

Hepatitis por virus C: comportamiento durante dos años en nuestro hospital

Hobert Rivero Zamora¹
Rafael Pila Pérez²
Rafael Pila Peláez³
Miguel Paulino³

¹Especialista de I grado en Medicina Interna. Hospital "Manuel Ascunce Domenech" Camagüey

²Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular del ISCM de Camagüey

³Especialista de I grado en Medicina Interna. Instructor del ISCM de Camagüey Hospital "Manuel Ascunce Domenech" Camagüey. Cuba

Resumen

Se realizó un estudio transversal descriptivo en 130 pacientes portadores de hepatitis por virus C en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Manuel Ascunce Domenech" en la ciudad de Camagüey, Cuba, en el período comprendido desde enero de 1999 a enero de 2001. El objetivo fundamental fue describir el comportamiento de la hepatitis por virus C en esta institución, obteniéndose como resultados que las principales vías de adquisición de la enfermedad fueron las transfusiones y en donantes de sangre, predominó la ausencia de síntomas y signos, mientras que la complicación más frecuente fue la hepatitis crónica. Se comparará nuestros resultados con los de otros autores.

Palabras clave: Hepatitis por virus C. Comportamiento.

Abstract

A descriptive, cross-sectional study in 130 patients carriers of virus C hepatitis was performed at "Manuel Ascunce Domenech" Clinical-Surgical Teaching Hospital in Camagüey city, Cuba within the period from January 1999 to January 2001. The main objective of the study was to describe behaviour of virus C hepatitis in this institution. It was obtained as a result that main viae for disease acquisition were transfusions and in blood donors, the absence of symptoms and signs prevailed while the most frequent complication was chronic hepatitis.

Key words: Virus C hepatitis. Behaviour.

Introducción

Desde que en el año 1989 el grupo del profesor Houghton identificó el virus de la hepatitis C (VHC)¹, éste es prácticamente sinónimo de hepatitis no A no B. Se ha llegado a la conclusión de que la hepatitis crónica por el virus C es la más común de las enfermedades crónicas del hígado en los países occidentales.

La infección por el VHC progresa lentamente y es a menudo asintomática, diagnosticándose en la mayo-

ría de los casos por casualidad en el curso de estudios bioquímicos rutinarios². Otras de las características de este virus es el elevado número de pacientes que desarrollan una forma crónica de la enfermedad, del 20 al 47% de los casos en sus dos formas: cirrosis hepática y hepatocarcinoma³, sin embargo, en el pronóstico real de la enfermedad influyen varios factores, por ejemplo, la existencia de diferentes genotipos, de los que el tipo IB (II) lleva aparejado el peor pronóstico; también se asocian a un pronóstico más sombrío la coinfección con otros virus de hepatitis, el consumo de alcohol y la edad avanzada⁴.

Dada la evolución tan lenta de la enfermedad hacia la cronicidad se precisa de estudios a más largo plazo para valorar la contribución del VHC a la morbimortalidad por causa hepática⁵. Los donantes voluntarios de sangre constituyen la fuente principal de la información actualmente disponible sobre la propagación y la historia natural de la hepatitis por virus C en la población general; estudios realizados en los mismos en Estados Unidos, Europa y Japón demuestran una prevalencia de anticuerpos frente al VHC del 0,20 al 1,20%⁶. Ha motivado, la realización de este estudio, conocer las características del virus de la hepatitis C en nuestro medio.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal para caracterizar el comportamiento de la hepatitis por virus C en el Hospital Provincial "Manuel Ascunce Domenech" de la ciudad de Camagüey, Cuba, durante el período comprendido de enero del 1999 a enero del 2001.

Nuestro universo de estudio lo constituyeron todos los pacientes diagnosticados con VHC por método de ELISA de segunda generación, los que ascendieron a un total de 130 pacientes. También se realizó a todos estos pacientes laparoscopia con biopsia

Correspondencia:
Dr. Rafael Pila Pérez
General Gómez 452
Camagüey (Cuba)
C.P. 70100

hepática utilizando en el estudio histológico el método de hematoxilina-eosina.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con VHC diagnosticados por método de ELISA al menos en dos ocasiones.
2. Pacientes con estas características que sean mayores de 15 años y que recibieron atención en nuestro hospital.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que tenían hepatitis B asociado a hepatitis C.
2. Todos aquellos pacientes a los que no se les realizó estudios enzimáticos, biométricos y biopsia hepática.

Técnicas y procedimiento

- *De la obtención de la información:* para la obtención de los datos necesarios para la realización de esta investigación se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados por VHC en el período establecido en el estudio y que recibieron atención médica en nuestro hospital y en existencia en el Departamento de Estadística del mismo, lo que nos permitió obtener variables demográficas como: edad, sexo, hábitos tóxicos, vías de adquisición de la enfermedad, síntomas y signos, exámenes clínicos realizados y las complicaciones presentadas por estos pacientes, y que nos permitieron el análisis de los mismos.
- *Del procesamiento de la información:* para ello se utilizaron números naturales que se codificaron manualmente y se les hallaron porcentos que se procesaron en una microcomputadora IBM compatible, con el paquete estadístico MICROSTAT, para la realización del fichero así como para obtener la distribución de frecuencias y tablas de contingencia. Se utilizaron medidas de frecuencias y porcentos reflejados en dichas tablas.

Se consideró:

- *Hábitos tóxicos:* los hábitos de cada persona, y que pueden ser dañinos a su salud, más relacionamos con las enfermedades del hígado que nos ocupa y pueden ser:

- Alcohol: se tuvieron en cuenta los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IV)⁷.
- Drogas: drogas administradas sistemáticamente por vía parenteral y que tuvieran circulación hepática en su farmacocinética en la mayoría de los casos.
- *Hepatitis crónica:* síndrome clínicopatológico que responde a varias causas, con evolución mayor de seis meses y caracterizado por grado de necrosis hepatocelular, inflamación y necrosis.
- *Esteatosis hepática:* infiltración grasa del hígado que aborda un gran espectro de cambios de coloración al examen laparoscópico y su resultado histopatológico.
- *Las principales vías de adquisición de la enfermedad,* teniendo en cuenta para ello los antecedentes patológicos personales como:
 - Transfusiones y donaciones de sangre.
 - Hemodiálisis.
 - Medicamentos de administración parenteral de forma frecuente.
 - Cirugía anterior menor de tres años.
 - Trabajador de salud en contacto con enfermos.

Resultados

El mayor número de casos se encontraba entre 31 y 60 años, con un total de 108 pacientes (83,11%), el sexo masculino fue el mayormente representado en esta serie con 97 enfermos (74,66%).

Se reportó 41 pacientes (31,54%) adictos al alcohol, mientras que 36 (27,70%) empleaban medicamentos endovenosos de forma usual. No se encontró hábitos tóxicos en 53 casos (40,76%).

Al analizar la fuente de infección (Tabla 1) se encontró que las transfusiones de sangre representaron las principales vías de adquisición de la enfermedad en 86 casos (66,15%). Otra fuente de infección importante estuvo representada por pacientes sometidos o cirugía anterior en 43 (33,07%); estos enfermos recibieron cirugía de diferentes tipos en un período no mayor de tres años, y en las cuales muchos de ellos recibieron transfusiones de sangre o medicamentos parenterales. De los trabajadores de la salud, se encontraron 14 enfermos que laboraban en salones de operaciones, laboratorios, enfermería, y que pudieran tener relación con el virus de una forma u otra, fundamentalmente por heridas o punciones accidentales.

En la Tabla 2 se analizó la sintomatología, 51 (39,23%) se encontraban asintomáticos, el dolor abdominal en hipocondrio derecho se presentó en 32 casos (24,61%) y la astenia en 31 (23,84%).

Se representan los signos clínicos en Tabla 3 y la mayor frecuencia 46,15% no presentaron signos, mientras que la hepatomegalia en 47 (36,15%) fue el mayormente reportado.

Dentro de los exámenes practicados, se encontraron principalmente alterados la alanina amino transferasa sérica (ALAT) en 61 casos (46,92%) y la creatinina sérica en 58 (44,61%). Otras alteraciones importantes fueron las crioglobulinas y la hemoglobina en 34,61% y 24,61% respectivamente (Tabla 4).

En la Tabla 5 se analizaron las principales complicaciones, las cuales fueron precisadas por laparoscopia y biopsia fundamentalmente. La más sobresaliente fue la hepatitis crónica en 69 casos (53,07), seguida por la cirrosis hepática en 23 (17,70%), mientras que la esteatosis hepática fue encontrada en 21 (16,15%).

Discusión

La hepatitis por virus C (VHC) aunque no ha sido estudiada de igual forma que la producida por virus B, se calcula que oscila alrededor de los 10 millones de enfermos en países industrializados⁸, reportándose sus características de acuerdo al país, a la región del país, los pacientes utilizados, ya sea en edades pediátricas o en la adultez, teniendo en cuenta su relación con el embarazo o su asociación con otras enfermedades⁹. La prevalencia de la VHC en la población general, no está estudiada suficientemente, así en Japón se demostró una prevalencia de Anti-VHC de 2,3% y en Taiwan de 2,5%^{10,11}.

En España, García Bengoechea *et al.*¹² en un estudio de pacientes en consulta de traumatología, la prevalencia del Anti-VHC fue de 2,8%, mientras que Sacristán *et al.*¹³ en un estudio epidemiológico reportaron una prevalencia de un 2%. Otro colectivo¹⁴ analizando los donantes de productos sanguíneos en Barcelona detectó una prevalencia de 1,2%; otro estudio similar en Granada aportó el 1,1%¹⁵. Se han realizado estudios en mujeres embarazadas, donde la prevalencia del VHC fue del 1% en Francia¹⁶ y en Estados Unidos de 2,2%¹⁷.

Nuestro estudio reflejó una mayor incidencia entre 31-60 años, este resultado es similar a los señalados por Geogebur *et al.*¹⁸ y por Pokorski¹⁹.

Probable vía de adquisición	No	%
Transfusión y donaciones de sangre	86	66,15
Hemodiálisis	58	44,61
Administración de medicamentos por vía parenteral	52	44,00
Cirugía anterior < 3 años	43	33,07
Trabajador de salud	14	10,76

Fuente: Historia Clínica

Síntomas	No	%
Asintomáticos	51	39,23
Dolor abdominal	32	24,61
Astenia	31	23,84
Fiebre	13	10,00
Prurito	3	2,30

Fuente: Historia Clínica

Signos	No	%
Ninguno	60	46,15
Hepatomegalia	47	36,15
Ascitis	12	9,23
Ictero	11	8,46
Esplenomegalia	8	6,15

Fuente: Historia Clínica

La prevalencia del sexo masculino sobre el femenino fue demostrado por Majda-Stanislawski²⁰, lo que fue encontrado en esta serie, por lo que se señala que esta enfermedad es propia de pacientes jóvenes y del sexo masculino.

Aunque el alcohol es un factor que se ha señalado en distintas afecciones del hígado, por lo regular, en la VHC se señala que puede llegar alrededor de un 30%, cuando ésta se asocia a procesos neoplásicos, como fue demostrado por Herrera *et al.*²¹, en esta investigación el 31,54% tenía antecedentes de este hábito. La mayoría de los compuestos que afectan el hígado actúan provocando una reacción de hipersensibilidad y algunos se comportan como verdaderas hepatotoxinas, e incluso en algunos no se conoce su verdadero mecanismo de acción; en el presente trabajo, 36 (27,70%) enfermos utilizaron diferentes tipos de medicamentos de forma continuada.

Tabla 1.
Formas de adquisición de la enfermedad. Hospital "Manuel Ascunce Domenech" 1999-2001

Tabla 2.
Sintomatología. Hospital "Manuel Ascunce Domenech" 1999-2001

Tabla 3.
Signos Clínicos. Hospital "Manuel Ascunce Domenech" 1999-2001

Tabla 4.
Exámenes complementarios. Hospital "Manuel Ascunce Domenech". 1999-2001

Examen complementario	Anormal	%	Normal	%
ALAT	61	46,92	69	53,0
Creatinina sérica	58	44,61	72	55,39
Crioglobulinas	45	34,61	85	65,39
Hb <100g/l	32	24,61	98	75,39
Fosfatasa alcalina	28	21,54	102	78,46
Leucocitos >10x10 ⁹ /l	28	21,54	102	78,46
Tiempo de protrombina	20	15,38	110	84,62
Leucocitos < 4x10 ⁹ /l	15	11,53	115	88,47

Fuente: Historia Clínica

Tabla 5.
Complicaciones. Hospital "Manuel Ascunce Domenech". 1999-2001

Complicaciones	NO	%
Hepatitis crónica	69	53,07
Cirrosis hepática	23	17,70
Esteatosis hepática	21	16,15
No complicadas	11	8,46
Sangramiento digestivo bajo	4	3,08
Hepatitis fulminante	2	1,54

Fuente: Historia Clínica

Los pacientes con antecedentes de transfusión o de administración de medicamentos parenterales, presentan probabilidades de estar infectados por VHC, inclusive cien veces mayor, sobre todo si se trata de mujeres gestantes; igual ocurre en las hepatopatías²². Bruno *et al.*²³ al igual que Morisco *et al.*²⁴, señalan que el factor predisponente más importante lo constituyen las transfusiones de sangre o hemoderivados, lo que coincide con esta investigación, lo cual es igualmente afirmado por Goegebeur¹⁸ y Roudot-Thoroval¹⁶, sin embargo Bellentine *et al.*²⁵, señalan que las intervenciones quirúrgicas de cualquier tipo y las transfusiones constituyen los factores primordiales.

Aguilar²⁶ y Kulkarni²⁷ señalan que el 40% de sus casos eran hemofílicos a las cuales se les practica tratamiento con sangre y hemoderivados en algún momento de su vida, sin embargo nosotros no encontramos este tipo de enfermo en nuestra serie. Chang *et al.*²⁸ reporta como medio de infección principal a la cirugía seguidos de la administración de medicamentos parenterales y en tercer lugar las transfusiones de sangre; Moriarti²⁹ afirma que la administración de medicamentos intravenosos es la principal fuente de infección. Noiri *et al.*³⁰ en Japón reportan a las transfusiones de sangre o hemoderivados y las hemodiálisis como los factores de mayor importancia, lo cual fue señalado en esta investigación.

En este estudio quedó demostrado, coincidiendo con lo reportado por otros trabajos, que la vía fundamental para adquirir el virus es la parenteral, por cualquier mecanismo; de aquí que en el mundo moderno se considere la VHC como hepatitis por transmisión parenteral.

Las principales manifestaciones clínicas incluyen síntomas generales, náuseas y vómitos, mientras que la mayoría presentan dolor en hipocondrio derecho y astenia. La fiebre constituye en ocasiones una forma de presentación de la enfermedad que puede alcanzar hasta 39°C, sin escalofríos y que puede durar pocos días¹⁸. Fue llamativo en nuestra serie que el mayor porcentaje de los casos se presentaba asintomático (39,23%) y que ha sido demostrado en otras investigaciones^{21,25,28}.

La hepatomegalia (36,15%) fue el signo de mayor importancia en nuestros casos y ésta es moderada, blanda, y ligeramente sensible como señalan otros autores (11,12), la ascitis (9,23%) se presenta en pacientes con mayor tiempo de evolución como es reportada por Moriarti *et al.*²⁹. La esplenomegalia es señalada por otros autores^{18,29} entre 10 y 15%, mientras que nosotros la encontramos sólo en el 6,15% de los casos.

Se reportó que la ALAT fue el complementario mayormente anormal en esta serie (46,92%), siendo muy similar a lo planteado por Pouti *et al.*³¹.

La VHC es la mayor causa de las formas agudas y crónicas de hepatitis en pacientes con afección renal, pero es mayor en los enfermos sometidos a trasplante; Weinstein *et al.*³² en Israel demostraron que el 28% de sus casos tenían creatinina anormal, pero una prueba de inmunoensayo de tercera generación fue positiva en el 94% de sus enfermos.

Esta enfermedad se ha asociado con manifestaciones extrahepáticas y entre éstas se señalan la presencia de crioglobulinemia mixta; en nuestra serie

encontramos crioglobulinas positivas en el 34,61%, cifra similar a la de otros autores^{33,34}.

Valero González *et al.*³⁵ y Lee³⁶ señalan trastornos de la hemoglobina, leucocitos, plaquetas, además de pruebas de funcionamiento hepático como la fosfatasa alcalina y el tiempo de protrombina de la misma forma en que fue reportado en nuestra serie.

Las hepatitis crónicas por virus C aparentan ser benignas porque los pacientes se mantienen asintomáticos con síntomas mínimos por mucho tiempo^{14,16,28}, sin embargo un número de enfermos no determinado desarrollan cirrosis hepática o cáncer primitivo de hígado, así como títulos elevados de autoanticuerpos, especialmente del tipo Anti-LKM, lo cual puede dificultar el diagnóstico etiológico³⁷.

Encontramos hepatitis crónica en el 53,07% de los casos, lo que se relacionó con pacientes alcohólicos, en pacientes desnutridos y secundario a métodos dialíticos; estas alteraciones son reportadas por Karev *et al.*³⁸ y por Inove *et al.*³⁹.

Conclusiones

1. El grupo de edad más afectado fue entre 31 y 60 años, siendo el sexo masculino el más representado, al igual que los enfermos sin hábitos tóxicos demostrados.
2. Las principales vías de adquisición de la enfermedad fueron las transfusiones y donaciones de sangre.
3. La clínica de nuestros enfermos estuvo pobremente representada en esta investigación.
4. Los exámenes complementarios fundamentalmente alterados fueron la ALAT sérica y la creatinina sérica.
5. La principal complicación reportada fue la hepatitis crónica.

Bibliografía

1. Houghton M, Weiner A, Ham J. The molecular biology of the hepatitis C virus: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Proc NATL SC* 1990;88:9102-6.
2. Weiland R. Historia natural de la hepatitis C. *Resumen ejecutivo de seminario de hepatitis C*. Luxemburgo: Comisión Europea Unidad de Salud Pública; Dirección General V, Feb 1994;1-2.
3. Realdi G, Alberti A, Rugge M. Long term follow -up of acute and C chronic Non A- Non B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. *GUT* 1992;23:270-5.
4. Alter M, Margolis H, Kraw H, Niski K, Judson F, Mares A, Alexander W: The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *New Engl J Med* 1994;327:1899-905.
5. Dushiko G, Schmilovitz - Weiss H, Brow D, McOnish F, Yap P, Sherlocks S. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type specific differences in geographic origin and license. *Hepatology* 1995;19:13-8.
6. Booth J, Brown J, Thomas H. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *GUT* 1996; 182:120-6.
7. Kick S. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). *Hospital Practice* 1999;3(4): 11-8.
8. Mohsen AH. Group TH, Trent HCV study Group. The epidemiology of hepatitis C in a UK Health regional population of 5.12 million. *GUT* 2001;48:707-13.
9. Sayera L, Bruqueram Vidal J. Sero epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:721-4.
10. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community acquired infection. *Gastroenterology* 1994;106: 1596-602.
11. Sten J, Wang J, Wang Ch. Prevalence of hepatitis C in a community in Taiwan. Detection by synthetic peptide-based Assay and polimerase chain reaction. *J Hepatol* 1993;17:192-8.
12. Garcia Bengoechea M, Emparanza J, Sarriugarte A. Antibodies to hepatitis C Virus: a cross-sectional study in patients attending a trauma unit or admitted to hospital for elective surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:237-41.
13. Sacristán B, Castañares M, Elena A. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de la Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:331-5.
14. Esteban J, López Talavera J, Janesca J. High rate infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Inter Med* 1997; 115:443-9.
15. Salmeron F, Palacios A, Pérez Ruiz M. Epidemiology, serological markers and hepatic disease of anti-HCV Elisa-2 positive blood donors. *Dig Dis Sci* 1996;41: 1933-8.
16. Roudot-Thoraval F, Deforges L, Girolcet P. Prevalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hepatite C (test Elisa 2 et RIBAZ) dans une population de femmes enceintes en France. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 16:255-9.

17. Bohman V, Steller R, Little B, Wendel G, Sutor L, Cunningham F et al: Seroprevalence and risk factor for hepatitis C virus antibody in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992;80:609-13.
18. Goegebeur G, Benhamiche A, Minelo A, Rassiat B, Clinard F, Milan C, et al. Registre des hepatitis virales B et C de Corte-dor, Centre d'Epidemiology de population de L'Université de Bourgogne, Faculte de Medicine, Dijon. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24: 1042-6.
19. Pokorski R. Long-term morbidity and mortality risk in Japanese insurance applicants with chronic hepatitis C virus infection. *J Insur Med* 2001;33:12-36.
20. Majda-Stanislawski B, Omulecka A, Szaplik I. Clinical picture of chronic hepatitis C in children. Polish experience. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:20-4.
21. Herrera M, Pérez Tamayo R, Uribe M, Sosa R. Cáncer primario de hígado, experiencia de 67 casos estudiados en El Salvador. *Rev Invest Clin* 1995;36:1037-9.
22. Sabin CA. Hepatitis C virus and VIH coinfection AIDS patients care. *STDS* 1998;12:199-207.
23. Bruno R, Sacchi P, Debiaggi M, Patrino S, Zara F, Ciaapina V, et al. Prevalence and histologic features of transfusion transmitted virus and hepatitis C virus coinfection in a group of HIV patients. *GUT* 1998;18: 36-9.
24. Morisco F, Leone D, Tucillo C, Sessa G. Subjects positive for hepatitis C virus RNA with normal aminotransferase levels a "trompelTeil" clinical picture. *Dig Liver Dis* 2000;32:598-602.
25. Bellentine S, Miglioli L, Masutti F, Saccucio G. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Italy: the slowly unravelling mystery. *Microbes infect* 2000;2: 1757-63.
26. Aguilar C, Lucia J, Simon M. An emerging role for interferon in hemophilics with chronic hepatitis C. *Haemophilia* 2001;7:6-8.
27. Kulkarni R, Scott-Emuakpor A, Brody H, Weil W, Ragni M, Gera R et al. Nondisclosure immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection in a patient with haemophilia: medical and ethical considerations. *J Pediatry Haematol Oncol* 2001;23:153-8.
28. Chang H, Yu M, Lu C, Chiu Y, Chen C. Risk factors associated with hepatitis C virus infection in taiwanese government employees. *Epidemiol Infect* 2001;126: 291-9.
29. Moriarti H, Kemp R, Robinson G. Hepatitis services at an infecting user outreach clinic. *NZ Med J* 2001; 114:105-6.
30. Noiri E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:38-42.
31. Pouti C, Castellacci R, Montaynase F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32:634-8.
32. Weinstein T, Tur-Kaspa R, Chagnac A, Korzets A, Ori Y, Zevin D et al: Hepatitis C infection in dialysis patients in Israel. *Isr Med Assoc J* 2001;3:174-7.
33. Fayzazi A, Schott P, Hartmann H, Mihes S. Clinical, biochemical and histological changes in hepatitis C virus infection, associated cryoglobulinemia. *Gastroenterology* 1997;35:921-8.
34. De la Rossa A, Tavoni A, Lorefice P, Casula F, Bombardieni S. HBV and HIV infection, poliarteritis nudosa, and mixed cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol* 2000;19:502-4.
35. Valero González J, Granodos Mata B. Hepatitis C y alteraciones en la biometría hemática / Blood Count Changes in hepatitis C. *Rev Fac Med UNAM* 1999; 42:96-9.
36. Lee W. Hepatitis virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-45.
37. Koreman J, Baker B, Waggoner J, Everitant J, Debisceglie A, Hoofnagle J. Long- Term remission of chronic hepatitis B after alpha interferon therapy. *Ann Interna Med* 1993;114:629-34.
38. Karev V, Tsinzerling V, Komarova D, Iakovlev A. Relationship between chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Vopr Onkol* 2000;46:427-32.
39. Inove Y, Shiraki T, Dol H, Yamanaka N, Sato S. A case study of hepatocellular carcinoma in Hyogo prefecture. *Kobe J Med Sci* 2000;46:181-8.