hepático. Estas dos pruebas junto con la eliminación de los donadores de sangre comerciales (donadores que son retribuidos económicamente), reducirá mucho el riesgo de hepatitis C transfusional (5).

En la actualidad se cuenta con pruebas comerciales muy específicas para determinar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) .

Los diversos estudios han llevado a la conclusión que un sujeto al que se le detecta anti -VHC positivo, con valores de transaminasas del doble del valor normal alto tiene más del 95 % de posibilidad de tener hepatitis C crónica activa (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) .

El problema en los bancos de sangre es poder implementar un método confiable que permita excluir las sangres que estén contaminadas con el virus de la hepatitis C. En el diario oficial de la federación de fecha 16 de diciembre de 1992 en el capítulo 7 de la norma oficial 01 - 92, para disposición de sangre humana o sus componentes para fines terapéuticos, en el subíndice 7.1.8, nos dice " A todas las unidades de sangre o sus componentes de estos, para uso de transfusión homóloga, se le deba aplicar obligatoriamente la prueba de ALANINO AMINOTRANSFERASA O INVESTIGACION DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C, mediante el ensayo inmunoenzimático ". Por lo que este estudio se orienta a demostrar que hay una relación diagnóstica entre estas dos pruebas (13).

### 3.- MARCO TEORICO

Después de veinticinco siglos de historia y treinta años de investigación, la ictericia (como se denominaba habitualmente a las hepatitis) se ha transformado progresivamente en un conjunto de enfermedades víricas muy complejas. Problema de máxima importancia para la salud pública según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La hepatitis vírica es una enfermedad transmisible, aguda y crónica, que ha alcanzado especial importancia en todo el mundo (14). Su morbilidad y mortalidad ocupan un lugar significativo y se considera un problema trascendente de salud pública (15, 16), debido a los avances de la ciencia, hasta recientemente se esta comprendiendo bien a esta enfermedad.

Los virus constituyen un grupo único de agentes infecciosos que tienen una estructura subcelular, que se distinguen de otros microorganismos por su reducido tamaño que van desde 20 hasta 300 nm, por ser parásitos intracelulares estrictos, y por estar constituidos por un único tipo de ácido nucleico, ya sea DNA o RNA, está rodeado por una cubierta proteica o cápside. El conjunto de ácido nucleico y cápside forman la nucleocápside o core (17).

Estos virus poseen varias proteínas que funcionan como antígenos y que son utilizados como marcadores virales. Para el caso de hepatitis B; se tiene cinco antígenos:

- Antígeno de superficie del virus de la hepatitis (Ags VHB)  
Son los antígenos que están en la cápside
- Antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (Ag VHBc)

Es un antígeno específico-, designado antígeno nuclear o central (core en inglés), ha sido relacionado con la porción nuclear, se encuentra sobre la partícula del núcleo.

**Antígeno e (Ag VHB e)**

Se trata probablemente de una proteína no estructural cuya síntesis es inducida por el propio virus, o también puede tratarse de un complejo proteína-anticuerpo (18).

En las décadas de 1940 y 1950 se aceptó a los agente virales como agentes etiológicos de algunas hepatitis (19, 20). Hoy en día se han identificado cinco agentes causales de la hepatitis, aunque actualmente se está estudiando un sexto agente viral causante también de esta enfermedad (21).

Por definición la hepatitis viral es una infección del hígado causada por algunos virus, las lesiones suelen ser del tipo inflamatorio degenerativo y necrótico, existiendo modalidades con ictericia y sin ictericia.

Algunas formas de hepatitis evolucionan hacia la recuperación total, sin embargo, no son raros los casos que cursan con recaídas llegando a una cirrosis hepática o bien evolucionan a formas agudas de hepatitis fulminante que conducen con rapidez a la muerte por necrosis masiva del hígado (22). También se pueden adquirir hepatocarcinomas. Otras formas de hepatitis pueden llegar a cirrosis hepáticas sin cursar con recaídas.

Las hepatitis víricas se clasifican en varios tipos de acuerdo con el agente infeccioso que las causa, lo que determina no solo diferencias en su etiología sino también en sus características epidemiológicas, mecanismo de transmisión y en los aspectos inmunológicos clínicos y hepatológicos (23, 24, 25).

Por los estudios realizados se conocen las características de los virus de la hepatitis A (VHA) o " infecciosa " que se transmite por vía buco -fecal (26), la hepatitis B (VHB) o " sérica ", la más extendida en el mundo que es al mismo tiempo la más grave debido a sus secuelas, es transmitida por vía parenteral, por la inoculación de sangre humana infecciosa o de sus productos, así como también por el contacto sexual (27, 28), la hepatitis C

(VHC) que es la responsable de alrededor del 90 % de las hepatitis secundarias que siguen a las transfusiones sanguíneas (29, 30, 31,32), la hepatitis D (VHD) que necesita de la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag VHBs) que causa una sobreinfección (33), la hepatitis E (VHE) que se adquiere por vía buco-fecal (34), y otras hepatitis no causadas por las anteriores como es por: Citomegalovirus, Mononucleosis infecciosa, Epstein Barr.

Para comprender la hepatitis viral es necesario la consideración de las tendencias en la incidencia, los factores de riesgo y formas de transmisión.

La hepatitis virales se transmite por una gran variedad de vías ( cuadro No.1)

**Cuadro No. 1.- Principales vías de transmisión de la hepatitis virales**

Virus	Principal líquido infectante	Parenteral	Fecal /Oral	Sexual	Vertical
VHA	Heces	---	4 +	---	---
VHB	Sangre y otros liq. corporales	4+	---	---	---
VHC	Sangre	4+	+ / -	+ / -	---
VHD	Sangre	4+	+ / -	+ / -	---
VHE	----	---	3 +	---	---

Fuente: Joklik W. 1987

El virus de la hepatitis A se encuentra en las heces de pacientes infectados durante las dos semanas previas y varias semanas después del comienzo de la infección, se puede encontrar en la sangre y otros líquidos corporales, pero la transmisión principal es bucal -fecal.

Para el VHB, VHC y VHD, la sangre es la principal vía de transmisión, aunque posiblemente por otros líquidos corporales se pueda transmitir estas hepatitis (35). La forma de transmisión usual de las hepatitis B y C es por la exposición parenteral a sangre o productos de la sangre contaminada con virus, o por agujas y equipo contaminado, por vía sexual, sobre todo homosexual hombre -hombre . Por lo que las personas que tienen mayor riesgo de contraer estos tipos de hepatitis son los homosexuales, personal de salud y pacientes politransfundidos (36, 37, 38, 39, 40) .

Las hepatitis, en general presentan las siguientes sintomatologías:

- 1 Decaimiento, apatía, falta de apetito durante los primeros días, fiebre y dolor en la parte superior del abdomen con preferencia en el costado derecho.
- 2 Náuseas, vómito y con frecuencia estreñimiento .
- 3 Ictericia a veces muy intensa .
- 4 Orina colúrica
- 5 Heces acólicas .
- 6 Tumefacción hepática .

Desde el punto de vista clínico, las hepatitis virales comparten las mismas características, en forma más frecuente son asintomáticas ( anictéricas ) o subclínicas con signos y síntomas inespecíficos, por lo que contar con un diagnóstico apoyado en el laboratorio es de vital importancia.

Existen exámenes de laboratorio que permiten orientar el diagnóstico de hepatitis viral aguda. En forma más específica son las pruebas de funcionamiento hepático las que dan la pauta para integrar el diagnóstico en este tipo de infecciones. Dentro de este grupo las que dan un soporte diagnóstico y son de fácil accesibilidad son las determinaciones de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y bilirrubinas.

La elevación de las aminotransferasas alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa ( ALT y AST ) puede variar entre 8 a 40 veces las cifras normales . El CDC (Centers for Disease Control ) de los EUA ha propuesto una elevación a partir de 2.5 veces el valor del límite superior de los



valores normales para estas enzimas. Es característico que la alanina amino transferasa sea la enzima con mayor incremento (41), por ser una enzima característica de daño hepático..

## **TRANSAMINASAS**

Cuando existe un daño hepatocelular con o sin necrosis, hay una rápida liberación de componentes intracelulares hacia la corriente sanguínea. Esto se determina mediante las siguientes enzimas plasmáticas: transaminasas (ALT y AST), deshidrogenasa láctica (DHL), gamma glutamil transferasa (GGT) y colinesterasa.

En la hepatitis vírica aguda, las actividades de las transaminasas séricas están siempre aumentadas. Ya antes de la aparición de la ictericia, se puede observar muchas veces un incremento de las enzimas celulares. En las hepatitis anictéricas, las actividades de ALT y AST están igualmente elevadas.

La elevación de los niveles de transaminasas se observa con la alteración de células hepáticas debida a cualquier causa. Se observan valores elevados en necrosis hepática debida a tóxicos,colestasis, cirrosis, hepatitis , etc.

### **Alanina aminotransferasa**

Se encuentra en el citoplasma y es una enzima que cataliza la reacción reversible de transferencia de un grupo amino del ácido glutámico al pirúvico . También conocida como transaminasa glutámico pirúvica (TGP), está ampliamente distribuida en los tejidos humanos, se encuentra en: suero, eritrocitos, pulmón, bazo, pancreas, músculo, corazón, riñón, hígado, pero el hígado es la fuente más rica de esta enzima ; consecuentemente la medición de su actividad en el suero es de una gran especificidad diagnóstica ya sea para confirmar o excluir un daño hepático (42).

Aunque la ALT está ampliamente distribuida en el cuerpo, su concentración en los tejidos no hepáticos es baja a diferencia en el alto contenido de ALT en el hígado respecto al bajo contenido en el miocardio , esto sugirió a algunos investigadores (43) que la determinación de los niveles séricos de ALT, podrían servir para diferenciar una necrosis cardíaca de una hepática.

Esto quiere decir que la presencia de niveles séricos muy elevados de ALT, acompañado por solamente moderados aumentos en AST sugerirán daño hepático, mientras que a lo inverso sugerirá daño cardíaco .

Los niveles altos de ALT reflejan enfermedad hepática aguda, con más especificidad y con algo más de sensibilidad que la AST. En la mayoría de los pacientes con hepatitis viral o hepatopatías tóxicas de tipo hepatocelular, los valores de ALT son tan altos o más que los de la AST, sin embargo los valores de ALT son más bajos que los de la AST en pacientes con cirrosis de Laennec, delirium tremens, carcinoma hepático e infarto al miocardio .

Hay diferentes causas que aumentan los valores de ALT que pueden ser:

Valores notablemente elevados:

- Hepatitis vírica
- Necrosis hepática tóxica
- Insuficiencia circulatoria, con Shock e hipòxia

Valores moderadamente elevados:

- Cirrosis hepática
- Ictericia obstructiva
- Congestión hepática secundaria
- Mononucleosis infecciosa

**Aspartato aminotransferasa**

Esta es una enzima que se encuentra en mitocondria y citoplasma, y se halla elevada en las enfermedades que afectan tejidos ricos en ella, en el hombre se encuentra en tejido cardíaco, hepático, músculo esquelético, tejido renal y cerebral, en concentraciones que van de mayor a menor.

La transaminasa aspartato aminotransferasa o glutámicooxalacético es una enzima que cataliza la reacción reversible de un grupo amino del ácido glutámico al oxalacético. El conocimiento del alto contenido de esta enzima en el miocardio condujo a la observación que a los pacientes con infarto al miocardio agudo muestran niveles elevados en el suero durante unos días después del infarto, también se encontraron niveles elevados en el suero de pacientes y animales con necrosis hepática (44).

## **Enfermedades donde se altera la AST**

### **Enfermedades hepáticas:**

- **Necrosis hepática**
- **Hepatitis infecciosa o tóxica**
- **Mononucleosis infecciosa**
- **Tuberculosis hematogena**
- **Congestión hepática**
- **Carcinoma metastásico**
- **Ictericia obstructiva**

### **Otras enfermedades:**

- **Infarto de miocardio**
- **Necrosis de músculo esquelético**
- **Hemólisis (ligera)**
- **Pancreatitis**
- **Necrosis renal**
- **Necrosis cerebral**
- **Infarto pulmonar**
- **Dermatomiositis**
- **Distrofia muscular progresiva**
- **Delirium tremens**
- **Gangrena (ligera)**

## **Valor clínico de la determinación de transaminasas**

En general el valor clínico de la determinación de las aminotransferasas, radica básicamente en que éstas enzimas se ven afectadas en padecimientos tales como: enfermedades hepáticas, hepatobiliares, cardiovasculares, miopatía y otras más. La elevación de la alanina aminotransferasa, refleja la enfermedad hepática aguda más específicamente que los valores del aspartato aminotransferasa, la cual está elevada en pacientes con enfermedades extrahepáticas, generalmente de origen cardíaco. La determinación proporciona así un instrumento valioso en el diagnóstico clínico. A continuación se proporcionan algunos casos en los cuales las aminotransferasas se encuentran alteradas:

- **Lesión hepática parenquimatosa**
- **Infarto agudo del miocardio**
- **Daño muscular inflamatorio o traumático**
- **Procesos infecciosos diversos con afección hepática de intensidad variable**

- Obstrucción biliar extrahepática
- Colangitis
- Pancreatitis aguda
- Neoplasias diversas con o sin metástasis hepáticas
- Lesión intestinal vascular o traumática
- Embolia pulmonar con o sin infarto
- Infarto renal
- Infarto cerebral
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Estado de choque
- Toxemia gravídica
- Anemia hemolítica adquirida
- Golpe de calor
- Administración de heparina u opíacos
- Alcoholismo intenso
- Ejercicio intenso
- Stres
- Obesidad
- Tabaquismo

#### **Perfiles enzimáticos en algunas enfermedades hepáticas**

Se han identificado más de 50 enzimas en el suero o plasma, la mayoría de ellas tienen valores elevados en el suero en pacientes con enfermedad hepática .

Al presentarse síntomas y hallazgos no característicos, la determinación de las siguientes enzimas suministran indicaciones acerca de la presencia de una enfermedad hepática :

- 1 Alanino aminotransferasa
- 2 Gama-glutamiltanspeptidasa
- 3 Colinesterasa
- 4 Aspartato aminotransferasa

La determinación de estas cuatro enzimas permite la comprobación del 95 % de lesiones hepáticas, incluso las muy discretas. Si existe ya la sospecha de una hepatopatía determinada, entonces se pueden llevar a cabo los siguientes exámenes:

<b>Examen dirigido a:</b>	<b>Determinación</b>
Sospecha de hepatitis vírica aguda	AST y ALT
Sospecha de lesiones hepáticas por alcohol	AST y GT
Sospecha de hígado graso	ALT y CHE
Sospecha de hepatitis crónica	AST y CHE
Sospecha de ictericia obstructiva	ALT, GLDH y Fosfatasa Alcalina
Sospecha de tumores hepáticos	AST , GLDH y GT

El perfil enzimático (determinación simultánea de varias enzimas) tiene un mayor valor informativo que la determinación de enzimas individuales.

La relación de varias enzimas entre sí ofrece una mayor seguridad para el diagnóstico, ya que una sola enzima no es casi nunca al mismo tiempo órgano específico y lo suficientemente sensible.

En el cuadro No.2 se dan los valores de referencia de las pruebas de funcionamiento hepático en el Hospital General Regional No. 25 del IMSS, así como el valor sugestivo de hepatitis viral aguda.

**cuadro No.-2 Valores de referencia de las pruebas de funcionamiento hepático y valores sugestivos de hepatitis viral aguda**

Determinación	Cifra normal mínima	Cifra normal máxima	Sugestivo de hepatitis viral aguda
ALT	5	40	2 veces más al límite superior
AST	5	40	2 veces más al límite superior
Fosfatasa Alcalina	50	150	1-3 veces más al límite superior
Deshidrogenasa Láctica	125	250	1-3 veces más al límite superior
Bilirubina Total	0	1	Variable con una relación 1:1 entre la fracción directa e indirecta
Bilirubina Directa	0	0.4	

**Fuente : Hosp. Gral. Reg. 25, IMSS, 1991**

Sin embargo el diagnóstico confirmatorio sólo puede ser integrado después de utilizar los marcadores serológicos para cada uno de los tipos de hepatitis viral que hasta la actualidad se conocen (cuadro 3) .

**Cuadro No. 3.- Marcadores serológicos de las hepatitis virales**

Virus	Marcador	
Virus de la hepatitis A VHA	Anticuerpo total anticuerpo IgM	Anti - HVA Anti-IgM anti- HVA
Virus de la hepatitis B VHB	Antígeno HBs Anticuerpo HBs Antígeno HBc Anticuerpo total HBc Anticuerpo IgM HBc Antígeno HBe Anticuerpo HBe	AgVHBs AcVHBs AgVHBc Ac tot HBc Ac IgM HBc Ag HBe Ac HBe
Virus de la hepatitis C VHC	Anticuerpo total VHC	Ac VHC
Virus de la hepatitis D VHD	Antígeno VHD Anticuerpo VHD	Ag VHD Ac VHD
Virus de la hepatitis E VHE	Antígeno VHE Anticuerpo VHE	Ag VHE Ac VHE

Fuente : Hosp. Gral. Regional 25, IMSS, 1991

Estos marcadores son muy importantes, ya que con la reglamentación que indica hacer el estudio de marcadores de la hepatitis B, y recientemente el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C, de manera rutinaria a los donadores de sangre, ha permitido disminuir el riesgo de la hepatitis postransfusional .

## **PREVENCION**

La base de la prevención de la hepatitis viral son el diagnóstico correcto e informe de nuevos casos, atención a los principio de limpieza e higiene y medidas específicas para eliminar las fuentes de infección (45).

También la inmunización pasiva con inmunoglobulinas, aunque solo es para VHB y el VHA . La vacuna monoclonal para AgHBs es efectiva para el VHB .

## **TRATAMIENTO**

No se ha identificado ningún tratamiento específico efectivo para ninguna de las infecciones para las hepatitis virales, actualmente se estan probando nuevos tratamientos con interferón (46, 47, 48).



### 3.1 HEPATITIS C

La transmisión de hepatitis viral mediante la sangre o el plasma es una de las complicaciones más graves de la transfusión sanguínea, y constituye un riesgo para la vida y la salud de los pacientes que reciben esa sangre, así como una fuente de problemas legales para los médicos y los bancos de sangre. Uno de los agentes causales de este tipo de hepatitis, es el virus de la hepatitis C, una de las hepatitis conocida antes como no -A , no -B (49, 50, 51, 52, 53).

El término de hepatitis no -A , no -B, agrupa a todas las hepatitis víricas que serológicamente no pertenecen a los virus de la hepatitis A (VHA) o B (VHB). Los estudios epidemiológicos y la infección experimental en Chimpances han demostrado que son muchos los tipos de hepatitis No -A , No -B, pero se ignora todavía si se trata de dos variedades del mismo virus o de virus distintos (54) .

Hasta 1989 el virus o grupo de virus responsable de la hepatitis no -A , no -B se desconocía, más tarde se identificaron dos diferentes agentes responsables de esta hepatitis, uno que se transmite de manera entérica y que frecuentemente produce epidemias, y el otro que se obtiene de forma parenteral (55) .

En 1989 el agente de transmisión parenteral fué identificado y llamado hepatitis C (56, 57) .

La distribución de la hepatitis C es mundial . El agente se transmite por sangre contaminada o por sus derivados utilizados en las transfusiones, ésta es responsable actualmente de aproximadamente el 90 % de las hepatitis postransfusionales (58), es posible que también se transmita por otras vías inclusive los contactos íntimos entre individuos, contacto madre - hijo, etc. (59, 60, 61, 62) .

En la actualidad, se sabe que casi todos los casos de hepatitis viral que antes eran conocidos como hepatitis no -A , no -B son causados por el virus de la hepatitis C. Hasta el 50 % de los pacientes infectados se producen alteraciones bioquímicas que indican que existe una enfermedad hepática crónica (63, 64, 65).

Se espera que por medio de una nueva prueba para detectar el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C ( VHC ), sea posible detectar hasta un 50 % de la sangre donada que esta infectada con el VHC y al 80 % de quienes padecen hepatitis crónica. Los casos que no son prevenidos se deben a que los donadores se encuentran en el periodo de ventana inmunológica antes de la seroconversión, o padecen hepatitis C sin presentar anti VHC.

## EL AGENTE PATOGENO

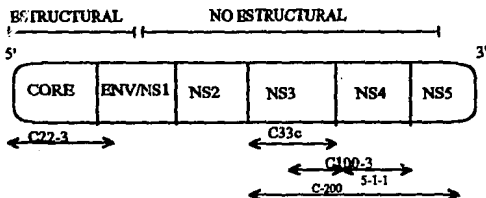
El aspecto más controvertido de la hepatitis no - A , no -B ha sido la naturaleza del agente causal, se ha buscado ampliamente este agente. Se han descrito numerosas pruebas serológicas, se han informado acerca de partículas similares a virus, se han detectado enzimas de tipo viral se han descubierto y clonado ácidos nucleicos (66, 67)

Lo poco que se sabe acerca del virus se ha aprendido sobre todo por estudios en chimpances (68, 69).

Aunque no se ha demostrado bien el VHC por microscopía electrónica se ha podido clonar el genoma del virus de la hepatitis C y expresado por primera vez por investigadores de la Corporation Chiron utilizando el plasma de un chimpancé infectado experimentalmente con un agente de la hepatitis no -A , no-B humana (70, 71, 72) .

En estudios posteriores realizados sobre el VHC sugieren que se trata de un virus monocatenario, con un genoma de una cadena positiva de RNA. Este RNA se encuentra dentro de una nucleocapside y su envoltura es una glicoproteína, ésta se ha clonado conociéndose con precisión la secuencia de aminoácidos. El genoma del VHC contiene alrededor de unos 10,000 nucleótidos codificado por aproximadamente 3,000 aminoácidos. Este virus presenta una organización genómica similar a los flavivirus y pestivirus, y se piensa que forma parte un género específico de la familia Flaviviridae . El VHC contiene una cubierta lipídica y presenta un diámetro de 30 a 60 nm (fig.1)( 73, 74, 75).

Fig. 1. Estructura genómica del virus de la hepatitis C, la proteína recombinante C 22-3 se codifica en la región core ( estructural ). La proteína C 33-c es codificada en las regiones NS-3 y NS-4 del genoma vírico; el 5-1-1 representa el epitopo principal del C100-3. Tanto la C100-3 como la C-33c son proteínas no estructurales.



## **EPIDEMIOLOGIA**

Muchos de los aspectos epidemiológicos se asemeja a los de la hepatitis B, por su forma de transmisión y en los grupos de alto riesgo.

## **TRANSMISION**

La transmisión de la hepatitis C por exposición directa con la sangre, esta muy bien documentada, ya que del 90 al 95 % de los casos son por transfusión sanguínea, también estan bien reconocidos los grupos de alto riesgo como son: donares, receptores, los que usan drogas parenterales, el personal que esta en contacto con sangre, pacientes que se dialisan y paciente que son operados del corazón(76, 77, 78, 79, 80).

Actualmente se están investigando otras formas de transmisión como es la transmisión sexual, por contacto entre esposos, se ha sugerido la transmisión materno - infantil (81).

Aunque el virus de la hepatitis C es responsable de los casos de hepatitis postransfusionales, esta vía de infección explica una pequeña proporción de los casos de hepatitis C aguda, ya que solo el 5 -10 % de los pacientes tienen un antecedente de transfusión. En Estados Unidos, por lo menos el 40 % de los casos notificados, tienen antecedentes de uso de droga, el 5 % están expuestos a la sangre por su profesión, el 10 % es por actividad heterosexual o la exposición a un contacto con hepatitis dentro del hogar del individuo, en 35 - 40 % de los casos no se conoce el origen de la infección. Por lo tanto las pruebas para detectar el anti VHC en los donadores de sangre evitarán solo una pequeña proporción de los casos de hepatitis C que ocurren en la actualidad. En los cuadros 4 y 5 se dan las vías de transmisión y los principales grupos de alto riesgo (82, 83).

#### **Cuadro No. 4.- Vías de transmisión de la hepatitis C**

- Transfusión sanguínea
- Por productos sanguíneos
- Perinatal
- Intrafamiliar
- En hemodiálisis
- Por agujas contaminadas
- Por utilización de jeringas y agujas usadas
- Por utilización de jeringas y agujas usadas
- Sexual
- Saliva

**Fuente: Geoffrey, M. 1993**

#### **Cuadro No. 5.- Grupos de alto riesgo**

- Receptores de transfusiones de sangre múltiples
- Hemofílicos
- Pacientes hemodializados
- Infantes con madre VHC positivo
- Drogadictos
- Trabajadores que están expuestos a material contaminado con VHC

**Fuente: Geoffrey, M. 1993**

## GRUPOS DE POBLACION

Hay pocos datos sobre tasas relativas de infección en diversos grupos de poblaciones o en áreas geográficas. En un estudio realizado en el sur de África se demostró que la población negra tiene mayor incidencia de hepatitis C (84), que la población blanca, no hubo diferencias entre hombres y mujeres, estos mismos resultados se han dado en algunas partes de Europa, en Japón y en los Estados Unidos (85, 86, 87). En México, actualmente se está estudiando la prevalencia de hepatitis C en diferentes regiones, los resultados obtenidos hasta ahora se resumen en el cuadro 9.

La prueba de anti -VHC realizada a los donadores en diferentes zonas geográficas, sugiere que la prevalencia de VHC es baja en el norte de Europa y de Estados Unidos, alta en el sur de Europa y Asia, y más alta en África. En el cuadro número 6 se muestran las variaciones geográficas de prevalencia del VHC .

Cuadro No. 6.- Frecuencia en porcentaje en diferentes grupos de población

PAIS	ANTI-VHC POSITIVOS	TOTAL ESTUDIADOS	PORCENTAJE %
ITALIA	13	1,484	0.9
ITALIA (DONA)	39	3,575	1.1
JAPON	13	1,870	0.7
ESPAÑA	8	676	1.2
ESPAÑA (DONA)	16	1,044	1.5
ALEMANIA	10	1,874	0.5
EGIPTO	4	76	5.2
MEXICO	19	1,194	1.59

Fuente: Geoffrey, M .1993

En el cuadro No. 7. Se muestran los grupos de población en la prevalencia de hepatitis C en personas transfundidas.

**Cuadro No.7.- Prevalencia de anti -VHC positivo en hepatitis postransfusionales**

PAIS	CASOS POSITIVOS	CASOS HEPAT. TRANSF	PORCENTAJE %
ESPAÑA	46	54	85
ALEMANIA	44	56	79
EGIPTO	28	34	82
USA	50	57	88
MEXICO	7	19	37

Fuente : Geoffrey , M .1993

En México se han descrito frecuencias que van desde 0.94 % al 1.56 % , y en pacientes politransfundidos van desde 8.7 % al 13.28 %.En el cuadro 8 se muestran la prevalencia de VHC en diferentes regiones del país .

**Cuadro No. 8.- Prevalencia de hepatitis C en México**

ESTADO	CASOS ESTUDIADOS	ANTI-VHC POSITIVOS	PORCENTAJE %
D.F.	1,194	19	1.59
YUCATAN	290	4	1.4
PUEBLA	600	4	0.66
GUANAJUATO	306	1	0.3
CHIHUAHUA	400	1	0.25

Fuente: Hosp. Gral. Reg. 25, IMSS, 1993

## VARIACIONES GEOGRAFICAS EN EL GENOMA DEL VHC

La epidemiología y la historia natural de la infección del VHC, es difícil de entender, por el reciente descubrimientos de variaciones en los genotipos del VHC en diferentes grupos de población. Los genotipos que se han encontrado se muestran en el cuadro 9. En México no se ha estudiado la variación genotípica del VHC.

Cuadro No. 9.- Variaciones en los genotipos del VHC .

		VARIACIONES GENOTIPICAS				
PAIS	No. CASOS	PT	KI	K2a	K2b	??
JAPON	121	1	20 / 17 %	20 / 17 %	5	0
CHINA	18	0	8 / 44 %	9 / 50 %	1	0
EUROPA	19	8 / 42 %	10 / 53 %	0	0	1
BRASIL	14	5 / 36 %	5 / 36 %	0	0	4
E.U.A.	10	7 / 70 %	1	0	1	1

Fuente : Takeda , N . 1992

Es posible que algunos subtipos sean comunes para todas las poblaciones , pero algunos otros sean comunes para orientales o para occidentales .

Las secuencias genómicas de estas variaciones se han reportado por la clonación de diferentes VHC de personas o de chimpances infectados con este virus (88, 89).



Se necesita que haya más estudios comparativos en la secuencia de nucleótidos de diferentes VHC en otras poblaciones, para así poder comprender mejor la etiología de esta infección. También se requiere de una estandarización en la nomenclatura de estos subtipos, ya que hasta el momento hay diferentes clasificaciones, y, así poder comprender si se trata de algún subtipo nuevo o de otro subtipo diferente.

La clasificación de estos subtipos pueden ayudar para la investigación de vacunas y la investigación serológica de posibles grupos y subgrupos de anticuerpos, que puedan servir para las pruebas de escrutinio a los donadores y así obtener sangres seguras (90, 91).

## PERIODO DE INCUBACION

Entre el momento de exposición del virus o del inicio de la enfermedad y la detección del anti VHC transcurre un intervalo de aproximadamente 3 meses. Por lo tanto, durante el cuadro clínico agudo la hepatitis C sigue siendo un diagnóstico de exclusión, ya que se le determina los marcadores para hepatitis A, B y C, si estas son negativas se deben excluir otras enfermedades como las hepatitis no virales (hepatitis por alcohol, por fármacos, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, y en los niños deficiencias de alfa -1- antitripsina), o producidas por citomegalovirus o por el virus de Epstein - Barr (92, 93).

Pero debido a que la seroconversión es retardada es necesario repetir la prueba de anti VHC durante mucho tiempo antes de descartar que la hepatitis sea causada por el virus de la hepatitis C.

Aunque el anti VHC suele persistir una vez que se ha desarrollado ( se ha demostrado que persiste hasta 12 años ) (94), es posible que este anticuerpo desaparezca en algunos pacientes que han padecido hepatitis C aguda, pero en quienes persiste este anticuerpo son capaces de transmitir la enfermedad.

## **PATOGENIA**

La evolución de la hepatitis C es variable; algunas progresan a cirrosis temprana y otros pueden presentarlas después de largo tiempo, la diferencia entre estos dos grupos se desconoce y se piensa en la posibilidad de un cofactor, o bien, del alcoholismo que pueda acelerar el proceso del padecimiento (95).

Por estudios recientes se ha demostrado que el VHC lesiona al hígado en forma intermitente, generándose anticuerpos, que crean una protección con desaparición del virus y disminución subsecuente de transaminasas, para luego volver la replicación y así seguir el ciclo .

## **MECANISMO DE DAÑO HEPATICO INDUCIDO POR VHC**

El mecanismo exacto del daño hepático todavía no se conoce bien, pero el virus puede ser citohepático a diferencia del VHB, esto se supone por los infiltrados inflamatorios observados en lesiones con VHC, ya que estas lesiones son más severas cuando hay grandes cantidades del virus.

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

Los aspectos importantes de la hepatitis C son que la infección aguda tiende a ser leve en relación con la hepatitis A y B , pero que la hepatitis C tiene tendencia a producir infección y enfermedad crónica , no hay aspectos clínicos específicos que permitan diferenciar en un caso dado de la hepatitis C de una A o B.

De la hepatitis C se ha reportado casos de hepatitis aguda con recuperación total, hepatitis fulminante, enfermedad recidivante, infecciones crónicas no evidentes, y hepatitis crónica activa con cirrosis.

## **Hepatitis Aguda**

En Estados Unidos aproximadamente 170,000 individuos se infectan cada año con el VHC, desafortunadamente la prueba de ELISA para este virus solo detecta el 50 - 60 % de la hepatitis aguda .

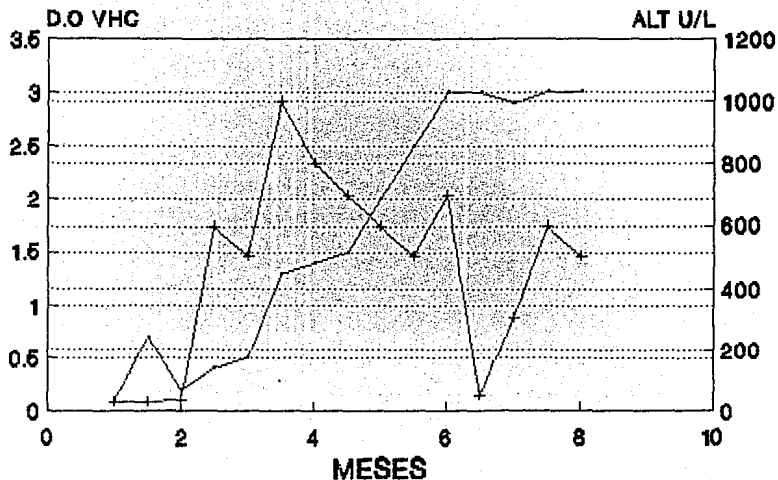
La hepatitis aguda tiene un período incubación de seis a doce semanas, sin embargo se puede presentar de dos a 24 días en pacientes que fueron transfundidos con sangres infectadas con VHC, el promedio del período de incubación es de siete a ocho semanas (96).

Mientras que la sintomatología de la hepatitis A o B son similares, la de la hepatitis C aguda es leve o asintomática, con menos daño severo en el hígado.

En un estudio con pacientes con hepatitis C postransfusional, el 25 % de los casos fueron ictericos, y menos del 10 % tuvieron síntomas severos, Una minoría de pacientes presentan fiebre, orina oscura, malestares como náuseas, distensión abdominal, e ictericia .

En la hepatitis C aguda los niveles de ALT pueden incrementarse rápidamente y disminuir abruptamente, también pueden elevarse y mantenerse así, o estar fluctuando en semanas o meses. En la gráfica 1 a la 4 se muestra 4 patrones de comportamiento en la seroconversión de anti -VHC, con respecto a los niveles de ALT, en dos casos con hepatitis C aguda postransfusional, y dos casos con hepatitis C aguda con factores desconocidos. .

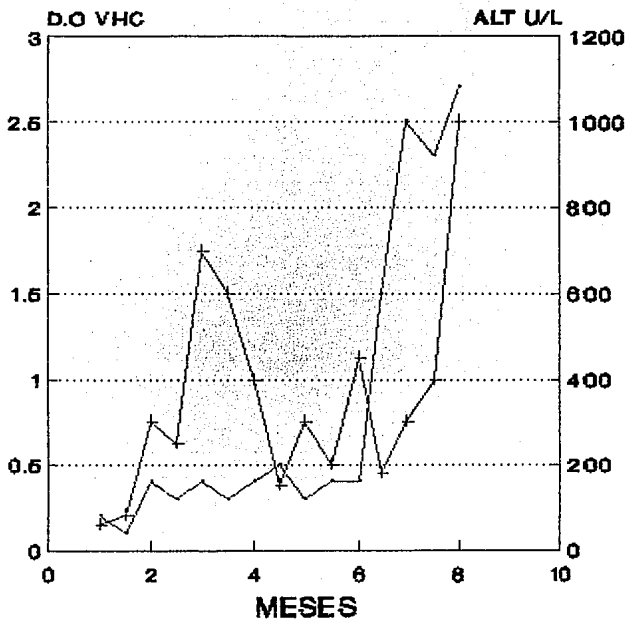
Aproximadamente el 25 % de los pacientes con hepatitis C aguda tiene valores normales de ALT de 6 meses a un año después de presentarse la hepatitis y el anti -VHC ser positivo. Un 50 % puede progresar a hepatitis C crónica. Los pacientes con hepatitis postransfusional progresan más frecuentemente a una crónica que los que tienen infecciones esporádicas , esto puede ser por el tamaño de inoculación.



— VHC    + ALT

Gráfica 1. Curso de una hepatitis B aguda postransfusional donde la seropositividad se manifiesta en poco tiempo 10 días después de la transfusión, mientras que el ALT se empieza a elevar al mes.

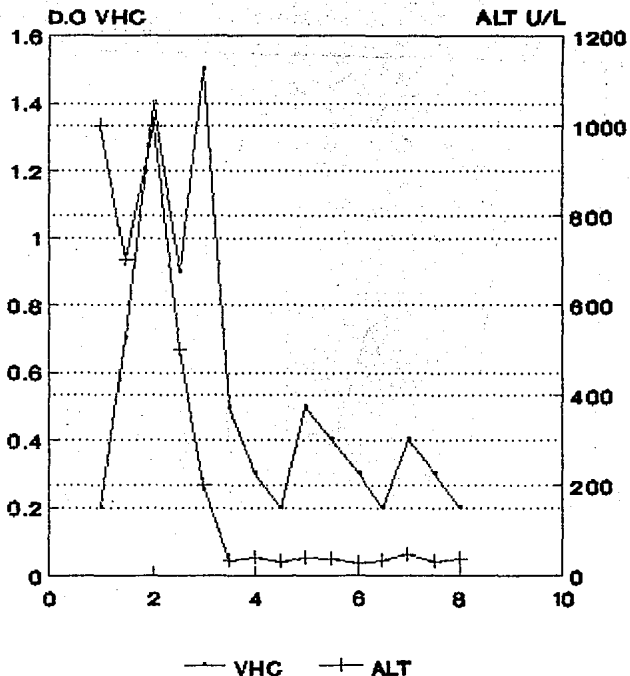
Fuente: Chastrey, J.C. 1982



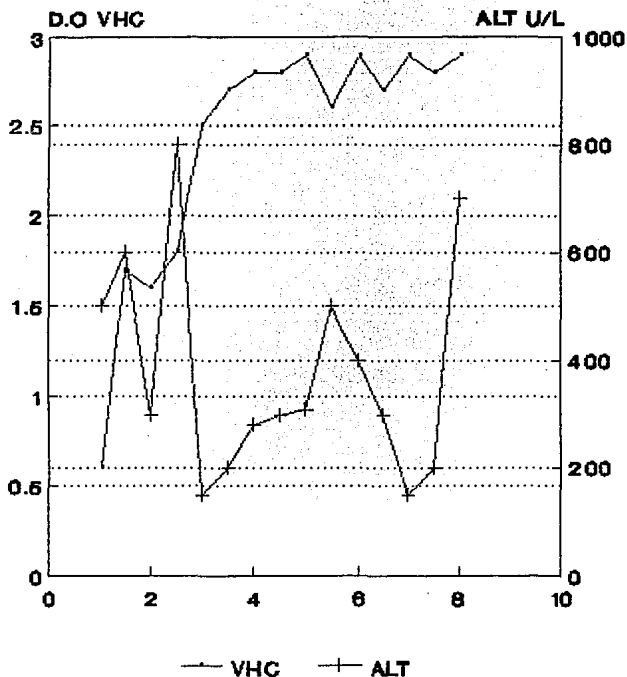
— VHC    + ALT

Grafica 2. Hepatitis O posttransfusional donde la seroconversión es tardía a los 127 días, los valores de ALT empiezan a elevarse al mes.

Buenos Aires, Geoffrey N. D., 1982



Grafica 3. Hepatitis C aguda no transfusional, al inicio el anti-HCV es positivo y los valores de ALT estan elevados, pero pasando el tiempo los valores de ALT y anti-VHC se normalizan.



Gráfica 4. Hepatitis C aguda que progresa a crónica, los valores de ALT se mantienen elevados y el anti-VHC es positivo

Fuente: Geoffrey N. D. 1982

Entre las características para pasar de una fase aguda a una crónica se presentan las siguientes :

- Exposición parenteral
- Grandes volúmenes de transfusión
- Receptores de mezclas de productos de sangre
- Síntomas severos durante la fase aguda
- Niveles altos de ALT en suero durante la fase aguda
- Fluctuaciones de ALT
- Anti - VHC positivo
- Sexo masculino

#### HEPATITIS FULMINANTE

La hepatitis C fulminante es poco frecuente y con poca probabilidad de sobrevivir y es diferente a otros casos de hepatitis fulminante A o B (22) .

Han sido pocos los casos de hepatitis C fulminante determinados por anti - VHC y probados por PCR (reacción en cadena de polimerasa), ya que el curso de la enfermedad es rápidamente fatal y también por que la seroconversión de anti -VHC es tardada , se han reportado 4 casos de esta hepatitis que tenían anti -VHC y VHC -RNA positivos , sin sintomatología de otra infección viral (97, 98).



## **HEPATITIS C CRONICA**

Los pacientes que tienen niveles anormales de ALT y anti -VHC positivo por más de seis meses, se consideran crónicos, aunque la fluctuación de los niveles de ALT que a veces son normales pueden confundir a esta enfermedad .

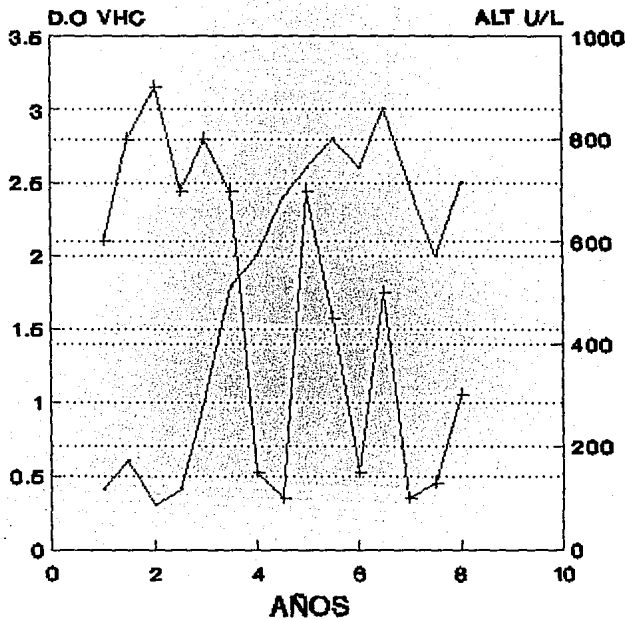
Aproximadamente el 90 % de los casos asociados a la transfusión son positivos para el anti -VHC, el 10 % que es negativo para esta prueba, se le debe de determinar PCR para VHC -RNA, ya que se han reportado casos en donde el anti -VHC es negativo pero por PCR es positivo (99).

Algunos pacientes con hepatitis C crónica son asintomáticos, pero hay una proporción de ellos que están en el periodo final de esta severa enfermedad, aproximadamente del 20 - 40 % de los casos se desarrolló cirrosis y esto se asocia con un alto riesgo de adquirir carcinoma hepatocelular (100). En un estudio en Japón de 155 pacientes con hepatitis C crónica, 30 % progresaron a una cirrosis y el 15 % tuvieron carcinoma hepatocelular .

La hepatitis C crónica raramente le ocasiona problemas al paciente, pero se ha observado que cuando presenta ictericia es una señal del curso avanzado de la enfermedad, de posible cirrosis, o de complicaciones muy severas. La gran mayoría de los pacientes crónicos son asintomáticos hasta un estadio avanzado o hasta la cirrosis, cuando se presenta ictericia quiere decir que el pronóstico es malo, algunos pacientes pueden presentar la ictericia cuando ya tienen carcinoma hepatocelular .

Hay algunos factores que hacen avanzar más rápidamente este padecimiento como son: la edad, el alcoholismo, la infección con el virus de la hepatitis B ó con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) .

En la hepatitis C crónica la elevación de los niveles de ALT pueden mantenerse por meses o años, su fluctuación es aproximadamente de 2 a 8 veces el valor normal de ALT, si los valores de AST son mayores que los de ALT, esto sugiere que pueda tratarse de una cirrosis hepática, en las Gráficas No. 5 se muestra la relación de ALT con anti -VHC en pacientes con hepatitis C crónica posttransfusional, que progresa a cirrosis en un seguimiento durante 8 años .



— VHC —+ ALT

Gráfica 5. Seguimiento de una hepatitis C crónica transfusional durante 8 años en la cual progresa a cirrosis, el anti-VHC siempre es positivo y hay gran fluctuación en los valores de ALT.

Fuente: Geoffrey N.O. 1993

## CARCINOMA HEPATOCELULAR

Estudios epidemiológicos muestran que hay una estrecha relación entre hepatitis C y carcinoma hepatocelular, esto se demuestra por la prevalencia de anti-VHC positivo en pacientes con cáncer de hígado. En Europa, Estados Unidos y Japón se ha visto más esta relación de adquirir carcinoma en pacientes con hepatitis C crónica que en pacientes con hepatitis B.

El gran riesgo de adquirir carcinoma se da cuando se ha desarrollado cirrosis éste es el gran riesgo de la hepatitis C crónica la que progresa a cirrosis, pero esta relación no siempre se cumple ya que se han reportado casos de carcinoma en pacientes sin cirrosis (101).

## DIAGNOSTICO

Hace algunos años el diagnóstico para la hepatitis C, era por exclusión, de las otras hepatitis virales, se empleaban marcadores serológicos del VHA y VHB, la historia clínica y epidemiología, los niveles de ALT y la presencia de anti-HBc, y por descarte se diagnosticaba no -A, no -B, estas pruebas (anti-HBc y ALT) aplicadas a los donadores tuvieron un valor importante para reducir la tasa de hepatitis transfusional.

Actualmente hay una prueba para detectar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, en 1990 la Food and Drug Administration aprobó una nueva prueba inmunoabsorbente relacionada con enzimas (ELISA) que permite detectar el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), en el cuadro 10 se resumen los marcadores para este virus (102).

**Cuadro No.10.- Marcadores de la hepatitis C.**

<b>DETERMINACION</b>	<b>PROTEINA CODIFICADA</b>
<b>ELISA primera generación (ORTHO)</b>	c100-3 / NS4
<b>ELISA segunda generación (ORTHO)</b>	c22c / C (S1) c200 / NS4 (c33c/NS3+c100-3/NS4)
<b>ELISA tercera generación (ORTHO)</b>	C / NS3 / NS5
<b>PRUEBAS CONFIRMATORIAS</b>	c100-3 / NS4 5-1-1 (proteína de NS3 / NS4)
<b>RIBA primera generación</b>	
<b>RIBA 4 (4 antígenos)</b>	c100-3 / NS4 5-1-1 c33c / NS3 c22-3 / C (S1)

Fuente: Aach, R. 1991

**ELISA :** Enzyme linked immunoassay

**RIBA :** Recombinant immunoblot assay

En México se ha reglamentado por la Secretaría de Salud, a través del Diario Oficial desde diciembre de 1992 que a todas las sangres y productos de la sangre se les practique esta prueba o los niveles séricos de ALT a los donadores, para reducir la tasa de hepatitis postransfusional." A todas las unidades de sangre o sus componentes de estos, para uso de transfusión homóloga, se le deberá aplicar obligatoriamente la prueba de ALANINO AMINOTRANSFERASA O INVESTIGACION DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C, mediante el ensayo inmunoenzimático "

Cuando se descubre de manera incidental que los donadores tienen niveles elevados de ALT y anti -VHC, se les debe de informar sobre la posibilidad de que lleguen a padecer hepatitis crónica. Es necesario determinar la actividad de transaminasas y practicar otras pruebas de funcionamiento hepático (fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gama-glutamiltanspeptidasa, glutamato deshidrogenasa) en busca de una hepatitis activa. Si los resultados de estas están un poco elevados o si son normales y los pacientes no presentan síntomas, bastará con llevar consultas de control para detectar síntomas o cambios en el funcionamiento hepático.

Cuando se cree que el paciente ha estado infectado por mucho tiempo se puede practicar la prueba de alfa -fetoproteína o un ultrasonograma cada 6 meses para detectar en forma temprana un carcinoma hepatocelular .

## PREVENCION.

Gracias a las transfusiones se puede salvar la vida de pacientes con hemorragias profusas o realizar operaciones tan complicadas como los trasplantes renales.

Las infecciones virales en pacientes transfundidos es un tema preocupante en la actualidad. El VIH responsable del sida, el virus de la hepatitis B, o el de la hepatitis C son alguno ejemplos de estas infecciones.

Hasta el momento la prevención de la hepatitis C postransfusional se ha centrado principalmente en la eliminación de los donadores de sangre comerciales, ya que Allen y col. demostraron que en los donantes retribuidos y en los bancos comerciales hay mayor incidencia de positividad en los marcadores de hepatitis que en los donadores voluntarios. En México desde

1988 la obtención de sangre se encuentra regida en la Ley General de Salud en el Artículo IV, publicado en el Diario Oficial de la Nación que dice: "la sangre obtenida para fines terapéuticos sólo puede ser proporcionada por donación gratuita".

La disponibilidad de donadores de sangre segura, continua siendo un problema grave, a pesar de las disposiciones legales relativas a la prohibición de la comercialización de la sangre y con ello evitar la existencia de donadores "profesionales", la realidad es que este tipo de donadores sigue existiendo mediante arreglos que se realizan fuera de los servicios hospitalarios de transfusión.

A la persona que desee suministrar su sangre se le practicará una evaluación clínica en la que se determine que reúne los requisitos siguientes:

- 1.-Edad entre 18 y 65 años
- 2.-Peso mayor de 50 Kilogramos
- 3.-Tratándose de mujeres, no estar embarazadas ni lactando
- 4.-Sin antecedentes de:
  - a ) Hepatitis
  - b ) Enfermedad de Chagas
  - c ) Brucelosis
- 5.- Sin antecedentes de paludismo en los últimos tres años
- 6.- En los últimos seis meses, sin antecedentes de:
  - a ) cirugía mayor
  - b ) parto
- 7.-En el último año , sin antecedentes de:
  - a ) Acupuntura
  - b ) Tatuajes
  - C ) Transfusión de sangre
- 8.- Individuo clínicamente sano
- 9.- Con cifras mínimas de hemoglobina o hematocrito de acuerdo con el parámetro ya establecido, mujeres 12 g y hombres 14g .

Todos estos requisitos son necesarios para poder obtener una sangre segura .

Actualmente en los bancos de sangre se les determina el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C a todas las bolsas de sangre, y cuando sale

positivo, se les informa a los donadores del riesgo que tienen de transmitir la hepatitis si siguen donando .

Se siguen estudiando otras formas de transmisión, para tratar de prevenir la hepatitis C. Pero como no existe una vacuna que la prevenga, no se pueden definir los lineamientos para los contactos de las personas que tienen hepatitis C. Se ha visto que la transmisión puede ser sexual, siendo una posible vía de infección, por lo que se ha recomendado que las personas infectadas utilicen preservativos. Los profesionales de la salud que padecen hepatitis C deben de tomar precauciones para que su infección no se transmita a los pacientes .

## TRATAMIENTO

Aún no se tiene un tratamiento específico. Todavía no se conocen resultados de la profilaxis con gammaglobulina inmune estándar ni con gammaglobulina hiperinmune .

Se está estudiando el tratamiento con interferón alfa para prevenir que el paciente llegue a un estado crónico. La dosis que se da a los pacientes que se les ha transfundido unidades de sangre que están contaminadas con el virus de la hepatitis C, o a los que usan drogas o que la adquirieron por su ocupación, es de 1 a 3 millones de unidades de interferón 3 veces por semana durante 24 semanas (103).

#### **4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde el punto de vista clínico, las hepatitis virales comparten las mismas características, en formas más frecuente son asintomáticas (anictericas) o subclínicas con signos o síntomas inespecíficos, por lo que contar con un diagnóstico apoyado con el laboratorio es de vital importancia .

Existen exámenes de laboratorio que permiten orientar el diagnóstico de hepatitis viral, en forma más específica son las pruebas de funcionamiento hepático, que dan la pauta para integrar el diagnóstico en este tipo de infecciones, las pruebas que se utilizan son: la determinación de las aminotransferasas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), la fosfatasa alcalina y las bilirubinas .

La elevación de las aminotransferasas pueden variar entre 8 a 40 veces sus cifras normales .

En mayo de 1990, la Food and Drug Administration aprobó una nueva prueba inmunoabsorbente relacionada con enzimas (ELISA) que permite detectar el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C.

Se ha demostrado que el virus de la hepatitis C, es un virus pequeño de una sola cadena de RNA, es el patógeno responsable de la hepatitis C .

Hace algunos años, el diagnóstico de la hepatitis C era por exclusión, cuando existía una infección parecida a la hepatitis B en cuando su vía de transmisión parenteral y su tendencia a volverse crónica, ya que en ese tiempo no existían marcadores serológicos que detectaran el virus de la hepatitis C.

A partir de 1970, después de que se disminuyó el número de hepatitis B relacionadas con transfusión, gracias al análisis a toda la sangre donada para



detectar los marcadores inmunológicos de la hepatitis B, la hepatitis C se convirtió en la causa principal de los casos de hepatitis transfusionales.

El virus de la hepatitis C afecta al hígado, ya que es hepatotrópico, al dañarlo, los hepatocitos permiten la salida de enzimas hacia el torrente sanguíneo, por lo que debe de existir un aumento de aminotransferasas.

La medición de los niveles séricos de estas enzimas es útil como prueba de funcionamiento hepático anormal; al mismo tiempo que nuestro sistema inmunológico reacciona con la formación de anticuerpos contra dicho virus.

Algunos donadores de sangre que son personas " aparentemente sanas " pueden ser portadores del virus de la hepatitis C, por lo que pueden transmitir la enfermedad si su sangre es utilizada en algún paciente, por tal motivo es necesario practicar los análisis más confiables para realmente ayudar a nuestros pacientes a transfundirlos.

## **5.- OBJETIVOS**

**I .- Conocer la relación que existe entre la alteración de las aminotransferasas con el marcador serológico de la hepatitis C de donadores de sangre .**

**II .- Determinar la prevalencia de hepatitis C en donadores del Banco de Sangre del Hospital General Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social .**

## **6.- HIPOTESIS**

**Si al presentarse un daño hepático debido a la presencia de un agente hepatotrópico como el virus de la hepatitis C e identificado por inmunoensayo, y las aminotransferasas se encuentran elevadas, entonces estas enzimas se pueden considerar como un marcador serológico de la hepatitis C esperando un 90 % de probabilidad y pueda utilizarse sin necesidad de inmuno ensayo específico.**

## 7.-DISEÑO DE INVESTIGACION

### Tipo de estudio

El estudio que se llevó a cabo obedece a un diseño observacional, prospectivo, transversal, y comparativo .

### Población .

Se estudiaron 763 muestras de sangre de donadores del Banco de Sangre del Hospital General Regional No. 25 del IMSS. Se utilizaron las muestras de los donadores clinicamente aptos, que son aceptados por la evaluación hecha por el médico del Banco de Sangre de acuerdo al anexo I y II sin importar, edad y sexo , utilizandose los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

### Criterios de inclusión

- Todas las muestras de sangre de los donadores clinicamente aptos.
- Todas las muestras con Anti-VHC positivos

### Criterios de exclusión

- Todos los donadores que tengan algun marcador positivo como son: bruceila, VDRL, hepatitis B, VIH.

Variables	Nivel de medición
Diagnóstico de laboratorio	
Determinación de aminotransferasas ALT y AST	Posible daño hepático cuando los valores estén arriba del valor de referencia (rango de referencia de AST y ALT es de 5 -40 U/L )
Determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti -VHC )	Positivos cuando la lectura del color sea mayor a 0.400 nm de absorción

## **8.0.- MATERIAL**

### **1.- Material biológico**

**763 muestras de sangre de donadores del Banco de sangre del Hospital General Regional 25 "Zaragoza", del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

### **2.- Material de vidrio**

- a ) Tubo Vacutainer para la toma de muestra con EDTA como anticoagulante.**
- b) Tubo Vacutainer para la toma de muestra sin anticoagulante .**
- c ) Tubo de ensayo de 13 x 100 para la separación de muestra**
- d ) Pipetas serológicas de 10 ml , 5 ml .**
- e ) Pipeta volumétrica de 5 ml.**

### **3.- Equipo**

- a ) RA -1000 Technicon para la determinación de aminotransferasas**
  - Charolas de reacción**
  - Charola de reactivos**
  - Charola de muestra**
  - Insertores para reactivos**
  - Copas de muestras**
  
- b ) Equipo de ELISA marca Organon Technika**
  - Incubadora ( 37°C +- 2 ° C )**
  - Lector de microplacas de 492 nm.**
  - Lavador de microplacas automático**
  
- c ) Pipetas automáticas de 100 microlitro**
  
- d ) Centrífuga marca Beckman**

#### 4.- Reactivos

##### a ) Reactivo de ALT marca Technicon

Contiene :

Lactato deshidrogenasa , mínimo 2360 U ( músculo porcino)

L- Alanina 546 mmol

NADH 0.28 mmol

Alfa-cetoglutarato 16.3 mmol

Estabilizador

Amortiguante Tris

##### b ) Reactivo AST marca Technicon.

Contiene :

Lactato deshidrogenasa , mínimo 1160 U ( músculo porcino)

L-Aspartato 261 mmol

Malato deshidrogenasa , mínimo 770 U (corazón porcino)

NADH 0.28 mmol

Alfa - cetoglutarato 13.2 mmol.

Estabilizador

Amortiguador tris hidroximetil aminometano

##### c ) Equipo para la determinación de anticuerpos contra VHC , el UBI HCV EIA MARCA Organon Técnica.

Contiene :

Diluyente de la muestra (Tampón I ) Solución salina de solución tampón fosfatos que contiene suero de cabra normal, surfactantes conservadores.

- Blanco : Solución salina de solución tampón de fosfatos, que contiene surfactantes y conservadores

- Control no reactivo: Suero humano normal inactivado diluido en un diluyente de muestra que no es reactivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, ni para los anticuerpos VIH.

-Control débilmente reactivo VHC: Plasma humano inactivado diluido en un diluyente de muestra que contiene un título bajo de anticuerpos para los antígenos VHC. No reactivo para el antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos VIH.

- Control fuertemente reactivo VHC: Plasma humano inactivado diluido en diluyente de muestra que contiene un elevado título de anticuerpos para los antígenos péptidos VHC. No reactivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y VIH .

- Microplacas 96 pocillos: Cada pocillo de microplaca contiene péptidos sintéticos adsorbidos
- Tampón de lavado concentrado: Concentración al 10 x de una solución salina de tampón fosfato con surfactante.
- Diluyente de conjugado (Tampón II): Solución de tampón fosfato con surfactante, sal EDTA, suero de cabra conjugada marcada con peroxidasa
- Conjugado: Inmunoglobulina antihumana de cabra conjugada marcada con peroxidasa de rábano picante, conservadores .
- OPD: Tabletas de O-fenilenediamina -2 HCL.
- Diluyente OPD: Solución tampón citrato -fosfato con peróxido de hidrógeno .
- Solución de parada ( $H_2SO_4$  1 M ): Solución diluida de ácido sulfúrico
- Microplacas de dilución: Para la predilución de las muestras.

c ) Suero control normal y patológico marca Lakeside .  
Contiene: Todos los analitos para el control de calidad de química clínica, entre ellos AST y ALT



## **8.1.- TECNICAS**

Las técnicas se contemplan desde la toma de la muestra hasta la determinación de las aminotransferasas y el anti - VHC .

### **Toma de muestra**

- El paciente se presenta en ayuno
- Se le determina presión , temperatura y se les hace un cuestionario para ver si son clínicamente aptos (anexo I y II ).
- Se les toma la muestra sanguínea usando un sistema Vacutainer , se toman tres tubos, dos sin anticoagulante , uno para la determinación de AST y ALT y el otro para los marcadores de hepatitis , y uno con anticoagulante para determinar fórmula roja ,grupo y Rh.

### **Preparación de la muestra**

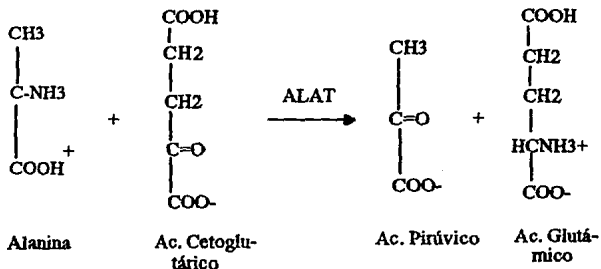
- Las muestras de los tubos sin anticoagulante se centrifugan a 3000 rpm durante diez minutos
- Se separa el suero
- El suero se mantiene en refrigeración hasta su procesamiento.
- La muestra del tubo con anticoagulante se le determina hemoglobina grupo sanguíneo y Rh

## Determinación de aminotransferasas

El fundamento de las aminotransferasas es el siguiente:

Las aminotransferasas también llamadas transaminasas, son un grupo de enzimas que catalizan la interconversión de aminoácidos y alfa-ceto ácidos mediante la transferencia del grupo amino.

Para la determinación de la alanina aminotransferasa, ésta cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina a alfa-cetoglutarato produciendo glutamato y piruvato, el piruvato se reduce a lactato en la reacción catalizada por la deshidrogenasa láctica, la reacción es la siguiente :





#### **Preparación de reactivos**

- Para la determinación de las aminotransferasa será por el método cinético en un equipo automatizado , la metodología es la siguiente:
- Se hidratan los reactivos con 20 ml de agua inyectable y se dejan que se hidraten durante 1 hora .
- Hacer la calibración del equipo para las aminotransferasas
- Determinar estas enzimas al control normal y patológico para ver si la calibración esta bien.
- Si la calibración esta bien se procede a determinar las aminotransferasas a las muestras de los donadores.
- Diariamente se determinaran controles junto con las muestras problemas

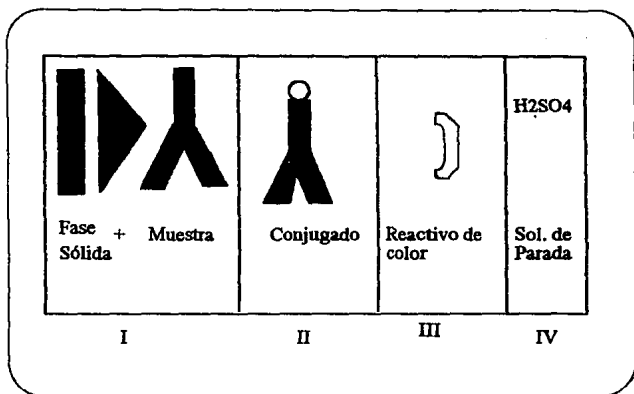
## Determinación de anti - VHC

### Fundamento:

La prueba UBI HCV EIA utiliza un inmunoabsorbente que consiste en una mezcla de péptidos sintéticos de VHC que corresponden a segmentos altamente antigénicos de los segmentos estructurales y no estructurales del virus de la hepatitis C, destinados a los pocillos de las microplacas. Durante la prueba se dispensan diluyentes, controles y muestras diluidas a los pocillos, y se incuban. Los anticuerpos específicos de VHC, si están presentes, se enlazan con el inmunoabsorbente.

Después de haber lavado bien los pocillos para quitar los anticuerpos no ligados y otros componentes del suero, se dispensan a cada pocillo una preparación estandarizada de inmunoglobulina de cabra conjugada con peroxidasa de rábano picante. Se deja luego que esta preparación de conjugado reaccione con los anticuerpos que se enlazan en los tubos de ensayo en función de su especificidad por los determinantes antigénicos presentes en el inmunoabsorbente VHC. Luego de otro lavado completo de los pocillos para quitar los anticuerpos conjugados de peroxidasa de rábano picante no enlazados, se dispensa una solución de sustrato que contenga peróxido de hidrógeno y O-fenilendiamina (OPD) a cada pocillo. Aparecerá entonces un color naranja amarillento en proporción a la cantidad de anticuerpos específicos VHC presente en la muestra de suero. Esta reacción enzima-sustrato se interrumpe con la adición de una solución de ácido sulfúrico. Los cambios de color que han ocurrido en cada pocillo son medidos entonces espectrofotométricamente a una longitud de onda de 492 nm. La reacción es la siguiente :

La reacción esta basada en el principio de la reacción de sandwich directo en dos pasos..



I. Fase sólida que contiene péptidos sintéticos del VHC de la región estructural y no estructural, más la muestra diluida 1:20

II. Se le agrega el conjugado que es una inmunoglobulina anti-humana marcada con peroxidasa de rábano picante.

III. Se le pone reactivo de color OPD ( O-fenilendiamina )

IV. Solución de parada, que funciona para parar la reacción y es H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**1.- Preparación de los reactivos para anti -VHC .**

**a ) Solución del conjugado del trabajo**

—Diluir el conjugado a 1 :101 con el diluyente del conjugado, esta es la solución del conjugado

**b ) Solución sustrato OPD**

— Transferir la tableta OPD con una pinza no metálica

— Disolver una tableta OPD en 3 ML de diluyente OPD. Mezclar bien el reactivo preparado es estable durante 60 min.

**c ) Tampón de lavado**

— Diluir 1 volumen de tampón de lavado en 9 volúmenes de agua de calidad. Mezclar perfectamente. Una vez preparado es estable durante 3 meses.

**2.- Procedimiento**

**a ) Abrir la bolsa de almacenamiento y extraer la microplaca, transferir**

200 mcl. del BLANCO, CONTROLES y MUESTRAS diluidas desde cada pocillo de la microplaca de dilución a su pocillo correspondiente en la microplaca

**3.- Cubrir e incubar por 15 min a una temperatura de 37 °C**

**4.- Preparar la solución de conjugado del trabajo, antes de lavar las placas**

**5.- Lavar la microplaca con tampón de lavado**

a ) Lavar 6 veces utilizando al menos 300 mcl. de tampón de lavado.

Llene la totalidad de la placa y luego aspire en el mismo orden.

**6.- Secar la placa presionándola sobre un papel absorbente**

**7.- Dispensar 100 mcl. de solución de conjugado de trabajo a todos los pocillos de las microplacas.**

**8.- Cubrir y poner a incubar durante 15 min. a una temperatura de 37 °C.**

**9.- Preparar la solución sustrato OPD 15 min. antes de utilizarlo. Proteja la solución de la luz.**

**10.- Repetir el procedimiento de lavado tal como se indica en los pasos 5 y 6**

**11.- Dispensar 100 mcl. de solución sustrato OPD a cada pocillo de la placa**

**12.- Cubrir y poner a incubar durante 15 min. a una temperatura de 37 °C.**

**13.- Dispensar 100 mcl. de solución de parada a cada pocillo de la microplaca mezclar, golpeando suavemente la placa.**

**14.- Leer la absorción a 492 nm.**

## **INTERPRETACION**

**Todos los valores de absorción para los controles y las muestras se obtienen por sustracción del valor de absorción menor de los dos blancos, antes de la interpretación de los resultados.**

**Las muestras con valores de absorción inferiores al valor límite son consideradas como no reactivas por los criterios de la prueba UBI HCV EIA y pueden ser consideradas como negativas para los anticuerpos VHC .**

**Las muestras con absorciones superiores o iguales al valor límite se definen como inicialmente reactivas. Al igual que otros ensayos inmunológicos, pueden presentarse ocasionalmente reacciones positivas falsas, que en la mayoría de los casos no se repiten. Por consiguiente, se recomienda volver a efectuar la prueba a todas las muestras inicialmente reactivas.**



## 9.- DISEÑO ESTADISTICO

Las pruebas estadísticas que se presentan a continuación , permiten demostrar la confiabilidad diagnóstica de los exámenes de laboratorio.

Para demostrar la confiabilidad del uso de ALT en sustitución de la búsqueda de anticuerpos anti - VHC , se aplicó la tabla de contingencia estadística propuesto en el teorema de Bayes .

**SENSIBILIDAD:** Probabilidad de que la prueba resulte positiva cuando el paciente tiene realmente la enfermedad.

**ESPECIFICIDAD:** Probabilidad de que la muestra resulte negativa cuando el individuo realmente no tenga la enfermedad .

**VALOR PREDICTIVO POSITIVO:** Probabilidad de que el individuo realmente tenga la enfermedad cuando la prueba sea positiva .

**VALOR PREDICTIVO NEGATIVO:** Probabilidad de que el individuo no tenga el padecimiento cuando la prueba es negativa .

**POTENCIA DIAGNOSTICA :** Relación existente entre los pacientes realmente sanos y enfermos respecto al total de la población de estudio. Sinónimo de confiabilidad .

**Cuadro No. 11 .-TABLA DE CONTIGENCIA ESTADISTICA  
TEOREMA DE BAYES**

<b>PRUEBA DE REFERENCIA</b>			
<b>PRUEBA DE DIAGNOSTICO</b>	<b>ENFERMOS</b>	<b>SANOS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>POSITIVOS</b>	A	B	A+B
<b>NEGATIVOS</b>	C	D	C+D
<b>TOTAL</b>	A+C	B+D	A+B+C+D

Fuente: Méndez, IR. 1986

**A = NUMERO DE CASOS VERDADERAMENTE POSITIVOS**

**B = NUMERO DE CASOS FALSOS POSITIVOS**

**C = NUMERO DE CASOS FALSOS NEGATIVOS**

**D = NUMERO DE CASOS VERDADERAMENTE NEGATIVOS**

## Cuadro No.12.- FORMULAS ESTADISTICAS APLICADAS

<b>SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD</b>	→	$S = A / (A + C)$ $S = D / (B + D)$
<b>VALOR PREDICTIVO</b>	→	$VPP = A / (A + B)$ $VPN = D / (C + D)$
<b>INDICCE DE FALSOS</b>	→	$IFP = B / (A + B)$ $IFN = C / (C + D)$
<b>CONFIABILIDAD DIAGNOSTICA</b>	→	$PD = (A + D) / (A + B + C + D)$

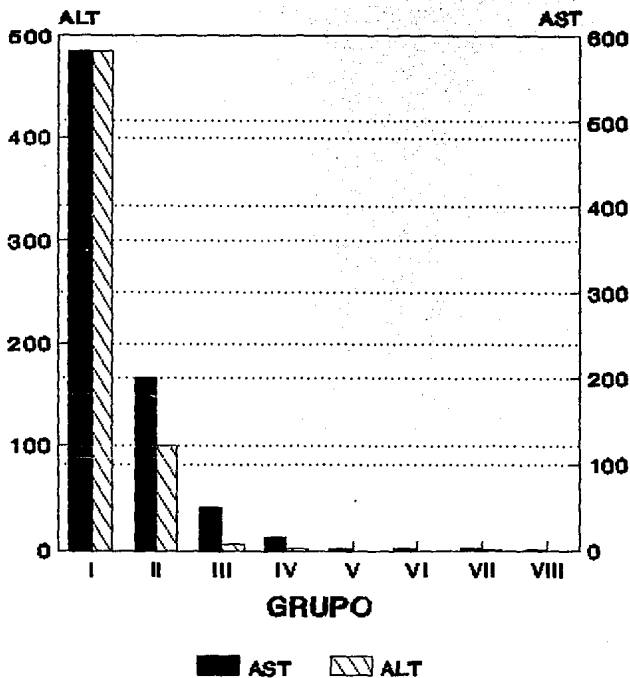
**VPP = VALOR PREDICTIVO POSITIVO**  
**IFP = INDICE DE FALSOS POSITIVOS**  
**A = VERDADEROS POSITIVOS**  
**B = FALSOS POSITIVOS**  
**VPN = VALOR PREDICTIVO NEGATIVO**  
**IFN = INDICE DE FALSOS NEGATIVOS**  
**C = FALSOS NEGATIVOS**  
**D = VERDADEROS NEGATIVOS**  
**PD = POTENCIA DIAGNOSTICA**

## 10.- RESULTADOS

Un total de 763 muestras de sangre de donadores voluntarios de la zona oriente fueron estudiadas para la infección de la hepatitis C, de los cuales solo fueron aptos 713. Los donadores fueron clasificados en 8 grupos de acuerdo a los niveles de aminotransferasas, obteniendose los siguientes resultados: (cuadro 13 , gráfica 6 )

GRUPO	INTERVALO U/L	ALT No. de muestras	AST No. de muestras
I	5 - 40	485	581
II	41 - 80	167	121
III	81 - 120	42	8
IV	121 - 160	13	2
V	161 - 200	2	0
VI	201 - 240	2	0
VII	241 - 280	1	1
VIII	281 - 320	1	1

Cuadro No.13.- Niveles de aminotransferasas encontrados en donadores de sangre.

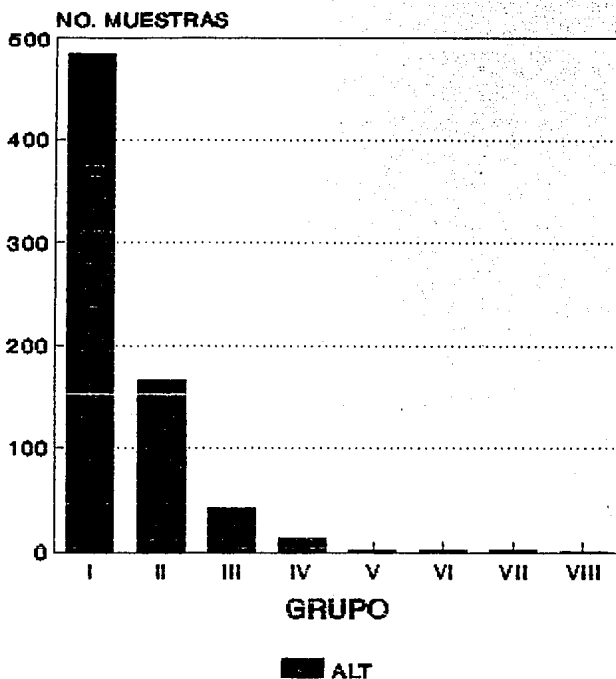


Gráfica 6. Distribución de ALT y AST en donadores de sangre del Hospital General Regional 26 del IMSS

Para la enzima alanino aminotransferasa, se puede observar en los resultados presentados (cuadro 14, gráfica 7), en los cuales se destaca que la mayoría de la población estudiada presentan valores entre 5 y 120 U/L.

GRUPO	INTERVALO U/L	PORCENTAJE %	FRECUENCIA
I	5 - 40	68.0	485
II	41 - 80	23.4	167
III	81 - 120	5.8	42
IV	121 - 160	1.8	13
V	161 - 200	0.28	2
VI	201 - 240	0.28	2
VII	241 - 280	0.14	1
VIII	281 - 320	0.14	1

**Cuadro No.14.- Niveles de ALT séricas encontrados en donadores de sangre**



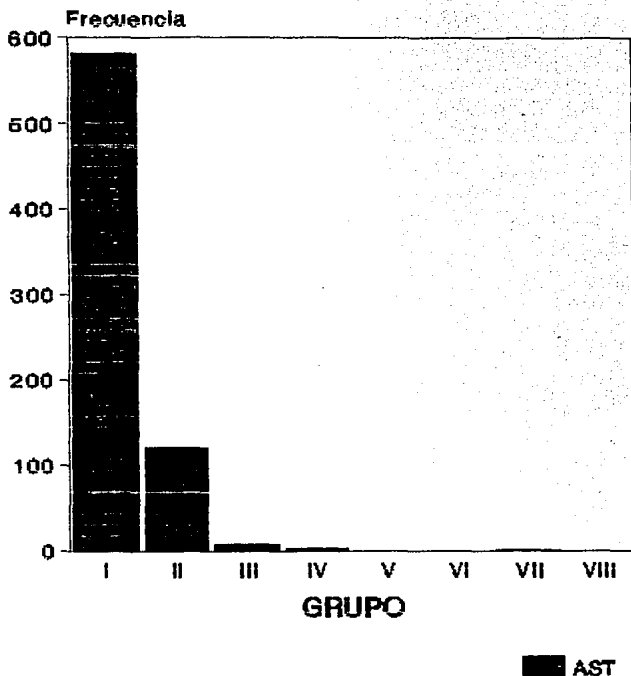
Gráfica 7. Distribución de ALT en donadores de sangre del Hospital General Regional 25 del IMSS

En relación con los valores de aspartato aminotransferasa, se puede observar que la mayoría de resultados están entre los valores de 5 - 80 U/L. (cuadro 15, gráfica 8 )

GRUPO	INTERVALO U/L	PORCENTAJE %	FRECUENCIA
I	5 - 40	81.6	581
II	41 - 80	16.9	121
III	81 - 120	1.1	8
IV	121 - 160	0.28	2
V	161 - 200	0	0
VI	201 - 240	0	0
VII	241 - 280	0.14	1
VIII	281 - 320	0	0

Cuadro No. 15.- Niveles de AST séricas encontrados en donadores de sangre.



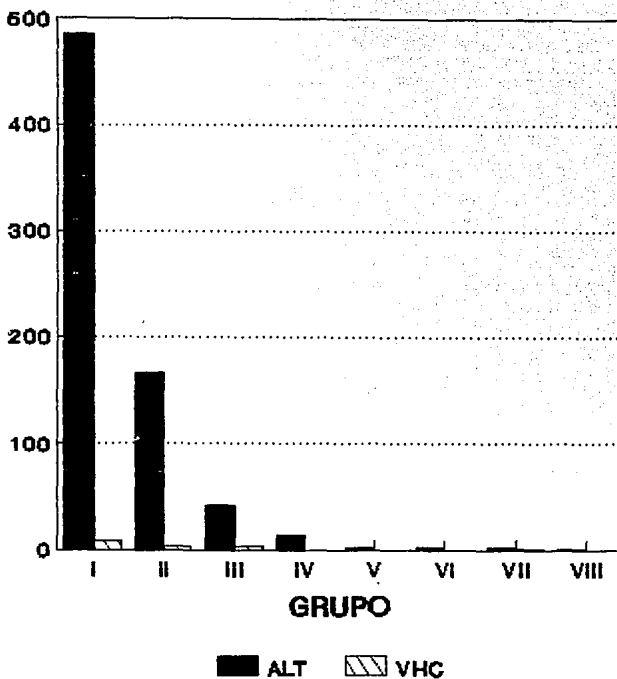


Gráfica B. Distribución de AST en donadores de sangre del Hospital General Regional 26 del IMSS

Del total de donadores, únicamente 16 presentaron anti - VHC positivos (2,2 % ), por lo que la incidencia de hepatitis C en los donadores de acuerdo a los grupos de alanino aminotransferasa se muestra en el cuadro No.16 gráfica No.9.

GRUPO	ANTI - VHC POSITIVOS	PORCENTAJE %
I	9	56.2
II	3	18.7
III	3	18.7
IV	0	0
V	0	0
VI	1	6.25
VII	0	0
VIII	0	0

Cuadro No.16.- Total de donadores que tienen la prueba de VHC positivos.



Gráfica 2. Relación de valores de ALT con respecto a valores de VHC positivos

Con respecto al aspartato aminotransferasa el porcentaje de anti-VHC positivo de acuerdo con los grupos se muestra en el cuadro 17. Se observa que un 75 % de los donadores con VHC positivos están dentro del rango de referencia (5-40 U/L).

GRUPO	ANTI - VHC POSITIVOS	PORCENTAJE %
I	12	75
II	3	18.7
III	0	0
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0
VII	1	6.25
VIII	0	0

**Cuadro No17.- Total de donadores que son anti-VHC positivos con respecto a la AST.**

Relación en porcentaje de niveles de aminotransferasas en donadores y que no presentan anti- HVC positivo se muestra en el cuadro 18, se puede observar que se tiene un 33.3 % de donadores en la cual su ALT, y un 20 % de AST en la cual su actividad enzimática están arriba del valor de referencia ( 5-40 U/L).

GRUPO	TOTAL ALT	%	TOTAL AST	%
I	476	66.7	569	80
II	164	23.0	118	16.5
III	39	5.46	8	1.12
IV	9	1.26	2	0.28
V	1	0.14	0	0
VI	2	0.28	0	0
VII	2	0.28	0	0
VIII	1	0.14	0	0

**Cuadro No.18.- Relación de aminotransferasas en donadores que presentan la prueba de VHC negativo.**

**Cuadro No. 19 - CONFIABILIDAD DIAGNOSTICA EN EL USO DE LA ENZIMA AMINOTRANSFERASA EN RELACION CON EL ANTI-VHC**

<b>PRUEBAS ESTADISTICAS</b>					
<b>METODO</b>	<b>SEN %</b>	<b>ESP %</b>	<b>IFP %</b>	<b>IFN %</b>	<b>POTENCIA DIAGNOST. %</b>
<b>ANTI-VHC</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
<b>ALT</b>	<b>43</b>	<b>68</b>	<b>96</b>	<b>1.8</b>	<b>67</b>
<b>AST</b>	<b>25</b>	<b>81</b>	<b>96</b>	<b>1.8</b>	<b>67</b>

**SEN = SENSIBILIDAD**

**ESP = ESPECIFICIDAD**

**IFP = INDICE DE FALSOS POSITIVOS**

**IFN = INDICE DE FALSOS NEGATIVOS**

## 11 .- DISCUSION DE RESULTADOS

Se ha reportado en varios países como son: Japón, China, España, Italia, México, etc, que el VHC es el responsable del 85 -90 % de los casos de hepatitis postransfusional. En este estudio la incidencia de hepatitis C en donadores del Hospital General Regional 25 del IMSS es de 2.2 % .

En un estudio anterior monitoreado en este hospital, los casos de hepatitis C postransfusional reportados fueron de 14.8 % (Memorias XXXIII Jornada Anual de Hematología, 1992 ). Este resultado es muy bajo en comparación con el resultado en otros lugares como son: China 92.6%(50), España 69.9 % (31) y Japón 93.2 % (51, 87).

En la actualidad en los bancos de sangre se está investigando la forma de reducir el índice de hepatitis postransfusional, por eso se investigan nuevos ensayos para poder obtener la seguridad en las sangre que se utilice.

Por decreto oficial, a las unidades de sangre que se utilizan con fines terapéuticos se les debe de determinar VDRL, anti-Brucella, marcadores de la hepatitis B y VIH, la alanina aminotransferasa o la búsqueda de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, .

Esta última determinación está implementada en el trabajo de rutina, pero debido al costo elevado que implica este estudio, sería de gran utilidad, la búsqueda de una alternativa que sea de bajo costo para detectar a los donadores que tengan el virus de la hepatitis C, este estudio sería la determinación de ALT.

Como la ALT es una enzima que se encuentra en su mayor parte en el hígado y por esto la medición de su actividad en el suero es de una gran especificidad diagnóstica ya sea para confirmar o excluir un daño hepático, y el VHC produce un daño hepático, el análisis de resultados y conclusión versará sobre los niveles de esta enzima. Los incrementos de la actividad de la AST no son suficientes para corroborar o diagnosticar una enfermedad ya que la limitación en el empleo de AST como una modalidad diagnóstica está relacionada al hecho de que su aumento de actividad en el suero pueden deberse a una gran variedad de enfermedades (lesión muscular, mal nutrición ,esfuerzos continuos, daño al corazón, etc).

#### Confiabilidad diagnóstica .

Para que una prueba diagnóstica sea confiable debe de tener una sensibilidad y especificidad no menor al 80 %. Teóricamente debe de haber una relación de 1, entre la elevación de la enzima ALT con la determinación anti -VHC pero, como se vió la elevación de esta enzima se puede dar por otros factores y no exclusivamente por una infección del virus de la hepatitis C, además que el virus puede estar presente sin manifestar elevación de ALT.

En los resultados obtenidos se observa que se tiene un 32.0 % de ALT y 20% de AST elevados (arriba de 40 U/L), con un 1.1 % de anti -VHC positivo .

El porcentaje de ALT normal (5- 40 U/L) con respecto al anti - VHC positivo es de 68.0 % 81.0% con 1.2 % de positividad para anti-VHC.

Los resultados obtenidos son parecidos a los de otros autores como : Grech y col que obtuvo es de 1.0 % , Town Wang 1.02 %(58), Morgan C 1.1% (7).

Por lo tanto no se puede tener una confiabilidad diagnóstica para prevenir la hepatitis C postransfusional, basandose únicamente en la determinación de ALT en la sangre de los donadores, ya que del total de donadores infectados con este virus un 56.2 % manifiestan valores de ALT normales .



No se pudo comprobar la confiabilidad diagnóstica de la determinación de ALT para ser utilizada como un marcador de la hepatitis C, ya que no se cuenta en este hospital de pruebas confirmatorias de la hepatitis C como es por PCR para descartar que ese 32.0 % de donadores con ALT elevados (arriba de 40 U/L) realmente no esten infectados con el VHC

Una elevación de las aminotransferasas indica un daño hepático, sin embargo no es específico de la infección con el virus Hepatitis C, ya que esta elevación puede ser por otras causas, como son :por otros virus, la edad, el sexo, medicamentos, obesidad, drogas, stress, alcohol, etc

#### Trascendencia científica.

Saber si existe una relación entre las aminotransferasas con la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, es muy importante, ya que el objetivo es conocer si se puede utilizar solo la medición de ALT como método de escrutinio en donadores, para eliminar de estos a los que estén infectados con el virus de la hepatitis C, y así reducir la tasa de hepatitis postransfusional .

El beneficio de utilizar la ALT como marcador serológico de la hepatitis C reside principalmente en su aspecto económico, debido a que su costo es relativamente bajo en comparación con el marcador de anticuerpos contra el VHC, además de la facilidad para su procesamiento, no así el anti-VHC que lleva más pasos y mucho más tiempo en su realización.

## 12.- CONCLUSIONES

1.- La frecuencia de anti -VHC en donadores del Banco de Sangre del Hospital General Regional 25 del IMSS es de 2.2 %, este porcentaje es menor al reportado en este mismo lugar de casos de hepatitis C postransfusional.

2.- No se encontró una relación estrecha entre la elevación de ALT y Anti -VHC , ya que se tiene un 1.2 % de donadores que presentan anti -VHC positivo y sus niveles de ALT se encuentran en el rango normal de referencia ( 5-40 U L ) , también se observa que hay un 0.9 % de donadores los cuales los niveles de ALT están arriba del rango normal alto de referencia ( 40 U/L ) .

3.- Se puede observar que hay un 33 % de donadores que tuvieron valores de ALT arriba del rango alto normal sin presentar seropositividad para hepatitis C, en estos no se pudo comprobar si realmente estos eran negativos, ya que podían estar en un periodo de "ventana", o la elevación es ocasionada por otros motivos diferentes a esta infección (stress, alcoholismo, tabaquismo, obesidad, etc ).

4.- La sensibilidad , especificidad y potencia diagnóstica están por abajo de lo permitido que es de 80 -100 % , ya que se obtuvo un 43%, 68% y 67% respectivamente, esto nos quiere decir que no se puede utilizar a la enzima alanina aminotransferasa como un marcador sustituto de la hepatitis C. Es importante contar con métodos sensibles que permitan la identificación de individuos portadores del virus de la hepatitis C ya que representan un riesgo potencial en la transmisión de dichos virus.

**5.- Se debe de hacer un seguimiento a los donadores con ALT elevados para descartar completamente que tengan hepatitis C, y prevenirlos que no deben de donar sangre hasta que se compruebe que no son portadores de este virus.**

**6.- Se debe de hacer conocer de manera confidencial al personal identificado como portador, complementando sus estudios para determinar en forma adecuada su estado, e insistirle en las medidas de higiene y prevención de diseminación.**

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO I  
TARJETA DE REGISTRO DE DONADOR

BANCO DE SANGRE EN : HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 25      NUMERO:  
 NOMBRE DEL DONADOR: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
 DOMICILIO: \_\_\_\_\_ TELEFONO: \_\_\_\_\_  
 PROFESION: \_\_\_\_\_ DOMICILIO Y TELEFONO DEL TRABAJO: \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ TIPO DE DONACION: \_\_\_\_\_

GRUPO	ABO	Rh	FECHA	Hb	VDRL	BRUCELLA	VIH	AgHBs	HBc	HVC

FECHA:	PESO:		TA		TEMPERATURA	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
DIABETES						
CRISIS CONVULSIVAS						
ALERGIAS						
VACUNACION RECIENTE						
MEDICAMENTOS						
NEUROPATIAS AGUDAS						
NEUROPATIAS CRONICAS						
CARDIOPATIAS						
ENFERMEDADES HEMORRAGICAS						
NEOPLASIAS						
BRUCELOSIS						
TRIPANOSOMIASIS						
PALUDISMO						
TOXOPLASMOSIS						
HEPATITIS						
ENFERMEDADES VENERIAS						
ACUPUNTURA O TATUAJE						
DROGADICCION						
						MEDICO:

ANEXO 2  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 25  
DEPARTAMENTO DE TRABAJO SOCIAL.

PROGRAMA : DONACION DE SANGRE

NOMBRE DEL DONADOR \_\_\_\_\_ GRUPO SANGUINEO \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

NUM. DE AFILIACION \_\_\_\_\_ SERVICIO \_\_\_\_\_ CAMA \_\_\_\_\_

FECHA DE ENVIO \_\_\_\_\_ SE EFECTUO DONACION SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_ FECHA DE INTERNAMIENTO \_\_\_\_\_

SE COMUNICA A LA POBLACION QUE EN EL ARTICULO 332 DE LA SECRETARIA DE SALUD, -  
DECRETO EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION FECHA 27 DE MAYO DE 1987, SE --  
PROHIBE LA COMERCIALIZACION DE LA SANGRE, POR LO QUE EL APOYO TRANSFUSIONAL--  
PARA SUS PACIENTES DEPENDE EXCLUSIVAMENTE DE LA DONACION FAMILIAR.

REQUISITOS PARA DONAR SANGRE:

-18 a 55 AÑOS DE EDAD

-PESAR MAS DE 52 KILOS

-SIN TOMAR ALIMENTOS

CON GRASA UN DIA AN

-PRESENTARSE EN AYUNAS

-BAÑADO O CON ROPA LIMPIA

TES DE LA DONACION.

NO PUEDE DONAR SI:

- ESTA EMBARAZADA

-TOMANDO MEDICAMENTOS

- DROGADICCION

- LACTANDO

- PADECER :

- CON DIBUJOS O TATUAJES

DIABETES, BRUCELOSIS,  
HIPERTENSION ARTERIAL,  
PALUDISMO, ENFERMEDADES  
VENERIAS, ICTERICIA, --  
HEPATITIS.

- VACUANDO Y/O OPERADO  
6 MESES ANTES.

HORARIO DE ATENSION DEL BANCO DE SANGRE. ANTES DE LA 07:00 HRS. DE LUNES A --  
VIERNES.

A T E N T A M E N T E.

\_\_\_\_\_  
TRABAJADOR SOCIAL.

\_\_\_\_\_  
SELLO DE TRABAJO SOCIAL.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL BANCO DE SANGRE

\_\_\_\_\_  
SELLO DEL BANCO DE SANGRE.

\_\_\_\_\_  
OBSERVACIONES DE BANCO DE SANGRE

\_\_\_\_\_  
NOTA: ESTE DOCUMENTO SE ANEXA AL EXPEDIENTE, EL DIA DE SU HOSPITALIZACION.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sherlock S, Dusheiko G. Hepatitis C virus update. *Gut* 1992; 32: 965-967.
- 2.- Saito M, Hasegawa A, Kashiwakuma T, et al. Performance of an enzyme-linked immunosorbent assay system for antibodies to hepatitis C virus with two antigens (c11/c7). *Clin Chem* 1992; 38: 12: 2434-2439.
- 3.- Lee SH, Hwang SJ, Lu RH, et al. Antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed patients with posttransfusion hepatitis. *J Inf Dis* 1991; 163: 1354-1357.
- 4.- Zanetti AR, Tanzi E, Zehender G, et al. Hepatitis C virus RNA in symptomless donors implicated in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 336: 448.
- 5.- Marc D, Silverstein MD, Albert MD, et al. Should donor blood be screened for elevated alanine aminotransferase. *JAMA* 1984; 252: 2839-2845
- 6.- Sankary T, Romeo J, Ulrich P, et al. Detection of HCV in seronegatives donors with raised ALT. *Lancet* 1992; 340: 249-250.
- 7.- Morgan C, Hyland C, Young IF, et al. Hepatitis C antibody and transaminase activities in blood donors. *Lancet* 1992; 335: 921.
- 8.- Wang JT, Wang TH, Sheu JCH, et al. Hepatitis C virus in volunteer blood donors in Taiwan evaluated by hepatitis C antibody assay and polymerase chain reaction. Abstract Third International Symposium on HCV 1991. Strasbourg, France,
- 9.- Jeffers IJ, Cheinquer H, Hunt W, et al. Correlation of ALT levels and severity of hepatic histology with a new quantitative HCV-RNA method in patients with chronic hepatitis. *J. Hepatology* 1992; 16: 551.
- 10.- Lin JT, Wang CHY, Chen DS, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in Taiwan evaluated by recombinant and synthetic peptide based immunoassay and polymerase chain reaction for hepatitis C virus. Abstract Third International Symposium on HCV 1991. Strasbourg, France.

- 11.-Payne J, Aubritt , Sanjuan A, et al. The detection of anti HCV antibodies with the new monolisa anti- HCV test. Abstract Third International Symposium HCV 1991. Strasboure ,France.
- 12.- Burckhardt JJ, Friedli H, Gardi A, et al. Alanine aminotransferase screening and hepatitis C virus antibodies. Lancet 1990 ; 336 : 447 -448
- 13.- Diario oficial de la nación. Dic. 1992
- 14.-Alter HJ, Purcell RH, Holland PH, et el. Clinical and serological analysis of transfusion -associated hepatitis. Lancet. 1975 ; 2: 838.
- 15.-Feinston SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N. Engl J med. 1975;292:454.
- 16.- Esteban R M . Historia natural de los virus B y C de la hepatitis .  
V Curso Internacional sobre Hígado, pancreas y vías biliares.
- 17.-Pumarola T. Enfermedades Infecciosas. Ed. Salvat Editores, Barcelona, 1985
- 18.-Zinsser , Joklik W. Microbiología . Ed. Panamericana, Buenos Aires.1987. 1239-1246.
- 19.-Hollinger FB , Mosley JW , Szmuness W. et al . Transfusion- transmitted viruses study . Experimental evidence for two non A- , non B , hepatitis agents . J Infect Dis. 1980 ; 142 :400.
- 20.-Alter HJ , Hadler SC, Judson Fn, et al. Risk factors for acute non A , non B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection Jama . 1990 ; 264 : 2231 -2235 .
- 21.- Mc. Farlane IG, Smith HM , Jhonson PJ ,et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis : Pathogenetic factor or false positive results ? Lancet .1990 ; 335 :754 -757.
- 22.-Yanagi M, Kaneko S, et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. N. Engl J Med 1991; 324: 1895
- 23.-Aach R, Shalom Z, et al. Hepatitis viral: una actualización. Atención Médica 1991; Mayo 29-40.
- 24.-Zotov A. Las hepatitis. Mundo científico 1988; 28: 876-887.
- 25.- Stites DP, Stobo JD. Inmunología Básica y Clínica Ed. El Manual Moderno. 1988; 468- 469.
- 26.- Traschin JD , Siegl G , Frosher GG , et al. Characterization and classification of virus particles whit hepatitis A . J V irol. 1981 ; 38 : 151 -56
- 27.- Siegl G , Frosher GG , et al. Charaterization and classification of virus particle associated with hepatitis A .II .Type and configuration of nucleic acid. J Virol 1978 ; 26 : 48 -53 .
- 28.- Zuckerman AJ , Taylor PE . Persistence of the serum hepatitis (SH-Australia) antigen for many years . Nature .1969 ; 223 : 81.

- 29.- Edgington TS , Chisari FV . Immunological aspects of hepatitis B infection . *Am J Med Sci*. 1975 ; 270 : 213 - 27.
- 30.-Payne J, Aubrit F, Lunel F, et al. The detection of anti HCV antibodies with the new monolisa anri HCV test, Sanofi-Diagnostic Pasteur. Third International HCV Symposium , StrasBourg, France. 1991.
- 31.-Esteban JI, Esteban R, et al. Hepatitis C virus antibodies among riskgroups in Spain. *Lancet* 1989; ii: 294-295.
- 32.- Lee HS , Vyas GN . Dignosis of viral hepatitis . *Clin Lab Med* 1987 ; 7 (4) : 741-757 .
- 33.- Shattock AG , Morris M , Kinake K , et al. The serology of delta hepatitis C and the detection of Igm anti- HD by eia using serum derived delta antigen. *J Virol Methods* . 1989 ; 23: 233-240.
- 34.-Hyams M, Kenneth C, Purdy A, et al. Acute sporadic hepatitis E in Sudanese children: Analysis based on a new western blot assay. *JID*. 1992; 165: 1001-1005.
- 35.-Huestis D, Bove J, Busch S. Transfusión sanguínea.Ed. Salvat Editores. Barcelona, España. 1985. 25-30.
- 36.- Calabrese G , Vagelli G, Guashino R. Gonella M, et al. Transmission of anti -HCV whitin the household of hemodialysis patients (letter) . *Lancet* 1991 ; 338 :1466 .
- 37.- Alter MJ , Epidemiology of community -acquired hepatitis C . *Viral hepatitis and Liver Disease* . 1991 ;410 -413 .
- 38.- Abildgaard N , Peterslund NA . Hepatitis C virus transmitted by tattooing needle (lett er) . *Lancet* 1991; 338 : 460 .
- 39.- Alter MJ , Coleman PJ , Alexander WJ ,et al . Importance of hetrosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A , non- B hepatitis . *JAMA* 1989 ; 262 : 1201-1205 .
- 40.- Vranckx R. Sexual transmission of hepatitis C virus (letter) . *Br. Med. J*. 1991 ; 303 :783 .
- 41.-Manual del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las hepatitis virales. I.M.S.S. 1992
- 42.-Sanchez RM. Breve Revisión Sobre Enzimología Clínica. ENEP-Zaragoza. 1990.
- 43.-Zilva J, Pannall P.Bioquímica Clínica en el Diagnóstico y tratamiento. Ed. Salvat Editores. Barcelona, España. 1979
- 44.-Todd- Sanford. Diagnóstico Clínico por el laboratorio. Ed. Salvat Editores. Barcelona, España. 1979; 859-873.
- 45.- Kershenobich D . Prevención de hepatitis B en población normal y de gado Páncreas y Vías Biliares, 1993 : 11-14.alto riesgo . V Curso Internacional sobre Hígado , Páncreas y Vías Biliares.



1993 : 3-5

- 46.- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of Chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: A preliminary report. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1575-1578.
- 47.- Thomson BJ, Doran M, Lever AM, Webster AD, et al. Alpha interferon therapy for non-A, non-B hepatitis transmitted by gammaglobulin therapy. *Lancet* 1987 ; i: 539-541.
- 48.- Rakela J, Douglas DD. Therapy of acute hepatitis C with interferon: How good is it really?. *Hepatology* 1992; 16: 497-498.
- 49.- Esteban JI, González A, Hernández JM, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990 : 323 : 16 : 1107-1112.
- 50.- Chu L, Tsal SL, Watanabe J, et al. The prevalence of anti-HCV among Chinese voluntary blood donors in Taiwan. *Transfusion* 1990 ; 30 : 471-473.
- 51.- Katayama T, Kikuchi S, Tanaka Y, et al. Blood screening for non-A, non-B hepatitis by hepatitis C virus antibody assay. *Transfusion* 1990 ; 30 : 374-376.
- 52.- Miriam J, Alter PH, Richard E, et al. Hepatitis C and miles to go before we sleep. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1538-39.
- 53.- Aach MD, Richar D, Szmuness W, et al. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients. *N Engl J Med* 1981; 304 : 989-994.
- 54.- Yap SH, Hellins JA, Rijntjes PJ, et al. Absence of detectable hepatitis B virus DNA in sera and liver of chimpanzees with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol.* 1985 ; 15 : 343.
- 55.- Arankalle VA, Sreenivasan MA, Popper H, et al. A etiological association of a virus like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 550-555.
- 56.- Koziol DE, Holland PV, Ailing DW, et al. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med* 1986; 104: 488-495.
- 57.- Robles DG. Hepatitis post-transfusional en México. V Curso Internacional sobre Hígado, Páncreas y Vías Biliares. 1993:
- 58.- Wang TH, Tsal YT, Chen CY, et al. A multicentric prospective study of posttransfusion hepatitis and non-A, non-B hepatitis in Taiwan. A preliminary report. In: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> symposium on viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Taipei, Taiwan. 1988.
- 59.- Dusheiko GM, Smith M, Sheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite (letter). *Lancet* 1990 ; 336 : 503-504.

- 60.- Nishigushi S , Kuroki T , Fakuda K , et al. Verical transmission of hepatitis C virus (HCV) confirmed by partial sequencing of the HCV genome in mothers and children . *Hepatology* 1992 ; 16: 577.
- 61.- Inoue Y , Miyamura T , Unayama T , et al. Maternal transfer of HCV . *Nature* 1991 ; 353: 609 .
- 62.- Degos F , Maisonneuve P , Thiers V , et al. Neonatal transmission of HCV from mother with chronic hepatitis (letter) . *Lancet* 1991 ;338 :758 .
- 63.- Yousuf M , Nakano E , Tanaka E , et al . Persistence of viremia in patients with type C chronic hepatitis during long -term follow-up .*Lancet* 1992 ; 340 : 812-816.
- 64.-Kiyosawa K , Akahane Y , Nagata A , et al. The significance of blood transfusion in non-A,non-B chronic liver disease in Japan. *Vox sang* 1982 ; 43 : 45-52.
- 65.- Abe K , Kurata T , Shikata T . Non- A, non B hepatitis :A visualization of virus -like particles from chimpanzee and human sera . *Arch Virol* 1989 ; 104 : 351 -355 .
- 66.- Althert H . Hepatitis C . *Con. Nal. Gastro. Simposium.* 1993 :10-12.
- 67.- Dèhesa M . Etiologia y pronóstico de la hepatitis fulminante . *V Curso sobre Hígado , Páncreas y Vías Biliares .* 1993 : 9-11
- 68.-Farci P , wong D , et al. HCV serology in chimpanzees. *JID* 1992; 165: 1007-11011.
- 69.-Bradley DW , Krawczynski K , et al. Parenterally transmitted non-A, non-B: virus specific antibody response patterns in hepatitis C virus -infected chimpanzees. *Gastroenterology* 1990; 99: 1054-1060.
- 70.- Choo Q I , Kuo G , Weinwr AJ , et al . Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A,nonb viral hepatitis genome . *Science* 1989 ; 244:359-362.
- 71.- Kuo G , Choo Q ,Alther Hj , et al . An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A,non-B hepatitis . *Science* 1989 ; 244:362-364.
- 72.- Reyes GR , Purdy MA , Kim Jp , et al .Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A,nonB hepatitis *Science* 1990 ; 247 :1335.
- 73.- Tanaka T , Kato N , Hijikata M , et al. Base transition and base transversion seen in mutations among various types of the hepatitis C viral genome . *Febs Letters* 1993 ; 315 : 201 -03.
- 74 .- Bradley DW . *Virology , molecular biology ,and serology of hepatitis C virus . Tran Med Rev .* 1992 ; 6: 93 -102.

- 60.- Nishigushi S , Kuroki T , Fakuda K ,et al. Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) confirmed by partial sequencing of the HCV genome in mothers and children . *Hepatology* 1992 ; 16: 577.
- 61.- Inoue Y , Miyamura T , Unayama T , et al. Maternal transfer of HCV . *Nature* 1991 ; 353: 609 .
- 62.- Degos F , Maisonneuve P , Thiers V , et al. Neonatal transmission of HCV from mother with chronic hepatitis (letter) . *Lancet* 1991 ;338 :758 .
- 63.- Yousuf M , Nakano E , Tanaka E , et al . Persistence of viremia in patients with type C chronic hepatitis during long -term follow-up .*Lancet* 1992 ; 340 : 812-816.
- 64.-Kiyosawa K , Akahane Y , Nagata A , et al. The significance of blood transfusion in non-A,non-B chronic liver disease in Japan. *Vox sang* 1982 ; 43 : 45-52.
- 65.- Abe K , Kurata T , Shikata T . Non- A, non B hepatitis :A visualitazation of virus -like particles from chimpanzee and human sera . *Arch Virol* 1989 ; 104 : 351 -355 .
- 66.- Althert H . Hepatitis C . *Con. Nal. Gastro. Simposium.* 1993 :10-12.
- 67.- Dèhesa M . Etiologia y pronóstico de la hepatitis fulminante . *V Curso sobre Hígado , Pàncreas y Vías Biliares .* 1993 : 9-11
- 68.-Farci P, wong D, et al. HCV serology in chimpanzees. *JID* 1992; 165: 1007-11011.
- 69.-Bradley DW, Krawczynski K, et al. Parenterally transmitted non-A, non-B: virus specific antibody response patterns in hepatitis C virus -infected chimpanzees. *Gastroenterology* 1990; 99: 1054-1060.
- 70.- Choo Q I , Kuo G , Weiner AJ ,et al . Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A,nonb viral hepatitis genome . *Science* 1989 ; 244:359-362.
- 71.- Kuo G ,Choo Q ,Alther Hj , et al . An assay for circulatin antibodies to a major etiologic virus of human non-A,non-B hepatitis . *Science* 1989 ; 244:362-364.
- 72.- Reyes GR , Purdy MA , Kim Jp , et al .Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A,nonB hepatitis *Science* 1990 ; 247 :1335.
- 73.- Tanaka T , Kato N , Hijikata M , et al. Base transition and base transversion seen in mutations among various types of the hepatitis C viral genome . *Febs Letters* 1993 ; 315 : 201 -03.
- 74 .- Bradley DW . *Virology , molecular biology ,and serology of hepatitis C virus . Tran Med Rev .* 1992 ; 6: 93 -102.

- 75.- Tabor E , Kobayashi K . Hepatitis C virus , a causative infectious agent of non-A , nonB hepatitis : prevalence and structure -summary of a conference on hepatitis C virus a cause of hepatocellular carcinoma . J Nat Canc Inst 1992 ; 84 : 86-90.
- 76.-McHutchison JG, Person JL, Govindarajan S, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992; 15: 19-25.
- 77.- Weinrub PS , Veereman W G , Cowan MJ ,et al. Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took street drugs intravenously. *J Ped* 1991 ; 119 : 869 - 874.
- 78.- Pauri P , Salvoni G , Vitolo W ,et al. Risk factors and clinical expression of HCV infection in hemodialysis patients. *Nephron* . 1992 ; 61 : 313 -314.
- 79.- Chainuvat T , Poovorawan Y Luengrojankul P . The prevalence of hepatitis C virus antibody in high risk group of Thai children and adults. *Gastroenterol. Jpn* .1991 ; 3 : 176-178.
- 80.-Stevens CE , Taylor PE , Pindyck J ,et al. Epidemiology of hepatitis C virus . A preliminary study in volunteer blood donors. *JAMA* . 1990 ; 263 : 49 -53.
- 81.-Oshita M, Hayashi N, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus *Hepatology* 1992; 16:581.
- 82.- Smith DJ. Hepatitis C update . New answers , new question. *Postgrad-Med* . 1991 ; 90 : 199 -206 .
- 83.-Cummins AJ, Tedder RS, Inadequate information on needlestick accidents (letter). *Lancet* 1992; 339: 1178 - 1179.
- 84.-Ellis LA, Brown JD, Conradie A, et al. Prevalence of hepatitis C in South africa: detection of anti-HCV in recent and stored serum. *J Med Virol* 1990; 32: 249-251.
- 85.-Elia GF, Magnani G, Belli L, et al. Incidence of anti-hepatitis C virus antibodies in non-A, non-B post-transfusion hepatitis in an area of northern Italy. *Infection* 1991; 19: 336-339.
- 86.-Zufferey C, Lavanchy D, Reiff M, et al. Prevalence of anti-HCV (C100-3) antibodies in 20,373 blood donors in France. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 10: 1524-1529.
- 87.-Ito M, Cho MJ, Shimotohno K, et al. Massive sero-epidemiological survey of hepatitis C virus: clustering of carriers on the southwest coast of Tsushima, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 1-3.
- 88.- Chen WR , Okamoto H , Tao QW . Similarity and diversity in sequence of HCV genome among Chinese , Japanese and American strain . *72Chin Med J* 1991 ; 104: 825-29.

- 89.- Chan SW , McOsmish F , Holmes EC , et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants . J Gen Vir. 1992 ; 73 :1131 -41.
- 90.-Houghton M, Weiner A, et al. Heterogeneity of the HCV genome: Importance for control of the disease.
- 91.-Mori S, Kato N, Tanaka T, et al. A new type of hepatitis C in Thailand. Biochemical & Biophysical Research Communication. 1992; 183: 334.342.
- 92.-Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B . N Engl J Med 1991; 325: 98-104.
- 93.-Esteban R, Esteban J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Viral Hepatitis and Liver Disease 1991; 413-415.
- 94.-Thano H, Fay O, et al- Absence of relapse in patients with type C chronic hepatitis . J Hepatol 1992; 16: 600.
- 95.- Islas S . Factores de riesgo de hepatitis . Congreso Nacional de Gastroenterología Simposium 1993 : 4-5.
- 96.-Hruby MA, Schauf V. Transfusion-related short-incubation hepatitis in hemophilic patients. JAMA 1978; 240: 1355.
- 97.-Fery C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C (HCV) RNA and hepatitis B (HBV) DNA in patients with fulminant hepatitis. Hepatology 1991;14: 130
- 98.-Garson JA, Tedder RS, Briggs M, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donation by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. Lancet 1990; 335: 1419-1422.
- 99.-Yano M, Yatsuhashi H, Inoue O, et al. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan: Role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1991; 1: 31-35.
- 100.-Tanno H, Fay O, Sapene C. Absence of relapse in patients with type C chronic hepatitis . J Hepatol 1992; 16: 600.
- 101.-Pozzato G, Moretti M, Franzin F, et al. Severity of liver disease with different hepatitis C viral clones (letter). Lancet 1991; 338: 509.
- 102.- Schmilovitz- Weiss H, Levy M, et al. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. Gut 1992
- 103.-Davis GL, Balart LA, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial. N Engl J Med 1989; 321: 1501-1506