

## Prevalencia de infección por virus de la hepatitis C en una unidad de hemodiálisis

E. Pérez Trallero<sup>(1)</sup>, G. Cilla<sup>(1)</sup>, M. Montes<sup>(1)</sup>, J.J. de los Mozos<sup>(2)</sup>, F. Vidaur<sup>(2)</sup>

### Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), principal causante de hepatitis no A no B parenteral, es un grave problema en las Unidades de Hemodiálisis (UHD). Hemos evaluado la prevalencia de infección por VHC (anti-VHC, ELISA y RIBA de segunda generación) en 498 personas: 95 pacientes atendidos entre 1986 y 1989, 26 miembros del personal sanitario de la UHD y 377 personas sanas (puérperas) como grupo control. De los pacientes de la UHD un 38,9% presentaron anti-VHC a diferencia de un 2,1% en el grupo control ( $X^2=119,3$ ;  $p<0,000000$ ). Ningún miembro del personal sanitario presentó evidencia serológica de infección por VHC. En los pacientes, la prevalencia de anti-VHC estuvo en relación con los años de tratamiento en la UHD y en menor proporción, al número de unidades de sangre recibidas. Un 11,4% (4/35) de los que llevaban 1-2 años presentó anti-VHC, frente a un 80% (16/20) de los que llevaban más de 8 ( $X^2=25,8$ ,  $p=0,0000004$ ). Un 49,2% (30/61) de los que habían recibido 10 o más unidades de sangre presentaron anti-VHC frente a un 20,6% (7/34) de los que habían recibido menos ( $X^2=7,51$ ,  $p=0,061$ ). En un análisis estratificado (Mantel-Haenszel de varios  $X^2$ ) se observó que independientemente del número de unidades de sangre recibidas, la prevalencia de infección fue diferente según la estancia o tiempo de tratamiento en la UHD. Destacamos la elevada prevalencia de infección por VHC entre el grupo de hemodializados investigados y la utilidad de los tests de segunda generación en la detección de anti-VHC.

**PALABRAS CLAVE:** Virus hepatitis C. Hepatitis no A, no B. Hemodiálisis. ELISA y RIBA de 2.ª generación.

### Prevalence of infection by virus of hepatitis C in a hemodialysis unit

Infection by the Hepatitis C virus (HCV), the main cause of parenteral no A no B hepatitis, is a serious problem in Hemodialysis Units (HDU). We have evaluated the prevalence of infection by HCV (anti-HCV, ELISA and RIBA of second generation) in 498 people: 95 patients attended to between 1986 and 1989, 26 members of the nursing staff of the HDU and 377 healthy people (puerperas) as the control group. Of the HDU patients 38.9% showed anti-HCV unlike 2.1% in the control group ( $X^2=119.3$ ,  $p=0.000000$ ). No member of the nursing staff showed serological evidence of HCV infection. In the patients, the prevalence of anti-HCV was related to the years of

HDU treatment and in a lesser proportion, to the number of blood units received. 11.4% (4/35) of those who had been treated for 1-2 years showed anti-HCV, compared to 80% (16/20) of those who had been treated for more than 8 ( $X^2=25.8$ ,  $p=0.0000004$ ). 49.2% (30/61) of those who had received 10 or more units of blood showed anti-HCV compared to 20.6% (7/34) of those who had received less. ( $X^2=7.51$ ,  $p=0.061$ ). In a stratified analysis (Mantel-Haenszel of several  $X^2$ ) it was observed that irrespective of the number of units of blood received, the prevalence of infection was different according to the stay or time of treatment in the HDU. We emphasize the high prevalence of infection by HCV among the group we investigated and the use of the tests of second generation in the detection of anti-VHC.

**KEY WORDS:** Hepatitis C Virus. Hemodialysis. ELISA y RIBA of 2nd. generation.

### Introducción

La hepatitis no A no B de transmisión parenteral (HNANBP) es una enfermedad de distribución mundial que causa enfermedad hepática crónica en un 40-50% de los pacientes (1). El mecanismo de transmisión de sus agentes etiológicos se supone similar al del virus de la hepatitis B (VHB) (2), por lo que los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan un riesgo elevado de HNANBP habiéndose descrito infecciones aisladas y brotes epidémicos (3-6). Recientemente, el genoma de un virus transmitido parenteralmente y causante de hepatitis no A no B ha sido clonado, lo que ha permitido el desarrollo de un inmunoensayo para detectar anticuerpos frente a él (7, 8). Los ensayos iniciales indican que este virus, denominado virus de la hepatitis C (VHC) es el principal causante de HNANBP (8). El propósito de este trabajo ha sido estudiar la prevalencia de la infección por VHC en pacientes y personal sanitario de la unidad de Hemodiálisis (UHD) de un Hospital de nivel terciario. A modo de comparación se aportan los datos de infección por VHB y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) obtenidos en estos pacientes.

### Material y métodos

Hemos investigado la presencia de anticuerpos frente a los virus de las hepatitis B y C en 498 perso-

(1)Servicio de Microbiología y Unidad de Epidemiología Infecciosa.

(2)Unidad de Hemodiálisis, Departamento de Medicina Interna. Hospital N.S. Aránzaru. San Sebastián.

nas: 95 pacientes y 26 miembros del personal de la UHD y 377 controles sanos. Asimismo investigamos la presencia de anticuerpos frente al VIH en todos los pacientes. Las muestras de sangre fueron extraídas entre 1986 y 1989 y los sueros se mantuvieron a -40°C hasta el momento de su procesamiento. No fueron incluidos en este estudio pacientes con otros factores de riesgo no relacionados con el proceso de hemodiálisis como drogadictos por vía endovenosa, transplantados renales y otros. También fueron excluidos pacientes en diálisis peritoneal y hemodializados con estancias fugaces en la UHD por insuficiencia renal aguda. El personal sanitario tenía una edad media de 37,4±6,5 años y había trabajado en la UHD por un tiempo medio de 8,4±4,5 años. El grupo control se obtuvo mediante selección aleatoria entre mujeres que recientemente habían dado a luz en nuestro hospital (edad media 28±3 años) y el número se escogió mediante la ayuda del sistema informático Statcalc del programa de "software" Epiinfo, en base a una prevalencia estimada de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) con los "tests" de 2.ª generación del 1,5%, un peor resultado esperado del 3% y un poder estadístico >95% (9). Anticuerpos anti-VHC fueron investigados empleando sistemas de enzimo-inmunoanálisis (EIA) comercial: Ortho HCV antibody Elisa test system second generation (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, New Jersey, USA), que utiliza los antígenos recombinantes C22-3 y C200. Aquellos sueros con resultado positivo en el EIA fueron evaluados con el Second generation recombinant immunoblot assay (Chiron RIBA HCV test system) que utiliza los antígenos recombinantes C100-3, 5-1-1, C33c y C22-3, como test de confirmación. Los anticuerpos frente al antígeno core del VHB (anti-HBc) y frente al VIH (anti-VIH) fueron investigados asimismo empleando sistemas de EIA comercial: Enzygnost Anti-HBc (Behringwerke, Marburg, RFA) y Vironostika Anti-HTLV-III (Organon Teknika, Oss, The Netherlands) respectivamente. Se evaluó el tiempo de permanencia en hemodiálisis y las unidades de sangre recibidas en base a los registros existentes en la Unidad de Hemodiálisis. Los datos estadísticos, chi cuadrado y Mantel-Haenszel, fueron realizados con la ayuda del paquete informático Epiinfo (10).

## Resultados

La prevalencia de anti-VHC (EIA y RIBA) fue más elevada entre los pacientes de la UHD (38,9%: 37/95), que en los otros dos grupos estudiados: 0% (0/26) en el personal sanitario de la unidad y 2,1% (8/377) en el grupo de mujeres sanas,  $X^2$  (dos grados de libertad) de 127,9 (tabla 1). La comparación entre pacientes y grupo control da un  $X^2$  (un solo grado de libertad) de 119,3 ( $p < 0,000000$ ). De los 6 individuos con EIA positivo no confirmados por RIBA: 4 fueron pacientes (los 4 con reacción indeterminada en RIBA); 1 miembro del personal sanitario y 1 control (estos últimos con RIBA negativo).

Con respecto a la prevalencia de anti-HBc, observamos diferencias en los grupos de pacientes y personal sanitario de las UHD en relación al grupo control ( $X^2=6,29$ ,  $p=0,012$ ; Fisher=0,023, respectivamente). No se detectaron casos de infección por VIH entre los pacientes en hemodiálisis.

TABLA 1

Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B, C y virus de la Inmunodeficiencia Humana en pacientes y miembros del personal de una Unidad de Hemodiálisis.

Grupo	Estu- diados	Anti-VHC positivo		Anti-HBc		Anti-VIH	
	N.º	EIA N.º	RIBA(*) N.º (%)	Positivo(**) N.º (%)	Positivo N.º (%)	Positivo N.º (%)	Positivo N.º (%)
Pacientes	95	41	37 (38,9)	16 (16,9)	0 (0)		
Personal sanit.	26	1	0 (0)	6 (23,1)	NR		
Control sano	377	9	8 (2,1)	31 (8,2)	NR		

(\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 127,9;  $p < 0,00000000$ .

(\*\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 10,39;  $p = 0,0055$ .

NR = No realizado.

*Duración de la estancia en la UHD y prevalencia de anticuerpos.* El 11,4% (4/35) de los pacientes que llevaban 1-2 años en tratamiento presentaron anti-VHC (Tabla 2), porcentaje que fue creciendo progresivamente hasta alcanzar el 80% (16/20) en los que llevaban más de 8 años ( $X^2$  entre estos dos períodos extremos [un grado de libertad] = 25,8;  $p = 0,0000004$ ). Apenas se observó incremento en el caso del VHB. Sólo comparando los pacientes con menor tiempo en hemodiálisis (1-2 años) con el grupo más antiguo (>8 años de estancia) observamos una pequeña significación estadística (Fisher=0,047), que se pierde si añadimos, en el segundo grupo, los pacientes cuya estancia fue de 6-8 años.

TABLA 2

Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y relación con el tiempo de tratamiento en la Unidad de Hemodiálisis.

Años en Hemodiálisis	N.º	Anti-VHC(*)		Anti-HBc(**)	
		POSITIVO N.º (%)	POSITIVO N.º (%)	POSITIVO N.º (%)	POSITIVO N.º (%)
1-2	35	4 (11,4)	3 (8,6)		
3-5	23	6 (26,1)	5 (21,7)		
6-8	17	11 (64,7)	2 (11,8)		
> 8	20	16 (80,0)	6 (30,0)		
TOTAL	95	37 (38,9)	16 (16,9)		

(\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 31,67;  $p < 0,00000062$ .

(\*\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 4,89;  $p = 0,18$  NS.

*Unidades de sangre recibidas y prevalencia de anticuerpos.* El número total de unidades de sangre recibidas por los 95 pacientes fue de 2.498. El 49,2% (30/61) de los que habían recibido 10 o más unidades presentaron anticuerpos frente al VHC, porcentaje que fue del 20,6% (7/34) entre los que recibieron menos de 10 ( $X^2=7,51$ ;  $p=0,0061$ ) (Tabla 3). En cuanto a la prevalencia de infección por VHB, no se constató relación con las unidades de sangre administradas. En un análisis estratificado mediante la prueba de Mantel-Haenszel de los sucesivos  $X^2$ , se observó que independientemente del número de unidades de sangre recibidas, la prevalencia de infección fue diferente según la estancia o tiempo de tratamiento en la UHD (Tabla 4).

**TABLA 3**

**Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C relacionada con el número de unidades de sangre recibidas.**

Unidades de sangre	N.º invest.	Anti-VHC(*) POSITIVO		Anti-HBc(**) POSITIVO	
		N.º	(%)	N.º	(%)
0-4	14	4	(28,6)	0	(0)
5-9	20	3	(15,0)	3	(15,0)
≥10	61	30	(49,2)	13	(21,3)
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>37</b>	<b>(38,9)</b>	<b>16</b>	<b>(16,9)</b>

(\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 31,67; p<0,00000062-

(\*\*) Chi cuadrado con dos grados de libertad = 4,89; p=0,18 NS.

**TABLA 4**

**Prevalencia de infección por virus de la hepatitis C en relación a las unidades de sangre recibidas y tiempo de estancia en hemodiálisis.**

Unidades de sangre	Número invest.	Estancia ≤ 5 años		Estancia ≥ 6 años	
		Anti-VHC(*) POSITIVO		Anti-HBc(**) POSITIVO	
		N.º	(%)	N.º	(%)
0-4	12	2	(16,7)	2	2 (100,)
5-9	14	0	(0)	6	3 (50,0)
10-19	11	2	(12,2)	10	7 (70,0)
20-29	9	1	(11,1)	4	3 (75,00)
≥ 30	12	5	(41,7)	15	12 (80,0)
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>5</b>	<b>(17,2)</b>	<b>37</b>	<b>27 (73,0)</b>

Mantel-Haenszel de x<sup>2</sup> (cinco tablas) = 22,32, p = 0,00002.

## Discusión

Hace una década la hepatitis B constituía uno de los problemas más significativos en las UHD, habiéndose desarrollado toda una gama de acciones dirigidas a su prevención. Actualmente la hepatitis B sigue constituyendo un peligro, pero el mismo ha sido reducido significativamente gracias a la introducción de medidas tales como la vacunación. En nuestro estudio, la prevalencia de anti-HBc fue más elevada en pacientes y personal sanitario que en el grupo de control denotando infección con el VHB, que sin duda ocurrió frecuentemente en una época en que las medidas preventivas no pudieron establecerse con la eficacia actual (4 de los 6 miembros del personal con anti-HBc llevaban trabajando más de 12 años en la UHD y 6 de los 16 pacientes llevaban más de 8 años en tratamiento). Estos datos sugieren que las medidas preventivas adoptadas en la unidad han sido eficaces. Entre otras medidas destacamos la limpieza y desinfección de los dispositivos empleados en la hemodiálisis después de su uso, el despistaje periódico de infección por VHB en los pacientes, el aislamiento a que se sometió a los pacientes potencialmente infectantes (AgHBs positivos) y más recientemente la vacunación de los pacientes y personal sanitario no inmunes al entrar en la UHD. La prevención de la infección por VHC fue sin duda menos eficaz como sugiere la elevada prevalencia de anti-VHC en los pacientes (38,9%).

Para prevenir la infección por VHC no dispusimos de vacuna, ni siquiera pudimos detectar adecuadamente a los posibles infectantes entre los hemodializados, ni entre los donantes de sangre.

La prevalencia de infección por VHC encontrada en este estudio fue más elevada que lo referido en otras UHD (11-21). En otros países las cifras han oscilado ampliamente, pero en general han sido inferiores al 30%: 1% en una UHD inglesa (11); 10,1% entre 1.106 hemodializados de 10 UHD de Alemania Occidental (12); 12-15% en USA (siendo algunos de los positivos drogadictos) (13014); 20% en Hungría (15); 22,2% en un amplio estudio realizado en Japón (16); 17-24% en Italia (17, 18); 27% en Francia (19). En nuestro país Esteban et al. (80) encuentran un 19,1% entre hemodializados sin anticuerpos frente al VHB (20) y Teruel et al. (81) un 17% en una UHD de Madrid (21). El alto número detectado de pacientes con anti-VHC en nuestro estudio es debido, al menos en parte, al empleo de un EIA de segunda generación como prueba de despistaje, a diferencia de los estudios anteriormente citados en los que se empleó un EIA de primera generación (anti-C100-3) (11-21). De los pacientes positivos de este estudio (EIA y RIBA), 9 (24,3%, 9/37) no hubieran sido detectados empleando un EIA de primera generación (datos no mostrados), lo que apoya la mayor sensibilidad descrita con los métodos de segunda generación en la detección de anti-VHC (22-24). Dado que 4 pacientes considerados negativos tenían un EIA positivo y un resultado indeterminado en el RIBA (sólo 1 banda), es posible que estuvieran infectados, por lo que el porcentaje de pacientes con anti-VHC podría ser aún mayor.

El hecho de que ningún miembro del personal presentara anti-VHC (RIBA) sugiere una baja contagiosidad para este virus mediante exposición ocupacional a sangre y otros flúidos corporales. En un estudio realizado en una UHD de Hungría, se obtuvieron resultados similares a los nuestros: Ninguno de los 18 miembros de su personal sanitario presentó anti-VHC (15). Similares resultados se obtuvieron en dos UHD de USA (14). Sin embargo y aunque raramente, la transmisión de HANBP y de VHC a personal sanitario ha sido referida (25, 26).

La adquisición de la infección por VHC en nuestros pacientes estuvo asociada claramente con los años de estancia en la unidad. Esta relación ha sido constatada también en otros estudios (12, 16, 19). Parece obvio que el riesgo de infección por VHC debe estar en relación con el antecedente de transfusión y la cantidad de sangre recibida (18, 21, 27), aunque esto no siempre es evidente (12, 14, 16, 19). Nosotros encontramos una relación entre volumen de sangre transfundido e infección por VHC. También encontramos relación con el tiempo de estancia en la UHD en personas que habían recibido un número similar de unidades de sangre, si bien la comparación entre transfundidos recientes y antiguos tiene el error implícito al mayor riesgo que presentaban las transfusiones antiguas (sin la más reciente autoexclusión de los donantes de grupos de riesgo o el empleo de marcadores indirectos como alanin amino-transferasa...) (28). Fuera de las UHD, la transmisión no parenteral del VHC se ha constatado (29, 30) y no es extraño que también en las UHD intervengan otras vías de transmisión diferentes a la transfusional. Varios estudios que incluyeron hemodializados no transfundidos, así lo apoyan (12, 16, 17, 19, 27).

El desarrollo de inmunoensayos para detectar la presencia de anticuerpos frente al VHC supone un avance importante para el control de la infección por este virus. Los problemas de sensibilidad existentes con los primeros tests desarrollados (1, 31, 32) se han reducido con la obtención de nuevos antígenos recombinantes del VHC (C22-3, C33c, C200) y su aplicación al diagnóstico serológico juntamente con los previamente existentes (22-24). Todavía es un problema identificar a los pacientes infectantes entre los anti-VHC positivos. Por el momento los métodos existentes para detectar ácidos nucleicos del VHC (PCR) no están al alcance de laboratorios de rutina y no hay métodos eficaces de detección de antígenos proteicos. Sin embargo, los métodos serológicos antiguos (33, 34) y especialmente los modernos (2.ª generación) (35, 36) han presentado buena correlación con la infecciosidad tanto epidemiológicamente como por PCR.

Si por el número tan elevado de pacientes anti-VHC positivos las medidas de aislamiento no son posibles, dado que plantean problemas logísticos de gran calibre, pensamos que se debería intentar su implantación, al menos, en aquellos pacientes anti-VHC positivos que cursen con hipertransaminasemia, presumiblemente más infectantes. Todo ello con independencia de mantener y reforzar, si cabe, las medidas de limpieza y desinfección actualmente utilizadas.

## Bibliografía

- Zuckerman AJ. The elusive hepatitis C virus. A cause of parenteral non-A, non-B hepatitis. *Br. Med. J.* 1989; 299: 871-873.
- Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood LA et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J. Infect. Dis.* 1982; 145: 886-893.
- Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of Infection Control Strategies on the Incidence of Dialysis-Associated Hepatitis in the United States. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 1149-1151.
- Galbraith RM, Dienstag JL, Purcell RH, Gower PH, Zuckerman AJ, Williams R. Non-A, non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit. *Lancet* 1979; ii: 951-953.
- Gitnick G, Weiss S, Overby LR, Ling C-M, Chairez R, Parsa K. Non-A, non-B hepatitis: a prospective study of a haemodialysis outbreak with evaluation of a serologic marker in patients and staff. *Hepatology* 1983; 3: 625-630.
- Marchesi D, Arici C, Poletti E, Mingardi G, Minola E, Mecca G. Outbreak of non-A, non-B hepatitis in centre hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 1988; 3: 795-799.
- Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
- Center for Diseases Control. Population survey, sample size & power. Statcalc Software program. Epiinfo 5.00. 1990. CDC, Atlanta, Georgia.
- Center for Diseases Control. Epi Calculator tables (2 x 2, 2 x n). Statcalc Software program. Epiinfo 5.00. 1990. CDC, Atlanta, Georgia.
- Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA et al. Hepatitis C virus Antibody. *Lancet* 1989; ii: 798.
- Schlipkötter U, Roggendorf M, Emst G et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
- Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemo-

- dialysis patients. *An. Intern. Med.* 1990; 112: 958-960.
- Jeffers LJ, Pérez JO, de Medina MD et al. Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int.* 1990; 38: 320-322.
- Pár A. Antibody to hepatitis C virus in Hungary. *Lancet* 1990; 336: 123.
- Yamaguchi K, Nishimura Y, Fukuoka N et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409-1410.
- Gilli P, Moretti M, Sofritti S, Menini C. Anti-HCV positive patients in dialysis units? *Lancet* 1990; 336: 243-244.
- Mondelli MU, Cristina G, Filice G, Rondanelli EG, Piazza V, Barbieri C. Anti-HCV positive patients in dialysis units? *Lancet* 1990; 336: 244.
- Dueymes JM, Mahe JL, Herman B, Saleun JP. Hepatite C chez les hémodialysés périodiques. *Press Médic.* 1990; 19: 1990.
- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; ii: 294-297.
- Teruel JL, Fernández Muñoz R, Gámez C et al. Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis. *Med. Clín. (Barc)* 1990; 95: 81-83.
- Bassetti D, Cutrupi V, Dallago B, Alfonsi P. Second-generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection. *Lancet* 1991; 337: 912.
- Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Boyer N et al. Second generation (RIBA) test in diagnosis of chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337: 551-552.
- Craxi A, Fiorentino G, Di Marco V et al. Second generation tests in diagnosis of chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337: 1354.
- Ahtone J, Francis D, Bradley D, Maynard J. Non-A, non-B hepatitis in a nurse after percutaneous needle exposure. *Lancet* 1980; i: 1142.
- Schlipkötter U, Roggendorf M, Cholmakow K, Weise A, Deinhardt F. Transmission of hepatitis C virus (HCV) from a haemodialysis patient to a medical staff member. *Scand. J. Infect. Dis.* 1990; 22: 757-758.
- Tamura I, Kobayashi Y, Koda T et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
- Alter HJ. Summary of symposium. First International Symposium on Hepatitis C virus. Roma, Italia, Septiembre 1989.
- Thaler MM, Park Ch-K, Landers DV et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338: 17-18.
- Cilla G, Pérez-Trallero E, Iturriza M, Arrizabalaga J, Iribarren JA. Possibility of Heterosexual Transmission of Hepatitis C Virus. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 533-534.
- Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1-3.
- Inaba S, Fukuda M, Okochi K et al. HCV transmission after receiving anti-c100-negative blood units. *Lancet* 1991; 337: 1354.
- Van der Poel CL, Reesink HW, Schaasberg W et al. Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1990; 335: 558-560.
- Esteban JI, González A, Hernández JM et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion associated hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1107-1112.
- Ebeling F, Naukkarinen R, Myllylä G, Leikola J. Second-generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection. *Lancet* 1991; 337: 912-913.
- Van der Poel CL, Cuyppers HTM, Reesink HW et al. Confirmation of hepatitis C virus by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991; 337: 317-319.

## Correspondencia;

Emilio Pérez Trallero  
P.º Zubiaurre, n.º 9, 2.º, izda.  
20013 San Sebastián