

Hepatitis post transfusión. Estudio prospectivo

CARMEN VILLARREAL-URENDA
CARLOS CANO-DOMINGUEZ
VICTORIA ZAMALLOA-TORRES
LILIA RUIZ-MAYA
FRANCISCO OLIVARES-LOPEZ

El presente estudio prospectivo, se efectuó en 30 pacientes que ameritaron transfusión de sangre y/o derivados. En diez (33.3%) se estableció el diagnóstico de hepatitis por transfusión, cifra equivalente a 15.75 casos por cada 1 000 U transfundidas. Cuatro pacientes desarrollaron ictericia; los otros seis se mantuvieron asintomáticos. Se estableció el diagnóstico de hepatitis noA noB en nueve pacientes (90%) y un (10%) caso correspondió a hepatitis B. Dos pacientes (22.2%) de hepatitis noA noB evolucionaron a la cronicidad, lo que corroboró por medio de biopsia hepática por punción.

CLAVES: Hepatitis, transfusión, hepatitis crónica.

SUMMARY

This prospective study was carried out on thirty patients transfused with blood or blood products, by ten (33.3%) post-transfusion hepatitis was diagnosed; this is 15.75 cases per 1 000 U transfused. Four patients developed jaundice; six remained asymptomatic. In nine patients (90%) noA noB hepatitis was diagnosed and one (10%) case was classified as hepatitis B. Two patients with noA noB hepatitis developed chronic hepatitis, corroborated through percutaneous liver biopsy.

KEY WORDS: Hepatitis, transfusion, chronic hepatitis.

Se considera que existe hepatitis viral post-transfusión (HPT) cuando el paciente que recibe sangre o sus derivados presenta entre 14 a 180 días posteriores a la transfusión, incremento en las cifras de aminotransferasas: transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO) cuando menos 2.5 veces por arriba de las cifras consideradas como normales, alteración que debe persistir cuando menos 5 días después de la primera determinación.¹

Hasta el momento se han descrito varios agentes etiológicos de la HPT: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), el probable virus de la hepatitis noA noB (VHNANB), hepatitis por antígeno delta, y otros virus que causan enfermedad sistémica y

ocasionalmente comprometen al hígado, como son: citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Para precisar el diagnóstico de cada uno de estos agentes virales se cuenta con pruebas serológicas, a excepción del VHNANB, en cuyo caso el diagnóstico se establece por exclusión.

La incidencia de HPT es muy variable. En E. U. algunos autores la reportan de 5 a 15 por ciento y otros de 8 a 45 por ciento.^{2,5} En Japón entre 5.2 a 33.9 por ciento.⁶ En España 17.5 por ciento.⁷ En México entre 0.1 a 10 por ciento.^{8,9} En la actualidad hasta 80 a 90 por ciento de los casos de HPT se atribuyen a VHNANB. Del 10 al 15 por ciento corresponde a VHB.^{3,4,10} Sólo un 5 por ciento se deben al CMV y/o EB.^{7,10,11} Asimismo, existen reportes aislados de casos secundarios a VHA.^{12,13}

En relación a esta vía de transmisión de la hepatitis

Todos los autores. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

viral, existen varios factores que incrementan el riesgo, tales son: tipo de donador (profesional o voluntario), volumen de sangre o derivados transfundidos y hospitalización.^{4,14-16}

El presente estudio, prospectivo se efectuó con el fin de conocer frecuencia, epidemiología, etiología, evolución clínica en fase aguda y a largo plazo de la HPT en el Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Pacientes y métodos

En el protocolo se registraron inicialmente 52 pacientes que ameritaron hospitalización por padecimientos no hepáticos y que requirieron transfusión de sangre y/o sus derivados, registrándose la fecha y cantidad de unidades administradas. Como criterios de inclusión se marcaron: a) no antecedentes de hemotransfusión dentro de los 6 meses previos al inicio del estudio; b) no haber recibido o estar recibiendo medicamentos potencialmente hepatotóxicos; c) cifras normales de ambas transaminasas antes de la primera transfusión.

Para determinar las cifras de TGO y TGP se utilizó el método fotométrico (Diagnóstica Merck), con valores normales de referencia para la TGO de 5 a 17 U/L, y para la TGP de 5-23 U/L. Los estudios de serología para VHA, VEB y CMV se efectuaron por la técnica de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Organon Teknika). Con la misma técnica, se determinó la presencia del antígeno de superficie y antígeno e del VHB (HBs Ag y HBe Ag), así como los anticuerpos correspondientes a estos dos antígenos y para el antígeno central de la HVB (anti-HBe, anti-HBc); éste último, variedad IgM. El rastreo del HBsAg en donadores, se efectúa por rutina en el Banco de Sangre del Centro Médico La Raza, utilizando el método de radio inmuno análisis (RIA). La sangre administrada provenía en 24.2 por ciento de donadores profesionales y en 75.8 por ciento voluntarios.

La evolución clínica de los pacientes fue diaria mientras duró la hospitalización luego cada dos semanas y cada mes, según la evolución. La determinación de transaminasas y la serología viral, se realizaron a los 7 y 15 días iniciales; las subsiguientes cada mes, excepto en los casos que mostraban elevación enzimática, motivo por el que entonces se efectuaron cada dos semanas. Se consideró evolución a la cronicidad cuando las cifras de transaminasas persistieron elevadas más de 6 meses; con el fin de confirmar el diagnóstico de hepatitis crónica se efectuó entonces biopsia hepática por punción.

Los métodos estadísticos utilizados fueron prome-

dios, desviación estándar y la prueba exacta de Fisher en la demostración de mayor riesgo de desarrollar hepatitis de acuerdo al volumen de sangre recibida.

Resultados

De los 52 pacientes iniciales, se excluyeron 22: 13 por defunción secundaria a la enfermedad que ameritó su hospitalización y 9 por abandono del estudio al segundo mes de su inicio. En los 30 pacientes restantes fue posible efectuar el estudio completo. El grupo en total recibió 633 U de sangre o derivados (Cuadro I). En 10 pacientes (33.3%), se estableció el diagnóstico de HPT, lo que equivale a 15.75 casos por cada 1,000 U transfundidas. De estos 10 casos, 5 fueron hombres y 5 mujeres, con una edad media de 39.4 años (rango 22 a 68). Sólo un paciente con HPT recibió 1 U de sangre total, los otros 9 recibieron transfusiones múltiples con una media de 50 U \pm 43/paciente (rango de 1 a 143 U). (Cuadro II), contra 6.5 U \pm 10 U/paciente (rango 1.5 a 40 U) de los 20 pacientes que no desarrollaron HPT ($p=.05$).

Cuadro I

Volumen y producto transfundido en treinta pacientes iniciales del estudio prospectivo de HPT				
Producto transfundido	No. Pac.	%	No. Unid.	XU/PAC
Paquete globular (PG)	4	13.3	5	1.25
Sangre total	8	26.7	14	1.75
Mixto*	18	60.0	614	34.10
Total	30	100.0	633	21.00

* Se refiere a que un paciente recibió combinación de dos o más de los productos señalados.

Cuatro pacientes desarrollaron ictericia acompañada de síntomas generales leves; los otros seis casos cursaron completamente asintomáticos. En ninguno de los casos con ictericia, las cifras de bilirrubinas totales excedieron los 3 mg. Los valores de TGO oscilaron de 50 a 25 U/L (\times 120 \pm 52). La TGP varió de 81 a 410 U/L. El estudio serológico permitió establecer el diagnóstico de hepatitis viral noA noB en nueve casos y en uno de hepatitis viral B.

El tiempo de incubación sólo se pudo determinar en

Cuadro II

Volumen y producto transfundido en 10 pacientes que desarrollaron hepatitis postransfusión			
Caso Nº	Producto	U/transf.	XU/Pac.
1	PG*, PI**, ST*	59	
2	PG, PI	62	
3	ST	1	
4	PG, PI, Cp*	6	
5	PG, PI, ST, CP**, Cp	90	
6	PG, PI, CP, Cp	64	
7	PG, PI, CP, Cp	35	
8	PG, PI	32	
9	PG, PI, ST, CP, Cp	143	
10	PG, PI	10	
Total		502	50.2±43

* Paquete globular ** Plasma * Sangre total Concentrado plaquetario ** Crioprecipitado

un paciente y fue de tres semanas: en los otros nueve la multitransfusión a que fueron sometidos impidió obtener este dato. La evolución de la HPT fue satisfactoria en ocho pacientes, normalizándose las cifras de transaminasas dentro de los cuatro primeros meses de seguimiento. Por el contrario, otros dos cursaron con hipertransaminasemia persistente por más de 6 meses por lo que fueron sometidos a biopsia hepática por punción; en uno se demostraron cambios histológicos compatibles con hepatitis crónica persistente, en el otro con hepatitis crónica activa. Estos dos casos, correspondieron a hepatitis noA noB.

Discusión

La HPT es una complicación frecuente de la hemoterapia. En E.U. e Israel se reportan cifras que oscilan entre 5 a 15 por ciento, con una tasa de 0.6 a 2.6 casos/1,000 U transfundidas.^{3,5,17-19} En Suecia las cifras con el 20 por ciento.¹¹ En Japón e Italia entre 5.2 y 33.9 por ciento, con tasas de 20 a 62 casos/1,000 U transfundidas respectivamente.^{6,20} En el presente estudio se encontró una frecuencia de 33.33 por ciento con una tasa de 15.75 casos/1,000 U transfundidas, cifras que superan con mucho a lo reportado en países como E.U. e inferiores a otros como el caso de Italia. La frecuencia tan alta en nuestros pacientes se relaciona directamente con los factores que incrementan el riesgo de transmisión de

HPT documentados en estudios previos.^{4,14-16} Nuestros pacientes fueron multitransfundidos con un promedio de 21 U/paciente, volumen bastante alto, comparado con otros estudios, y cifra aún mayor en los que desarrollaron HPT, quienes recibieron 50 U/paciente. Además, recibieron tipos diversos de derivados sanguíneos, la más de las veces provenientes de múltiples donadores, en especial los concentrados plaquetarios y el crioprecipitado. Asimismo, en el tiempo en que se realizó el trabajo (1986-1987), aún se aceptaban donadores comerciales, quienes proporcionaban casi la cuarta parte de la sangre colectada en el Banco de Sangre del Centro Médico La Raza.

Con el advenimiento de las pruebas inmunológicas de tercera generación, como el RIA, la incidencia de HPT por VHB ha declinado en forma importante, pues permiten la detección oportuna de donadores/portadores del virus. Este fenómeno ha traído como consecuencia que del 80 al 90 por ciento de los casos de HPT sean secundarios a hepatitis viral noA noB.^{1,2,4,11,14,15,17} Estos datos concuerdan con nuestros hallazgos, ya que nueve (90%) de los diez casos de HPT correspondieron a este tipo de hepatitis y sólo uno fue de tipo B. Aunque, estrictamente hablando, el diagnóstico hepatitis viral noA noB en la actualidad es un tanto cuanto inexacto pues ante la ausencia de pruebas inmunológicas específicas sólo es posible establecerlo por exclusión.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, sólo tres de los nueve casos de hepatitis noA noB presentaron ictericia, dato clínico que también presentó el caso de HVB, por lo que predominó la forma anictérica, dato constantemente reportado.^{4,5,14}

Diversos estudios establecen que la hepatitis viral noA noB evoluciona con mayor frecuencia a la cronicidad que la de tipo B.²¹⁻²³ En nuestra casuística dos pacientes (22.2 %) evolucionaron a la cronicidad, porcentaje muy elevado si lo comparamos por el ejemplo con el 0.4 por ciento reportado por Collins.²⁴ Desde luego, nuestro dato debe tomarse con cierta reserva ante lo pequeño del grupo estudiado.

Con los resultados obtenidos, concluimos que: la HPT es frecuente; el riesgo de adquirirla aumenta con el incremento de volumen transfundido; predomina la forma anictérica; la hepatitis noA noB ocupa el primer lugar; estos casos tienden a la cronicidad.

Referencias

- Koretz RL, Stone A, Mause M et al. NonB post Transfusion Hepatitis a decade later. *Gastroenterology* 1985; 88: 1255-1264.
- Tabor E. The three Viruses of NonA, NonB hepatitis *Lancet* 1985; 30: 743-745.
- Sherman KE, Dod RE and The American Red Cross Alanine

- Aminotransferase Study Group. Alanine Aminotransferase Levels among volunteer blood donors geographic variation and risk factors. *J Infect Dis* 1982; 145: 383-386.
4. Hach RD and Kalsn RA. post-transfusion Hepatitis Current Perspectives. *Ann Intern Med* 1980; 92: 539-546.
 5. Hampers CL, Drager D and Senior JR. Post-transfusion aniteric Hepatitis. *N Engl J Med* 1964; 271: 747-754.
 6. Shimizu Y and Kitamoto O. The incidence of viral hepatitis after blood transfusion. *Gastroenterology* 1963; 44: 740-744.
 7. Hernandez JM, Piqueras J, Carrera A et al. Post transfusion in Spain. A prospective study. *Vox Sang* 1983; 44: 231-237.
 8. Domínguez JL, Nieto R, Rodríguez M de J. Hepatitis post transfusional. *Gac Med Mex* 1977 101; 686-690.
 9. Islas S, Halabe CHJ, Lifshitz GA. Hepatitis después de transfusión sanguínea por accidente obstétrico. *Rev Gastroenterol Méx* 1984; 49: 235-238.
 10. Alter HJ, Barker LF, Fiedler H et al. International Forum: ¿How frequent is post-transfusion hepatitis after the Introduction of 3rd. generation donor screening for hepatitis B? ¿What is its probable nature? *Vox Sang* 1977; 32: 346-363.
 11. Grillner Bergdahl S, Jyrala A. NonA, NonB Hepatitis after open surgery in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1982; 14: 171-175.
 12. Hollinger FB, Narayan CK, Oefinger PE et al. Post-transfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983; 250: 2313-2317.
 13. Sherertz RJ, Russell BA, Reuman PD. Transmission of Hepatitis A by transfusion of blood products. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1579-1580.
 14. Wick MR, Moore S, Tasel HIF. NonA, NonB Hepatitis associated with blood transfusion. *Transfusion* 1985; 25: 93-101.
 15. Goldfield M, Black HC, Bill J et al. The Consequence of Administering blood prested for HBs Ag by third generation Techniques: a progress report. *Am J Med Sci* 1975; 375-342.
 16. Sherlock SH. Landmarks in Viral Hepatitis. *JAMA* 1984; 252: 402-406.
 17. Hach RD, Szmunes W, Mosley JW et al. Serum alanine aminotransferase of donors in relation tot he risk of NonA NonB hepatitis in recipients: the transfusion transmitted viruses study. *N Engl J Med* 1981; 304: 989-994.
 18. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV et al. Donnor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. *JAMA* 1981; 630-634.
 19. Grady GF, Chalmer TC and The Boston Interhospital Liver Group. *N Engl J Med* 1964; 271: 337-342.
 20. Tremolada F, Chiappetta F, Noventa F et al. Prospective study of post-transfusion hepatitis in cardiac surgery pathiens receiving only blood or also blood products. *Vox Sang* 1983; 44: 25-30.
 21. Berman M, Alter J, Ishack KG et al. The chronic sequelae of NonA NonB hepatitis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 1-6.
 22. Rakela J and Redeker AG. Chronic Liver disease after acute nonA, nonB viral hepatitis. *Gastroenterology* 1979; 77: 1200-1202.
 23. Koretz RL, Suffin SC, Gitnick GL. Post-transfusion chronic liver disease. *Gastroenterology* 1976; 71: 797-803.
 24. Collins JD, Bassendine MF, Cood AA et al. Prospective study of post-transfusion hepatitis after cardiac surgery in a British center. *Br Med J (clin res)* 1983; 287: 1422-1424.

