
ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores Asociados a la Infección por Hepatitis C en casos Incidentes en Hemodiálisis Crónica

Magda Valencia Yábar MD* J. Cieza Zevallos MD**

RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección por hepatitis C (HCV) es un problema relevante en pacientes tratados con hemodiálisis crónica en el Perú. Se ha referido en estudios previos que las transfusiones de sangre y el tiempo en hemodiálisis han sido identificados como factores de riesgo.

OBJETIVO: Estudiar otros factores probables asociados a la infección por el virus de hepatitis C en un gran centro de hemodiálisis de Lima, Perú.

MATERIAL Y MÉTODO: El estudio fue un modelo de casos y controles para población incidente. Se estudió un caso negativo por cada positivo para anticuerpos HCV pareados por edad, sexo y procedencia. Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC 95%) fue usado para evaluar la fuerza de asociación de variables.

RESULTADOS: El tiempo en hemodiálisis (OR 7.13, IC95% 3.04-17.02), mas de dos hospitalizaciones (OR 4.49, IC95% 1.28-17.28), tratamiento en múltiples centros de diálisis ($p < 0.05$), haber sido trasplantado ($p < 0.01$) y haber recibido transfusión de sangre (OR 2.61 IC95% 1.04-6.68) fueron factores asociados a infección por HCV.

CONCLUSIONES: La permanencia en hemodiálisis, las hospitalizaciones, haber sido dializado en múltiples centros, el trasplante y las transfusiones sanguíneas, fueron variables asociadas a la infección por HCV en la población estudiada.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis C, hemodiálisis, factores de riesgo

Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-1: 11-16

SUMMARY

BACKGROUND: Hepatitis C Infection (HCV) is a significant problem in patients treated with chronic hemodialysis in Peru. In prior studies, it has been reported that blood transfusions and time on hemodialysis have been identified as risk factors. Purpose: Study other probable factors associated with the Hepatitis C virus in a large hemodialysis center in Lima, Peru.

MATERIALS AND METHOD: The study consisted of a case model and controls for incident population. A negative case was studied in relation to each case with positive results for HCV antibodies paired by age, sex and origin. Odds ratio (OR) and its confidence interval (CI 95%) were used to assess the degree of association between variables.

RESULTS: Time on hemodialysis (OR 7.13, CI95%), 3.04-17.02, more than two hospitalizations (OR 4.49, CI95%), 1.28-17.28, treatment in multiple dialysis centers ($p < 0.5$), having undergone a transplant ($p < 0.01$) and having received a blood transfusion (OR 2.61 CI95% 1.04-6.68) were factors associated with HCV. Conclusion: Permanence on hemodialysis, hospitalizations, receiving dialysis at multiple centers, transplantation and blood transfusions were variables associated with HCV infection in the studied population.

KEY WORDS: Hepatitis C, hemodialysis, risk factors.

* Centro de Hemodiálisis - EsSalud.

** Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es la causa más común de enfermedad viral hepática crónica en los pacientes en hemodiálisis.^(1,2) Este virus fue clonado en 1989, e identificado como causa de la mayor parte de las hepatitis “no A” y “no B”. Al no existir vacuna específica, no se puede conseguir inmunidad. Este problema se agrava porque no existe inmunidad cruzada entre los diferentes subtipos del VHC: a, b y c; los que tienen una diferente distribución geográfica a nivel mundial.⁽³⁾

En nuestro país, un estudio hecho en cinco centros de hemodiálisis en Lima, mostró una prevalencia de anticuerpos para virus C en el orden de 83.9%⁽⁴⁾, situación alarmante por ser probablemente una prevalencia de las más altas reportadas en el mundo y que reflejaba un problema de bioseguridad sumamente grave.

La prevalencia de VHC en las poblaciones, está relacionado a su detección en donantes de sangre y en la población general. Egipto es la zona referencial y comparativa por su alta prevalencia (12% en la población general)⁽⁵⁾. En Colombia y Cuba la prevalencia en donantes de sangre es 0.8% y 1.00 % respectivamente (1996)⁽⁶⁾, en Brasil entre 1.14 y 2.20% (1993, 1995), en Chile 0.30% (1998), y en Perú 0.60% (2001)⁽⁵⁾. Un estudio del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, encontró una prevalencia del 0.85% (2002).⁽⁷⁾

En 1999, la prevalencia de VHC en pacientes en hemodiálisis crónica, disminuyó en USA a 8,9%, aunque algunas instituciones reportaron más del 40 % (datos no publicados de la CDC, 2001)⁽⁸⁾. Otro estudio observacional prospectivo en hemodiálisis crónica seleccionados aleatoriamente en Europa, Japón y Estados Unidos, describió prevalencia de 10% para USA, 19.6% para Japón y 13% para Europa (DOPPS)⁽⁹⁾.

En Latinoamérica, Chile ha reportado una prevalencia de VHC del 4% en pacientes en hemodiálisis crónica (2001)⁽¹⁰⁾, Argentina 50,8% (rango entre 16,7 y 78.9% en 1992)⁽¹¹⁾ y Uruguay 23% (1992)⁽¹²⁾. En el Perú la prevalencia en las unidades de diálisis es alta y variada⁽⁴⁾. Un estudio realizado en dos unidades de diálisis, mostró que el factor más importante relacionado a la infección por VHC fue el número de transfusiones sanguíneas⁽¹³⁾. Sin embargo, el pequeño número de casos y controles estudiados, limitan la potencia del resultado y otros factores podrían no haberse detectado y ser importantes para tomar decisiones correctivas del problema. Dado que el real conocimiento de los factores relevantes asociados a la infección por hepatitis C resulta crítico en cada país para generar los mecanismos correctivos que limiten la infección, este estudio tuvo por objetivo, definir los factores asociados a la infección por VHC en los pacientes en hemodiálisis crónica intermitente del centro de hemodiálisis más importante del Perú, fuente referencial de todo el país.

MATERIAL Y METODO

En junio del 2002 se realizó un estudio de caso – control anidado, para identificar variables relacionadas, a infección por VHC.

El Centro de Hemodiálisis (CH) de EsSalud en Lima, es el proveedor más importante de servicios de soporte diálítico en el Perú. Atiende regularmente un promedio 350 pacientes referidos de los hospitales nacionales de EsSalud y de clínicas de diálisis contratadas mediante concurso público ó adjudicaciones directas. En este CH se estudiaron pacientes en tratamiento de hemodiálisis crónica que ingresaron desde julio 1994 hasta enero 2002 y que tuvieron más de tres meses en hemodiálisis crónica. La población en estudio correspondió a 377 casos de donde se obtuvo la muestra

Los pacientes se dializaban entre 3,5 y 4 horas, con membranas de polisulfona ó hemophan. Se reutilizan filtros, excepto en los pacientes con AgHVB positivo. El screening para el VHC se hace rutinariamente a todo paciente nuevo en el CH. A los pacientes negativos se les realiza controles mensuales desde su ingreso al centro. Para la determinación de los anticuerpos contra el VHC se utiliza el método de ELISA de 4ta generación (Murex anti-HCV v 4.0 ABBOTT)

Se estableció un diseño del estudio de casos y controles. Los casos fueron pacientes con anticuerpos para VHC positivos, por lo menos en dos controles sucesivos y que no tuvieron marcadores positivos al iniciar el programa de hemodiálisis en el CH, los controles fueron pacientes sin marcador positivo para VHC, por lo menos en dos controles sucesivos y que no tuvieron marcador positivo al iniciar el programa de hemodiálisis en el CH. La selección fue hecha en junio del 2002. El tamaño de la muestra (61 casos y 61 controles) se calculó considerando como variable primaria a las transfusiones sanguíneas, por ser uno de los factores de riesgo más asociado a infección por el VHC, con un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, una probabilidad de factor asociado a la exposición del 40% (prevalencia actuarial de punto) y un Odds Ratio (OR) de 3.

Los controles fueron pareados con los casos según su edad, sexo, raza, lugar de nacimiento, procedencia y causa de la insuficiencia renal. Los factores estudiados como asociación a infección por VHC fueron la antigüedad en diálisis (tiempo transcurrido a partir de su primera hemodiálisis estructurado en intervalos de 5 años: 0 – 5, 6 – 10 y 11 o más años), las transfusiones de sangre y/o hemoderivados, la exposición previa en otros centros antes de iniciar diálisis en el CH, (hospitales de EsSalud, del Ministerio de Salud, de las Fuerzas Armadas y clínicas de diálisis contratadas), la presencia o ausencia de serología positiva para hepatitis B, la serología positiva o negativa para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el número de hospitalizaciones posteriores al inicio de tratamiento de hemodiálisis, las cirugías previas y posteriores al inicio del tratamiento de hemodiálisis (incluye colocación de catéter venoso central, creación de fístula arteriovenosa, biopsias), el uso de inmunosupresores (sí o no), el antecedente de trasplante renal (sí o no), y el antecedente de diálisis peritoneal continua ambulatoria (sí o no).

Estrategia: los casos se seleccionaron en forma aleatoria entre todos los pacientes con marcadores positivos VHC (prueba realizada con ELISA 4ta generación) y con mas de tres meses en el programa de hemodiálisis. Se utilizó la tabla de números random según el tamaño de la muestra previsto, considerando un caso por un control. Finalmente se selec-

cionaron 66 casos. Por cada caso, fue elegido al azar un control con marcador anti VHC negativo. Tanto los casos como los controles fueron entrevistados por un médico, los datos se recolectaron mediante un cuestionario estandarizado y posteriormente la información obtenida fue corroborada con lo registrado en las Historias Clínicas.

Los resultados fueron analizados en el software estadístico SPSS, realizando análisis univariado para definir las variables asociadas a la presencia de marcadores de VHC. El OR y sus intervalos de confianza (IC 95 %) fueron utilizados para investigar la asociación entre la variable dependiente y las variables independientes. En las variables ordinales estudiadas donde no se aplicó OR, se realizó el Test exacto de Fischer, expresándose los resultados como valor de "p", aceptando como significancia estadística un $p < 0.05$.

RESULTADOS

La edad en los casos expresado en años \pm 1D.S. fue 50.7 ± 15.87 y la de los controles 50.7 ± 15.87 , hubo 35 hombres y 31 mujeres en cada grupo. En los casos hubo 62 pacientes de raza mestiza y 59 en los varones, 3 de raza negra en

los casos y 4 en los controles y 1 de raza blanca en los casos y 2 en los controles. La procedencia de la ciudad de Lima para los casos y controles fue 34/66 y 29/66 respectivamente y el resto de una miscelánea de otras ciudades del Perú. El diagnóstico más frecuente causal de la insuficiencia renal en los casos y los controles fue la glomerulonefritis crónica primaria (22 y 25 respectivamente) y el segundo diagnóstico más frecuente fue la nefropatía diabética (13 y 14 respectivamente). Hubo cinco pacientes con diagnóstico de nefroangio-esclerosis en ambos grupos, 9 nefropatías intersticiales en los casos y 13 en los controles, 8 glomerulopatías secundarias no diabéticas en los casos y 4 en los controles y 4 pacientes con riñón poliquistico del adulto en los casos y 2 en los controles. Finalmente en 5 pacientes de los casos no se pudo precisar el diagnóstico causal de la insuficiencia renal y lo mismo ocurrió en 3 controles.

Los resultados que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la antigüedad en hemodiálisis crónica (OR 7.13, IC 95% 3.04-17.02), el haber recibido aunque sea una transfusión sanguínea (OR 2.61, IC 95% 1.04-6.68), el haber sido previamente tratado en otros centros de diálisis ($p < 0.05$), el haber tenido más de dos hospitalizaciones (OR 4.49, IC 95% 1.28-17.28) y el antecedente de trasplante renal ($p < 0.01$). (Tabla 1)

Tabla 1 Factores Relacionados a la Infección por Hepatitis Virus C

Factor	Casos (66)	Controles (66)	OR I.C. 95%	p
Antigüedad en hemodiálisis			7.13 3.04-17.02	<0.001
>5 años	42	13		
0-5	24	53		
Transfusiones de sangre			2.61 1.04-6.68	<0.05
Al menos una	10	21		
Ninguna	56	45		
Exposición previa otros centros			No Aplicable	<0.01
< 3 centros	58	66		
\geq 3 centros	8	0		
Serología Positiva Hepatitis B			0.69 0.18-2.61	n.s
Si	5	7		
No	61	59		
Número de hospitalizaciones			4.49 1.28-17.28	<0.01
>2	15	4		
0-2	51	61		
Serología Positiva HIV			No Aplicable	n.s.
Si	1	0		
No	65	66		
Cirugías antes de diálisis			1.00	n.s.
Si	25	25		
No	41	41		
Cirugías post inicio de hemodiálisis			0.61 (0.29-1.29)	n.s.
Al menos 1	32	40		
Más de 1	34	26		
Uso de inmunosupresores			No Aplicable	n.s.
Si	2	0		
No	64	66		
Antecedente de trasplante renal			No Aplicable	<0.01
Si	7	0		
No	59	66		
Antecedente de diálisis peritoneal			2.62 0.43-20.37	n.s.
Si	5	2		
No	61	64		

En el análisis de regresión logística multinomial, el modelo de las variables antes referidas se repitió consistentemente con el análisis univariado como se aprecia en la tabla 2.

El tener serología positiva para Hepatitis B y HIV, el uso de inmunosupresores, las cirugías antes o después de iniciado el programa de hemodiálisis y el haber recibido diálisis peritoneal no tuvieron significancia estadística entre los casos y los controles (Tabla 1).

TABLA 2: Factores Asociados a Hepatitis C por Análisis de Regresión Logística Multinomial

Variable independiente	Tipo variable	OR (IC 95%)	p
Más de cinco años en hemodiálisis	Categórica	7.13 (3.40 -17.02)	0.000
Más de dos hospitalizaciones	Categórica	4.56 (1.30 -17.45)	0.006
Al menos una transfusión sanguínea	Categórica	2.61 (1.04 - 6.68)	0.023
Transplante renal previo	Categórica		0.006
Haberse dializado en tres o mas centros	Categórica		0.003

DISCUSIÓN

Los pacientes en hemodiálisis están en alto riesgo de adquirir la infección por el virus de la hepatitis C. En nuestro país la prevalencia en las unidades de diálisis es alta y varía entre el 40% y el 80%.⁽⁴⁾ La elevada incidencia y prevalencia de infección por el VHC en los pacientes en hemodiálisis en general puede ser atribuida a varios factores de riesgo como las transfusiones sanguíneas, el tiempo en diálisis, el tipo de diálisis (menor riesgo en diálisis peritoneal),⁽²⁾ historia previa de trasplante de órganos, uso de drogas intravenosas⁽¹¹⁾, y a la prevalencia de infección VHC de cada unidad de diálisis en particular.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾

Contrariamente a lo esperado nuestros resultados no muestran a las transfusiones sanguíneas y por el contrario el OR lo indica como factor protector. El Perú, es un país en vías de desarrollo donde un gran porcentaje de la población carece de seguro de salud y es atendido en los hospitales del Ministerio de Salud u otras instituciones antes de ingresar al sistema de Seguridad Social (EsSalud). Previamente al ingreso a EsSalud, los pacientes suelen pagar por sus diversos tratamientos, los que usualmente no cubren el costo de eritropoyetina y el hierro necesarios para el tratamiento de la anemia, utilizando con frecuencia transfusiones sanguíneas. Estas premisas sugerirían que las transfusiones sanguíneas deberían estar asociadas a mayor infección por VHC. Sin embargo, en los bancos de sangre de los centros asistenciales de EsSalud, el control y la detección del VHC está normado desde 1995. y aunque inicialmente se utilizó el método de ELISA de 1a generación, desde 1998, por una normatividad nacional⁽¹⁸⁾ se utiliza las pruebas de ELISA de 3a generación; y a partir del 2000, en el CH se utiliza ELISA de 4° generación, la misma que tiene ventajas de mayor especificidad.⁽¹⁹⁾ Es muy probable que aquellos pacientes que requirieron mayor cantidad de transfusiones también fueron aquellos que se encontraban en sistemas de salud donde la normatividad anteriormente expresada se cumple regularmente.

Este estudio, muestra que en nuestro medio, la administración de productos sanguíneos, es un factor de riesgo importante para transmisión de hepatitis C al momento del presente informe. Otro estudio local, anterior al nuestro, encontró a las transfusiones sanguíneas como un factor determinante de la infección por hepatitis C en unidades de hemodiálisis⁽¹⁴⁾, con un OR: 4,8 (IC95%: 1,6 -14,4). Por contraste en Brasil (Goiania), Carneiro y col. encontraron un OR: 1,5 (IC 95%: 0,7-3,2) cuando el número de transfusiones sanguíneas era mayor o igual a 5.⁽²⁰⁾ Estos resultados muestran el efecto de las diferentes políticas de control de infecciones en los Bancos de Sangre que existen entre nuestros países.

Estudios previos han evidenciado, que la antigüedad en diálisis está correlacionada con la seropositividad a VHC^(4,14-15,20-22) En nuestro estudio, esta asociación se confirma y define que la asociación es válida para pacientes que estuvieron en hemodiálisis más de 5 años. En otro estudio realizado a nivel local en el año 2000,⁽¹⁴⁾ también se encontró una fuerza de asociación significativa entre la antigüedad en diálisis mayor de 3 años y la infección por VHC (OR: 3,3. IC 95%: 1,3-8,4). En este mismo sentido apuntan los resultados de Carneiro y col. (OR: 13,6. IC 95%: 5,8-32,3) para una antigüedad mayor de 3 años en hemodiálisis. Nuestros resultados muestran que la exposición a transfusiones de sangre aun serían un factor relevante relacionado a infección por VHC en un modelo donde es menester considerar otras variables como el tiempo y/o los lugares en que un paciente está expuesto a la potencial infección.

La transmisión nosocomial ha sido últimamente reconocida por técnicas de biología molecular,⁽²³⁾ como un factor importante en la diseminación del virus de hepatitis C.^(3,17,24-27) Esto ocurre por la diseminación del virus de paciente a paciente en las unidades de hemodiálisis y/o en los hospitales y probablemente está relacionado al incumplimiento de las precauciones estándar para el control de las infecciones⁽³⁻²⁸⁾.

Nuestros resultados han mostrado que luego de una segunda hospitalización, hubo asociación significativa con la infección por VHC. Las infecciones podrían ocurrir cuando los pacientes son hospitalizados para tratamientos de hemodiálisis de emergencias circunstanciales o para procedimientos como biopsia hepática, colocación de catéteres, creación de fístula arteriovenosa, etc. Esto podría generar transmisiones del virus de instituciones altamente contaminadas a otras que no lo están, rompiendo el principio fundamental de aislar a un paciente potencialmente infectado del que no lo está. Esta hipótesis tiene sustento en los nuestros hallazgos que muestra las hospitalizaciones con una fuerza de asociación de OR de 4,49 para infección por VHC. Nuestro resultado en este punto es reconocido por Chiaramonte M, y colaboradores⁽²⁹⁾ quien pone de relevancia la importancia de una real política de aislamiento integral del paciente infectado.

La transmisión de VHC por trasplante renal de un riñón u de otro órgano de un donante infectado ha sido demostrada inequívocamente.⁽³⁰⁻³²⁾ porque el método de ELISA no detecta los casos que están en fase de viremia, previa a la formación de anticuerpos. Asimismo probablemente por el riesgo que implica la hospitalización en sí. Nosotros encon-

tramos que el tener el antecedente de trasplante renal, fue también un factor de riesgo asociado a infección por VHC ($p < 0.01$)

En el sistema de prestación de salud de EsSalud, los tratamientos de hemodiálisis se realizan tanto en las unidades de hemodiálisis de la institución como en las unidades de diálisis privadas que tienen contratos temporales con EsSalud. Como resultante de esta situación, los pacientes pueden ser trasladados de una unidad de diálisis a otra, dependiendo de la duración de los contratos ó por solicitud de los mismos pacientes.

De la misma manera los pacientes que se atienden en el CH, llegan referidos de los diferentes hospitales de EsSalud ó de las clínicas de diálisis con contratos temporales. El tratamiento en múltiples unidades de hemodiálisis, según nuestro estudio constituye un factor importante asociado al riesgo de infección por el virus de hepatitis C, en razón a la exposición a

pacientes infectados que se dializan en los centros mencionados. En contraste, Carneiro M. y col., evaluaron la presencia o no de exposición previa en otros centros y no encontraron asociación entre la exposición y la prevalencia de VHC (OR 1,2. IC 95% 0,8 – 1,9)⁽²⁰⁾. Sin embargo, siendo la metodología utilizada por éstos investigadores diferente a la nuestra y las situaciones de contraprestación de servicios igualmente diferentes, en este punto las diferencias de los resultados no son comparables ni extrapolables en ambos sentidos.

Nuestro estudio permite concluir que para la población sujeta de estudio la infección por VHC, está asociada a la antigüedad en hemodiálisis crónica (mayor de 5 años), el número de hospitalizaciones (riesgo aumenta a partir de la tercera hospitalización), la exposición previa en otros centros de hemodiálisis, el antecedente de trasplante renal y el haber sido transfundido aunque sea una vez. Estos factores son los más importantes a considerar en las políticas y normas de bioseguridad en éste tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. HINRICHSEN H., LEIMENSTOLL G., STEGEN G., SCHRADER H., FÖLSCH U R., SCHMIDT W.E. for the PHV Study Group. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429-433.
2. KNUDSEN F, WANTZIN P, RASMUSSEN K, et al. Hepatitis C in dialysis patients: Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kidney Int* 1993; 43: 1353-6
3. JADOUL M, CORNU CH, VAN YPERSELE CH. and the Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. Universal precaution prevents hepatitis C virus transmission: a 54-month follow-up of the Belgian multicenter *Kidney Int* 1998; 53: 1022-1025.
4. DE LOS RÍOS R, MIYAHIRA J, COLICHÓN A, CIEZA J. Prevalencia de anticuerpos antihepatitis C en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Med Hered* 1997; 8(2): 67-71.
5. FARFÁN G, CABEZAS C. Prevalencia de la Hepatitis Viral C en donantes de sangre del Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23: 171 – 176.
6. Situación de los bancos de sangre en América Latina, 1996: Marcadores serológicos para enfermedades transmisibles en donantes de sangre *Boletín Epidemiológico / OPS*. Vol 19, N° 3. 1998: 11 – 13.
7. PINTO VJ., VIDAL EJ., BUSSALLEU A., HUERTA MERCADOTJ., RAMÍREZVD., VALDIVIARJ., DelosRíos R. Infección por el Virus de la Hepatitis C en donantes del Banco de Sangre en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú* 2003; 23: 22-28
8. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, GA 303334. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. April 27, 2001; 50. RR-5
9. BRAGG JL, YOUNG EW, RAYNER HC, ARRIGHI M, GREENWOOD RN, AKIBA T, et al. Hepatitis in hemodialysis patients from three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *JAmSoc Nephrol* 2000; 11: 258A.
10. Sociedad Chilena de Nefrología – Registro de diálisis. XXI Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile al 31 de agosto del 2001
11. VALTUILLE R., FERNÁNDEZ JL., DEL PINO N. LEF L., BERRIDI J., MORETTO H., RENDO P. Virus de la Hepatitis C en Pacientes de una Unidad de Hemodiálisis. *Rev. Nefrol. Diál. y Transpl.*, N° 42 - Abril 1997, Pág. 9-22.
12. LOBATO LM. Prevalencia de anti-VHC en pacientes de un centro de la ciudad de Florida, Uruguay en Hemodiálisis. Trabajo del 2° año del Postgrado de Enfermedades Infecciosas. Octubre 2001.
13. CIEZA J, PINARES F, HINOSTROZA S, ESTREMADOYRO L, LOZA C. Factores de riesgo para infección por hepatitis C en dos unidades de diálisis de Lima-Perú. *Rev Med Exp* 2001, XVIII (1-2): 5-8
14. HARDY NM, SANDRONI S, DANIELSON S, WILSON WJ. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 44-8.
15. NATOV, SN, LAU, JY, BOUTHOT, BA, et al and the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 920.

16. OKUDA K, HAYASHI H, KOBAYASHI S, et al. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23: 28-31
17. PEREIRA BJC, LEVEY AS: Hepatitis C virus infeccion in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-999.
18. JP DOS SANTOS, A LOUREIRO, M CENDOROGLLO Neto and BJ Pereira Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996; 11(10): 2017-2022
19. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. Guidelines for Laboratory Testing and Result Reporting of Antibody to Hepatitis C Virus. February 7, 2003; 52. RR -3
20. CARNEIRO MA, MARTINS RM, TELES SA, SILVA SA, LOPES CL, CARDOSO DD, VANDERBORGHT BO, YOSHIDA CF. Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2001; 96(6): 765-769.
21. KARA I.H., MD; YILMAZ M.E., MD; SARI Y., MD; DÜZEN S., MD; USUL Y., MD; ISIKOGLU B., MD Seroprevalence and Risk Factors of HCV in Dialysis Patients in a University Hemodialysis Center of Southeast Anatolia, Turkey. *Dialysis & transplantation* 2001; 30(11): 748-755.
22. IRIE, Y., H. HAYASHI, K. YOKOZEKI, T. KASHIMA, and K. Okuda. Hepatitis C infection unrelated to blood transfusion in hemodialysis patients. *J. Hepatol.* 1994; 20: 557-559
23. MARI MIZUNO, TERUMI HIGUCHI, KATSUO KANMATSUSE, AND MARIKO ESUMI Genetic and Serological Evidence for Multiple Instances of Unrecognized Transmission of Hepatitis C Virus in Hemodialysis Units. *JClinical Microbiology* 1998; 36(10): 2926-2931
24. NICOLA PETROSILLO, MD. PAOLO GILLI, MD, DIEGO SERRAINO, MD, et al Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *AJKD* 2001; 37(5): 1004- 10.
25. OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P, DE LAMBALLERIE X: Transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1996; 47: 263-270
26. SAMPIETRO M, BADALAMENTI S, SALVADORI S, CORBETTA N, GRAZIANI G, COMO G, FIORELLI G, PONTICELLI C: High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of VHC. *Kidney Int* 1995; 47: 911-917
27. STUYVER, L., H. CLAEYS, A. WYSEUR, W. VAN ARNHEM, H. DE BEENHOUWER, S. UYTENDAELE, J. BECKERS, D. MATTHIJS, G. LEROUX-ROELS, G. MAERTENS, AND M. DE PAEPE. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int.* 1996; 49: 889-895
28. ALLANDER T, GRUBER A, NAGHAVI M, BEYENE A, SODERSTROM T, BJORKHOLM M et al. Frequent patient to patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995; 345: 603-607.
29. FABRIZIO FABRIZI, MD. PAUL MARTIN, MD. CLAUDIO PONTICELLI, MD. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. November. *AJKD* 2001; 38 (5):
30. KAR NENG LAI, MD, DSC, FRCP, FRACP, FACP, FRC Path Hepatitis C infection screening in hemodialysis units. *AJKD* 2001; 38(1): 91-97
31. CHIARAMONTE M, STROFFOLINI T, LORENZONI U, MINNITI F, CONTI S, FLOREANI A, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infections: A patient control study in Italy. *J Hepatol* 1996; 24: 129-134.
32. PEREIRA BJ, MILFORD EL, KIRKMAN RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *NEnglJMed* 1991; 325: 454-460.