



11227
33
26

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.**

**CIRROSIS HEPATICA POST-ETILICA COMO FACTOR DE
RIESGO PARA ADQUIRIR LA HEPATITIS C.**

CIRROSIS HEPATICA Y RIESGO DE HEPATITIS C.

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

DR. VICTOR MANUEL GARAMENDI UGALDE



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S.S.

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

***CIRROSIS HEPATICA POST-ETILICA COMO FACTOR DE RIESGO
PARA ADQUIRIR LA HEPATITIS C.***

CIRROSIS HEPATICA Y RIESGO DE HEPATITIS C.

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA UNIVERSITARIO DE LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.**

PRESENTA

DR. VICTOR MANUEL GARAMENDI UGALDE

ASESORES DE TESIS.

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO.

México D.F.

Febrero de 1996.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por haberme traído a este mundo y por confiar en mí.

A LOS DOS SERES MAS QUERIDOS POR MI EN ESTE MUNDO:

A Rosa María por ser la luz que ilumina mi camino.

A Ivonne por ser la fuerza que me mueve hasta ahora.

A MIS MAESTROS Y HERMANOS:

Por todo el apoyo brindado.

**CIRROSIS HEPATICA POST-ETILICA COMO FACTOR DE
RIESGO PARA ADQUIRIR LA HEPATITIS C.
CIRROSIS HEPATICA Y RIESGO DE HEPATITIS C.**



DR ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN
S. S. A.



**CIRROSIS HEPATICA POST-ETILICA COMO FACTOR DE
RIESGO PARA ADQUIRIR LA HEPATITIS C.
CIRROSIS HEPATICA Y RIESGO DE HEPATITIS C**


DR JOSE JUAN LOZANO NUEVO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



**SELLO: ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN**

S. S. A.

INDICE

RESUMEN EN ESPAÑOL.....	1
RESUMEN EN INGLES.....	2
INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACION.....	11
HIPOTESIS.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y METODO.....	15
METODOLOGIA.....	18
RESULTADOS.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

RESUMEN

Se ha reportado que los pacientes con cirrosis post-etiica son falsamente seropositivos al virus C de la hepatitis, sin embargo suelen ser sujetos politransfundidos y por lo tanto portadores de factores de riesgo para adquirir la hepatitis.

En este estudio longitudinal, prospectivo y abierto se evaluaron 60 pacientes con cirrosis hepática post-etiica divididos en dos grupos.

Grupo A con 44 sujetos sin antecedentes de transfusión sanguínea. Grupo B constó de 16 enfermos con antecedentes de transfusión previa.

En ambos grupos se realizó búsqueda de anticuerpos contra el virus C de la hepatitis (VCH) por el método de aglutinación en partículas y posteriormente por el método confirmatorio de RIBA.

No se incluyeron sujetos transfundidos en nuestro Hospital, porque desde hace 5 años se hace determinación de anticuerpos contra el virus mencionado en los donadores.

Ningún paciente sin antecedentes de transfusión fue seropositivo, mientras que 14 de los 16 sujetos transfundidos (87%) lo fueron ($p < 0.05$).

Nuestros resultados apoyan el que la seropositividad al VCH en los pacientes cirróticos es secundaria a infección viral real post-transfusión y no una falsa positiva por reacción cruzada.

SUMMARY

It has been reported that postetile cirrhotic patients are false seropositive to hepatitis C virus, but they are usually politransfused patients and members of a risk group to get the virus. In a comparative, prospective and open trial, we assessed 60 patients with postetile cirrhosis diagnosis divided in 2 groups: Group A: 44 patients without blood transfusion and Group B: 16 subjects with blood transfusion antecedent. In both groups we screened for antibodies against hepatitis C virus (HCV) using the particle aglutination method and the confirmatory RIBA test. We did no included subjects transfused in our Hospital because we have been screened our blood donor since 3 year ago. No patient without blood transfusion had antibodies against the HCV, but 14 of the 16 transfused patients (87%) were positive to they ($P < 0.05$). Our results support that the seropositivity of the cirrhotic patients to HCV is a real viral infection secondary to blood transfusion, and not a false positive crossing reaction.

KEY WORDS: Hepatitis C virus, hepatic postetile cirrhosis, blood transfusion.

INTRODUCCION

La principal complicación de la transfusión era la hepatitis B, pero posteriormente aparecen como posibles complicaciones la sífilis, el paludismo, el SIDA y un tipo de hepatitis no incluida llamada no A no B.

En 1988 las hepatitis causadas por otros agentes que no fueran el A o B se conocían como virus aún no identificados.

En 1989 Choo Qui Lim y colaboradores aislaron un togavirus del grupo de los Flavivirus de RNA al cual se le demostró ser el causante del 90% de todos los casos de hepatitis no A no B (1).

Este virus identificado es el más importante en términos de morbimortalidad y las estimaciones sugieren que por arriba de 500 millones de personas se encuentran infectadas en todo el mundo (2).

Este virus fué designado como virus C de la hepatitis. (3).

Algunas de las hepatitis causadas por el virus C son frecuentemente asintomáticas y la presencia de hepatitis fulminante es extremadamente rara, se le ha identificado como causante de hepatitis crónica y como factor de riesgo para carcinoma hepatocelular en más del 50% de los casos (3).

La frecuencia de hepatitis C en grupos hispanos no es del todo conocida pero los grupos de alto riesgo se encuentran en aquellos que han sido transfundidos, los usuarios de drogas intravenosas y los hemofílicos (4).

Su prevalencia en el norte de Europa y Estados Unidos es baja y alta en Asia y África (5).

En estudios de otras regiones se ha indicado que la mayoría de los casos positivos para hepatitis crónicas, siendo negativos para la hepatitis B en pacientes no alcohólicos o con enfermedades autoinmunes presentan positividad para hepatitis C, esto debido a la existencia de algún cofactor o quizás a que algunas pruebas pueden llegar a dar falsos positivos (6,7).

Así mismo se ha visto que la frecuencia de seropositividad en hepatitis autoinmune para virus de la hepatitis C no es significativamente diferente de las otras hepatitis, encontrándose seronegatividad en pacientes previamente seropositivos como respuesta al uso de la terapia con esteroides (8).

La importancia de la actividad heterosexual en la transmisión de la hepatitis B y de la no A no B, ha sido reportada en un 14% de los pacientes, los datos indican que la seropositividad al VCH es más frecuente en grupos politransfundidos encontrándose seroconversión a los 4 ó 6 meses de la transfusión e inclusive en tiempos posteriores (9).

A últimas fechas se cuenta ya con un estudio que elimina posibles falsas positivas llamado PCR (polymerase chain reaction) (10).

Han sido detectados un número significativo de pacientes con hepatitis crónica que no tuvieron aparentemente factores de riesgo identificables para VCH, especialmente en pacientes jóvenes y la posible causa es el de contar con alteraciones en la inmunidad celular y humoral en la patogénesis de ésta enfermedad.

En la hepatitis alcohólica con daño hepático por etanol se incluye una disminución en la respuesta mitógena "in vitro", así como reducción en el número de células T de la circulación y un aumento de éstas intrahepáticas, un incremento en la citotoxicidad celular mediata. Todas estas alteraciones son vistas en hígados grasos y cirróticos, sin embargo no es bien conocida la causa exacta del daño producido por el etanol ni conocidos todos los mecanismos dañados. (11)

El tiempo de seroconversión para VCH es muy variable y quizás no detectable en pacientes con enfermedad autolimitada, algunas evidencias han mostrado seronegatividad en las fases tempranas después de la transfusión, esto debido al paso de anticuerpos del donador y ya que el período de incubación varía de 6 a 12 semanas y pudiendo ser a veces tan corto como 2 a 24 días en pacientes que reciben hemoderivados, los síntomas de la hepatitis aguda A y B son similares a la infección por hepatitis C o bien puede ser asintomática y sólo 25% son ictericos y una minoría puede experimentar síntomas prodrómicos como fiebre, coluria, náusea y dolor abdominal, los niveles de transaminasas se elevan rápidamente durante las primeras semanas y pueden permanecer elevados durante meses, así también el 25% de los casos con hepatitis aguda C retornan a valores enzimáticos normales dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la infección.

Los pacientes que sufren hepatitis secundaria a una transfusión progresan más frecuentemente a una enfermedad crónica, esto debido aparentemente al inoculo.

Recientemente se ha reportado la existencia de hepatitis fulminante C, con rangos de supervivencia más bajos que la hepatitis fulminante A o B, corroborándose la etiología por PCR.

En otros estudios se ha sugerido que la asociación entre hepatitis C y hepatitis B incrementa el riesgo de una hepatitis fulminante (12).

Aquellos pacientes que por más de 6 meses persisten con niveles elevados de transaminasas y seropositividad para VCH, se les considera con infección crónica y esta viremia puede confirmarse con PCR.

Entre el 20 y el 40% de los casos que desarrollan hepatitis C pueden llegar a presentar cirrosis y un 15 % carcinoma hepatocelular, igual número de pacientes pueden llegar a presentar remisión espontánea, en comparación los que padecen hepatitis B pueden llegar a presentar cirrosis en un 17%, carcinoma en un 5% y remisión espontánea en un 38%. (12).

Los factores agravantes son: el tiempo de la infección, el abuso del alcohol, la infección por ambos virus y la infección por VIH que causan una progresión más rápida de la enfermedad.

Las infecciones con hepatitis C generalmente cursan con niveles elevados en suero de IgG así como de transaminasas, lo cual aunado a niveles bajos de albúmina y tiempos prolongados sugiere cirrosis.

La detección de VCH-RNA en tejido hepático sugiere que éste es el sitio con mayor cantidad de replicación viral.

Se conoce que puede haber infección viral múltiple asociando VCH, VBH, VDH lo cual asociaría un pronóstico más pobre para éstos pacientes (13).

Otro gran número de estudios han reportado seropositividad para VCH en pacientes con hepatitis autoinmune, algunos de estos casos probablemente representan falsos positivos y otros aparentemente son genuinos (15)

En la actualidad la introducción de parámetros de registro más severos para los candidatos para la donación de sangre, así como la determinación serológica de los hemoderivados ha disminuido marcadamente el riesgo de la adquisición de VCH, a pesar de ello los pacientes politransfundidos incrementan el riesgo de adquirir la infección, siendo los pacientes cirróticos los posibles receptores de un número importante de transfusiones deberá vigilarse de cerca la posibilidad de adquirir el VCH por ser individuos de alto riesgo como lo muestra el presente estudio.

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN LA CIRROSIS HEPATICA POSTETILICA.

INMUNIDAD HUMORAL. INMUNIDAD CELULAR GRANULOCITOS

Aumento policlonal de inmunoglobulinas	disminucion de linfocitos T circulantes	disminución de quimiotáxis.
--	---	-----------------------------

Anticuerpos contra los cuerpos de Mallory ADN de doble cadena y ductos biliares.	infiltración hepática por linfocitos T activados
--	--

Depósito sinusoidal de IgA	disminución de respuesta in vitro a mitógenos.
----------------------------	--

METODOS DIAGNOSTICOS PARA LA HEPATITIS C

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 1 y 2.

Aglutinación en partículas

RIBA (Recombinant Immunoblot Assay)

IRMA (Immunoradiometric Assay)

PCR (Polymerase Chain Reaction)

EFFECTOS TOXICOS DEL ALCOHOL SOBRE EL HIGADO

Generación excesiva de nicotin-amin-adenin-dinucleótido reducido.

Generación de acetaldehído y radicales libres de oxígeno.

Activación de metabolitos tóxicos.

Alteración en la degradación de nutrientes.

Interacción tóxica con la vitamina A.

JUSTIFICACION

La relación VCH-cirrosis hepática se encuentra bien establecida, existiendo evidencia concluyente de que este virus solo o en asociación con el VBH, es la principal causa de cirrosis hepática no alcohólica (13)

La coexistencia de CHAN con hepatitis víricas es también un fenómeno conocido, llegándose incluso a considerar la posibilidad de que los virus contribuyeran al establecimiento del daño hepático del paciente alcohólico(18).

Actualmente se sabe que la presencia de infección previa por el virus B de la hepatitis en estos sujetos no participa en el desarrollo y severidad del daño hepático aunque quizás favorezca la aparición de hepatocarcinoma (17).

La infección por el virus C de la hepatitis evoluciona naturalmente hacia la cirrosis hepática en el 50% de los casos (16). Por lo que es de esperarse que su coexistencia con alcoholismo contribuya y acelere el daño hepático, de hecho se ha encontrado que la infección previa por este virus coincide con lesiones hepáticas más severas, cambios histológicos más avanzados y mayor disfunción hepática en los sujetos alcohólicos (12).

Existen reportes de que la asociación alcoholismo-VCH constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatocarcinoma (13).

En la fisiopatología de la cirrosis hepática post-etílica se han encontrado varias alteraciones inmunológicas, incluyendo un aumento policlonal desproporcionado de inmunoglobulinas A y G ocasionado por un aumento de su síntesis (pérdida de la regulación de linfocitos T) y los cortocircuitos postsistémicos que evaden la función de las células de Kupffer (15)

Como se ha comentado anteriormente a este hecho se le atribuido la seropositividad la VCH de los pacientes con CHAN en trabajos previos.

La VCH tiende a presentarse en sujetos que pertenecen a los grupos de riesgo descritos previamente y su presentación fuera de tales grupos es rara en nuestro medio (19).

Siendo el factor más importante en nuestro medio para la adquisición del VCH la transfusión sanguínea. (22)

El advenimiento de los métodos para detectar a los virus B y C de la hepatitis en donadores ha permitido disminuir pero no evitar el riesgo de las hepatitis post-transfusionales (20,23)

La seropositividad al VCH en los pacientes cirróticos atendidos en nuestro hospital pudiera ser por adquisición previa del virus al diagnóstico de CHAN y de esta forma favorecer la progresión del cuadro. Ya que como se comentó previamente esto ocasiona cuadros más severos de insuficiencia hepática, a pesar de ello nosotros no hemos encontrado que la seropositividad de nuestros pacientes al VCH en asociación con cirrosis haya influido en la severidad del cuadro ni en la clasificación de CHLD (23), ello sugiere una seroconversión reciente.

Aun así de estar en este caso, la seropositividad hablaría también de una infección real por el VCH y no de un falso positivo por reacción cruzada.

Llama también la atención el alto número de sujetos transfundidos seropositivos, lo cual es indicativo de que algunos sitios no cuentan o no siguen las normas establecidas para el control de los hemoderivados o carecen del estricto apego para garantizar la seguridad requerida con el riesgo consecuente de transmisión de enfermedades infecciosas para los receptores.

HIPOTESIS

HIPOTESIS:

La cirrosis hepática alcoholo-nutricional presenta seropositividad para la hepatitis C en relación directa a la transfusión.

HIPOTESIS DE NULIDAD:

La cirrosis hepática alcoholo-nutricional, no presenta seropositividad para la hepatitis C en relación directa a la transfusión.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL:

Encontrar la prevalencia de seropositividad al virus C de la hepatitis, en pacientes cirróticos, transfundidos y no transfundidos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar número de sujetos con seropositividad al virus C

Determinar número de sujetos con seropositividad al virus B

Relacionar cuadro clínico y valoración de CHILD con seropositividad en ambos virus.

MATERIAL Y METODOS

En un estudio longitudinal, comparativo y abierto, se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de CHAN, los cuales se dividieron en 2 grupos al azar.

El grupo A constó de 44 sujetos con diagnóstico de CHAN pero sin antecedentes de transfusión de sangre o sus derivados.

El grupo B constó de 16 pacientes con Dx de CHAN y transfusiones previas.

En ambos grupos se les realizó detección de anticuerpos contra el VCH por el método de aglutinación en partículas y prueba confirmatoria de RIBA.

Dado que en nuestro Hospital se realiza la detección de anticuerpos contra el VCH en donadores desde hace más de 5 años, no se incluyeron en el estudio a sujetos transfundidos por nosotros en dicho período.

El método estadístico empleado fue la prueba exacta de Fisher.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSION:

Hombres y mujeres con edades desde los 20 a los 60 años.
Que contaran con diagnóstico clínico de CHAN.
Sin antecedentes de hepatitis
Que hayan sido sometidos a transfusiones previas
Que aceptaran libremente integrarse al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Sujetos con hipercolesterolemia
Sujetos con sueros hemolizados
Que hubieran padecido hepatitis previamente el diagnóstico de cirrosis.

INSTRUMENTO

Se elaboró una encuesta como instrumento de control para ambos grupos en las cuales se quedó asentado, una ficha de identificación, antecedentes patológicos y transfusionales, valoración de CHILD y antecedentes del conyuge.

CEDULA DE IDENTIFICACION

NOMBRE _____
EDAD _____
SEXO _____
DIRECCION _____

NUMERO DE EXP. _____
ESTADO CIVIL _____
FECHA DE INGRESO _____
FECHA DE EGRESO _____
ANTECEDENTES PERSONALES
PATOLOGICOS _____

ANTECEDENTES
TRANSFUSIONALES _____

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES _____
USO DE PRESERVATIVO _____
NOMBRE DEL CONYUGE _____
EDAD _____
ANTECEDENTES PATOLOGICOS _____

RESULTADO DE PANEL PARA
HEPATITIS _____

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

Longitudinal
Comparativo
Abierto

POBLACION , LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO:

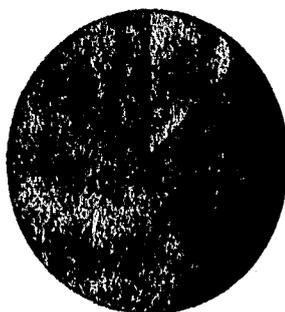
Se tomaron como población de estudio, 60 sujetos que acudieron al servicio de urgencias de nuestro Hospital y a quienes se les realizó un diagnóstico clínico de cirrosis hepática alcoholo-nutricional y contando con antecedentes de transfusiones previas en otras instituciones, al ingresar al servicio de Medicina Interna se les realizaron determinaciones serológicas para el virus C y B de la hepatitis, así como una valoración de CHLD.

La duración del estudio abarcó del 1º de marzo de 1993 al 28 de febrero de 1994, tiempo durante el cual se reunió el número de sujetos de este estudio.

El instrumento de estudio fue una cédula de recolección de datos en la cual se incluían sus datos de identificación , parámetros metabólicos, valoración de CHLD, datos de su pareja y resultado del panel para hepatitis B y C.

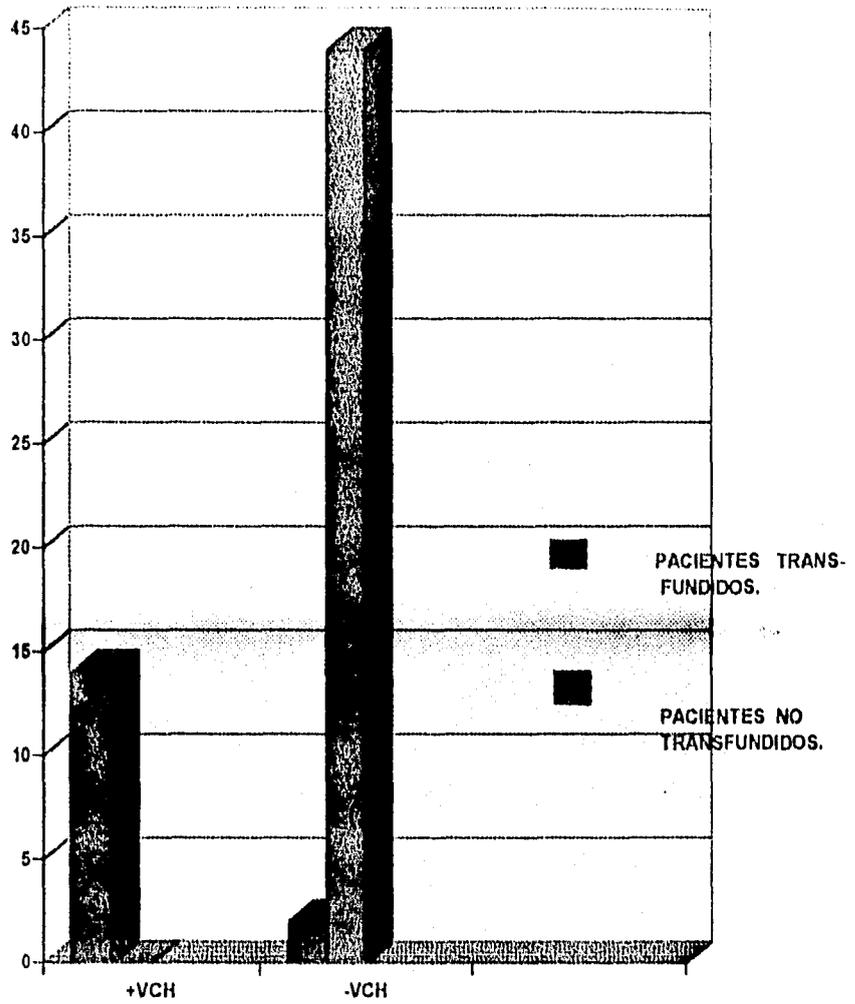
ESTADÍSTICA DE LA SALUD

GRUPOS DE ESTUDIO



- GRUPO A:
44 no transfundidos
- GRUPO B:
16 TRANSFUNDIDOS

PACIENTES SERONEGATIVOS Y SEROPOSITIVOS AL VCH



RESULTADOS

Ningún paciente del grupo A resultó seropositivo al virus C de la hepatitis, mientras que 14 de los 16 sujetos del grupo B (87.5%) fueron seropositivos al mencionado virus ($P < 0.05$) corroborándose los resultados por el método de RIBA.

COMPARACION DE LOS METODOS DIAGNOSTICOS PARA EL VCH
USADOS EN NUESTRO MEDIO

<u>METODO</u>	<u>SENSIBILIDAD</u>	<u>ESPECIFICIDAD</u>
ELISA 1	87 %	63%
ELISA 2	95%	70%
AGLUTINACION EN PARTICULAS	95%	99%

CONCLUSIONES

Los resultados permiten apoyar el que la seropositividad al VCH en los pacientes con cirrosis hepática post-etilica se deben a una infección viral real, adquirida por la vía de la transfusión sanguínea y no a una reacción cruzada a globulinas no depuradas por el hígado enfermo o a la presencia de anticuerpos contra la superóxido dismutasa.

Ello habla de una relación dual cirrosis-virus C, favoreciendo este último, la progresión de la cirrosis y facilitando ésta a través del manejo de sus complicaciones, la adquisición del VCH.

El uso racional de la transfusión sanguínea y el escrutinio adecuado de los donadores, buscando con métodos más eficaces la seropositividad a los diferentes virus, permitirá disminuir el riesgo de contraer dicha patología en los sujetos de alto riesgo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Choo O-L Kvo, Weiner. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood. Borne non A, non B viral hepatitis genome. Science 1989. 244:359-362.
- 2.-Sher Lock. S.viral hepatitis. Lancet 1992:2339-2342.
- 3.' Tabor E. Kobayashi. Hepatitis C virus a causative infections agent of non A, non B hepatitis prevalence and structure. J. Natl Cancer Inst 1992, 84:1494-1500.
- 4.Esteban . V . Esteban . R . et al Hepatitis C virus antibodies among risk groups in spain . Lancet 1989 . 294- 297.
- 5.-Herbert A-M Walker ocupationally acquired hepatitis C infection. Lancet 1992, 339-305.
- 6.-Pares A Barrera J.M. Hepatitis virus antibodies in chronic alcoholic patients association with severity of liver injury. Hepatology 1990, 12, 1295-1299.
- 7.- Bode J.C. Bierman J, Kohse. High incidence of antibodies to hepatitis C virus in alcoholic cirrhosis fact or fiction. Alcohol-alcohol. 1991 26, 111-114.
- 8.-Czaja A. Taswell H.F. Rakela. Frecuency and significance of antibody to hepatitis C virus in severe corticosteroid treated autoimmune chronic active hepatitis. Mayo Clin Proc 1991. 66, 572-582.

9.-Aach RD, Stevens C.E. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *New England J. Med.* 1991, 325: 1325-1329.

10.- Takehara T Hayashi N, Mita. Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA B and Reverse transcription and polymerasa chain reaction implications for hepatitis C virus. *Hepatology* 1992, 15: 387-390.

11.- Mcfarlane I, Smith HM, Jhonson. Hepatitis C virus antibodies in cronic active hepatitis. *Lancet* 1990, 335: 754-757.

12.- Feroy C, Gigov M Samuel D. Hepatitis C and Hepatitis B, DNA in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1991 14: 130-139.

13.- Kaklami E. et al Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocelular carcinoma. *JAMA* 1991, 265: 1974-1976.

14.-D.H. Osmond N.S. Padian- Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA* 20, 1993, 269:967-69.

15.- G.L.Davis, Hepatitis C virus, antibody in patients with chronic autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66:647-649.

16.- Brian G. Pereira, Edgar L. Milford. Prevalence of Hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody. *N.Engl J. Med.* 1992, 327:910-915.

- 17.- Simonetti Camma, Fiorello. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann of Intern Med.* 1992, 116:97-101.
- 18.- C. E. Stevens, P.E. Taylor J. Pindyck. Epidemiology of hepatitis C virus. *JAMA* 1990, 263:49-53.
- 19.- Rubio A.F. Meneses F.C. Lozano J.J. Marcadores serológicos para virus B, C y VIH en donadores voluntarios de sangre. *MIM* 1992 8:118-120.
- 20.- Federico Tremolada M.D. Carla Casarin. Antibody to hepatitis C virus in post-transfusion hepatitis. *Ann Of Intern Med.* 1991, 114: 277-281.
- 21.- Zetterman R.K. Sorrel M. F. Immunologic aspects of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1989. 81: 616-624.
- 22.- Simmond P. Watson H. Hepatitis C. Quantification and sequencing in blood products hemophilic and drug users. *Lancet* 1990, 336: 1469-1472.
- 23.- Rubio A.F. Garamendi V.M. Lozano J.J. Seropositividad al virus C de la hepatitis en pacientes con cirrosis hepática, su correlación con el CHLD, Memorias del XVI congreso Nacional de Medicina Interna de México. 1993 Resúmen 84, *MIM* vol 9, 163.