

Incidencia, caracterización y evolución de las hepatitis no A-no B en enfermos en hemodiálisis

R. MATESANZ *, J. L. TERUEL *, R. BUENO **, R. FERNANDEZ-MUÑOZ **,
R. MARCEN *, C. QUEREDA * y J. ORTUÑO *

* Servicio de Nefrología. ** Laboratorio de Virología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

En los 4 primeros años de funcionamiento de nuestra unidad se dializaron 154 enfermos (84 en hospital, 85 en diálisis en casa, 18 en ambas modalidades y 3 AgHBs+ desde el comienzo, siempre aislados). Mensualmente en el hospital y trimestralmente en casa se determinó AgHBs (RIA) y enzimas hepáticas (SMAC-20). Ante toda elevación de enzimas se descartaron fármacos hepatotóxicos y se hizo un estudio virológico amplio (AgHBs, AchBc, AchBs e IgM-HA por RIA, virus EB por serología y CMV por cultivo celular y serología). Se produjeron 43 elevaciones enzimáticas, cuyas causas fueron: virus A: 1; virus B: 1 (en portador crónico); CMV: 1; EB: 2; medicamentosa: 4, y «no A-no B»: 34 (79 %). Estas 34 hepatitis no A-noB se produjeron uniformemente a lo largo del tiempo, sin brotes epidémicos netos; sólo en un caso se elevó la bilirrubina (4,6 mg/dl.). Las incidencias fueron similares para los dializados en casa (10,6/100 enfermos-año) y en hospital (10,7/100 enfermos-año). En 16 casos (47 %) existía un antecedente cercano de transfusión sanguínea (< 3 meses), elevándose a 64 % el porcentaje de transfundidos en los 8 meses previos. Sólo 10 pacientes tuvieron un curso limitado (29 %), mientras que 16 (47 %) evolucionaron a la cronicidad (> 6 meses) y 8 (23 %) presentaron elevaciones intermitentes de enzimas sin resolución definitiva.

Las hepatitis no A-no B constituyen la forma más frecuente en diálisis cuando la profilaxis del virus B es eficaz. Las transfusiones parecen jugar un papel importante en su transmisión. Su evolución dista de ser banal y más de un 70 % evolucionan a la cronicidad o de forma intermitente.

Palabras clave: Hepatitis no A-no B. Enfermos en hemodiálisis.

Incidence, diagnosis and evolution of «non-A-non-B» hepatitis in hemodialysis patients.

SUMMARY

Non A-non B hepatitis are becoming the most frequent kind of hepatitis in virus B-free H. D. Units. The diagnosis can only be made by exclusion of known etiological factors. Since 1977 to 1981, 154 patients have been dialyzed in our Unit (85 at home, after a training period). During this time 43 enzymatic elevations were detected (1/7,3 patients-year). HBsAg (RIA) and serum alanin-transferases (SMAC-20) were determined monthly in hospital patients and every three months at home. HBcAb and HBsAb (RIA) were also tested yearly. Whenever an enzymatic elevation was detected, after ruling out drug toxicity, cardiac failure and bacterial infection, a wide virological screening was done (Epstein-Barr virus, CMV, IgM-HA, HBsAg, HBcAb and HBsAb). According to these criteria, hepatitis were classified as follow: virus A: 1, virus B: 1 (in chronic carrier), CMV: 1, EBV: 2, nor-etandrolone: 4, and «non A-non B»: 34 (79 %). The distribution of «non A-non B» hepatitis was uniform along these 4 years without epidemic outbreaks. Bilirubin was raised only in one patient (4,6 mg/dl.). There were no differences between hospital and home HD patients incidences (10,7 vs 10,6/100 patients-year). Blood transfusion antecedent

Recibido: 10 de diciembre de 1982.

En forma definitiva: 18 de febrero de 1983.

Aceptado: 25 de febrero de 1983.

Correspondencia: Dr. D. Rafael Matesanz Acedos.

Servicio de Nefrología.

Centro Ramón y Cajal.

Carretera de Colmenar, km. 9,100.

Madrid-34.

existed in 16 patients (47 %) during the previous 3 months, and reached 64 % when the hypothetical incubation period was extended to 8 months. Only 10 patients (29 %) had a limited course, while 16 (47 %) had a chronic evolution (more than 6 months) and 8 (23 %) showed relapsing enzymatic elevation. Non A-non B hepatitis are the most frequent kind of hepatitis in HD units whenever virus B prophylaxis is effective. Blood transfusions seem to play an important role in the transmission. Evolution is by no means banal, as more than 70 % became chronic or showed a relapsing pattern.

Key words: Non A-non B hepatitis. Hemodialysis patients.

INTRODUCCION

Las hepatitis constituyen un motivo de preocupación constante en las unidades de diálisis de todo el mundo^{1,2}, tanto por su frecuencia como por la morbilidad e incluso mortalidad que acarrearán entre enfermos y personal asistencial. El enfermo en diálisis está expuesto al peligro potencial de todo tipo de agresiones hepáticas con una frecuencia muy superior a la de la población general³. El virus B ha sido sin duda el gran protagonista del tema a lo largo de la década de los setenta¹⁻⁷, y aunque continúa ostentando la primacía numérica para enfermos y personal tanto en España como en Europa⁸, el mejor conocimiento de las características de este virus y la aplicación de medidas profilácticas frente al mismo en las unidades de diálisis ha permitido una disminución considerable de la incidencia de hepatitis B⁹⁻¹³. Existen, por otra parte, numerosos estudios acerca de la importancia relativa de diversos agentes, como el virus A^{14,15}, citomegalovirus¹⁶⁻¹⁸, virus de Epstein-Barr^{19,20}, hepatotoxicidad de diversos fármacos empleados habitualmente en estos enfermos²¹, e incluso se ha descrito la presencia de material sintético procedente del circuito extracorpóreo^{22,23} de dudosa implicación clínica, sin olvidar la posibilidad del hallazgo de una elevación de enzimas hepáticas en el seno de una infección bacteriana de cualquier tipo^{18,24}, hecho nada infrecuente en el enfermo en diálisis²⁵.

Sin embargo, una vez descartados todos estos agentes queda un porcentaje de enfermos, cada vez mayor⁸, en los que no se encuentra una causa detectable de su hepatitis con los medios actuales, para los que se ha acuñado el término de hepatitis «no A-no B»²⁶, hoy por hoy verdadero cajón de sastre donde muy probablemente se enmarcan diversos agentes aún mal definidos.

En el presente artículo se describe la incidencia de hepatitis no A-no B durante los 4 primeros años de funcionamiento del programa de hemodiálisis del Centro Ramón y Cajal, así como su epidemiología y datos evolutivos.

MATERIAL Y METODOS

El período de estudio comprendió desde la creación de la Unidad de Diálisis, en septiembre de 1977, hasta diciembre de

1981. Durante este tiempo se incorporaron 154 enfermos para recibir tratamiento dialítico, de los que 3 eran AgHBs + desde el principio, dializándose siempre en una sala separada totalmente del resto. Ochenta y cuatro enfermos se trataron siempre en régimen hospitalario, en una única sala con 16 máquinas, y 85 en dos habitaciones de dos puertas cada una donde recibieron el entrenamiento necesario para dializarse en su domicilio; un total de 18 enfermos se dializaron sucesivamente en la sala hospitalaria y en las de entrenamiento por cambio de modalidad terapéutica en uno u otro sentido durante su evolución.

En todos los pacientes se realizaron determinaciones de bilirrubina y enzimas (ASAT, ALAT, GGT, LDH y fosfatasa alcalina SMAC-20, Technicon), con periodicidad mensual en los dializados en hospital y sala de entrenamiento y trimestrales en los domiciliarios. Con la misma pauta se determinó el AgHBs por hemaglutinación pasiva hasta octubre de 1978 y posteriormente por radioinmunoanálisis (método Austria-II, Abbott). En mayo de 1979 se introdujo la técnica de determinación de los AchBc (método Corab, Abbott) y AchBs (método Ausab, Abbott), realizándose a partir de entonces determinaciones a todos los enfermos anualmente.

Se consideró que existía una elevación de enzimas hepáticas cuando se encontró aumentada más de una enzima y en más de una determinación. Una vez corroborada dicha elevación con procedimientos analíticos manuales se revisó la medicación en busca de algún potencial factor hepatotóxico susceptible de suspensión (alfa-metil-dopa, allopurinol, nor-etandrolona, etc.) y se descartaron las situaciones de estasis hepática por insuficiencia cardíaca, precediéndose en todos los casos a un estudio virológico amplio centrado en la investigación de marcadores del virus B (AgHBs, AchBc, AchBs); infección reciente por el virus de la hepatitis A mediante la determinación de IgM específica anti HA (técnica personal); citomegalovirus, por crecimiento e identificación del virus a partir de la orina en cultivo de fibroblastos de pulmón de embrión humano (células HEL de «flow») e inmunofluorescencia indirecta y/o determinación de anticuerpos específicos por fijación de complemento con ascenso de más de cuatro veces el valor basal; virus de Epstein-Barr mediante la determinación de anticuerpos heterófilos, empleando glóbulos rojos de caballo y absorción previa del suero con extracto de riñón de cobaya: test de Paul Bunnell-Davidson. Dado que el estudio ha coincidido con la fase de puesta en marcha del hospital, en los primeros casos de elevación de transaminasas se completaron las determinaciones «a posteriori» en muestras de suero conservadas a -20° C.

La hepatitis no A-no B se diagnosticó por exclusión cuando todas las investigaciones anteriormente reseñadas dieron resultado negativo, exigiéndose para ello la ausencia de IgM anti HA, de Ag HBs, la no positividad de los AchBc y la no elevación de los títulos de CMV y EB, así como la ausencia de tóxicos hepáticos, insuficiencia cardíaca e infección bacteriana.

El material del circuito extracorpóreo se desechó tras la primera utilización. Aunque en principio se planeó que cada paciente se dializara siempre en la misma máquina, las averías de las mismas, cambios de turno y otras circunstancias pusieron de

manifiesto la inviabilidad de esta medida en los pacientes hospitalarios. De hecho, la revisión de las gráficas de diálisis evidenció que durante un solo año cada enfermo había sido tratado como promedio en tres máquinas distintas. Estas se lavaron después de cada sesión con hipoclorito sódico, sometiéndolas mensualmente a una limpieza adicional con formol. De igual forma se empleó el hipoclorito sódico para la limpieza regular de suelos y superficies.

Durante los 4 años que abarca este estudio la política de transfusiones ha sido en todo momento restrictiva, limitándolas a los enfermos con anemia sintomática que no responden a ferropatía en los casos con ferropenia ni a los anabólicos en los no ferropénicos, además de los episodios de anemia aguda por pérdidas sanguíneas importantes²⁷. Con esta pauta los índices transfusionales han sido muy similares en los enfermos hospitalarios y domiciliarios (tabla I).

Una vez detectada la hepatitis y descartado el virus B como causante de la misma no se adoptó ninguna precaución especial de aislamiento del enfermo.

TABLA I

**INDICES TRANSFUSIONALES
(UNIDADES POR ENFERMO Y AÑO)**

| Año | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 |
|--------------------------------|------|------|------|------|
| Hemodiálisis en hospital . . . | 0,98 | 0,78 | 2,64 | 1,26 |
| Hemodiálisis en casa | n.v. | 0,80 | 1,56 | 1,86 |

n.v.: No valorable por la escasez de la muestra.

RESULTADOS

Durante estos 4 años se registraron 43 episodios de elevaciones enzimáticas (excluidas las secundarias a infecciones bacterianas e insuficiencia cardíaca que desaparecieron al resolverse la causa responsable), lo que supone un episodio por 7,3 enfermos-año. Las causas de estas elevaciones enzimáticas se detallan en la tabla II. El único episodio atribuible, al virus B, se produjo en uno de los tres portadores crónicos, diagnosticado mediante biopsia de hepatitis crónica persistente, no registrándose ninguna positivización de AgHBs entre los restantes.

En un enfermo se detectó en las semanas siguientes al hallazgo de la hepatitis la presencia de anticuerpos frente al virus B de tipo IgM, con negatividad de los res-

tantes estudios realizados, por lo cual se diagnosticó de hepatitis A. No pudieron encontrarse antecedentes epidemiológicos cercanos entre familiares, personal asistencial ni otros enfermos. La hepatitis fue anictérica, pero evolucionó hacia la cronicidad, persistiendo las alteraciones hepáticas 2 años después del comienzo, fecha en que el paciente se trasladó a otra unidad.

En una ocasión se llegó al diagnóstico de hepatitis por citomegalovirus mediante el cultivo del virus a partir de la orina de una paciente, en la que persistieron con altibajos las alteraciones enzimáticas sin ictericia a lo largo de 15 meses. Con posterioridad esta enferma recibió un injerto de cadáver funcionante, presentando un nuevo brote de su hepatopatía en el seno de un cuadro febril, sin deterioro de la función renal, que acabó cediendo espontáneamente, encontrándose en la actualidad totalmente asintomática.

En 2 casos la positividad del test de Paul-Bunnell-Davidson en el seno de una clínica compatible con una mononucleosis infecciosa hizo que se atribuyera al virus de Epstein-Barr la causa de dos elevaciones enzimáticas de duración limitada y sin evolución a la cronicidad.

Cuatro enfermos en tratamiento con noretandrolona para control de anemia no ferropénica (dosis: 200 mg/semana en varones y 100 mg/semana en mujeres) desarrollaron una elevación de enzimas hepáticas, en una ocasión con ligero incremento de la bilirrubina, que revirtieron rápidamente al suspender el tratamiento. No detectamos ningún caso de afectación hepática por otro tipo de drogas.

En los 34 casos restantes (79 % del total de episodios detectados) todos los estudios virológicos arrojaron resultados negativos o que, en todo caso, a la luz de los criterios actuales, no permitieron encuadrarlos en ninguno de los apartados anteriores. Estas 34 hepatitis fueron calificadas, por tanto, de «no A-no B». Su incidencia se mantuvo bastante uniforme a lo largo de los 4 años de estudio, sin que se registrara en ningún momento un brote epidémico neto (Fig. 1).

La frecuencia de episodios de hepatitis no A-no B fue prácticamente la misma para los enfermos que se dializaron en el hospital (10,7/100 enfermos-año) que para los que lo hicieron en su domicilio (10,6/100 enfermos-año). Existía un antecedente de transfusión sanguínea durante los 3 meses previos a la elevación enzimática en

TABLA II

CAUSAS DE ELEVACION DE ENZIMAS HEPATICAS

| Causa | N.º | Porcentaje |
|----------------------|-----|------------|
| Virus A | 1 | 2,3 |
| Virus B | 1* | 2,3 |
| CMV | 1 | 2,3 |
| EBV | 2 | 4,6 |
| Anabólicos | 4 | 9,3 |
| No A-no B | 34 | 79 |
| Total | 43 | 100 |

* En portador crónico del virus B.

**HEPATITIS NO A-NO B
DISTRIBUCION TEMPORAL**



Fig. 1.—Distribución temporal del comienzo de las hepatitis no A-no B en los grupos de diálisis hospitalaria y domiciliaria.

el 47 % de los pacientes, alcanzando un 64 % si aumentamos a 8 meses el plazo de presunta incubación de la hepatitis no A-no B²⁸.

Todos estos casos cursaron con una sintomatología vaga (astenia, anorexia) o nula, y sin ictericia, a excepción de una enferma en que los niveles de bilirrubina alcanzaron 4,6 mg/dl., falleciendo de muerte súbita, aparentemente sin relación con su hepatopatía, aunque durante la evolución de la misma.

Pese a la parquedad de los síntomas la evolución de las hepatitis no A-no B distó mucho de ser banal. Tan sólo 10 pacientes tuvieron un curso limitado (29 %), normalizándose la analítica en 2-3 meses, mientras que 16 (47 %) evolucionaron a la cronicidad (duración superior a 6 meses) y los 8 restantes (23 %) presentaron elevaciones intermitentes de enzimas sin resolución definitiva (Fig. 2).

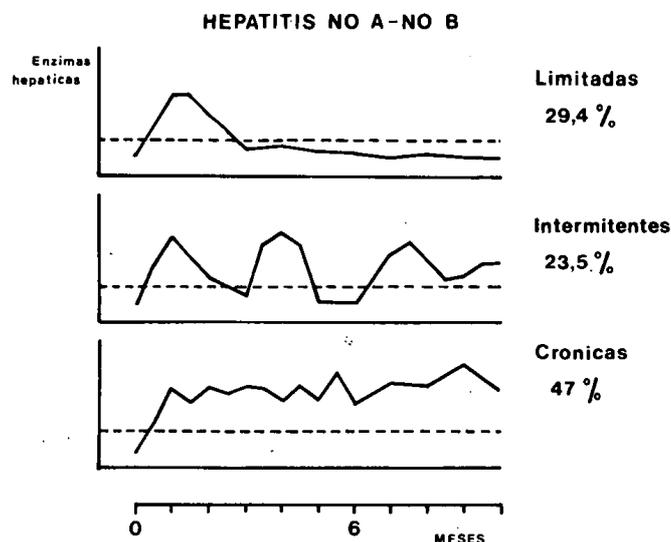


Fig. 2.—Patrones evolutivos de las hepatitis no A-no B.

DISCUSION

El concepto de hepatitis no A-no B surge a mediados de los años setenta, cuando tras la introducción de métodos de detección del virus B entre los donantes de sangre se comprobó la persistencia de un índice todavía elevado de hepatitis postransfusionales. Excluyendo los raros casos debido a citomegalovirus o al virus de Epstein-Barr, y los más raros aún causados por el virus A, quedaban un 90-95 % de hepatitis postransfusionales sin agente identificable^{26,28,29}. La posibilidad de transmitir la enfermedad a chimpancés^{30,31} permitió establecer claramente que muchos de estos casos están originados por uno o más agentes infecciosos y definió un modelo experimental complejo, que sólo recientemente se ha visto relativamente simplificado por Feinstone al lograr utilizar un animal más manejable, como el titi³², si bien es evidente que aún queda lejos su empleo en la clínica habitual.

Aunque la vía parenteral es, con mucho, la más fre-

cuenta, de forma que la población con mayor riesgo de padecerla no difiere demasiado de la habitualmente afectada por el virus B (enfermos en diálisis³³, pacientes oncológicos³⁴, hemofílicos, drogadictos, etc.³⁵, están perfectamente demostradas la vía materno-fetal³⁶, la sexual³⁷ y la fecal-oral, con brotes epidémicos con el agua de bebida como vehículo de transmisión³⁸. Se calcula entre 25 y 50 % el porcentaje de no A-no B entre los casos esporádicos de hepatitis atendidos en hospitales americanos y de otros países^{35,39}, si bien en nuestro país la alta incidencia de enfermos afectados por los virus A⁴⁰ y B⁴¹ pueden reducir estos porcentajes. En un estudio realizado en nuestro centro sobre 100 casos consecutivos de hepatitis con seguimiento detallado, excluida la población en diálisis, la incidencia de formas no A-no B fue de 14 %, con un antecedente cercano de transfusión en el 80 % de estos enfermos⁴². En nuestra serie, un 47 % de los pacientes habían recibido una o más transfusiones sanguíneas en los 3 meses previos a la detección de la hepatitis y hasta un 64 % si se extiende el plazo de 8 meses. El período de incubación de las formas no A-no B es muy variable y depende probablemente de la vía de incubación^{35,38}, de la «dosis» de agente infeccioso y de la existencia de más de un agente responsable³⁵. Si bien se admite que en la gran mayoría de los casos oscila entre 5 y 10 semanas, se han descrito casos entre 2 y 26 semanas^{43,44} y autores japoneses han llegado a demostrar un período de incubación de hasta 8 meses⁴⁵. La existencia de estos antecedentes de transfusión en nuestra serie en un porcentaje relativamente alto de casos, la incidencia similar en el grupo hospitalario y domiciliario, igualados en el número de transfusiones recibidas y diferenciados en cuanto a las máquinas compartidas por diversos enfermos y la distribución bastante uniforme a lo largo del tiempo de la aparición de hepatitis, sin brotes epidémicos netos, son datos que apuntan hacia la transfusión sanguínea como mecanismo de transmisión predominante y hablan en contra del contagio enfermo-enfermo a través de la máquina o el restante material de diálisis, al menos con la facilidad que se produce en el caso del virus B⁷. Por supuesto, ello no implica que no se hayan producido casos de transmisión a través del material de diálisis, tanto en los enfermos hospitalarios como en los domiciliarios que eventualmente han sido dializados en la sala de entrenamiento del hospital por procesos intercurrentes u otros motivos (3,9 % de las sesiones de diálisis realizadas por estos pacientes durante el período de estudio), si bien en éstos la probabilidad estadística de que se produzca este tipo de contagio es lógicamente muy inferior. La existencia de otras vías de transmisión en esta población se pone de manifiesto por el hecho de que 3 de los enfermos domiciliarios ni se habían transfundido ni se habían dializado en el hospital en los 8 meses previos a la aparición de la hepatitis.

Todos los datos existentes apuntan a la existencia de más de un agente responsable de las hepatitis no A-no

B: la gran variedad de los periodos de incubación⁴³⁻⁴⁶, la existencia de más de un episodio de hepatitis no A-no B demostrada por biopsia en el mismo enfermo⁴⁷ y los distintos patrones ultraestructurales de lesiones hepáticas obtenidos tras la inoculación a chimpancés de sueros procedentes de diversos enfermos⁴⁸; basándose en el período de incubación y el patrón evolutivo se han querido distinguir dos tipos de hepatitis no A-no B: tipo 1, de corta incubación y corta evolución, y tipo 2, de larga incubación, larga evolución, con alteraciones enzimáticas en este último, bien persistentes o bien intermitentes^{45,46}. Los mismos autores japoneses han identificado un antígeno relacionado con el tipo 1 para el que se ha propuesto el nombre de «antígeno C»⁴⁶. Estos datos, sin embargo, no han sido corroborados en otros laboratorios y en la actualidad se puede decir que aún no se ha identificado inequívocamente ningún agente de la hepatitis no A-no B como entidad antigénica, ultraestructural ni molecular³⁵.

En el caso de los enfermos en diálisis el tema se complica más aún por la posibilidad que siempre existe de que haya una patología aún no identificada, relacionada con el procedimiento dialítico, con los múltiples fármacos que se les administran y cuya hepatotoxicidad no está aún bien establecida, o con el proceso de base. Prueba de ello son los depósitos de partículas de plástico detectadas recientemente en el hígado de los hemodializados y puestas en relación con la liberación del material sintético del circuito extracorpóreo^{22,23}. Esta posibilidad no puede descartarse en nuestros enfermos, puesto que en ellos se decidió no realizar biopsia hepática; sin embargo, por los datos publicados hasta ahora no parece que la elevación enzimática sea característica de esta situación.

Un aspecto preocupante es la notable tendencia a la cronicidad de las hepatitis no A-no B, que en nuestra serie supera el 70 % con patrón de elevación persistente o intermitente de enzimas. Se han encontrado porcentajes variables, pero casi siempre elevados, en otros estudios, tanto de enfermos en diálisis³³ como en otras situaciones^{37,42,43,45,46,49,50}. El cuadro clínico puede traducirse histológicamente por una hepatitis crónica activa y desarrollar en algunos casos una cirrosis hepática^{43,50}, si bien se han registrado normalizaciones de las alteraciones hepáticas hasta 3 años después del comienzo de la hepatitis. En conjunto, el pronóstico parece ser mejor que para las hepatitis crónicas activas de otras etiologías³⁵.

La única medida que se ha mostrado claramente eficaz en la profilaxis de las hepatitis no A-no B es la eliminación de los donantes de sangre comerciales⁵¹. La eficacia de la administración sistemática de gammaglobulina inespecífica a los pacientes que van a ser politransfundidos está aún controvertida, aunque hay datos que apuntan hacia una disminución de la incidencia de hepatitis postransfusionales y una menor tendencia a la cronicidad de las mismas^{51,52}. Estos datos, no obstante,

deberán tenerse muy en cuenta en los programas de diálisis periódicas en que se efectúan transfusiones sistémicas como preparación a un trasplante renal⁵³.

En suma, las hepatitis no A-no B constituyen hoy día la forma más frecuente de afectación hepática en las unidades de diálisis en que se consigue una profilaxis eficaz frente al virus B. Las posibles medidas profilácticas tropiezan con la escasez de conocimientos sobre el tema y sobre todo con la carencia de una determinación analítica diagnóstica aplicable en la clínica. Es de esperar que igual que hemos asistido en los años setenta a una serie de descubrimientos que nos han permitido controlar al virus B podamos en los ochenta disponer de métodos eficaces para luchar con el/los no A-no B.

BIBLIOGRAFIA

1. WING, A. J.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; CHANTLER, C.; DONCKERWOLCKE, R. A.; GURLAND, H. J.; HATHAWAY, R. A., y JACOBS, C.: «Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe VIII, 1977». Proc. EDTA, vol. 15: 16, 1978.
2. SNYDMAN, D. R.; BREGMAN, D., y BRYAN, J. A.: «Hemodialysis associated hepatitis in the United States 1974». *J. Infect. Dis.*, 135: 687-691, 1977.
3. POLAKOFF, S.: «Dialysis associated hepatitis». En «Replacement of Renal Function by Dialysis». Pág. 625. Ed. por Drukker, W.; Parsons, F. M., y Mauer, J. F. La Haya, 1978.
4. GOLDSMITH, H. J.: «Viral hepatitis in dialysis units». *Nephron*, 12: 355-367, 1974.
5. SZMUNESS, W.; PRINZE, A. M.; GRADY, G.; MANN, M.; LEVINE, R.; FRIEDMAN, E.; JACOBS, M.; JOSEPHSON, A.; RIBOT, S.; SHAPIRO, F.; STENZEL, K.; SUKI, W., y VYAS, G.: «Hepatitis B infection. A point prevalence study in 15 U.S. hemodialysis centers». *J.A.M.A.*, 227: 901, 1974.
6. PEDREIRA, J. D.; OLMOS, A.; GUARDIA, J.; RODRIGUEZ HERNANDEZ, J. A.; MARTINEZ VAZQUEZ, J. M.; PIERA, L., y BACARDI, R.: «Hepatitis B en una unidad de diálisis». *Rev. Clin. Esp.*, 143: 471-477, 1976.
7. DANKERT, J.; UITENTUIS, J.; HOUWEN, B.; TEGZESS, A. M., y VAN DER HEM, G. K.: «Hepatitis B surface antigen in environmental samples from hemodialysis units». *J. Infect. Dis.*, 134: 123-127, 1976.
8. GARCIA, M., y VALLES, M.: «Informe anual de pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1980)». *Nefrología*, II (Supl. 1): 3-7, 1982.
9. SNYDMAN, D. R.; BRYAN, J. A., y DIXON, R. E.: «Prevention of nosocomial viral hepatitis type B (hepatitis B)». *Ann. Int. Med.*, 83: 838-845, 1975.
10. ROBINSON, W. S., y LUTWICK, L. I.: «The virus of hepatitis B.N.» *Engl. J. Med.*, 295: 1168-1175, 1976.
11. POSTIC, B.; SHREINER, D. P.; HANCHETT, J. E., y ATCHINSON, E. W.: «Containment of hepatitis B virus infection in a hemodialysis unit». *J. Infect. Dis.*, 138: 884-829, 1978.
12. KRUGMAN, S.; OVERBY, L. R.; MUSHAWAR, I. K.; LING, Ch. M.; FROESNER, G. G., y DEINHARDT, F.: «Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined». *N. Engl. J. Med.*, 300: 101-106, 1979.
13. MATESANZ, R.; TERUEL, J. L.; BUENO, R.; GONZALEZ, J.; MARCEN, R.; OROFINO, L.; QUEREDA, C., y ORTUÑO, J.: «Practical attitude in dialysis units with the new markers of hepatitis B (A)». *Kidney Int.*, 22: 217, 1982.
14. SZMUNESS, W.; DIENSTAG, J. L.; PURCELL, R. H.; PRINCE, A. M.; STEVENS, C. E., y LEVINE, R. W.: «Hepatitis type A and hemodialysis. A seroepidemiologic study in 15 U.S. centers». *Ann. Intern. Med.*, 87: 8-13, 1977.
15. ALLES, A.; BOLIVAR, J. E.; HERRERO, M.; CABALLERO, A.; LOPEZ GOMEZ, J. M.; LUÑO, J.; GONZALEZ, C., y VALDERRABANO, F.: «Virus A: Una causa frecuente de hepatitis en los pacientes en hemodiálisis periódicas (a)». Resúmenes XII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, p. 213, 1980.
16. TOLFOFF-RUBIN, N. E.; RUBIN, R. H.; KELLER, E. E.; BAKER, G. P.; STEWARD, J. A., y HIRSCH, M. S.: «Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel». *Ann. Intern. Med.*, 89: 625-628, 1978.
17. SEXTON, D. J.; SMITH, E. W. P.; GUTMAN, R. A.; HELMS, M., y LANG, D. J.: «Cytomegalovirus infection and chronic hemodialysis». *Clin. Nephrol.*, 11: 3-6, 1979.
18. TOUSSAINT, C.; DUPONT, E.; CAPPELL, J.; DE ROY, G.; VEERERSTRAETEN, P.; KINAERT, P.; THIRY, L., y VAN GEER-

- TRUYDEN, J.: «Les hépatites de dialyses et de transplantation». *Act. Neph. de l'Hopital Necker*, 1978, p. 219. Ed. Flammarion. París, 1978.
19. COREY, L.; STAMM, W. E.; FEORINO, P. M.; BRYAN, J. A.; WESELOY, S.; GREGG, M. B., y SOLANGI, K.: «HBsAg negative hepatitis. Relation to Epstein-Barr virus». *New Engl. J. Med.*, 293: 1273-1277, 1975.
 20. LIANO, F.; MATESANZ, R.; CANNATA, J.; MORENO, A., y HERNANDO, L.: «Hepatitis B y «no B» en una unidad de diálisis (a)». Resúmenes X Reunión de la Sociedad Española de Nefrología, p. 142, 1976.
 21. SIMON, P.; HEIRY, D.; BRIJSOT, P.; COUGARD, A., y MEYRIER, A.: «Long term follow up of chronic hepatitis by serial liver biopsies in HBs positive hemodialysis patients. Role of hepato-toxic drugs». *Proc. EDTA*, 15: 66, 1976.
 22. BOMMER, J.; WALDHERR, E., y RITZ, T.: «Silicone filings in macrophages of viscera: an iatrogenic complication of haemodialysis». *Proc. EDTA*, vol. 18: 731, 1981.
 23. MORALES, J. M.; COLINA, F.; ARTEAGA, J.; BARRIENTOS, A.; GUTIERREZ-MILLET, V.; RUILOPE, L. M.; ALCAZAR, J. M., y RODICIO, J. L.: «Clinical implications of the presence of refractile particles in the liver of hemodialysis patients (A)». Abstracts XIX Congress EDTA, p. 61, 1982.
 24. LLOVERAS, L.; MASRAMON, J.; AUBIA, J.; LLORACH, I.; ORFILA, A.; RIUS, E., y LLORACH, E. G., y SCHOCAIR, M.: «Bacteremic infection in hemodialysis». *Arch. Intern. Med.*, 139: 1255-1258, 1979.
 25. NSOULI, J. A.; LAZARUS, J. M.; SCHOENBAUM, S. C.; GOTTLIEB, M. N.; LOWRIE, E. G., y SCHOCAIR, M.: «Bacteremic infection in hemodialysis». *Arch. Intern. Med.*, 139: 1255-1258, 1979.
 26. FEINSTONE, S. M.; HAPIKIAN, N. A.; PURCELL, R. H.; ALTER, H. J., y HOLLAND, P. V.: «Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B». *N. Engl. J. Med.*, 292: 767-770, 1975.
 27. QUEREDA, C.; MATESANZ, R.; OROFINO, L.; ESCRIBANO, L.; GALLEGO, N.; VILA, J.; VILLAFRUELA, J., y ORTUÑO, J.: «Estudio de la evolución de los depósitos de hierro en enfermos dializados». *Nefrología*, 11: 107-114, 1982.
 28. PRINCE, A. M.; BROTMAN, B.; GRADY, G. F.; KUHNS, W. J.; HARZI, C.; LEVINE, R. W., y MILLIAN, S. J.: «Long incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus». *Lancet*, 2: 241-246, 1974.
 29. DIENSTAG, J. L.; FEINSTONE, S. M.; PURCELL, R. H.; WONG, D. C.; ALTER, H. J., y HOLLAND, P. V.: «Non A-non B post-transfusion hepatitis». *Lancet*, 1: 560-562, 1977.
 30. ALTER, H. J.; PURCELL, R. H.; HOLLAND, P. V., y POPPER, H.: «Transmissible agent in non A-non B hepatitis». *Lancet*, 1: 459-463, 1978.
 31. TABOR, E.; GERETY, R. J.; DRUCKER, J. A.; SEEFF, L. B.; HOOFNAGLE, J. A.; JACKSON, D. R.; APRIL, M.; BARKER, L. F., y PINEDA-TAMONDONG, G.: «Transmission of non A-non B hepatitis from man to chimpanzee». *Lancet*, 1: 463-466, 1978.
 32. FEINSTONE, S. M.; ALTER, H. J.; DIENES, H. P.; SHIMIZU, Y.; POPPER, H.; BLACKMORE, D.; SLYM, D.; LONDON, W. T., y PURCELL, R. H.: «Non A-non B hepatitis in chimpanzees and marmosets». *J. Infect. Dis.*, 144: 588-598, 1981.
 33. GALBRAITH, R. M.; DIENSTAG, J. L.; PURCELL, R. H.; GOWER, P. H.; ZUCKERMAN, A. J., y WILLIAMS, R.: «Non A-Non B hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit». *Lancet*, 1: 951-953, 1979.
 34. MEYERS, J. D.; DIENSTAG, J. L.; PURCELL, R. N.; THOMAS, E. D., y HOLMES, K. K.: «Parenterally transmitted non A-non B hepatitis: an epidemic reassessed». *Ann. Intern. Med.*, 87: 57-59, 1977.
 35. ROBINSON, W. S.: «The enigma of non A-non B hepatitis». *J. Infect. Dis.*, 145: 287-295, 1982.
 36. GUPTA, B.; SHARDA, M., y JOSHI, V. V.: «Maternal-fetal transmission of HB_sAg negative hepatitis». *Lancet*, 2: 740, 1978.
 37. BLUMBERG, B. S.: «Non A-non B hepatitis». *Ann. Intern. Med.*, 87: 111-113, 1977.
 38. KHUROO, M. S.: «Study of an epidemic of non A-non B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non A-non B type». *Am. J. Med.*, 68: 818-824, 1980.
 39. DIENSTAG, J. L.; ALAAMA, A.; MOSLEY, J. W.; REDEKER, A. G., y PURCELL, R. N.: «Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen negative hepatitis». *Ann. Intern. Med.*, 87: 1-6, 1977.
 40. VARGAS, V.; ESTEBAN, R.; PEDREIRA, J. D.; VILADEMS, J. M.; HERNANDEZ, J. M., y GUARDIA, J.: «Antihepatitis A antibody in Spain». *Lancet*, 2: 583, 1978.
 41. VARGAS, V.; PEDREIRA, J. D.; VILASECA, J.; RUIZ, K.; ESTEBAN, R.; HERNANDEZ, J. M.; GUARDIA, J., y BACARDI, R.: «Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europe». *Lancet*, 1: 271, 1979.
 42. MILICUA, J. M.; DOMINGUEZ, A.; BUENO, R.; FARO, M. V.; IÑIGUEZ, F. I.; HERNANDEZ RANZ, F.; MOREIRA, V.; RUIZ DEL ARBOL, L.; CELMA, M. L., y BOIXEDA, D.: «Hepatitis viral aguda: estudio epidemiológico, virológico y evolutivo de 100 casos». *Gastroenterología y Hepatología*, 4: 221-228, 1980.
 43. BERMAN, M.; ALTER, H. J.; ISHAK, N. G.; PURCELL, R. N., y JONES, E. A.: «The chronic sequelae of non A-non B hepatitis». *Ann. Intern. Med.*, 91: 1-6, 1979.
 44. «Non A-non B hepatitis». *Br. Med. J.*, 1: 942-944, 1978.
 45. TATEDA, A.; KIKUCHI, K.; NUMAZAKI, Y.; SHIRACHI, R., e ISHIDA, N.: «Non B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen». *J. Infect. Dis.*, 139: 511-518, 1979.
 46. SHIRACHI, R.; TATEDA, A.; SHIRAIISHI, H.; KIKUCHI, K., e ISHIDA, N.: «Hepatitis «C» antigen in non A-non B post-transfusion hepatitis». *Lancet*, 2: 853-856, 1978.
 47. MOSLEY, J. W.; REDEKER, A. G.; FEINSTONE, S. M., y PURCELL, R. H.: «Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis». *N. Engl. J. Med.*, 296: 75-78, 1977.
 48. SHIMIZU, Y. K.; FEINSTONE, S. M.; PURCELL, R. H.; ALTER, H. J., y LONDON, W. I.: «Non A-non B hepatitis: ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees». *Science*, 205: 197-200, 1979.
 49. KIMH, C.; SAIDI, P.; ACKLEY, A. M.; BRINGELSEN, K. A., y GOC-KE, D. J.: «Prevalence of type B and non A-non B hepatitis in hemophilia: relationship to chronic liver disease». *Gastroenterology*, 79: 1159-1164, 1980.
 50. KORETZ, R. L.; STONE, O., y GIMICK, G. L.: «The long term course of non A non B post-transfusion hepatitis». *Gastroenterology*, 79: 893-898, 1980.
 51. KNODELL, R. G.; CONRAD, M. E., e ISHAK, H. G.: «Development and clinical manifestations». *Disease a Month*, 9, 1979.
 52. KNODELL, R. G.; CONRAD, M. E., e ISHAK, H. G.: «Development of chronic liver disease after acute non A-non B post-transfusion hepatitis: role of gamma-globulin prophylaxis in its prevention». *Gastroenterology*, 72: 902-909, 1977.
 53. ANDREU, J.: «Transfusiones sanguíneas y trasplante renal». *Nefrología*, 2: 1-2, 1982.