



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL
VIRUS DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS
TRANSFUNDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA**

T e s i s

**Que para obtener el título de
Especialista en Pediatría Médica**

PRESENTA:

DRA. MONICA GLORIA TELLO BERNAL

PROFESOR TITULAR: DR. SILVESTRE FRENK

DIRECTOR DE TESIS: DR. ROBERTO CERVANTES B.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C
EN NIÑOS TRANSFUNDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA

DRA. MONICA GLORIA TELLO BERNAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA

México D.F.

1997

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C
EN NIÑOS TRANSFUNDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

DR. SILVESTRE FRENK
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ERNESTO DIAZ DEL CASTILLO C.
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

DR. LUIS HESHIKI N.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA PRE Y POSGRADO

DR. ROBERTO CERVANTES B.
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

DRA. MARIA CRISTINA MARTINEZ
ASESORA EN METODOLOGIA

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
CUADRO 1.....	9
CUADRO 2.....	10
CUADRO 3.....	11
DISCUSION.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	14

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en niños transfundidos por diversas causas.

Diseño: Se efectuó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

Ubicación: Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salubridad, Ciudad de México.

Material y Métodos: Se estudiaron 200 niños con antecedente de transfusión de sangre y/o hemoderivados que acudieron al servicio de toma de productos sanguíneos del laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría. En todos ellos se investigó la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C mediante la técnica de ELISA de segunda generación y solo en aquellos con anticuerpos positivos se practicó la prueba de RIBA 4 de segunda generación.

Resultados: De los 200 niños estudiados 25 tuvieron anticuerpos positivos contra el virus de la hepatitis C, lo que da una prevalencia global del 12.5%.

Discusión: La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C encontrada en este estudio es alta y concuerda con lo reportado en otros estudios a nivel mundial. Sin embargo, hubieramos esperado un porcentaje mayor de positividad dado que la prevalencia de estos anticuerpos dentro de la población sana de la ciudad de México es del 2.6%.

Palabras clave: Virus de la Hepatitis C; Anticuerpos

INTRODUCCION

Las hepatitis postransfusionales continúan siendo un problema de salud pública a nivel mundial a pesar de los grandes esfuerzos realizados para reducir su incidencia mediante la exclusión de donantes profesionales remunerados, de portadores de antígeno de superficie B y de donadores con niveles elevados de transaminasas (1).

Se acepta que el virus de la hepatitis C (VHC) es el principal agente causal de las hepatitis postransfusionales (1-4), un 50 a 75% de las infecciones por este virus evolucionan a la cronicidad y un 20% terminan en cirrosis (5,6).

La prevalencia de anticuerpos contra virus de la hepatitis C en donadores asintomáticos varía de acuerdo a la población estudiada del 0.2% al 4.3%; encontrándose la prevalencia mas baja en Estados Unidos de Norteamérica y países europeos, mientras que en Rumanía y los países asiáticos se reportaron las cifras más altas (7-20).

En estudios realizados en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, la prevalencia de anticuerpos contra el VHC en 500 adultos sanos fué de 2.6% (21), mientras que en el personal médico y paramédico fué de 2.1 % (22) y en 450 niños sanos de 0.9% (23), finalmente en niños hemofílicos 31.5% (24).

En adultos se estima que la prevalencia de anticuerpos contra virus de la hepatitis C en pacientes transfundidos excluyendo a la población de hemofílicos, oscila entre el 4.7% y 52% (25-30).

En niños existen muy pocos estudios a nivel mundial, por tanto consideramos importante estudiar a una población de niños transfundidos por patología diversa en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, para conocer la prevalencia de dichos anticuerpos.

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional (31) en 200 niños con patología diversa, que acudieron al servicio de toma de productos sanguíneos del laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, entre septiembre de 1992 y diciembre de 1993. El protocolo de investigación fué debidamente revisado y autorizado por los comites de Investigación y Etica del Instituto.

Prevía firma, por los padres o tutores, de la carta de consentimiento informado, se estudiaron aquellos niños con antecedente de transfusión de sangre y/o hemoderivados, 4 o más meses previos al inicio del estudio. Se revisó el expediente clínico para corroborar este antecedente y para conocer la cantidad de transfusiones a las que habían sido sometidos.

A cada niño se le extrajeron 5 ml de sangre total en la cual se investigó la presencia de anticuerpos contra VHC por medio de la técnica de ELISA de segunda generación (UBI EIA HCV BIOMEDICAL LAB NY ORGANON TEKNICA) que detecta anticuerpos contra 2 péptidos sintéticos de las porciones estructural y no estructural del VHC (anticuerpos dirigidos contra la proteína c22-3 del core recombinante y c200 que representa un compuesto de c33c y c1003) (32), a través de la medición de densidades ópticas por medio de espectrofotometría (33). Solo en aquellos con anticuerpos positivos para VHC mediante esta técnica, se realizó la prueba de RIBA 4 de segunda generación (LAB, UNITEC BIOMEDICAL INC CHIRON-ORTH USA).

Respecto al análisis estadístico, la información se describió gráfica y numéricamente, esto último mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Las contrastaciones estadísticas se realizaron en función de la escala de medición de las variables involucradas, para ello fungió como variable explicativa la presencia o no de anticuerpos. Para la contrastación de variables respuesta de tipo categórico se utilizó la prueba de Ji - cuadrada, y para variables continuas, el análisis de varianza con un criterio de clasificación. En todas las contrastaciones el nivel de significancia utilizado fué de 0.05.

RESULTADOS

La distribución por edad y sexo de los 200 niños estudiados se muestra en el cuadro 1. La distribución de la edad, sexo, diagnóstico y cantidad transfusiones en función de la presencia de anticuerpos para virus de la hepatitis C se muestra en el cuadro 2. De los 200 niños incluidos 25 tuvieron anticuerpos positivos contra VHC mediante la prueba de ELISA, lo anterior se corroboró en todos los casos al efectuar la prueba de RIBA 4, obteniéndose una prevalencia global del 12.5%.

En el cuadro 3 se muestra el promedio y la desviación estandar de la cantidad de transfusiones en relación al diagnóstico.

CUADRO 1**DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO**

EDAD (AÑOS)	MASCULINO	FEMENINO
<1	0	2
1	0	0
2	1	1
3	2	2
4	3	6
5	7	9
6	9	5
7	9	6
8	8	10
9	7	2
10	12	8
11	5	3
12	8	4
13	7	3
14	10	7
15	4	3
16	11	3
17	11	12
TOTAL	114	86

CUADRO 2

DISTRIBUCION DE ANTICUERPOS CONTRA VHC EN RELACION A EDAD, SEXO, DIAGNOSTICO Y CANTIDAD DE TRANSFUSIONES

	ANTI VHC POSITIVO n = 25	ANTI VHC NEGATIVO n = 175	PRUEBA ESTADISTICA
EDAD (AÑOS)			
1	0	2	
1-5	1	30	
6-11	11	73	
12-17	13	70	
SEXO			
FEMENINO	10	76	$\chi^2 = 0.10$
MASCULINO	15	99	$p = 0.75$
DIAGNOSTICO			
LEUCEMIAS	14	93	
LINFOMAS	1	21	
OTROS TUMORES	2	16	
OTRAS CAUSAS DE ANEMIA	5	14	
HEMODIALISIS (por insuficiencia renal crónica)	2	6	
OTROS	1	25	
CANTIDAD DE TRANSFUSIONES			
X	10.76	4.49	$F_{(gl=1,198)} = 15.19$
DE	11.24	6.90	$p = 0.0001$

CUADRO 3**CANTIDAD DE TRANSFUSIONES EN RELACION AL DIAGNOSTICO**

DIAGNOSTICO	X	DE
LEUCEMIAS	9.963	4.009
LINFOMAS	10.455	4.228
OTROS TUMORES	8.667	4.35
ANEMIAS	11.105	4.875
HEMODIALISIS	15	2.507
VARIOS	10.923	5.431

$$F_{(gl = 5, 194)} = 2.79 \quad p = 0.02$$

DISCUSION

El genoma del virus de la hepatitis C fué descubierto en 1989 por Choo y Houghton, quienes encontraron una molécula de RNA de 10000 nucleótidos y el precursor de una poliproteína, que contenía cerca de 3000 aminoácidos y que compartían ciertas características con los flavivirus (2). A partir de este hallazgo se conocieron las regiones antigénicas de este virus lo que dió lugar a que se realizaran pruebas diagnósticas, ya sea detectando anticuerpos por medio de las técnicas de ELISA y RIBA o extrayendo, transcribiendo y ampliando el RNA viral por medio de la reacción de polimerasa en cadena (34-36).

La prueba de ELISA se ha empleado para escrutinio de poblaciones de donadores asi como para grupos de alto riesgo como son los pacientes multitransfundidos, drogadictos y pacientes en programa de hemodiálisis (3,37-39).

Las primeras pruebas de ELISA que se practicaron detectaban anticuerpos contra epitopes producidos mediante técnicas recombinantes, codificados por la región no estructural del genoma viral. Con esta prueba se encontraba un alto índice de reactividad no específica, la cual era el resultante de reacciones cruzadas de anticuerpos en la muestra contra diferentes sistemas antigénicos copurificados con los antígenos virales recombinantes de la prueba, dando esto como resultado un alto porcentaje de falsos positivos. Para evitar lo anterior, la prueba de ELISA (segunda generación) que utilizamos en este estudio, detecta anticuerpos contra la proteína c22-3 del core recombinante y c200 que representa un compuesto de c33c (NS 3) y c100-3 (NS 4) que constituye la fase sólida antigénica absorbente de la prueba (32,33,40).

La sensibilidad que se obtiene con esta prueba es más alta que la reportada en los estudios que utilizan antígenos recombinantes, sobre todo cuando se comparan estas pruebas con paneles de muestras reactivas repetidamente. Asimismo, su especificidad se ha determinado en 100% al compararse con una serie de muestras positivas y negativas, previamente confirmadas mediante la prueba de RIBA 4 de segunda generación (41,42). La detección de RNA del VHC por la reacción en cadena de la polimerasa en suero, correlaciona directamente con la de RIBA 4 de segunda generación, por lo que su aplicación clínica será la de mejorar la detección en casos seronegativos

con hepatitis aguda, por lo tanto es considerada como una prueba diagnóstica secundaria al tamizaje con serología (32).

La prueba de ELISA de segunda generación utilizada en donadores detecta aproximadamente el 85% de los individuos capaces de transmitir el virus de la hepatitis C. Hasta antes del uso de esta prueba, solo se detectaba el 50% (3) de los donantes infectados, de aquí la importancia de su uso obligado en todos los servicios de banco de sangre a fin de disminuir la transmisión del virus de la hepatitis C a través de la transfusión de productos sanguíneos.

Se ha encontrado una prevalencia de anticuerpos contra el VHC en niños transfundidos del 11.1% al 55% (43-49) y en donadores asintomáticos del 0.2 al 2.7% (9,13,16-18) con excepción de Rumania y los países asiáticos en donde se reportan cifras de hasta el 7% (8,11-12,15, 28). Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la prevalencia de estos anticuerpos en niños transfundidos mexicanos es alta, pero dentro de los límites bajos en relación a lo referido por otros autores. Cabe señalar que, dado que la prevalencia de estos anticuerpos dentro de la población sana (posibles donadores) de la Ciudad de México es del 2.6% (21), era de esperarse un porcentaje mayor de positividad.

Al igual que en otros estudios, se detectaron diferencias estadísticas entre la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y la cantidad de transfusiones recibidas (43.45.46.50-53).

El virus de la hepatitis C es un problema importante de salud pública dentro de la población de niños transfundidos de nuestro país, por lo que todos aquellos niños que por su patología de base requieran de transfusiones múltiples de sangre y/o hemoderivados, deberán llevar un seguimiento para la detección oportuna de estos anticuerpos y en aquellos que resulten positivos se deberán determinar en forma regular pruebas de función hepática y la presencia de RNA viral mediante la reacción de polimerasa en cadena con el fin de iniciar en forma temprana terapia antiviral.

BIBLIOGRAFIA

1. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR et al. Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non A, non B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 423-41.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner A et. al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne NA NB viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-61.
3. Alter HJ, Purcell RH, Shish JW et.al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic nonA non B hepatitis. *New Engl J Med* 1989; 321: 1494-500.
4. Kuo G, Choo QL, Alter GL et.al. An assay for circulating antibodies to a major ethiologic virus of human nonA non B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362 - 364.
- 5.- Tremolada F, Casarin C, Tagger A et.al. Antibody to hepatitis C virus in postransfusion hepatitis. *Ann Int Med* 1991; 114: 277-81.
- 6.- Alter HJ. Chronic consequences of non A Non B Hepatitis. *Current perspectives in Hepatology New York Plenum Medical* 1989; 83-97.
- 7.- Ellis LA, Brown D, Conradie JD. Prevalence of hepatitis C in South Africa: detection of anti-HCV in recent and stored serum. *J Med Virol* 1990; 32: 249-51.
- 8.- Richards C, Holland P, Kuramoto K et.al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in a blood donor population. *Transfusion* 1991; 31: 109-13.
- 9.- Ferroni P, Tagger A, Ribero ML et.al. Antibodies to hepatitis C virus in blood donors. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 326-8.
10. Arguillas MD, Domingo EO, Tsuda F et. al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in the Philippines: a preliminary study and comparison with hepatitis B virus infection among blood donors, medical personnel and patient groups in Davao, Philippines. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26 (supl 3): 170-5.
11. Park YM, Kim IS, Lee CD, Kim BS. Seroprevalence of antibody against hepatitis C virus in various groups of individuals in Korea. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26 (supl 3): 159-63.
12. Hejja SM, Mihaly I, Tucsok A et.al. Hepatitis C virus antibody in Hungarian Blood donors, persons at risk and patients with post-transfusion hepatitis. *Orv Hetil* 1991; 132: 1235-8.

13. Dawson GJ, Lesniewsky RR, Stewart JL et.al. Detection of antibodies to hepatitis C virus in U.S. blood donors. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 551-6.
14. Pecsí O, Ergytem I, Belklinika I, Kantor I. Incidence of hepatitis C virus antibodies in blood donors, high risk patient groups, liver diseases and health professionals. Multicenter study of the ABBOT ELISA method, comparison with the ORTHO test. *Orv Hetil* 1991; 132: 955-9.
15. Boohmar S, Pujanagaroon B, Watanabe Y, Tanaka Y et.al. Prevalence of hepatitis C virus antibody among healthy donors and non-A, non-B hepatitis patients in Thailand. *JPN J Med Sci Biol* 1990; 43: 29-36.
16. Aymard JP, Janot C, Adjizian JC. Serum antibodies against hepatitis C: Study of 4100 blood donors from the northeast of France. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 1990; 33: 295-302.
17. Mozzi F, Parravicini A, Pizzi M, Zanuse F. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors. *Vox Sang* 1990; 59: 26-9.
18. 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.
19. Watanabe J, Minegishi K, Mitsumori T et.al. Prevalence of anti-HCV antibody in blood donors in the Tokyo area. *Vox Sang* 1990; 59: 86-8.
20. Louis FJ, Maubert B et.al. High prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in a Cameroon rural forest area. *Trns R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 53-4.
21. Pérez Rulfo D, Zárate F, Ramírez Mayans J et.al. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en adultos sanos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 1994; 29: 64-66.
22. Zárate MF, Ramírez MJ, Perez RD, Cervantes BR et.al. Prevalencia de anticuerpos contra virus de la hepatitis C en personal médico y paramédico del INP. *Act Ped de Mex* 1995; 16: 6-8.
23. Cervantes BR, Ramírez MJ, et.al. Prevalencia de anticuerpos contra el VHC en una población de niños mexicanos sanos. *Act Gastroent Latinoamericana*. En prensa.
24. Gomez SR, Ramírez JA, Cervantes BR, et.al. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en niños hemofílicos. *Act Ped de Mex* 1994; 15: 115-19.
25. Roget M, Vargas V, Genesca J et.al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-7.

26. Leon G, Sore A, Celis S et.al. Post-transfusional hepatitis, preliminary study. *Sangre (Barc)* 1991; 36: 93-7.
27. Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D et.al. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major. *J Clin Pathol* 1990; 43: 638-40.
28. Storan M, Tiuga N, Hornarescu M et.al. A seroprevalence study of the hepatitis C virus among multiply transfused patients. *Rev Rum Virol* 1993; 44: 9-15.
29. Covas DT, Boturao Neto E, Zago MA. The frequency of blood-borne viral infections in a population of multitransfused Brazilian patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; 35: 271-3.
30. Oguchi H, Terashima M, Tokunaga S et.al. Prevalence of anti-HCV in patients on long term hemodialysis. *Nippon Jinza Gakkaishi* 1990; 32: 313-7.
31. Sosa C, Pablos J, Santos D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. II. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta Ped Mex* 1994; 15: 139-45.
32. Muñoz-Espinoza LE. Interpretación de los marcadores virales de las hepatitis. *Rev Gastroenterol Mex* 1994; 59 (2 supl): 53-8.
33. Hosein B, Chyang T, Fang M et.al. Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 3647-3651.
34. Afollet E, Dow B, Mc Omish F, et.al. HVC confirmatory testing of blood donors (letter). *Lancet* 1991; 338: 1024.
35. Marcellin P, Martinot M, Boyer N et.al. Second generation RIBA test in diagnosis of chronic hepatitis C (letter). *Lancet* 1991; 337: 551 - 552.
36. Zaaijer HL, Cuyepers HTM, Reesink HW et.al. Reliability of Polimerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 341: 722-24.
37. Makris M, Preston FE, Treger DR, et.al. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in hemophilia. *Lancet* 1990; 335: 1117-19.
38. Stevens C, Taylor P, Pindyck J et.al. Epidemiology of hepatitis C virus. *JAMA* 1990; 263: 49-53.
39. Vander Poel CL, Reesink HW, Shaasberg W et.al. Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1990; 335: 558-60.
40. Fujiyama S, Kawano SI, Sato S et.al. Evaluation of three hepatitis C virus related antibodies C100 KCL-163, Jcc test for screening blood donors. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1489-94.

41. Heetius A, Vasse B, De Vries B et.al. Comparison between 1st and 2nd generation and newly developed EIA for anti HVC screening. Rc Blood Bank Groningen NL. Third International HCV Symposium Strasbourg France. 1991.
42. Toulmonade E, Ahr J, Freal C. Hepatitis C virus screening in a blood bank during year 1990, retrospective comparison of two new test. Reims Blood Bank France. Third International HCV Symposium Strasbourg France. 1991.
43. Greco M, Cristiano K, Leozappa G et.al. Hepatitis C infection in children and adolescents on haemodialysis and after renal transplant. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 424-7.
44. Crevellaro C, Bertolini A, De Moliner L. Hepatitis C in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12 (suppl 1): 21-3.
45. Jennings GB, Hibbs RG, Corwin AL. Prevalence of hepatitis C viral antibody in transfused and nontransfused Egyptians children. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 316-21.
46. Fink FM, Hocker-Schulz S, Mor W et.al. Association of hepatitis C virus infection with chronic liver disease in paediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 490-2.
47. Clemente MG, Nurchis P, Arnone M et.al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a long term prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassaemic children: comparison between first and second generation assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 58-64.
48. Williams TN, Wonke B, Donohue SM. A study of hepatitis B and C prevalence and liver function in multiply transfused thalassaemic and their parents. *Indian Pediatr* 1992; 29: 1119-24.
49. Al-Mugeiven M, Al-Faleh FZ, Ramia S et.al. Seropositivity to hepatitis C virus (HCV) in Saudi children with chronic renal failure maintained on haemodialysis. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 217-9.
50. Meraviglia P, Viganì P, Gubertini G et.al. Post transfusion hepatitis comparison between homologous and autologous blood transfusion. *Eur J Med* 1992; 1:75-9.
51. Lau YL, Chow CB, Lee AC et.al. Hepatitis C virus antibody in multiply transfused chinese with thalassaemia major. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12 (suppl I): 26-8.
52. Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K et.al. Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993; 43: 1353-6.
53. Tanako S, Omata M, Ohto M, Satomura Y. Posttransfusion hepatitis in Japan. *Vox Sang* 1992; 62: 156-64.