

# Infección por el virus de la hepatitis C en un hospital de primer nivel de ámbito rural: estudio descriptivo en la década 1991-1999

Francisco Félix Rodríguez-Vidigal<sup>a</sup>, María José Baz<sup>b</sup>, Francisco Javier Fernández<sup>b</sup> y Francisco Najarro<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna y <sup>b</sup>Laboratorio/Hematología. Hospital Comarcal de Llerena-Zafra. Badajoz. España.

**INTRODUCCIÓN:** Conocer las características epidemiológicas y clínicas y el pronóstico de los sujetos diagnosticados de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en un Hospital Comarcal de ámbito rural.

**MÉTODOS:** De forma retrospectiva, se estudiaron 142 pacientes diagnosticados de infección por el VHC en el Hospital de Llerena-Zafra, entre agosto de 1991 y diciembre de 1999. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos, tras un seguimiento medio de 2,7 años, y se analizaron los factores pronósticos.

**RESULTADOS:** La infección por el VHC predominó en varones (69%) y la edad media fue de  $48,3 \pm 19,3$  años. Mecanismos de transmisión: desconocidos (46,5%), adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) (39,4%) y transfusión (14,1%). El 23,2% de los pacientes estaban coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el 5,6% por el de la hepatitis B (VHB). En 111 pacientes (78,2%) no existían síntomas en el momento del diagnóstico; 26 (18,3%) debutaron con complicaciones de la hipertensión portal y 5 (3,5%) con síntomas extrahepáticos. En el 32,4% de todos los sujetos se observaron datos ecográficos de hipertensión portal. Se detectó hepatocarcinoma en 17 sujetos (12,0%) y neoplasias extrahepáticas en 14 (9,9%). Fallecieron 28 personas (19,7%). Factores de riesgo independientes para mortalidad fueron: coinfeción por el virus de la hepatitis B (VHB) (*odds ratio [OR]*, 26,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,19-331,47), datos ecográficos de hipertensión portal (OR, 11,0; IC 95%, 3,38-32,61) y diagnóstico de hepatocarcinoma (OR, 182,7; IC 95%, 14,85-2248,21).

**CONCLUSIONES:** En nuestro hospital, durante la década 1990-1999, la infección por el VHC se diagnosticó con frecuencia en fases muy avanzadas de su evolución y se asoció a una mortalidad elevada, sobre todo en presencia de datos de hipertensión portal en la ecografía abdominal o de coinfeción por el VHB.

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis C. Epidemiología. Virus de la inmunodeficiencia humana. Hepatocarcinoma.

Correspondencia: Dr. F.F. Rodríguez-Vidigal.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Llerena-Zafra.  
Ctra. Badajoz-Granada, s/n. 06900 Llerena. Badajoz. España.  
Correo electrónico: franciscof.rodriguez@hlla.ses.juntaex.es

Manuscrito recibido el 17-04-2002; aceptado el 17-09-2002.

Hepatitis C virus infection in a first level rural hospital: descriptive study in the decade 1991-1999

**INTRODUCTION.** To assess epidemiology, clinical manifestations and prognostic factors in subjects diagnosed with hepatitis C virus (HCV) infection in a first level rural hospital.

**METHODS.** This retrospective study includes 142 patients diagnosed with HCV infection at the Hospital de Llerena, from August 1991 to December 1999. Epidemiological and clinical parameters were collected at a mean of 2.7 years after diagnosis and prognostic factors were analyzed.

**RESULTS.** HCV infection predominated in males (69%) and the mean age of patients was  $48.3 \pm 19.3$  years. Mechanisms of transmission included *unknown* (46.5%), *intravenous drug use* (39.4%), and *transfusions* (14.1%). Human immunodeficiency virus coinfection was present in 23% of patients and hepatitis B virus (HBV) coinfection in 5.6%. At the time of diagnosis, 111 patients (78.2%) were asymptomatic; 26 (18.3%) presented with complications of portal hypertension and 5 (3.5%) with extrahepatic symptoms. Ultrasonographic signs of portal hypertension were observed in 32.4% of cases. Hepatocarcinoma was detected in 17 patients (12.0%) and extrahepatic neoplasms in 14 (9.9%). Twenty-eight patients died (19.7%). Independent risk factors for mortality included *HBV coinfection* (OR 26.9; 95% CI 2.19-331.47), *ultrasonographic signs of portal hypertension* (OR 11.0; 95% CI 3.38-32.61) and *diagnosis of hepatocarcinoma* (OR 182.7; 95% CI 14.85-2248.21).

**CONCLUSIONS.** Between 1990 and 1999 in our hospital HCV infection was frequently diagnosed in advanced stages and was associated with high mortality, particularly when ultrasonographic signs of portal hypertension or HBV coinfection were present.

**Key words:** hepatitis C virus. Epidemiology. Human immunodeficiency virus. Hepatocarcinoma.

## Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae* de gran mutagenicidad y heterogeneidad genética, que causa

hepatitis crónica en un elevado porcentaje de casos (85%) y constituye una de las principales causas de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma<sup>1-3</sup>. A pesar de ello, la infección por el VHC es con frecuencia indolente y puede pasar desapercibida durante décadas<sup>2,3</sup>. Diversos factores, como el consumo de alcohol, la inmunodeficiencia, la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el sexo masculino y la edad de contagio superior a 40 años, se han asociado a una evolución a cirrosis más rápida<sup>4-8</sup>. Además de hepatotropo, el VHC es linfotropo, y se le ha implicado en la aparición de trastornos de patogenia inmune, mediados por una estimulación en la producción de inmunoglobulinas, así como en la génesis de trastornos linfoproliferativos<sup>9-12</sup>. Se estima que el VHC infecta al 3% de la población mundial; en Europa, existe un gradiente de prevalencia norte-sur que varía desde el 0,04% en los países nórdicos y en el Reino Unido hasta el 2% en los países mediterráneos<sup>13-15</sup>. La infección por el VHC ocasionará una importante carga económica durante los próximos 10 a 20 años en los países desarrollados<sup>16</sup>.

El objetivo del presente estudio fue conocer las características epidemiológicas y clínicas y el pronóstico de los sujetos a los que se detectó una infección por el VHC en un hospital comarcal de ámbito rural.

## Métodos

El Hospital Comarcal de Llerena-Zafra es un centro de primer nivel que atiende a una población de 114.000 habitantes, mayoritariamente rural, en la comarca suroeste de Extremadura. Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 142 sujetos en los que se detectó una infección por el VHC en dicho hospital, durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de agosto de 1991 y el 31 de diciembre de 1999. El 74% de los casos fue diagnosticado entre los años 1994 y 1997 (fig. 1). La totalidad de los sujetos habían sido diagnosticados y seguidos por el Servicio de Medicina Interna o por la Unidad de Hematología/Banco de Sangre del Hospital de Llerena. El seguimiento medio fue de  $2,7 \pm 2,0$  años (límites, 0-8 años); hubo un 18% de pérdidas de seguimiento, el 54% de los casos había sido seguido en consultas más de un año y el 37% un tiempo superior a 2 años.

### Criterios de inclusión

Pacientes a los que se les detectaron anticuerpos séricos frente al VHC mediante técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA), de primera, segunda o tercera generación según el año de diagnóstico, y confirmación mediante *immunoblot* recombinante (RIBA). En 32 sujetos (22,6%) se estudió la presencia de ARN del VHC en plasma mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### Variables analizadas

Mediante revisión de las historias clínicas, se recogieron los siguientes datos epidemiológicos: edad en el momento del diagnóstico de la infección por el VHC, sexo, vía probable de transmisión, antecedentes de consumo elevado de alcohol (más de 80 g/día), presencia o no de coinfección por el VIH y por el VHB. Se definió como coinfección por el VHB la detección de antigeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) positivo. Se recogieron las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico de infección por el VHC (asintomáticos, manifestaciones de hepatopatía y manifestaciones extrahepáticas) y los datos revelados por la ecografía abdominal (exploración llevada a cabo en 116 pacientes). Se consideraron signos ecográficos de hipertensión portal al aumento del diámetro de la vena porta por encima de los 14 mm, esplenomegalia, ascitis o presencia

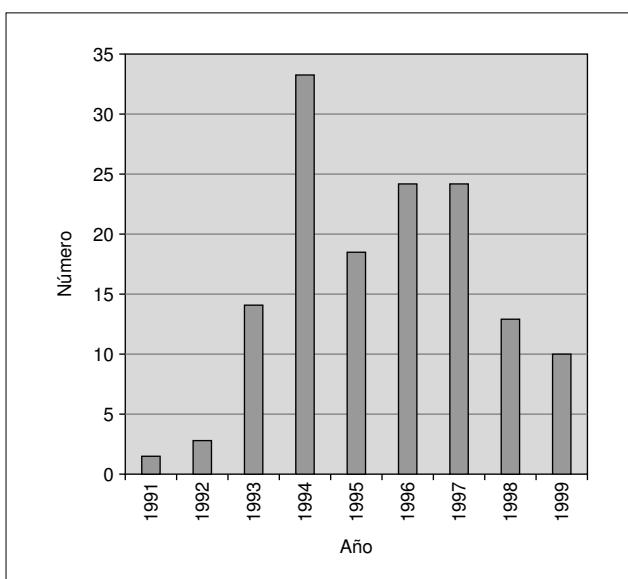


Figura 1. Distribución anual de diagnósticos.

de flujo hepatofugo en la técnica Doppler. Se registraron los casos de carcinoma hepatocelular (diagnosticados simultáneamente con la infección por el VHC o durante el seguimiento), las neoplasias extrahepáticas diagnosticadas durante el seguimiento, el tratamiento con interferón solo o con ribavirina y los fallecimientos.

### Análisis estadístico

Para comparar medias de variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student; para las variables categóricas se empleó la prueba de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con la corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher cuando fue preciso. Para detectar factores que influyeran en la mortalidad se llevó a cabo un análisis de regresión logística univariante y multivariante que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, vía de transmisión, infección por el VIH, infección por el VHB, ingesta elevada de alcohol, datos ecográficos de hipertensión portal, diagnóstico de hepatocarcinoma y diagnóstico de neoplasia extrahepática. Se consideró diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con la versión 5.0 de StatView for Windows SAS Institute Inc (1992-1998).

## Resultados

### Datos demográficos y epidemiológicos

La edad media en el momento del diagnóstico de la infección por el VHC fue de  $48,3 \pm 19,3$  años (límites, 21 y 88 años), 45% menores de 40 años, 20% de entre 40 y 60 y 35% mayores de 60 años (65% con menos de 60 años). Predominaron los varones (69%) en una proporción 3:1. Respecto al mecanismo de transmisión del VHC, en el 46,5% de los casos era desconocido, en el 39,4% se atribuyó al consumo de drogas por vía parenteral y en un 14,1% era vía transfusión de sangre o hemodiálisis. De los pacientes con infección por el VHC adquirida por adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), el 61% habían adquirido también la infección por el VIH. La transmisión por vía ADVP se asoció a menor edad de diagnóstico de la infección por el VHC ( $p < 0,0001$ ). Estaban coinfecados por el VIH 33 pacientes (23,2%) y por el VHB 8 (5,6%); la

**TABLA 1. Características epidemiológicas y clínicas de los 142 pacientes con infección por el virus de la hepatitis C**

Característica	Número	Porcentaje
Edad (años)*	48,3 (21-88)	
Sexo		
Masculino	98	69,0
Femenino	44	31,0
Mecanismo de transmisión		
Transfusión	20	14,1
ADVP	56	39,4
Desconocido	66	46,5
VIH	33	23,2
VHB	8	5,6
VIH y VHB	4	2,8
Consumo de alcohol superior a 80 g/día	37	26,1
Manifestaciones clínicas		
Asintomáticos	111	78,2
Síntomas de enfermedad hepática	26	18,3
Síntomas extrahepáticos	5	3,5
Datos ecográficos		
de hipertensión portal	46	32,4
Hipertransaminasemia	97	68,3
Alfafetoproteína > 15 ng/ml	16	11,2
Carcinoma hepatocelular	17	12,0
Diagnóstico simultáneo con infección por el VHC	11	7,7
Diagnóstico durante el seguimiento	6	4,2
Neoplasias extrahepáticas	14	9,9
Tratados con interferón con/sin ribavirina	12	8,5
Fallecimientos	28	19,7

\*Media (rango).

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 2. Análisis multivariante de las variables asociadas con riesgo de carcinoma hepatocelular**

Variable	OR ajustada	IC 95%
Consumo de etanol > 80 g/día	10,6	1,12-100,97
Signos ecográficos de hipertensión portal	36,8	4,66-290,31

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**TABLA 3. Análisis multivariante de las variables asociadas con mortalidad en infectados por el virus de la hepatitis C**

Variable	OR ajustada	IC 95%
Infección por el VHB (HBsAg positivo)	26,9	2,19-331,47
Signos ecográficos de hipertensión portal	11,0	3,38-32,61
Diagnóstico de carcinoma hepatocelular	182,7	14,85-2248,21

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

infección por VHC, VIH y VHB estaba presente en 4 (2,8%). Los individuos coinfecados por el VIH tenían menor edad que los seronegativos ( $p < 0,0001$ ). El 78% de los sujetos coinfecados por el VIH recibieron tratamiento antirretroviral de gran actividad durante el período de

estudio. El consumo de etanol superaba los 80 g/día en el 26,1% de los pacientes (tabla 1).

### Manifestaciones clínicas y tratamiento

En el momento del diagnóstico de infección por el VHC, más de las tres cuartas partes de los individuos permanecían asintomáticos (78,2%) y el diagnóstico se llevó a cabo en el cribado previo a la donación de sangre, por pertenecer a un grupo de riesgo (ADVP) o por presentar alteraciones en los análisis bioquímicos (hipertransaminasemia). Entre los sintomáticos (21,8%), las manifestaciones más frecuentes fueron: ascitis o edemas (8), astenia e hiporexia (8), dolor abdominal (7), parestesias o debilidad muscular (4), hemorragia digestiva por varices sangrantes (3), encefalopatía hepática (2), artritis (1). Por lo tanto, el proceso se inició con síntomas de enfermedad extrahepática en 5 pacientes (3,5% del total), en 2 de los cuales se diagnosticó una crioglobulinemia mixta. Existía elevación de las aminotransferasas en el 68,3% de los casos y se observaron datos ecográficos de hepatopatía crónica con hipertensión portal, en el momento del diagnóstico, en el 32,4% de todos los sujetos. La presencia de datos de hipertensión portal en la ecografía se relacionó, en el análisis univariante, con mayor edad al diagnóstico (media, 59,9 años frente a 44,0;  $p < 0,0001$ ), ausencia de infección por el VIH ( $p < 0,02$ ) y transmisión por transfusión o por vía desconocida ( $p < 0,001$ ). En 11 pacientes (7,7%) se llevó a cabo simultáneamente el diagnóstico de infección por el VHC y el de hepatocarcinoma y en cuatro más se halló dicho tumor durante el seguimiento. En total, se detectó hepatocarcinoma en 17 sujetos (12,0%). Se encontraron neoplasias extrahepáticas en 14 sujetos (9,9%): 3 tumores benignos mesenquimales (leiomiomas), 3 carcinomas epidermoides (cutáneo, de cuello uterino y de ano), 2 carcinomas de mama, 2 carcinomas de vejiga, un cáncer de pulmón, un cáncer de colon, un linfoma no hodgkiniano y un basalioma cutáneo. Total de neoplasias (hepatocarcinoma y extrahepáticas): 30 (21,1%) (tabla 1). Factores de riesgo independientes para hepatocarcinoma fueron: consumo elevado de etanol (OR, 10,6; IC 95%, 1,12-100,97) y datos de hipertensión portal en la ecografía (OR, 36,8; IC 95%, 4,66-290,31) (tabla 2). Se administró tratamiento con interferón o interferón más ribavirina en 12 pacientes (8,5%) y se llevó a cabo el trasplante hepático en uno (0,7%).

### Mortalidad y factores pronósticos

Fallecieron 28 personas (19,7% del total), 15 de ellas por carcinoma hepatocelular (53,6%), seis por complicaciones de la hipertensión portal (21,4%), cinco por enfermedades indicativas de SIDA (17,9%), una por cáncer de pulmón y una como consecuencia de una crioglobulinemia mixta. Seis de los fallecidos se hallaban infectados por el VIH, de los cuales tres tenían manifestaciones ecográficas de hipertensión portal. Las causas de muerte en coinfectados por el VHB fueron complicaciones de la cirrosis hepática con hipertensión portal y, en un caso, linfoma. Factores de riesgo independientes para mortalidad fueron: coinfección por el VHB (OR, 26,9; IC 95%, 2,19-331,47), datos ecográficos de hipertensión portal (OR, 11,0; IC

95%, 3,38-32,61) y diagnóstico de hepatocarcinoma (OR, 182,7; IC 95%, 14,85-2248,21) (tabla 3).

## Discusión

Este estudio muestra que en el Hospital Comarcal de Llerena-Zafra, durante la década de 1990, la infección por el VHC se diagnosticó frecuentemente en etapas avanzadas de su historia natural y que su detección se asoció a una mortalidad elevada a corto plazo (19,7%), especialmente cuando existían datos ecográficos de hipertensión portal en el momento del diagnóstico y cuando se acompañaba de infección por el VHB.

El pico de diagnósticos de infección por el VHC en 1994 refleja la historia de la detección de la enfermedad, mientras que la caída observada entre 1997 y 1999 puede sugerir que se diagnostican casos en retrospectivo más que nuevas infecciones. Se encontró una distribución bipolar por grupos de edad: la mayor parte de los pacientes (80%) eran menores de 40 años o mayores de 60. Por otro lado, las dos terceras partes de los individuos tenían menos de 60 años de edad, circunstancia ésta que los hacía, *a priori*, candidatos al tratamiento de la hepatitis crónica si estuviera indicado y a la posibilidad de tratamiento con trasplante de la cirrosis hepática; no obstante, menos del 10% recibieron tratamiento con interferón (con o sin ribavirina) y sólo uno se benefició del trasplante hepático. Las posibles causas fueron: la elevada proporción de enfermos con cirrosis, el dar prioridad al tratamiento antirretroviral en los casos con coinfección por el VIH, la pérdida del seguimiento y la ausencia de un centro con actividad trasplantadora en Extremadura. La ausencia de un factor de riesgo conocido para la transmisión del VHC en cerca de la mitad de los casos, que puede estar motivada en parte por la revisión retrospectiva de historias poco dirigidas, es un dato concordante con otros estudios de nuestro entorno<sup>14,17,18</sup>. Por otra parte, se observó una alta tasa de coinfección por el VIH (61%) en los individuos infectados por el VHC a través de ADVP, mayor que la observada en otros estudios europeos, que han encontrado una tasa del 24%<sup>19</sup>. A pesar de que la infección por el VIH se ha asociado a un curso más agresivo de la hepatopatía por VHC, en nuestra serie el efecto deletéreo del VIH sobre la hepatopatía no se manifestó en una mayor frecuencia de hipertensión portal, probablemente por la menor edad de los sujetos que habían adquirido el VHC vía ADVP<sup>6,20</sup>.

La mayor parte de los individuos (78,2%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico; en los sintomáticos, las manifestaciones clínicas de inicio correspondieron sobre todo a complicaciones de la hipertensión portal; el debut con sintomatología extrahepática se detectó en un 3,5% de los casos, en dos de los cuales se diagnosticó crioglobulinemia mixta<sup>21</sup>. La asociación de la crioglobulinemia mixta con la infección por el VHC está ampliamente descrita en la literatura<sup>22,23</sup>. Por otro lado, se ha llamado la atención sobre el variado número de manifestaciones extrahepáticas que pueden aparecer como primera manifestación de la infección por el VHC; de ahí que muchos autores recomiendan considerar a esta infección como un síndrome clínico sistémico, más que una simple enfermedad hepática<sup>11,12</sup>.

Los signos ecográficos de hipertensión portal, indicativos de hepatopatía crónica evolucionada, aparecen

habitualmente tras 20 a 30 años de infección por el VHC y el hepatocarcinoma es el estadio final de la misma<sup>3,24</sup>. La presencia de hipertensión portal en casi la tercera parte de todos los sujetos y de hepatocarcinoma en el 7,7% en el momento del diagnóstico de infección por el VHC, traduce una deficiente capacidad de detectar precozmente esta infección en nuestra área de salud. En nuestra comarca, al igual que ocurre en otros estudios del entorno, el VHC es uno de los principales factores asociados al hepatocarcinoma, y se detecta en el 67% de los casos<sup>1,25</sup>. El abuso de alcohol puede ser un cofactor para el desarrollo del hepatocarcinoma, circunstancia que se observa en estudios llevados a cabo en otras localizaciones geográficas<sup>26,27</sup>.

Es de reseñar el elevado número de neoplasias extrahepáticas detectadas (en el 10% de los sujetos). La proporción es ligeramente inferior a la encontrada por Sikuler et al<sup>28</sup> en pacientes infectados por el VHC que vivían en Israel (15 de 103, frente a 14 de 142). En esta serie, predominaron los linfomas no hodgkinianos y la mayor parte de los casos aparecieron en mayores de 55 años. El linfotropismo del VHC se ha responsabilizado en la génesis de linfomas, especialmente en el seno de una crioglobulinemia mixta, pero no se ha descrito un mecanismo patogénico que involucre al VHC en la aparición de otros tumores<sup>29,30</sup>. Son necesarios estudios prospectivos que incluyan un número grande de pacientes infectados por el VHC y un grupo control de edad similar para clarificar una posible asociación del VHC con neoplasias extrahepáticas.

La mitad de los fallecimientos se debieron a la existencia de un hepatocarcinoma. Los datos que correlacionan la mortalidad con el diagnóstico ecográfico de hepatopatía avanzada y con la coinfección por el VHB son congruentes con la historia natural de la infección por el VHC y el efecto de la coinfección por el VHB en acelerar la evolución a cirrosis<sup>3,8</sup>.

En conclusión, los datos aportados revelan que los pacientes diagnosticados de infección por el VHC en el Hospital de Llerena-Zafra durante los años 1991-1999 presentaron morbilidad y mortalidad considerables, especialmente en relación con un diagnóstico en fases muy avanzadas de la hepatopatía por el VHC. Esta circunstancia invita a la realización de más estudios epidemiológicos que permitan conocer la importancia de la infección por el VHC en nuestro entorno y a la implementación de medios para lograr que se diagnostique y trate más precozmente.

## Bibliografía

- Crespo J, Dueñas C, Sánchez-Antolín G, Fábrega E, Carte B, Pons-Romero F. Infección por el virus de la hepatitis B y C en pacientes con carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc) 1996;106:241-5.
- Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. J Hepatol 2000;32 (Suppl 1):98-112.
- Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000;132: 296-305.
- Tong MJ, El-Farra NS, Reijes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 1995;332:1463-6.

5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression inpatients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
6. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernandez Qhero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
7. Wiley TE, McCarty M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-9.
8. Soriano V, García-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R, González J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: Biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):119-23.
9. Zignego AL, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. *J Hepatol* 1992;15:382-5.
10. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego Al. Non-Hodgkin's lymphoma: possible role of hepatitis C virus. *JAMA* 1994;272:355-6.
11. Gumber S, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;123:615-20.
12. Rivera J, García A, Millán J. Afectación extrahepática como primera manifestación de la infección por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 1998;111:667-9.
13. Sacristán B, Gastañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996;107:331-5.
14. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
15. Touzet S, Kraemer L, Colin C, Pradat P, Lanoir D, Bailly F, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: A critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12: 667-78.
16. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562-9.
17. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernandez JM, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989;2:294-7.
18. Bruguera M. Hepatitis C esporádica: importancia relativa de la transmisión vertical, sexual y parenteral inaparente del virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 1998;111:658-9.
19. Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E, Bortolotti F. Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995;15:209-12.
20. Berenguer M, López-Labrador FJ. Coinfección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana: implicaciones clínicas y biológicas. *Med Clin (Barc)* 1999;113:28-35.
21. Rodríguez-Vidigal FF, Roig V, Pérez-Lucena E, Ledesma V, Ramírez P, Aguilar FJ, et al. Hemorragia alveolar en el seno de una crioglobulinemia mixta asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *An Med Intern (Madrid)* 1998;15:661-3.
22. Ferri C, Greco F, Longobardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:95-6.
23. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
24. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1):225-37.
25. Rodríguez-Vidigal FF, Aguilar J, Ramírez P, Najarro F, Mayoral L, Redondo L, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C infection in the South of Extremadura (Spain). *Eur J Intern Med* 1999;10:S129.
26. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000;14:703-9.
27. Hellerbrand C, Hartmann A, Richter G, Knoll A, Wiest R, Scholmerich J, et al. Hepatocellular carcinoma in southern Germany: Epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Dig Dis* 2001;19:345-51.