

11219.  
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado

Hospital de Infectología  
Centro Médico La Raza I. M. S. S.

**HEPATITIS POST TRANSFUSION**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

p r e s e n t a:

**DRA. VICTORIA ZAMALLOA TORRES**



México, D. F.



1987



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 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.

## I N D I C E

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
MATERIAL Y METODOS	10
- PACIENTES	10
- DIAGNOSTICO	11
- OBTENCION DE SANGRE	11
- EVOLUCION CLINICA	11
RESULTADOS	13
DISCUSION	14
- FRECUENCIA	14
- FACTORES DE RIESGO	14
- ETIOLOGIA Y DIAGNOSTICO	21
- EVOLUCION	30
- PREVENCION	31
CONCLUSIONES	33
RECOMENDACIONES	34
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXO	46

## I N T R O D U C C I O N

Se considera que existe Hepatitis Viral Post Transfusión (HPT) cuando el paciente que recibe sangre o derivados de la sangre, presenta dentro de 14 a 180 días después de la transfusión elevación de aminotransferasas: transaminasa glutámico pirúvica (SGTP) y transaminasa glutámico oxalacética (SGTO) 2.5 veces mayor a la considerada como normal, alteración que debe persistir durante 5 días después de su primera determinación.

La HPT es un riesgo al que se expone toda persona que recibe transfusión de sangre o sus derivados; y, que a pesar de los adelantos técnico-médicos actuales, muchos de los casos pasan clínicamente desapercibidos, pues la mayoría son anictéricos.

Se han descrito varios agentes etiológicos: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis no A no B (VH NANB), hepatitis por antígeno Delta, además de otros virus que producen enfermedad sistémica y que en un momento dado comprometen el hígado, tales son: Citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (VEB).

Para apoyar el diagnóstico etiológico se requiere de cambios serológicos virales. Para el VHB: la aparición del antígeno de superficie (HBsAg), del anticuerpo para este antígeno (anti HBs), de anticuerpo para el antígeno core (anti HBc), antígeno e, o cualquier combinación de ellos. Se considera que hay hepatitis

viral A (HVA) cuando después de la transfusión hay seroconversión para el antígeno de VHA con anticuerpos de clase IgM (anti HVA IgM). Para CMV y VEB, seroconversión de títulos de anticuerpos. Cuando estas pruebas son negativas, por exclusión se hace el diagnóstico de hepatitis viral no A no B (HV NANB).

La incidencia de HPT en estudios prospectivos reportados en Estados Unidos es de 5 a 15 por ciento (1,2,3,4,5) y de 8 a 45 por ciento (3,6,7,8), en Japón entre 5.2 a 33.9 por ciento (5), en España se reporta 17.5 por ciento (6) y en México entre 0.1 a 10 por ciento (9,12). La mayoría de casos es atribuida al virus NANB hasta en un 80 a 90 por ciento (2,3,7), 10 a 15 por ciento corresponde a VHB, hasta el 5 por ciento a CMV y/o VEB (6,7,10) y casos aislados de VHA (7,11,13,14,15).

En relación a su forma de transmisión existen varios factores de riesgo: tipo de donador (comercial y voluntario), volumen de sangre transfundida, tipo de productos transfundidos y hospitalización (3,13,16,17,18), estos factores deben tenerse presentes al momento de indicar una transfusión y así evitar o disminuir esta complicación de la hemoterapia.

A pesar de la información mundial que sobre HPT existe, poca publicación de este problema hay en México.

Con la finalidad de conocer la frecuencia, epidemiología, etiología, evolución clínica en fase aguda y a largo plazo, evolu

ción serológica, así como dar algunas recomendaciones para prevenir esta complicación se realizó el presente estudio en el Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde Hipócrates (460 - 375 A de C) se mencionaba ictericia epidémica en "De Morbus Internis", que fué reconocida como una enfermedad infecciosa de guerra. Durante la Segunda Guerra Mundial se identificaron 200,000 casos de ictericia entre las tropas de Estados Unidos de 1942 a 1945 y entre la población civil y militar de Alemania, la cifra fué de 5 millones.

En 1865 Virchow describió un paciente con ictericia y la denominó ictericia catarral. En 1940 con el advenimiento de la aguja para biopsia hepática por aspiración, se demostró que la ictericia epidémica era debida a una verdadera inflamación del hígado o "hepatitis" y no a obstrucción como habia pensado Virchow al describir la ictericia catarral. Entre 1939 y 1945 hubieron grandes epidemias de ictericia transmitida por jeringas y agujas en clínicas de enfermedades venereas, clínicas de Diabetes y de Reumatología y posteriormente en centros de hemodiálisis (18,19,20). Mac Callum sugirió entonces que habia un factor común en estos brotes: la ictericia podía ser transmitida de paciente a paciente por jeringas y agujas inadecuadamente esterilizadas. Pero los primeros casos de hepatitis sérica (hepatitis aguda con largo período de incubación seguido a la transferencia percutánea de material que contenía suero humano) (19) se descubrieron en 1883 y son aquellos que siguieron a la administración de vacuna -

contra la viruela, la misma que contenía linfa humana y que se administró a trabajadores de un astillero en Bremen Alemania.

En 1942 se describió un gran brote de hepatitis sérica: -- 28,500 soldados norteamericanos presentaron ictericia después de ser vacunados contra la Fiebre amarilla; en esa oportunidad 6 de ellos fallecieron.

Aunque los estudios de la historia natural habían sugerido dos tipos de ictericia endémica, hubo en esa época incertidumbre respecto a este hecho. La distinción de los dos tipos designados como virus A (antes infecciosa) y virus B (antes sérica) - fué consecuencia directa del trabajo de Saúl Krugman en el Willowbrook State School (21). El mayor adelanto repentino e inesperado vino en 1965, cuando Baruch S. Blumberg, genetista que trabajaba en Philadelphia publicó su trabajo sobre "Antígeno Australia" (Ag Au), él encontró en el suero de un paciente transfundido un anticuerpo que reaccionaba con un antígeno obtenido de un aborigen australiano y lo relacionó primero con Leucemia, en 1967 lo asoció al virus de hepatitis y en 1969 fué asociado definitivamente con hepatitis sérica por transfusión, posteriormente llamada Hepatitis B. En 1970 Dane y col. describieron la partícula que representa al virión completo de la hepatitis B, la misma que contiene dos partículas: una superficial y una central. La partícula superficial representa al antígeno Australia o antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), esta partícula superficial no

es infecciosa per se, pero de gran valor al detectarla en donadores de sangre, mujeres embarazadas, personas que utilizan ilícitamente drogas por vía parenteral y homosexuales, probablemente portadores de hepatitis y que están en riesgo de diseminar la enfermedad. La partícula central (antígeno core) contiene un antígeno encontrado sólo en el núcleo del hepatocito; y, anticuerpos de clase IgM e IgG pueden ser detectados en el plasma.

En 1972 Magnius y Espnark describieron el antígeno "e", componente del antígeno core. La presencia de antígeno "e" (HBeAg) indica la presencia de partículas virales en el plasma y la presencia de anti HBe indica ausencia del virus.

El antígeno core contiene además DNA-VHB que es circular y con doble cadena con una abertura, y DNA polimerasa que parece reparar esta abertura. El DNA polimerasa de la hepatitis B parece ser un indicador mas sensitivo de la fase replicativa viral - que la presencia de antígeno "e" en plasma.

En 1973 se hizo la identificación del agente de la hepatitis A. Feinstone y cols.usando microscopio inmunoelectrónico - descubrieron partículas parecidas a virus de 27 nm, con propiedades bioquímicas y biofísicas de enterovirus, que contienen RNA, posteriormente clasificados como enterovirus tipo 72 (22). En 1979 este virus fué aislado en cultivos de tejidos. La presencia de anticuerpos de clase IgG de VHA indica infección pasada,

IgM en cambio es usada para diagnóstico de HVA aguda.

Mediante estudios serológicos en Estados Unidos se ha demostrado que el 70 por ciento de los adultos mayores de 50 años han tenido hepatitis viral A y 7 por ciento tuvieron hepatitis viral B. Esta prevalencia es mas alta en grupos de bajo nivel socioeconómico y nacidos en el extranjero. En México el 96 por ciento de adultos han padecido hepatitis viral A y el 100 por ciento de la población con malas condiciones higiénicas (23).

En 1977 Rizzeto y cols trabajando en Turín Italia reconocieron un nuevo antígeno llamado "Delta". Es una partícula RNA de 32 a 37 nm unida al HBsAg y depende de este último para su replicación y expresión. (18,22).

La infección con antígeno Delta es demostrada por seroconversión de anticuerpos de clase IgM anti Delta en suero, o demostrando antígeno Delta en biopsia hepática.

Antes de 1960 y con la evidencia que se tenía entonces, se pensaba que la HPT era un evento que si acaso ocurría era 1 por cada 1000 unidades transfundidas. Históricamente la hepatitis viral B fué probablemente la primera causa de HPT (24,25). El descubrimiento del HBsAg sirvió para disminuir la incidencia de hepatitis viral B desarrollándose pruebas para rastreo de este antígeno en donadores. Para tal fin fueron utilizados inicialmente en 1960 las pruebas de "primera generación" (difusión en agar

gel), pocos meses después se utilizaron las de "segunda generación" con mayor sensibilidad (contraelectroforesis) por un lapso de tres años, finalmente se desarrollaron las pruebas de "tercera generación" (Hemaglutinación Pasiva Reversa HPR y Radioinmunoanálisis RIA y posteriormente Enzyme Linked Immunosorbent Assay ELISA) con mayor sensibilidad, capaces de determinar cantidades de 4 ng y 6 ng respectivamente. Estas últimas pruebas se usan de rutina con lo que la prevalencia HPT B ha disminuido a - 10-13 por ciento, con notable reducción en la mortalidad (3,6,7, 34,35,72, 73).

La identificación mediante pruebas serológicas de HPT A, B, por CMV y por VEB no han resuelto el problema; existe otro u otros agentes virales llamados no A no B diagnosticados por exclusión. Aunque el o los antígenos virales no han sido identificados definitivamente, estudios en chimpancés han mostrado que - por lo menos hay 2 agentes diferentes de virus NANB transmitidos por sangre: uno aislado de concentrados de factor VIII, es cloroformo-sensible e induce cambios estructurales citoplasmáticos en el hepatocito; el otro ha sido aislado de concentrados de factor IX es cloroformo-resistente y no induce cambios en el hepatocito. Este último es el más frecuentemente encontrado en HPT. Existe un tercer tipo y es el de la forma esporádica transmitido de persona a persona, ocurre en el 30 a 40 por ciento de hepatitis viral aguda en adultos en áreas urbanas. Se identificó en -

una epidemia en la India y Asia y se denominó hepatitis epidémica NANB (1,18,20,22).

La mayoría de casos de HPT en la actualidad son atribuidos a los agentes virales no A no B ocurriendo hasta en el 90 por ciento. Es de particular interés la alta incidencia de enfermedad hepática crónica después de una infección por este o estos virus (7,10,20,26,27,28,29).

Finalmente, en la HPT cobra gran importancia la procedencia de la sangre, habiéndose demostrado desde 1959 que la sangre proveniente de donadores comerciales conlleva un riesgo 6 a 10 veces mayor que la de donadores voluntarios. Asimismo, esta complicación está relacionada al número de unidades transfundidas (3,4,7,16,30,44,66).

## MATERIAL Y METODOS

### PACIENTES:

Para este estudio se seleccionó una población de 52 pacientes que se hospitalizaron por enfermedad no hepática, que requirieron transfusión de sangre o sus derivados a los que se les administró entre 1 a 143 unidades, y que reunieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Que no tengan antecedente de ictericia previa.
2. Que no hayan recibido transfusión de sangre o sus derivados - en los 6 meses anteriores al estudio.
3. Que no tengan antecedentes de haber recibido o estar recibiendo medicamentos hepatotóxicos.
4. Que las cifras de SGTP sean normales antes de la primera transfusión.

Se excluyeron 22 pacientes: 13 por defunción cuya causa fué la enfermedad básica y 9 por abandono al estudio al segundo mes después de la hemotransfusión. A los 30 pacientes restantes se les realizó el estudio completo programado (ver anexo 1).

## DIAGNOSTICO:

Determinación de aminotransferasas: Tanto SGTP como SGTO se determinaron por el método fotométrico (DIAGNOSTICA MERK) siendo los valores normales: SGTP 5 a 23 U/L y SGTO 5 a 17 U/L.

Determinación serológica: Para todas las pruebas serológicas en los pacientes transfundidos se han utilizado pruebas de tercera generación: ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) (ORGANON - TEKNIKA).

El rastreo de HBsAg en donadores realizado en el Banco de -- sangre ha sido hecho también con pruebas de tercera generación, habiéndose realizado RADIO INMUNO ANALISIS (RIA) en la mayoría - de los casos y que dosa hasta 4 ng/L, solamente en pequeño porcen taje de donadores por ELISA que dosa 5-10 ng de HBsAg/ml (71).

## . OBTENCION DE SANGRE:

El banco de sangre del Centro Médico La Raza del Instituto - Mexicano del Seguro Social (CMR IMSS) ha proporcionado los produc tos requeridos, los que proceden de donadores comerciales en 24.2 por ciento y de donadores voluntarios en 75.8 por ciento.

## EVOLUCION CLINICA:

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados diariamente durante la hospitalización, posteriormente cada mes,

valorando el estado general, ictericia, hepatomegalia, etc. Las pruebas enzimáticas y serológicas se hicieron al ingreso, a los 8 y 15 días y posteriormente cada mes, excepto en los pacientes que presentaron alteración enzimática en quienes se les realizaba cada 15 días. Se consideró evolución a la cronicidad cuando las cifras de SGTP y SGT0 persistían elevadas por más de 6 meses. 2 pacientes llenaron este requisito, de ellos a uno se le hizo -- biopsia hepática con aguja por aspiración y el estudio histológico correspondiente en el servicio de Anatomía Patológica del CMR IMSS.

**METODO ESTADISTICO:** Medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

De los 30 pacientes estudiados (100 por ciento) que reunieron los requisitos para ser incluidos en el estudio y que fueron evaluados durante 4 a 7 meses, 10 desarrollaron HPT, que corresponde al 33.3 por ciento y equivale a 15.79 casos por cada 1000 unidades transfundidas, tomando en cuenta que en total se transfundieron 633 unidades de sangre o derivados de la sangre.

20 pacientes tuvieron como enfermedad básica Infección de tejidos blandos que requirieron de tratamiento quirúrgico en una o más oportunidades, 7 casos de Fiebre Tifoidea con sangrado del tubo digestivo y/o perforación intestinal en 2 fué Abceso hepático amibiano a quienes se realizó drenaje quirúrgico y en 1 se encontró carcinoma broncogénico a quien se le hizo biopsia de pulmón a cielo abierto.

En los 10 pacientes con HPT no hubo diferencia en relación al sexo, 5 fueron hombres y 5 mujeres cuyas edades fluctuaron entre 22 y 68 años con una media de 39.4 años.

En el 53.3 por ciento de los casos de HPT el motivo de transfusión fué: alteraciones de las pruebas de coagulación y baja hemoglobina en 15 casos, plaquetopenia en 8 casos y otras causas como sangrado del tubo digestivo, hipoalbuminemia o sangrado durante la cirugía. Debemos señalar que la mayoría de los casos

tenfa más de una de las condiciones señaladas, razón por la que hubo la necesidad de transfundir sangre y/o derivados en más de una oportunidad como se ve a continuación: 12 pacientes (40 por ciento) recibieron solamente o sangre total o paquete de globulos rojos entre 1 a 3 unidades, con una media de 1.6 unidades por paciente. Los 18 pacientes restantes (60 por ciento) recibieron combinación de sangre total, paquete de globulos rojos, plasma, concentrado plaquetario y/o crioprecipitados entre 2 a 143 unidades, con una media de 34.1 unidades por paciente.

C U A D R O No. 1

HEPATITIS VIRAL POST TRANSFUSION. 1986

PRODUCTO TRANSFUNDIDO	Nº PAC.	%	Nº UNID.	X
PAQUETE GLOBULAR (PG)	4	13.30	5	1.25
SANGRE TOTAL (ST)	8	26.70	14	1.75
PLASMA (P1)	0	00.00	0	0.00
CONCENTRADO PLAQUETARIO - CRIOPRECIPITADOS (CP-Cp)	0	00.00	0	0.00
MIXTO *	18	60.00	614	34.10

\* se refiere a que un paciente ha recibido combinación de 2 ó más de los productos señalados.

De los 10 pacientes que desarrollaron HPT solamente 1 recibió 1 unidad de sangre total, el 90 por ciento recibieron múltiples transfusiones variando de 5 a 143 unidades con una media de 55.66 unidades por paciente.

C U A D R O N° 2

HEPATITIS VIRAL POST TRANSFUSION. 1986  
RELACION AL N° DE UNIDADES TRANSFUNDIDAS

CASO N°	PRODUCTO	U. TRANSFUNDIDAS
1	PG, P1, ST	59
2	PG, P1	62
3	ST	1
4	PG, P1, Cp	6
5	PG, P1, ST, CP-Cp	90
6	PG, P1, CP-Cp	64
7	PG, P1, CP-Cp	35
8	PG, P1	32
9	PG, P1,ST, CP-Cp	143
10	PG, P1	10

4 pacientes (40 por ciento) desarrollaron ictericia y presentaron sintomatología leve o no la presentaron, 6 casos (60 por ciento) fueron totalmente asintomáticos y anictéricos, habiéndose hecho el diagnóstico por elevación de aminotransferasas y por serología viral. En ninguno de los 4 casos de HPT con ictericia las bilirrubinas totales fueron mayores de 3 mg.

Los valores encontrados para transaminasa glutámico oxalacética fueron de 50 a 250 U/L con una media de 128.6 U/L ( $\pm$  S 52.2) la elevación fué de 2 veces como mínimo y 15 veces como máximo. Transaminasa glutámico pirúvica se elevó entre 81 a 410 U/L con una media de 218.6 U/L ( $\pm$  S 108.6), es decir la elevación fué de 4 veces como mínimo y 17 veces como máximo.

En vista de que los pacientes han sido multitransfundidos en diferentes fechas, por lo menos en el lapso de tiempo de hasta un mes en algunos casos, no ha sido posible precisar el periodo de incubación.

El estudio serológico para virus de hepatitis mostró 1 caso (10 por ciento) de HVB y 9 casos (90 por ciento) de HV NANB. No hubo ningún caso de HVA, por CMV o por VEB.

C U A D R O N° 3

HEPATITIS VIRAL POST TRANSFUSION. 1986		
TIPO VIRUS	N°	%
VHA	0	00.00
VHB	1	10.00
CMV	0	00.00
VEB	0	00.00
VH NANB	9	90.00
T O T A L	10	100.00

La evolución fué favorable o satisfactoria, es decir, normalización de aminotransferasas al término del presente estudio o antes,, en 4 casos (40 por ciento), 2 (20 por ciento) evolucionaron a la cronicidad, al término del presente estudio persisten - con elevación de aminotransferasas; ambos corresponden a hepatitis viral no A no B. De éstos uno ha sido sometido a biopsia - hepática con aguja por aspiración y los hallazgos histológicos - son compatibles con Hepatitis Crónica Persistente (HCP). Será necesario continuar valorando a estos enfermos a futuro y determinar si hacen o no cirrosis hepática. Finalmente 4 casos (40 por ciento) no fueron valorados completamente porque abandonaron sus controles faltándoles una ó 2 determinaciones.

C U A D R O N° 4

HEPATITIS VIRAL POST TRANSFUSION. 1986  
EVOLUCION

EVOLUCION	HVB		HV NANB	
	Nº	%	Nº	%
SATISFACTORIA	1	10.00	3	30.00
CRONICIDAD	0	00.00	2	20.00
NO VALORADA	-	00.00	4	40.00
T O T A L	1	10.00	9	90.00

## D I S C U S I O N

**FRECUENCIA:** La HPT es una complicación frecuente de la hemoterapia. En Estados Unidos e Israel se reportan cifras que oscilan entre 5 a 15 por ciento (1,2,3,4,5,6,7,8,31) con una tasa de 0.6 a 2.6 casos/1000 unidades transfundidas (32). En Suiza las cifras son de 20 por ciento (10), en Japón e Italia entre 5.2 a 33.9 y hasta 64.5 por ciento (5) con tasas de 20, 42 y 60 casos/1000 unidades transfundidas respectivamente (4,6,33). En el presente estudio hemos encontrado una frecuencia de 33.3 por ciento que equivale a 15.79 casos/1000 unidades transfundidas; cifras altas si las comparamos con los trabajos de Estados Unidos e Israel. Esto, como veremos mas adelante en directa relación a algunos factores de riesgo, entre ellos procedencia de la sangre y número de unidades transfundidas. En México no contamos con cifras de incidencia de HPT, pero estudios anteriores reportan una frecuencia de 0.1 a 0.58 por ciento. La explicación puede basarse en que aquellos estudios fueron retrospectivos y muchos de los casos han podido pasar desapercibidos y no diagnosticados (9) otros estudios prospectivos reportan 4.8 a 10 por ciento de frecuencia (9,12).

**FACTORES DE RIESGO:** La frecuencia de HPT se ha relacionado con la procedencia de la sangre, y al respecto la mayoría de autores están de acuerdo en que la sangre proveniente de donadores comerciales conlleva mucho mayor riesgo de transmitir hepatitis; rela

cionado a otros factores de riesgo entre ellos el número de unidades transfundidas y exposición a productos sanguíneos de mayor riesgo como fibrinógeno o factores VIII o IX, como menciona L. - Barker (7).

Según Alter (59) eliminando donadores HBsAg positivos se disminuye la HPT en 25 por ciento, pero se alcanza reducción de hasta el 75 por ciento si los donadores comerciales son excluidos; lo que implica que en la HPT, especialmente NANB el mayor rol juega el donador comercial (2,3,7) existiendo un riesgo de 17.8 a 53.8 por ciento cuando la sangre proviene de fuente comercial contra 6.7 a 7.2 por ciento cuando la sangre proviene de donadores voluntarios (17,61). Por otro lado se ha relacionado al donador voluntario con el estado socioeconómico, y al respecto se sabe que la sangre proveniente de donadores voluntarios de población socioeconómicamente baja y de población militar tiene mayor riesgo que otros grupos de población voluntaria (62); Asimismo, en prisioneros la hepatitis es endémica (43).

Esto está mas relacionado aún con el volumen de sangre. E. - Tabor (1) comunica que entre el 5 a 15 por ciento de pacientes que reciben de 1 a 5 unidades de sangre desarrollan HPT. Resultados similares se reportan en un estudio nacional de HPT en Estados Unidos y otros (4,5,10,30,44,66).

En lo que respecta al producto sanguíneo transfundido en re-

lación al riesgo podemos decir que: implican riesgo mayor los concentrados de factores VII, VIII, IX, X, los que provienen en general de múltiples donadores y en estos casos se reportan HPT hasta en el 30 por ciento de individuos que los reciben por primera vez (7, 19, 39). Riesgo medio conllevan: sangre total, paquete de glóbulos rojos, plaquetas y plasma. En cambio los productos tales como albúmina y globulina hiperinmune no conllevan riesgo porque son previamente tratadas por calor a 60 grados o - extracción con etanol frío. No se ha probado que el uso de glóbulos rojos congelados y lavados prevenga el desarrollo de HPT, como se pensó en algún momento (1,39, 53, 63).

La cifra tan alta de 33.3 por ciento del presente estudio la relacionamos directamente a estos factores de riesgo, porque los pacientes han sido multitransfundidos recibiendo en promedio 34.1 unidades por paciente, cantidad bastante alta en relación a otros trabajos, y mucho más alta específicamente en los pacientes que - desarrollaron HPT quienes recibieron en promedio 55.66 unidades por paciente. Por otro lado han recibido diferentes productos y generalmente combinación de ellos, que obviamente provienen de - múltiples donadores especialmente cuando se trata de concentra-- dos plaquetarios o crioprecipitados. La colección de sangre en el Banco de Sangre del Centro Médico la Raza del IMSS proviene - hasta en 24.2 por ciento de donadores comerciales, para el año 1986 en que se realizó el presente estudio (comunicación perso-- nal del Dr. Arguez Director del Banco de Sangre).

Asimismo, en este Banco de Sangre se hace rastreo solamente de HBsAg a los donadores, utilizando el método de Radio Inmuno--Análisis en la mayoría de casos y en pequeño porcentaje por ELISA, que como sabemos este último es ligeramente menos sensible - (71,72). No se hace determinación de alanina amino transferasas como se ha recomendado por muchos autores para disminuir el riesgo de HPT. Al respecto hay varios trabajos que demuestran la relación entre donadores con niveles de SGTP mayores de 45 U/L y el número de pacientes que desarrollan hepatitis seguida a transfusión (8,31,64), eliminando cualquier otra causa que pueda condicionar elevación de esta enzima no relacionada a infección; como por ejemplo alcohol, drogas hepatotóxicas, tumores metastásicos hepáticos, etc.

En vista de que no existen marcadores serológicos específicos para hacer rastreo de hepatitis viral NANB, quizá un medio eficaz sería eliminar la sangre de los donadores en quienes se ha ya determinado elevación de SGTP, para disminuir los casos de HPT NANB.

**ETIOLOGIA Y DIAGNOSTICO:** Moroni y cols. reportan en un estudio realizado en talasémicos que hasta el 25 por ciento de receptores de sangre presentan marcadores serológicos para HVB, relacionado a la edad y a múltiples transfusiones (36). Según Card y cols. (37) el 75 por ciento de pacientes hemofílicos tenían anticuerpos para el antígeno de superficie en su suero.

El diagnóstico de HVB se hace por determinación de marcadores serológicos, entre ellos el HBsAg que aparece entre 35 a 120 días después de la exposición a la sangre contaminada, o en la fase aguda de la enfermedad (9,22) y persiste hasta por 10 meses después (38) o según otros autores desaparece 3 a 4 semanas después del inicio de la enfermedad, excepto en pacientes tratados por hemodiálisis y otros grupos en que puede permanecer por largos periodos o permanentemente (39). El único caso de HVB que reportamos no pertenece a este grupo y el HBsAg se negativizó a las 10 semanas.

Otro marcador serológico de utilidad es el anticuerpo contra el HBs (anti HBs) que aparece durante la convalecencia pero que puede no ser detectado por algún tiempo (1 semana o varios años) en el 40 a 50 por ciento de pacientes sintomáticos con HVB (19, 35).

Anticuerpos para el antígeno core de la hepatitis B (anti HBc) es el más confiable marcador de infección por virus de la hepatitis B y aparece cerca al tiempo de inicio de la enfermedad. El título se eleva mientras dura la positividad del HBsAg y disminuye con la desaparición de éste. Recientemente, Inmuno Análisis para determinar IgM anti HBc ha sido desarrollada y promete ser de ayuda en el diagnóstico de HVB; puede ser detectado hasta por 6 a 24 meses después de la enfermedad. La presencia de este anticuerpo puede ser indicador de continua replicación del virus

B de la hepatitis (7,19) y la sangre HBsAg negativa pero anti HBe positiva puede ser infecciosa (34,35).

Los pacientes con HVB aguda también desarrollan antígeno e de hepatitis B (HBeAg) siendo éste un marcador directo, como lo son también la presencia en suero de DNA-HVB (detectado por hibridización molecular) y DNA polimerasa.

La seroconversión de HBeAg a anti HBe es indicio de que la fase de replicación viral ha pasado y que la infección está en declinación (19).

En nuestro estudio, solamente un paciente fué catalogado como HVB desarrollando HBsAg y HBeAg 45 días después de la transfusión, los que desaparecieron 10 semanas después.

Relacionando con la hipertransaminasemia, ésta se mostró elevada justamente cuando la serología fué positiva y permaneció alterada 8 semanas después que la serología se negativizó. Los hallazgos del presente estudio están de acuerdo con la mayoría de investigadores, en relación a HVB (3,7,10,13,31,33,34,35).

No nos ha sido posible hacer la determinación de otros marcadores serológicos como por ejemplo anti HBe, DNA-HVB o DNA polimerasa por carecer de recursos para ello.

Inicialmente la hepatitis sérica era debida en gran parte al virus B, pero después de 1960 con el advenimiento de las pruebas

de rastreo en portadores crónicos, ésta ha disminuido hasta en un 83 por ciento según demostró Alter y Holland (7,60), disminuyendo también la mortalidad 8 veces (17).

En la actualidad, de la población adulta de Estados Unidos son portadores crónicos de HBsAg entre 0.2 y 1 por ciento. La prevalencia de los estados de portador es más alta en grupos de población de alto riesgo: homosexuales 6 por ciento, drogadictos intravenosos 7 por ciento, hemofílicos 7 por ciento y pacientes en diálisis renal entre 2 y 15 por ciento (19),

En España la incidencia de portador crónico es de 1.7 por ciento, más baja que en otros países (7, 40, 41). En Jakarta, Indonesia la prevalencia de portadores de HBsAg es del 10 por ciento y de anti HBs 43 por ciento, siendo el riesgo de HPT entre 0 a 2 por ciento (42). La incidencia de HBsAg positivo en donadores voluntarios de Holanda es de 0.1 a 0.3 por ciento y ellos no encuentran diferencia en la incidencia de HPT antes y después del uso de las pruebas de rastreo para el antígeno de superficie, aún con las de tercera generación (7). En España los donadores voluntarios son HBsAg positivos sólo en 0.095 por ciento con pruebas de tercera generación, lo que reduce en 20 a 30 por ciento la HPT correspondiente al virus B de la hepatitis. En Puerto Rico la incidencia es de 0.45 por ciento (7). En México, en donadores voluntarios y comerciales la incidencia de HBsAg positivo es del 0.2 por ciento (comunicación personal del Dr. Argaez).

El rol del virus A en HPT, si acaso existe es pequeño; verdaderamente no constituye un problema post-transfusional (7,11,14, 15,19,20). Esto es atribuido a los siguientes factores:

1. El estado virémico ocurre entre 1 a 2 semanas antes del inicio de la enfermedad clínica, y es de corta duración: 7 a 10 días.
2. La concentración del virus A en sangre es relativamente baja.
3. Presumiblemente el virus infeccioso es rápidamente aclarado - de la sangre con la aparición del cuadro clínico y el desarrollo de anticuerpos.
4. No existen portadores crónicos del virus A de la hepatitis.
5. Muchos receptores, reciben más de 1 unidad de sangre o derivados, existiendo la posibilidad de que una unidad positiva a - anti HVA se transfunda con una unidad de HVA positiva, resultando en una neutralización del virus.
6. La alta proporción de adultos jóvenes y mayores han sufrido - hepatitis viral A, y son presumiblemente inmunes a reinfección (3,11, 23).

Los casos esporádicos que se presentan se atribuyen a que -- probablemente fué adquirida cuando el donador estaba en perfodo de viremia (11,32).

Hepatitis por CMV como consecuencia de transfusión de sangre o derivados de la sangre, se presenta en bajo porcentaje, siendo quizá hasta el 5 por ciento del total de hepatitis post transfusión; sin embargo Tremolada y cols. reportan hasta el 13 por ciento (33). El diagnóstico se hace por seroconversión de títulos de anticuerpos para CMV. El riesgo de seroconversión se relaciona con el volumen de sangre transfundida (3,6,10,26,36,44, 45,46).

El aislamiento de CMV de leucocitos circulantes en pacientes con infección por Citomegalovirus indica un probable vehículo para la transmisión en la transfusión de sangre total (50), es decir el CMV puede residir en leucocitos de pacientes asintomáticos y ser pasado a receptores seronegativos (51).

Prince y cols. reportan en un estudio serológico de infección por CMV seguido a transfusión sanguínea que de 152 pacientes estudiados, 23 desarrollaron HPT de los cuales 8 presentaron seroconversión positiva 8 semanas después de la transfusión. Por otra parte 22 pacientes desarrollaron seroconversión positiva sin evidencia de hepatitis. Estos hallazgos apoyan pero no prueban que la infección por Citomegalovirus es transmitida por transfusión de sangre. No ha sido posible aclarar que la adquisición de CMV sea por la misma transfusión o que represente casos de activación o infección latente de los receptores (47,48).

Para que se piense en transmisión por sangre transfundida no necesariamente se requiere de sangre fresca, puede necesitarse - más de los 15 días de vida media para que el CMV sea inactivado; por otro lado a mayor número de transfusiones mayor riesgo de -- seroconversión. Los multitransfundidos muestran seroconversión 2 a 7 veces más frecuentemente que los que reciben 1 unidad, ad más las 8 semanas de periodo latente antes de la aparición y sig nificante incremento de los anticuerpos parece grande como para ser compatible con una respuesta anamnésica (45,49).

La infección latente con alteraciones periódicas en pacien-- tes con alteración de la resistencia es una característica del - grupo Herpes Virus, de los que uno de ellos es CMV y puede ser - fácilmente activado por un estado de stress o procedimientos que requieran grandes volúmenes de sangre (46).

En la literatura revisada no se ha encontrado ningún caso de HPT relacionado con virus de Epstein Barr (1,3,6,10,13,19,20,26, 36,44,45).

En el presente estudio no encontramos ningún caso de hepatis por transfusión relacionado a virus A, Citomegalovirus o virus de Epstein Barr. La mayor causa de HPT que reportamos es atribuida al virus no A no B de la hepatitis.

A pesar del uso de pruebas de tercera generación para rastreo de HBsAg, hasta 1976 la incidencia de HPT no había disminuído. 6

estudios prospectivos iniciados después del rastreo de antígeno de superficie demostraron una incidencia de 8 a 45 por ciento de HPT, tasa similar de 6 a 38 por ciento se encontró en 4 estudios prospectivos antes del rastreo HBsAg; habiéndose explicado esto porque hay un número de casos de portadores del virus B de la hepatitis que no son detectados aún con las pruebas de tercera generación, esta posibilidad podría cambiar si se utilizaran otras pruebas para detectar por ejemplo DNA polimerasa o anti HBc, pero esto no se hace de rutina. Estas observaciones y el hecho de que VHA, CMV y VEB son causa de pequeño porcentaje de los casos de HPT, condujeron a la hipótesis de la existencia de otro u otros agentes virales llamados no A no B responsables de la vasta mayoría de casos de HPT, habiéndose encontrado hasta en un 80 a 90 por ciento y el diagnóstico que es hecho por exclusión es generalmente insatisfactorio desde que no existen marcadores serológicos - específicos para el o los virus causantes de la hepatitis post transfusión no A no B (1,3,6,7,10,13,19,20,22,26,33,36,44,52,53).

Nosotros encontramos que el 90 por ciento corresponde a hepatitis viral no A no B, y no ha sido posible determinar el periodo de incubación porque cada paciente ha sido multitransfundido en diferentes fechas, habiéndolas recibido en un lapso de hasta un mes en algunos casos y no podemos asumir que la infección la adquirieron después de la primera o última unidad recibida.

Se menciona para la HPT NANB un periodo de incubación tan --

corto como de 2 semanas y tan largo como de 26, sin embargo la mayoría ocurre entre 5 a 10 semanas después de la transfusión. Mosley y cols. identificaron a 3 drogadictos intravenosos con 2 episodios de hepatitis viral aguda NANB. Craske y cols. observaron 3 pacientes hemofílicos que desarrollaron 2 episodios de hepatitis viral NANB después de la infusión de diferentes preparaciones de factor VIII. Esto hace pensar en por lo menos 2 agentes diferentes.

Hay estudios en chimpancés que apoyan la existencia de más de un agente etiológico. Los chimpancés parecen desarrollar inmunidad después de una exposición a un inóculo de virus no A no B, -- cuando se les cambia a un inóculo diferente desarrollan un segundo episodio de hepatitis aguda no A no B, indicando la existencia de otro agente para esta enfermedad, como han documentado los grupos de Yoshizawa y Hollinger; aunque en muchos experimentos no han demostrado segunda infección con inóculos diferentes (32,54).

La hepatitis NANB parece tener algunas características clínicas y bioquímicas diferentes a la hepatitis viral B. En general parece ser una enfermedad más leve que la HVB con predominio de la forma anictérica 4-6:1, a diferencia de la B cuya tasa es de 1-2:1 anictérica a ictérica; igualmente la cifras de aminotransferasas se elevan hasta 10 a 20 veces el valor normal a diferencia de la de tipo B que se eleva hasta 20 a 50 veces lo normal.

En este estudio predominó la forma anictérica, y en los casos de HPT icterica los valores de bilirrubinas totales no sobrepasaron de 3 mg. Solamente 2 de los pacientes con hepatitis viral no A no B presentaron síntomas leves: dolor abdominal, náuseas y malestar general. En relación a aminotransferasas encontramos lo siguiente; SGTO se elevó entre 3 a 10 veces lo normal en 8 casos y solamente 1 tuvo elevación de 15 veces lo normal. SGTP se elevó 4 a 9 veces en 6 casos y en 3 la elevación fué de 15 a 17 veces el valor normal.

La evolución a la enfermedad hepática crónica es mayor en los casos de HV NANB que en los de tipo B (19,20,22,54). Al respecto nosotros no podemos concluir debido a que de los 9 casos, 4 no completaron sus controles por abandono; sin embargo de los 5 restantes 2 evolucionaron a la cronicidad a uno de los que se le realizó biopsia hepática y el estudio histológico mostró cambios compatibles con Hepatitis Crónica Persistente.

Histológicamente los hallazgos pueden corresponder a Hepatitis Crónica Activa, Hepatitis Crónica Persistente y Hepatitis no resuelta, en los casos en que las aminotransferasas permanecen elevadas hasta por un año (2,6,10,26,27,28,29,54,55,56,57). -- Collins y cols. (70) en un estudio de 248 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, reporta 2.4 por ciento de HPT no A no B y sólo 0.4 por ciento desarrollaron enfermedad hepática crónica.

Por otro lado, un estudio prospectivo de hepatitis viral no A no B no asociado a transfusión mostró que el 40 por ciento lo presentaron drogadictos intravenosos y en otro 40 por ciento no se conoció exposición a hepatitis. En este estudio de 1,020 pacientes de los que 157 presentaron hepatitis aguda y a los que se les hizo biopsia hepática, sólo 2 habían recibido transfusión de sangre y factor VIII. Del total, 15 pacientes presentaron enfermedad hepática crónica: Cirrosis en 6, sospecha de Cirrosis en 2, Hepatitis Crónica Activa en 5 y Hepatitis Crónica Persistente en 2 (58).

Además se ha relacionado la enfermedad hepática crónica con niveles de SGTP, el mayor número de pacientes con hepatitis anictérica y con SGTP menores a 300 U/L se recuperan completamente, mientras que la mayoría de pacientes con hepatitis icterica y con niveles de SGTP mayores de 300 U/L desarrollan hepatitis crónica (P 0.005) (26). Algo similar podemos decir en el presente estudio en relación a uno de los pacientes que desarrolló enfermedad hepática crónica y cuyos valores de SGTP fueron de 310 U/L, este paciente desarrolló hepatitis icterica.

**PREVENCIÓN:** Para reducir la incidencia de HPT varios autores han propuesto una serie de estrategias, entre ellas: educación a los médicos respecto al riesgo de hemoterapia, uso de sangre proveniente de donadores voluntarios más que de comerciales, rastreo de anti Hbc y determinación de alanina aminotransferasa en donadores

lo que sería un medio para disminuir la incidencia sobre todo de HPT NANB; aunque esto no es concluyente, en un estudio realizado en Montreal no se demostró diferencia en los casos de hepatitis seguida a transfusión de sangre proveniente de donadores con ala nina aminotransferasa normal o elevada, como se reporta en muchos estudios de Estados Unidos (65).

En ausencia de substitutos de sangre la transfusión autóloga sería un excelente medio de perfeccionar la seguridad de la --- transfusión (8,31,64,67,68,69).

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia de hepatitis post transfusión es muy elevada: 33.3 por ciento, predominando la hepatitis viral no A no B en el 90 por ciento.
2. Predomina la forma anictérica.
3. El riesgo es proporcional al volumen de sangre transfundido.
4. El riesgo de evolución a la cronicidad es elevado en los casos de hepatitis no A no B.
5. No hay hasta el momento forma para detectar los posibles portadores crónicos del virus o de los virus de la hepatitis no A no B.
6. Hasta el momento, un bajo porcentaje de los portadores crónicos del virus B "escapan" a la sensibilidad de los métodos actuales para su detección.

## RECOMENDACIONES

Con la finalidad de prevenir o al menos disminuir la incidencia de hepatitis post transfusión, sugerimos:

1. Difundir en el personal médico los riesgos que conlleva la hemoterapia.
2. Valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio que implica el uso de sangre o sus derivados.
3. Utilización en el 100 por ciento de los donadores, las pruebas más sensibles para rastreo de antígeno de superficie.
4. Rastreo de anti HBc en donadores. (anticuerpos de clase IgM e IgG).
5. En vista de que hasta el momento no existen marcadores serológicos específicos para detectar portadores crónicos del o los virus de hepatitis no A no B, sería de utilidad la determinación de aminotransferasas, eliminando la sangre de los donadores con valores elevados de SGTP.
6. En los casos de hepatitis no A no B, cuando se detecte algún donador sospechoso de haber sido el transmisor, éste deberá ser eliminado definitivamente del grupo de donadores cuando se sospeche sea transmisor en un segundo caso.

7. Eliminar a los donadore comerciales, o al menos reducir al --  
máximo.

## B I B L I O G R A F I A

1. Tabor E. The tree viruses of non A, non B hepatitis Lancet. 1985; March 30: 743-745.
2. Sherman, K. E., Dodd R. E. and the American Red -- Cross Alanine Aminotransferase Study Group. Alanine Aminotransferase levels among volunteer blood do-- nors: geographic variation and risk factors. J In-- fect Dis. 1982; 145: 383-386.
3. Aach R. D. and Kahn R.A. Post-transfusion Hepatitis Current perspectives. Ann Intern Med. 1980; 92: - 539-546.
4. Hampers C. L., Prager D. and Senior J. R. Post- -- transfusion anicteric hepatitis. N Engl J Med. 1964 271: 747-754.
5. Shimizu Y. and Kitamoto O. The incidence of Viral Hepatitis after blood transfusion. Gastroenterology 1963; 44: 740-744.
6. Hernandez J. M., Piqueras J., Carrera A. et al. - Post-transfusion Hepatitis in Spain. A prospective study. Vox Sang. 1983; 44: 231-237.
7. Alter H.J., Barker L.F., Fiedler H. et al. Interna-- tional Forum: 'How frequent is post-transfusion Hep-- atitis after the introduction of 3rd generation do-- nor screening for Hepatitis B? What is its probable nature?'. Vox Sang. 1977; 32: 346-363.

8. Aach R.D., Szmuness W., Mosley J.W. et al. Serum - alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non A, non B Hepatitis in recipients: The transfusion transmitted viruses Study. N Engl J Med. 1981; 304: 989-994.
9. Dominguez J. L., Nieto R., Rodriguez M de J. Hepatitis post transfusional. Gac Med Mex; 101: 686-690.
10. Grillner Lena, Bergdahl Susan and Jyrälä Aarne. Non A, non B Hepatitis after open surgery in Sweden. - Scand J Infect Dis. 1982; 14: 171-175.
11. Hollinger F.B., Narayan C.K., Oefinger P.E. et al. Post-transfusion Hepatitis type A. JAMA 1983; 250: 2313- 2317.
12. Islas S., Halabe CH. J., Lifshitz G.A. Hepatitis - después de transfusión sanguínea por accidente obstétrico. Rev Gastroenterol Mex. 1984; 49: 235-238.
13. Wick M. R., Moore S., Taswel H.F. Non A, non B Hepatitis associated with blood transfusion. Transfusion. 1985; 25: 93-101.
14. Sherortz R.J., Russell B.A., Reuman P.D. Transmission of Hepatitis A by transfusion of blood products. Arch Intern Med. 1984; 144: 1579-1580.
15. Azimi P.H., Roberto R.R., Guralnik S. et al. Transfusion acquired Hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an Intensive -- Care Nursery. Am J Dis Child. 1968; 10: 23-27.

16. Aach R.D., Lander J.J., Sherman L.A. et al. Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of Hepatitis among transfused and non transfused patients. In: Vyas G.N., Cohen S.N., Schmid R. Eds. Viral Hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press. 1978: 383-396.
17. Goldfield M, Black H.C., Bill J. et al. The consequence of administering blood pretested for HBsAg by third generation techniques: a progress report. Am J Med Sci. 1975; 270: 335-342.
18. Sherlock Sheila, Landmarks in Viral Hepatitis. JAMA 1984; 252: 402-406.
19. Hoofnagle J.H. Acute Hepatitis. In Mandell G.L., Douglas Jr. R.G. and Bennet J.E. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Second Ed. N.Y. A Willey Medical Publication. 1985: 772-785.
20. Favero M.S. Dialysis-associated Diseases and their control. In: Bennet J.V., Brachman P.S. Eds. Hospital Infections. Second Edition. Boston/Toronto. Little Brown. 1986: 275-284.
21. Krugman S., Giles J.P. and Hammond J. Infectious -- Hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. JAMA 1967; 200: 365-373.
22. Dienstag J.L., Wands J.R. and Koff R.S. Acute Viral Hepatitis. In: Braun Wald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G. et al. Eds. Harrison's Principles

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- of Internal Medicine. 11'Ed. New York . Mc Graw Hill Book. 1986: 1325-1340.
23. Barriga G., Trejo S., Ruiz D. y cols. Progresos recientes en el diagnóstico serológico de la Hepatitis viral de tipo A en México. Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social México. 1982; 20: 575-582.
  24. Strom Terry B. Hepatitis B, transfusions, and renal transplantation. Five years later. N Engl J Med. - 1982; 307: 1141-1142.
  25. Maynard James E. Nosocomial viral Hepatitis. Am J Med. 1981; 70: 439-444.
  26. Berman M., Alter J., Ishak K.G. et al. The chronic sequelae of non A, non B Hepatitis. Ann Intern Med. 1979; 91: 1-6.
  27. Rakela J. and Redeker A.G. Chronic liver disease - after acute non A, non B viral Hepatitis. Gastroenterology. 1979; 77: 1200-1202.
  28. Koretz R.L., Suffin S.C., and Gitnick G.L. Post-transfusion chronic liver disease. Gastroenterology 1976; 71: 797-803.
  29. Knodel R.G., Marcell E.C. and Ishak K.G. Development of chronic liver disease after acute non A, - non B post-transfusion Hepatitis. Role of gamma -- globulin prophylaxis in its prevention. Gastroenterology. 1977; 72: 902-909.

30. Galambos J. T., Iber F.L., Grady G.F. et al. Risk of transfusion Hepatitis in the United States. JAMA 1972; 220: 692-701.
31. Alter H.J., Purcell R.H., Holland P.V. et al. Donor transaminase and recipient Hepatitis. Impact on -- blood transfusion services. JAMA. 1981; 246: 630-634.
32. Grady G.F., Chalmer T.C. and the Boston Interhospital liver group. N Engl J Med. 1964; 271: 337-342.
33. Tremolada F., Chiappetta F., Noventa F. et al. Prospective study of post-transfusion Hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products. Vox Sang. 1983; 44: 25-30.
34. Sugg U., Erhardt S., Morgenroth T. et al. Is the -- use of the term "Post-transfusion Hepatitis type B in its conventional sense still justifiable?". Vox Sang. 1983; 44: 305-311.
35. Hoofnagle J.H., Seef L.B., Buskell B. Zelma, Zimmerman H.J. and the Veterans Administration Hepatitis. Type B Hepatitis after transfusion with blood containing antibody to Hepatitis B core antigen. N Engl J Med. 1978; 298: 1379-1383.
36. Moroni G.A., Piacentini G., Terzoli S. et al. Hepatitis B or non A, non B virus infection in multi-transfused thalassaemic patients. Arch Dis Child. 1984; 59: 1127-1130.

37. Card R.T., Dujevic M., Lukie B.E. Coagulation factor therapy for Hemophilia: relation to Hepatitis B and to liver function. *Can. Med. Assoc. J.* 1982; 126: 34-36.
38. Hirshman R. J., Shulman N.R., Barker L.S. et al. Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum Hepatitis. *JAMA* 1969; 208: 1667.
39. Maycock W d'A. Hepatitis in transfusion services. *Br Med Bull.* 1972; 28: 163-169.
40. Kacaki J., Wolters G., Juijpers L., et al. Results of a ---- multicentre clinical trial of the solid-phase enzyme immunoassay for Hepatitis B surface antigen. *Vox Sang* 1978; 38: 67-74.
41. Bird G.W.G., Should donors with a history of jaundice still be rejected?. *Vox Sang* 1981; 41: 115-116.
42. Mbooy N., Olson J.G., Mc Greevy P.B. et al. Estimate of the -- risk of post-transfusion Hepatitis B. in Jakarta, Indonesia. *Int J. Epidemiol.* 1981; 10: 367-372.
43. Gitnick G.L., Aach R., Dienstag J.L. et al. Discussion: Post-transfusion Hepatitis. *Am J Med Sci.* 1975; 270: 363-366.
44. Dienstag J.L., Purcell R.H., Alter H.J. et al. Non A, non B -- post-transfusion Hepatitis. *Lancet* 1977; 560-562.
45. Prince A.M., Szmunes W., Milliam J. et al. A serologic study of Cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N Engl J Med.* 1971; 284: 1129-1131.

46. Stevens D.P., Barker L.F. Ketcham A.S. et al. Asymptomatic -- Cytomegalovirus infection following blood transfusion in tumor surgery. JAMA 1970; 211: 1341-1344.
47. Kääriäinen L., Klemola E., Paloheimo J. Rise of Cytomegalovirus antibodies in an infectious-mononucleosis-like syndrome - after transfusion. Br Med J. 1966; 1: 1270-1272.
48. Kääriäinen L. Paloheimo J., Klemola E. et al. Cytomegalovirus-mononucleosis: isolation of the virus and demonstration of -- sub-clinical infections after fresh blood transfusion in connection with open-heart surgery. Ann Med Exp Biol Fenn. 1966; 44: 297-301.
49. Adler S.P. Transfusion associated Cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis. 1983; 5: 977-989.
50. Foster K.M., Jack I., Isolation of Cytomegalovirus from the -- blood leukocytes of a patient with post-transfusion mono- -- nucleosis. Aust Ann Med. 1968; 17: 135-140.
51. Gerber P., Monroe J.H., Studies on leukocytes growing in continuous culture derived from normal human donors. J Nat Cancer Inst. 1968; 40: 855-866.
52. Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H. et al. Transfusion associated Hepatitis not due to viral Hepatitis type A or B. N Engl J Med. 1975; 292: 767-770.
53. Hanger R.K., Hepatitis after the transfusion of frozen red - cells and washed red cells. N Engl J Med. 1979; 301: 393-395.
54. Holland P.V., and Alter H.J. Modern aspects of the morphology

- of viral Hepatitis. Hum Pathol. 1981; 12: 1072-1084 y 1114-1122.
55. 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.
  56. Koretz R.L., Stone O., Mause M. et al. Non A, non B post-transfusion Hepatitis - a decade later. Gastroenterology. 1985; 88: 1251-1254.
  57. Barcena R., Suarez-Garcia E., Gil L.A. et al. Post-transfusion non A, non B Hepatitis. A prospective study. Liver. 1985; 5: 71-76.
  58. Kryger P., Christoffersen P., Aldershulle J. et al. The long-term prognosis of non transfusion-associated non A, non B Hepatitis. A clinical, epidemiological and histological investigation. Scand J Gastroenterol. 1983; 18: 519-527.
  59. Alter H.J., Purcell R.H., Holland P.V. et al. Clinical and -- serological analysis of transfusion-associated Hepatitis. Lancet 1975; 11: 838-841.
  60. Alter H.J., Holland P. V., Purcell R.H. et al. Post-transfusion Hepatitis after exclusion of commercial and Hepatitis B antigen-positive donors. Ann Intern Med. 1972; 77: 691-699.
  61. Aach R.D., Shields H.M., Lander J.J. et al. Post-transfusion Hepatitis leading to chronic hepatitis. Gastroenterology 1978; 75: 732-741.
  62. Goldfield M., Bill J., Closimo F. The control of transfusion-

- associated Hepatitis. In Vyas Gin, Cohen S.N., Schmid R. Eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press. 1978; 405-414.
63. Alter H.J., Tabor E., Meryman H.T. et al. Transmission of Hepatitis B Virus infection by transfusion of Frozen-deglycerolized Red Blood cells. *N Engl J Med*. 1978; 298: 637-642.
64. Fiedler H. Efficacy control of Hepatitis B blood donor screening. *Hematologia (Budap.)* 1983; 16: 99-104.
65. Steinbrecher U.Kovacs T.O., Gelly A. et al. Abnormal alanine aminotransferase level in blood units from donors in Montréal does not indicate high risk of transmitting Hepatitis. *Clin Invest Med*. 1983; 6: 327-330.
66. Tur - Kaspas R., Shimon D.V., Shalit M. et al. Post-transfusion non A, non B Hepatitis after cardiac surgery: a prospective -- study. *Vox Sang* 1983; 45: 312-315.
67. Hornbrook M.C., Dodd R.Y., Jacobs P. et al. Reducing the incidence of non A, non B post-transfusion Hepatitis by testing - donor blood for alanine aminotransferase: economic considerations. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1315-1321.
68. Silverstein M.D., Muller A.G., Dienstag J.L. Should donor -- blood be screened for elevated alanine aminotransferase lev-- els? A cost- effectiveness analysis. *JAMA* 1984; 252: 2711-2715.
69. Mintz P.D. Strategies for the prevention of post-transfusion Hepatitis. *Ann Clin Lab Sci*. 1984; 14: 198-207.
70. Collins J.D., Bassendine M.F., Cood A.A. et al. Prospective

study of post-transfusion Hepatitis after cardiac surgery in a British center. Br Med J (Clin Res) 1983; 287: 1422-1424.

71. Wolters G., Kuijpers L.P.C., Kacaki J. et al. Enzyme-linked - immunosorbent assay for Hepatitis B Surface Antigen. J Infect Dis. 1977; 136 (supplement) S: 311-317.
72. Barr A., Dow.B.C. and Macvarish I. HBsAg detection-results of comparative large scale testing of blood donations. Med Lab Sci. 1979; 36: 109-114.
73. Spano C., Patti S. and Palazzo V. Detection of anti-HBs antibody by means of an indirect micro-ELISA method. Bul Wld Hlth Org. 1978; 56: 653-654.

