

Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes en programa de hemodiálisis periódica

E. J. Fernández Ruiz*, C. Remón*, M. Rodríguez Iglesias**, B. Benavides*, R. del Castillo Gámez* y M. C. Hernández Romero*

Servicio de Nefrología* y Microbiología**. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

RESUMEN

Se ha estudiado la prevalencia de anticuerpos específicos contra el virus de la hepatitis C en 97 pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con hemodiálisis, y su relación con los episodios de hepatitis diagnosticados previamente como no A-no B, con el número de transfusiones recibidas y con el tiempo que llevan sometidos a tratamiento con hemodiálisis. La prevalencia de anti-VHC resultó ser del 32,98 % en todos los pacientes, aumentando hasta el 91,66 % cuando sólo se consideraron los diagnosticados de hepatitis no A-no B. Existe una evidente relación entre la positividad al anti-VHC y el tiempo de permanencia en hemodiálisis: los pacientes anti-VHC positivos habían permanecido en el programa de hemodiálisis 105 ± 61 meses, mientras que los anti-VHC negativos $52,4 \pm 32$ meses ($p < 0,01$). Del mismo modo, y en relación con el número de transfusiones recibidas, sólo dos de los 21 pacientes que no habían recibido ninguna transfusión eran anti-VHC positivos (9,5 %), mientras que eran, asimismo, anti-VHC positivos 16 de los 29 que habían recibido más de 10 transfusiones (55,1 %) ($p < 0,01$). Aquellos pacientes que poseían alguno de los marcadores del virus de la hepatitis B presentaban una mayor frecuencia de positividad para el anti-VHC ($p < 0,01$).

Palabras clave: **Hemodiálisis. Hepatitis C. Anti-VHC.**

PREVALENCE OF ANTI-HEPATITIS C ANTIBODIES IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

We have studied the relationship between the prevalence on specific anti-hepatitis C virus in 97 end stage renal disease patients on hemodialysis and their previous episodes of non A, non B hepatitis, the number of blood transfusion received and the time on hemodialysis. The seroprevalence of anti-HCV was 32.98 %, increasing to 91.66 % for patients diagnosed of non A, non B hepatitis. There was a clear relationship between anti-HCV positivity and the time in hemodialysis: anti-HCV positive patients had been 105 ± 61 months in hemodialysis versus 52.4 ± 32 months ($p < 0,01$) for anti-HCV negative patients. Only 2 out of 21 patients who did not receive any transfusions were anti-HCV positive (9.5 %), whereas 16 out of 29 patients who had received more than 10 transfusions were

Recibido: 29-XI-90
En versión definitiva: 8-III-91
Aceptado: 8-III-91

Correspondencia: Dr. Evaristo J. Fernández Ruiz.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Puerto Real.
Cádiz.

also anti-HCV positive (55.2 %) ($p < 0,01$). Those patients presenting any of the HBV markers showed a higher HCV seropositivity rate ($p < 0,01$).

Key words: **Hemodialysis. Hepatitis C. Anti-HCV.**

Introducción

La incidencia de hepatitis virales en los servicios de hemodiálisis ha disminuido notablemente en los últimos años gracias a las medidas preventivas llevadas a cabo contra la hepatitis B (separación en distintas unidades de pacientes portadores de la gammaglobulina antihepatítica B, utilización de la gammaglobulina antihepatítica B, etcétera)¹. Por este motivo, puede afirmarse que en la actualidad es la hepatitis no A-no B la causa más frecuente de hepatopatía en los pacientes sometidos a este tipo de tratamientos.²

Recientemente se ha desarrollado un método para identificar al que se considera principal responsable de este tipo de hepatitis: el virus de la hepatitis C (VHC)³. El método se basa en la investigación mediante la técnica ELISA de anticuerpos circulantes contra el VHC (anti-VHC), obtenidos frente a una proteína del virus desarrollado por recombinación genética⁴. Las primeras investigaciones realizadas utilizando esta técnica han probado que la mayoría de los casos considerados como hepatitis no A-no B se deben al VHC⁵⁻¹⁰.

La importancia del tema viene dada por la diversa y, a veces, notable frecuencia con la que los pacientes tratados en las unidades de hemodiálisis presentan este anticuerpo (entre el 5,5 y el 82 %, según diversos autores)^{2, 5, 7, 11-26}, y porque aproximadamente el 50 % de casos evolucionan a la cronicidad, mostrando muchos de ellos, a los pocos años, lesiones histológicas de hepatitis crónica activa o de cirrosis hepática, sin contar con su posible relación con el carcinoma hepatocelular^{27, 28}.

En este trabajo, se estudia la prevalencia de este anticuerpo entre los pacientes tratados en nuestras unidades de hemodiálisis. Además, su posible relación con los episodios de hepatitis diagnosticados previamente como no A-no B y también con el número de transfusiones recibidas y con el tiempo que llevan sometidos al tratamiento con hemodiálisis.

Material y métodos

Se ha investigado la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC) en el suero de los pacientes tratados con hemodiálisis en las Unidades del Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

El estudio se ha realizado en 97 pacientes que reciben su tratamiento con hemodiálisis durante doce horas a la semana, (sesiones de cuatro horas en días alternos) en dos Unidades diferentes, dependiendo de las caracterís-

ticas de cada paciente en relación con los marcadores séricos de la hepatitis B. Una de estas Unidades se destina a los 13 pacientes portadores crónicos del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs-positivos). El resto de los pacientes (AgHBs-negativos) reciben tratamiento en la otra unidad.

En conjunto, se trata de 42 varones y 55 mujeres, con edades comprendidas entre los diecisiete y los setenta y tres años (media, $50 \pm 13,8$ años). El tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis oscila entre uno y doscientos un meses (media, 70 ± 50 meses). Una paciente que sólo llevaba un mes en el programa fue incluida en el estudio por haber necesitado dos transfusiones sanguíneas en este corto intervalo de tiempo.

Ninguno de los 97 pacientes era portador de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Un paciente reconoció mantener actividad homosexual con relativa frecuencia.

Siguiendo los criterios de Servicio de Nefrología, los pacientes habrían recibido una transfusión sanguínea en caso de anemia sintomática. Hasta hace unos años, también harían recibido transfusiones de sangre aquellos pacientes que estaban incluidos en la lista de espera para un trasplante renal, como parte del protocolo transfusional previo. En este sentido se le transfundía un mínimo de cinco unidades y un máximo de diez, cada una de ellas de 150 ml de sangre total, a efectos de optimizar la evolución de un posible trasplante. En la actualidad hemos abandonado este protocolo. En la tabla I se han distribuido a todos los pacientes en tres grupos de acuerdo con el número total de unidades transfundidas.

Con una periodicidad trimestral se han realizado en todos los pacientes, entre otros parámetros, un control analítico general, en el que se incluye la determinación en

Tabla I. Pacientes y transfusiones recibidas

Transfusiones recibidas (unidades)	Número de pacientes
Ninguna.....	21 (21,6 %)
De 1 a 10.....	47 (48,4 %)
Más de 10.....	29 (29,8 %)
Total.....	97 (100 %)

	X ± DS	Intervalo
Número de unidades por paciente.....	9,35 ± 14,0	0-67

suero de alanina-aminotransferasa (ALAT), aspartato-aminotransferasa (ASAT), gammaglutamiltranspeptidasa (gamma-GT) y fosfatasa alcalina (FA).

De acuerdo con los criterios reconocidos de diversos autores, se estableció el diagnóstico de posible hepatitis no A-no B cuando se detectó un aumento de la ALAT hasta cifras superiores a dos veces su valor normal, asociado, por lo menos, al incremento de la concentración de bilirrubina o de alguna de las enzimas mencionadas, y después de haber excluido otros virus hepatotropos (virus de las hepatitis A y B, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y de la varicela-zoster)^{12, 29}.

Para la detección de los anticuerpos anti-HVC se ha utilizado el test ELISA «Abott anti-HCV».

Se han investigado las posibles relaciones entre la positividad para los anti-VHC en el suero de los pacientes y el tiempo de su permanencia en el programa de hemodiálisis; el número de unidades de sangre recibidas, la materia transfundida (sangre total, concentrado de hematíes o sangre desleucocitada), los valores séricos de la ALAT y la positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs); el anticuerpo contra el antígeno (anti-HBs) y el anticuerpo contra el antígeno del core de la hepatitis B (anti-HBc).

Las probabilidades estadísticas se estudiaron mediante el análisis de la chi-cuadrado, aplicando el factor de corrección de Yates.

Resultados

La prevalencia de anticuerpos anti-VHC en el total de nuestros pacientes fue del 32,98 % (32 pacientes de los 97 estudiados) (tabla II). Sin embargo, para los 12 pacientes que cumplían los criterios de hepatitis no A-no B, el porcentaje de positividad fue del 91,66 % (11 pacientes de los 12), mientras que para el resto de los pacientes fue sólo del 27,70 %, con una significación estadística muy marcada entre estos dos grupos ($p < 0,001$) (tabla III).

Para comprobar una posible relación entre la positividad para los anti-VHC y el número de transfusiones sanguíneas recibidas, los pacientes se distribuyeron en tres grupos: aquellos que no habían recibido ninguna, aquellos que habían recibido de una a diez unidades y los que habían recibido más de diez (tabla IV). En el primer grupo, el porcentaje de positividad era el 9,5 %, en el segundo, del 29,7 %, y en el tercero, del 55,2 %. Se observó una relación muy significativa cuando se compararon los pacientes transfundidos con más de diez unidades con los no transfundidos ($p < 0,01$).

Tabla II. Prevalencia de anticuerpos anti-VHC

Pacientes anti-VHC positivos.....	32	(32,98 %)
Pacientes anti-VHC negativos.....	65	(67,01 %)
Total.....	97	(99,99 %)

Tabla III. Anti-VHC y diagnóstico previo de hepatitis no A-no B

	Diagnóstico de hepatitis no A-no B	
	Sí	No
Anti-VHC positivo	11 (91,6 %)*	21 (24,7 %)
Anti-VHC negativo	1 (8,3 %)*	64 (75,2 %)
Total.....	12 (100 %)	85 (100 %)

* Significación estadística: $p < 0,001$.

No había ningún tipo de relación cuando se consideraron las diversas materias transfundidas (sangre total, concentrado de hematíes, plasma o sangre desleucocitada), tanto globalmente como en cada paciente por separado.

Como se ha demostrado por otros autores^{13, 14}, la relación estadística entre el tiempo de permanencia en hemodiálisis y la positividad para el Ac anti-VHC resultó altamente significativa ($p < 0,001$) (tabla V). En efecto, el tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis de los pacientes anti-VHC positivos (105 ± 61 meses) resultó ser bastante superior al de los pacientes anti-VHC negativos ($52,4 \pm 32$ meses) ($p < 0,01$) (tabla VI).

Como era de esperar, se comprobó un mayor porcentaje de pacientes con elevación de los niveles séricos de ALAT, en algún momento de su evolución, entre los anti-VHC positivos (50 %), en relación con los negativos (8 %).

Cuando se comparó la positividad para los anticuerpos anti-VHC con la presencia de los marcadores del virus B de la hepatitis (AgHBs, AcHBs, anti-HBc), se observó una relación estadísticamente significativa ($p < 0,01$) (tabla VI), lo que podría interpretarse en el sentido de que los individuos que tienen un alto riesgo de ser infectados por el virus B, lo tienen también de serlo por el virus C, lo que posiblemente demuestra la similitud entre los mecanismos de contaminación de ambas enfermedades.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que el virus de la hepatitis C (VHC) es el responsable de la mayoría de los episodios de hepatitis no A-no B registrados

Tabla IV. Anti-VHC y número de transfusiones

Número de unidades	Número de pacientes	Anti-VHC positivo	
Ninguna	21	2 (9,5 %)	NS $p < 0,01$
De 1 a 10	47	14 (29,7 %)	
Más de 10	29	16 (55,2 %)	

Tabla V(a). Anti-VHC y tiempo en hemodiálisis

Tiempo en HD (meses)	Número de pacientes	Anti-VHC positivo		
De 0 a 60	51	9 (17,6 %)	NS	p < 0,001
De 60 a 120	31	11 (35,4 %)		
Más de 120	15	12 (80 %)		

Tabla V(b). Tiempo en hemodiálisis (meses)

Pacientes Ac anti-VHC positivos	105 ± 61	p < 0,01
Pacientes Ac anti-VHC negativos	52,4 ± 32	

entre los pacientes incluidos en el programa de hemodiálisis de nuestro hospital. El porcentaje de positividad entre los sospechosos de padecer este tipo de hepatitis es más alto que el demostrado por otros autores en pacientes sin insuficiencia renal⁷. En conjunto, la prevalencia de anti-VHC entre nuestros pacientes es similar a la referida en diversas unidades de hemodiálisis de nuestro país^{5, 13, 15-26}.

Los pacientes con insuficiencia renal terminal incluidos en un programa de hemodiálisis periódica presentan un alto riesgo de contaminación viriásica por vía parenteral y de padecer sus posibles consecuencias evolutivas (hepatitis crónica activa, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular). Ello es debido a las punciones repetidas de su acceso vascular, a las frecuentes extracciones de sangre necesarias para el control analítico de su homeostasis, y a la eventual administración de transfusiones sanguíneas, indicadas en situaciones de anemia clínica o como parte del protocolo pretrasplante para favorecer la tolerancia al injerto.

La manifiesta relación de la positividad para el anti-VHC con el número de transfusiones administradas señala a estas últimas como el principal mecanismo de contaminación de nuestros pacientes, aunque no puede descartarse la posibilidad de otras vías para la infección viral, como

Tabla VI. Anti-VHC y los marcadores del VHB

	Marcadores del VHB (AgHBs y/o AcGBs y/o AcHBc)	
	Positivo	Negativo
Anti-VHC negativo	33	32
Anti-VHC positivo	27*	5*
Total	60	37

* Significación estadística: p < 0,01.

el contagio indirecto a partir de un paciente portador del VHC que se dializase en la misma Unidad (utilización del mismo monitor de diálisis, transporte del virus en los guantes o ropas del personal sanitario, manchas de sangre, etc.).

De todos modos, queda patente la relación estadísticamente significativa entre la positividad para el anti-VHC y la antigüedad del paciente en el programa, claramente influenciada por la política de transfusiones pretrasplante seguida anteriormente en nuestro medio y por la no existencia de un método para la detección del virus C de la hepatitis en los bancos de sangre.

El hecho de que los pacientes portadores de marcadores del virus B de la hepatitis tengan una mayor frecuencia, estadísticamente significativa, de anticuerpos anti-VHC prueba el papel de las transfusiones y, quizá, de la hemodiálisis (aunque esta segunda posibilidad no ha podido aún demostrarse²¹⁻²⁶) como situaciones de alto riesgo para contraer, por el mismo mecanismo, ambas formas de hepatitis. Además, nos informa de una respuesta inmunológica similar ante ambos tipos de virus.

Dentro del grupo estudiado existen pacientes con elevaciones de transaminasas no explicadas suficientemente por la infección por el virus B o el virus C de la hepatitis, por lo que debemos seguir investigando el papel de otros posibles virus hepatotropos. Concretamente, en el caso del paciente sospechoso de padecer una hepatitis no A-no B y que no presentaba marcadores ni del virus B ni del virus C, su hepatopatía podría deberse a otro agente viral o incluso no viral. También podría ser éste uno de los casos en que los anti-VHC se hacen positivos con un gran retraso, incluso de hasta un año. Finalmente, podría corresponder a una de las denominadas «formas crípticas» de infección por virus B⁸.

La prevalencia de positividad para el anticuerpo anti-VHC entre los pacientes de nuestro programa de hemodiálisis es algo más elevada que la comunicada por otros autores^{2, 5, 13}, lo que podría explicarse, al menos parcialmente, por la mayor antigüedad en el programa de hemodiálisis de una gran parte de nuestros pacientes.

En conclusión, existe una buena correlación entre la positividad del anticuerpo anti-VHC con el tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis y con el número de transfusiones de sangre recibidas. La presencia de este anticuerpo está, asimismo, estrechamente relacionada con los diagnósticos clínicos previos de hepatitis no A-no B en nuestros enfermos.

La relación existente entre los marcadores séricos de los virus de la hepatitis C y de la hepatitis B apoya la existencia de mecanismos de contaminación similares, a la vez que demuestra que los procedimientos que tienden a evitar la contaminación por el virus de la hepatitis B serían útiles también para prevenir la hepatitis C.

Finalmente, los actuales protocolos para la detección del anticuerpo anti-VHC en la sangre de posibles donantes, la utilización clínica de la eritropoyetina recombinante en nuestros pacientes, con la consiguiente disminución

de las necesidades transfusionales, y el empleo de las modernas drogas inmunosupresoras, como la ciclosporina, que hace innecesaria la política transfusional pretrasplante, hacen esperar una disminución muy importante de los casos de hepatitis en nuestras unidades de hemodiálisis.

Bibliografía

1. Alter MJ, Favero MS y Maynard JE: Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United Stage. *J Infect Dis*, 153:1149-51, 1986.
2. Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG y Holland PV: The prevalence of Hepatitis C virus Antibodies among hemodialysis patients. *Ann Int Med*, 112:958-960, 1990.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW y Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244:359-62, 1989.
4. Kuo G, Choo QL, Alter HJ y cols.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244:362-64, 1989.
5. Esteban JL, Esteban R y Viladomiu L: Anticuerpos frente al virus de la Hepatitis C en grupos de alto riesgo en España. *The Lancet (ed. esp.)*, 15:363-366, 1989.
6. Van der Poel CL, Reesink HW, Schaasberg W, Leentvaar-Kuypers A y cols.: Capacidad infecciosa de la sangre seropositiva frente a los anticuerpos del virus de la hepatitis C. *The Lancet (ed. esp.)*, 17:19-22, 1990.
7. Roggendorf M, Deinhardt F y Raschofer R: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C. *The Lancet (ed. esp.)*, 15:405, 1990.
8. Alter HJ, Purcell RH y Shih JW: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 321:1494-500, 1989.
9. Esteban J, González A, Hernández JM y Viladomiu L: Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med*, 323:1107-12, 1990.
10. Sirchia G, Bellobuono A, Giovanetti A y Marconi M: Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en donantes de sangre italianos. *The Lancet (ed. esp.)*, 16:137, 1990.
11. Mortimer PP, Cohen BJ y Litton PA: Hepatitis C virus antibody. *Lancet*, 2:234, 1989.
12. Matesanz R, Teruel JL y Bueno R: Incidencia, caracterización y evolución de las hepatitis no A no B en enfermos en hemodiálisis. *Nefrología*, 3:115-120, 1983.
13. Teruel JL, Fernández R, Gámez C, Marcén R, Celma ML, Liaño F y Ortuño J: Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis. *Med Clin (Barc)*, 95:81-83, 1990.
14. Sibrowsky W, Kuhn P, Knodler B, Loliger C y Seiol S: Hepatitis C virus antibody prevalence in German patients on hemodialysis. 1st International Meeting in Hepatitis C Virus. Roma 14-15 Septiembre 1989 (datos no publicados).
15. Pérez Fontán M, Moncalián J y Arrojo F: Prevalencia de anticuerpos (Ac) contra el virus de la hepatitis C (HeC) en pacientes tratados con hemodiálisis (HD) y DPCA. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)61, 1990.
16. Cordero M, Bondía A, López J, Martín AM y Núñez J: Anticuerpos anti-hepatitis C en Hemodiálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)61, 1990.
17. Giménez M, Garrigós E, Martín J, Ajenjo E, Roma E, Tuset C y Pérez A: Anticuerpos antiviral C en pacientes hemodializados. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)62, 1990.
18. Mora J, Martínez E, Feixas J, Oliver A, Rodá M, Doñate T, Vila A y Del Río G: Anticuerpos de la hepatitis C (anti-VHC) en pacientes en hemodiálisis (HD). Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)62, 1990.
19. Lozano L, Nieto J, Sánchez M, Martín JE, Granizo V y Jarillo MD: Evaluación de la incidencia de la hepatitis C en diálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)62, 1990.
20. Gómez-Ullate P, Ocharán J, Corral J, Sancha I, Ruiz LM, Zárraga S, Amenábar JJ y Lampreabe I: Hepatitis C en diálisis y trasplante. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)62, 1990.
21. Oliva JA, Pascual R, Carrió J, Ros T y Mallafré JM: Transmisión del virus C por los monitores de diálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)63, 1990.
22. Oliva JA, Maymó RM, Mallafré JM, Carrió J y Ros T: Transmisión del virus C en pacientes en hemodiálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)63, 1990.
23. Oliva JA, Maymó M, Ros R, Carrió J y Mallafré JM: Prevalencia de los anticuerpos del virus C en hemodiálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)63, 1990.
24. García Cadecenas J, Bernal MC, Montiel M, Manjón M, García Cortés M y Cerezo S: Estudio seroepidemiológico de anticuerpos frente al virus C (VHC) en una unidad de hemodiálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)63, 1990.
25. García Valdecasas J, Bernal MC, Montiel M, Manjón M, Navas A y Cerezo S: Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en pacientes hemodializados. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)64, 1990.
26. Esforzado N, Cases A, Barrera JM, Bergadá E, López-Pedret J y Revert L: Incidencia y factores de riesgo de infección por virus de la hepatitis C (VHC) en una población de hemodiálisis. Resúmenes de la XXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 10: (Supl 4)64, 1990.
27. Bruix J, Calvet X, Costa J y Ventura M: Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en pacientes españoles afectados de carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática. *The Lancet (ed. esp.)*, 16:154-155, 1990.
28. Colombo M, Kuo G, Choo QL y Donato MF: Prevalencia de los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en pacientes italianos afectados de carcinoma hepatocelular. *The Lancet (ed. esp.)*, 16:156-158, 1990.
29. Alter HJ, Purcell RH, Fenistone SM y Tegmeir GE: Non-A, non-B hepatitis: its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis, and to direct and indirect test methods. En Jzmohess W, Alter HJ y Maynard JE (eds.): *Viral hepatitis: 1981 International Symposium*. Philadelphia, Franklin Institute Press, pp. 279-294, 1982.