

ARTICULOS ORIGINALES

Factores de riesgo de Hepatitis C en hemodialisis y su impacto en la lista de espera para trasplante renal

Pedro Méndez Chacón^{1,2}, Armando Vidalón^{1,2}, Herman Vildosola¹,

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia y seroconversión anual de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en centros privados de hemodiálisis en Lima, correlacionándolas con la historia transfusional y tiempo de permanencia en hemodiálisis (HD), identificando asimismo el grado de daño hepático y su repercusión en la lista de espera para trasplante renal (TR).

Material y Métodos: Estudio descriptivo tipo transversal, en 128 pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que recibieron terapia de HD durante el mes de diciembre del año 2000. Se estudiaron las biopsias hepáticas de 20 pacientes portadores del VHC en evaluación pre-trasplante renal.

Resultados: Anticuerpos anti-VHC estuvieron presentes en 76/128 (59%) de los pacientes. En 6/128 (4.5%) la infección fue mixta con el virus de la Hepatitis B (HBsAg) La seroconversión anual fue del 13% (6/48). La serología positiva al VHC fue del 56% en los que recibieron una a tres transfusiones, 66% con cuatro a nueve y 85% con más de diez. Los pacientes con serología positiva promediaban 54 meses de permanencia en HD vs. los pacientes seronegativos con 26 meses promedio. Trece de las veinte (65%) biopsias hepáticas mostraron lesión crónica. De las lesiones histológicas observadas la hepatitis crónica persistente fue la variedad más frecuente, seguida de cirrosis hepática y hepatitis crónica activa.

Conclusiones: La infección del VHC se muestra elevada en las Unidades de Hemodiálisis del país. Se deduce la existencia de un alto porcentaje de pacientes excluidos del trasplante renal por presentar actividad necroinflamatoria y/o fibrosis hepática.

PALABRAS CLAVES: Hemodiálisis, Hepatitis Viral C, Factores de riesgo, Trasplante Renal.

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Servicio Nefrología Hospital Nacional Edgardo Martins. Lima-Perú

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence and annual seroconversion of Hepatitis C (HCV) in private hemodialysis centers in Lima, correlating them with the transfusion history and permanence time in hemodialysis (HD), identifying, in addition, the hepatic damage and its repercussion in the waiting list for kidney transplants.

Material and Methods: Transversal-type descriptive study taken from terminal chronic renal insufficiency (IRCT) carriers (128) who received HD treatment during December 2000. The hepatic biopsies of 20 HCV carriers were collected in the kidney pre-transplant evaluation.

Results: Anti-HCV antibodies were present in 76/128 (59%) of the patients. In 6/128 (4.5%) the infection was mixed with the Hepatitis B (HbsAg) virus. The annual seroconversion was 13% (6/48). The positive serology to the HCV was 56% in those who received from one to three transfusions, 66% in those who received from four to nine and 85% for those who received more than ten. The patients with positive serology averaged 54 months of permanence in HD vs. the seronegative patients with an average of 26 months. Thirteen of the twenty (65%) hepatic biopsies showed chronic lesions. From the histological lesions observed, the Persistent Chronic Hepatitis was the most frequent variety, followed by the Hepatic Cirrhosis and the Active Chronic Hepatitis.

Conclusions: The HCV infection is elevated in the Hemodialysis Units of the country. A high percentage of patients excluded from kidney transplants for having necroinflammatory activity and/or hepatic fibrosis is deduced.

KEY WORDS: Hemodialysis, Virus C Hepatitis, Risk factors, Kidney transplant.

INTRODUCCIÓN

La infección del VHC constituye un serio problema de salud pública en el presente siglo. Se estima que cerca de 3.9 millones de personas de EE.UU. y 200 millones de la población mundial están infectados. Los reportes señalan que ésta infección va en aumento, habiendo sido catalogada como “el enemigo silencioso” por ser asintomática y constituir la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular.¹⁻³

Estudios recientes en bancos de sangre de los hospitales del Ministerio de Salud del Perú han identificado serología anti-VHC positiva en 0.31% de 332,800 donantes voluntarios⁴ y prevalencia de 54.1% en pacientes en hemodiálisis (HD)⁵ y de 87% en hemofílicos⁶. La literatura médica internacional, concordante con nuestra realidad, señala valores altos de prevalencia de anti-VHC en pacientes de Centros de Hemodiálisis (2-82%)⁷⁻¹¹, lo cual contrasta grandemente con cifras de prevalencia (0.3-1.5%) en sus respectivas poblaciones.^{1,2}

El mecanismo de transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) en HD permanece sin aclarar, existiendo posibles rutas contaminantes que involucran manos, máquinas de diálisis y equipos médicos. La mayoría de estudios señala relación directa con la historia transfusional y tiempo de permanencia en hemodiálisis^{13,14}, la infección suele cursar asintomática y con pruebas de función hepática normales.

Reciente investigación nacional en población cirrótica no expuesta a hemodiálisis, señala tan sólo 6.6% de infección viral por VHC¹⁵, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes de hemodiálisis (HD) y trasplante renal (TR) donde el VHC representa la mayor causa de enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular.^{16,17}

Se reporta que la incidencia de cirrosis es más alta en los coinfectados con virus de hepatitis B (7/27,26%) respecto a los infectados sólo con VHC (8/81,10%)¹³. Los pacientes con actividad necroinflamatoria y/o fibrosis hepática son excluidos del trasplante renal dado que en la evolución puede producirse agravamiento de la enfermedad hepática.¹⁸

En el presente estudio se evalúan los factores de riesgo de la infección del VHC en pacientes de HD y su impacto en la lista de espera para TR.

MATERIAL Y METODOS

Para el análisis de la prevalencia se realizó un estudio descriptivo y transversal, cuya fuente de datos correspondió a pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) que recibieron HD en centros privados durante el mes de diciembre del año 2000. La muestra correspondió a 128 pacientes (74 varones y 54 mujeres), la edad promedio fue 55 años (28-84), el tiempo de permanencia en HD promedio fue 41 meses (8-104), requiriendo transfusiones sanguíneas 54 de ellos.

La información se obtuvo a través de encuestas y revisión de Historias Clínicas de los casos respectivos. La entrevista estuvo estructurada en forma estandarizada.

Para la evaluación de la seroconversión anual se llevó a cabo un seguimiento serológico trimestral en los 52 pacientes seronegativos. Al final del año fueron excluidos cuatro de estos pacientes por haber recibido transfusión sanguínea.

El análisis de la seroreversión anual se realizó en el total de los 76 casos seropositivos usando el mismo monitoreo serológico.

Asimismo, se evaluaron las biopsias hepáticas de 20 pacientes portadores del VHC en evaluación pre trasplante renal. El daño histológico fue valorado según clasificación convencional.¹⁹

RESULTADOS

Se constata la presencia de anticuerpos anti-VHC reactivo en 76/128 (59%) de los pacientes (Tabla 1) y coinfección con el virus de la hepatitis B (HBsAg) en 6/128 (4.5%).

Tabla Nro. 1.- LA INFECCIÓN C EN HEMODIÁLISIS PREVALENCIA DEL ANTI-HVC REACTIVO

	Anticuerpo HCV Positivo	Anticuerpo HCV Negativo
Nro. de Pacientes n=128	76 (59%)	52 (41%)

Ocurrió seroconversión anual en 6 (13%) de los 48 pacientes seleccionados que fueron seronegativos al VHC al ingreso al estudio. Asimismo se constató seroreversión anual en 6 (7.8%) de los 76 pacientes seropositivos. (Figura 1)

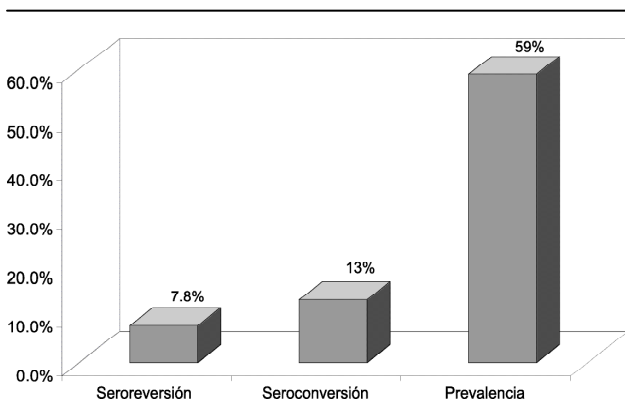


Figura No. 1.- LA INFECCIÓN C EN HEMODIÁLISIS SEROREVERSIÓN, SEROCONVERSIÓN ANUAL Y PREVALENCIA DEL VHC

En el momento del corte, el grupo de pacientes con serología positiva para el VHC tenía un promedio de 54 meses de permanencia en HD comparado con el grupo VHC negativo con 26 meses promedio. (Tabla 2)

Tabla Nro. 2.- LA INFECCIÓN C EN HEMODIÁLISIS TIEMPO DE PERMANENCIA EN HEMODIÁLISIS

VARIABLE	ANTI-VHC Positivo	ANTI-VHC Negativo
Permanencia promedio en Hemodiálisis	54 meses	26 meses

La serología positiva al VHC estuvo presente en el 56% de los que recibieron una a tres transfusiones, en el 66% con cuatro a nueve transfusiones y en el 85% con más de diez. También se detectó seropositividad VHC en 41 (54%) de 74 pacientes que nunca recibieron transfusiones sanguíneas. (Tabla 3)

Tabla Nro. 3.- LA INFECCIÓN C EN HEMODIÁLISIS RELACIÓN DE POSITIVIDAD DEL VHC CON EL NÚMERO DE TRANSFUSIONES

Nº Trásfusiones. Sanguíneas	Nro. De Pacientes	Nº de Pacientes con Anti-VHC positivo (%)
Ninguna	74	41 (54%)
1-3	22	12 (56%)
4-9	20	13 (66%)
> 10	12	10 (85%)
	128	76

Se constató anomalía de las pruebas de función hepática en sólo el 28% de los pacientes infectados. Trece de las 20 (65%) biopsias hepáticas practicadas en pacientes con ANTI-VHC mostraron histopatología crónica. La hepatitis crónica persistente constituyó la lesión más frecuente (46%), seguida de cirrosis hepática (38%) y hepatitis crónica activa (15%). Se deduce la existencia de un alto porcentaje de pacientes excluidos del trasplante renal por presentar actividad necroinflamatoria y/o fibrosis hepática. (Fig.2).

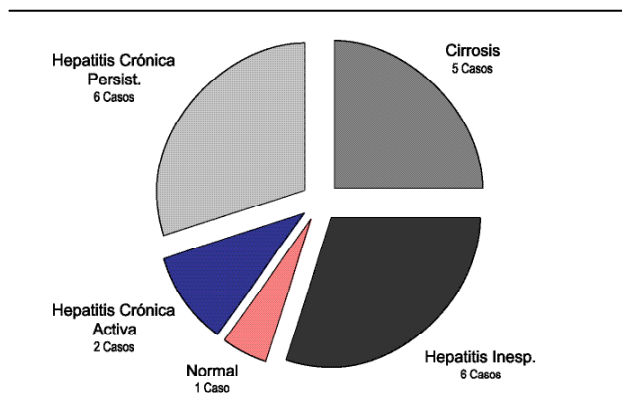


Figura No. 2.- BIOPSIA HEPATICA PRE TRASPLANTE RENAL DE PACIENTES CON VHC - LIMA 2000, n=20

III Congreso Peruano de Trasplantes
Lima Mayo 2001.

Estos resultados sugieren que la prevalencia de infección del VHC continúa en alza en las Unidades de Hemodiálisis del país, comparada con el registro anterior que incluyó 108 pacientes (prevalencia 37.9%, año 1990).²⁰

DISCUSIÓN

No obstante el cumplimiento de las medidas preventivas para minimizar la infección del VHC, la seroprevalencia en pacientes de HD se mostró comparativamente elevada.²¹

Muestreo realizado en pacientes de diálisis a nivel nacional constata marcada variación de la prevalencia en los diferentes centros de HD con cifras que fluctúan entre 18.1% a 87.8%,²² lo que indica presencia de factores locales y de centro-específico.²³

Si se toma como punto de referencia la prevalencia detectada en bancos de sangre de los hospitales de Lima (0.43% en 135,799 donantes voluntarios de sangre)⁴ como indicativo de la población general y si se contrasta con lo observado en la serología de 40 pacientes con IRC en fase pre dialítica (prevalencia de 10%), comprenderemos que la infección por el VHC en pacientes con IRC aún en terapia conservadora, ya muestra cifras por encima de la correspondiente a la población general.²⁴ Probablemente la diferencia esté relacionada a los continuos procedimientos médicos-quirúrgicos a los que está sometido cada paciente antes de ingresar a algún programa de HD. Este porcentaje adicionalmente sufre marcado incremento cuando el paciente ingresa ya al programa (18.1-87.8%),²² siendo diversos los mecanismos propuestos para explicar este aumento de la infección.^{10,25,26}

La transfusión sanguínea se consideró en el pasado la causa principal de contaminación en los países desarrollados.^{25,27} En nuestro país la infección por transfusión continúa vigente,⁶ pues no todos los bancos de sangre realizan pruebas para detectar anticuerpos del VHC.¹⁵ Los pacientes en situación económica precaria acuden preferentemente a bancos de sangre extra hospitalarios, que no poseen control de calidad adecuado de sus productos sanguíneos. Estudios nacionales señalan alto riesgo relativo de adquirir VHC (mas de 29 veces) si se compara receptores transfundidos vs. población no transfundida.⁶ Nuestros resultados confirman correlación directa con el número de transfusiones.⁸ Se constató serología positiva para VHC en el 56% de los que recibieron una a tres transfusiones, en el 66% de aquellos con cuatro a nueve transfusiones y en el 85% en aquellos con más de diez. Asimismo, logramos identificar anti-VHC en 41 de 74 pacientes (54%) en hemodiálisis que nunca recibieron transfusiones sanguíneas, lo que revela que la seroprevalencia de hepatitis C es definitivamente mayor en estos pacientes aún sin tener historia transfusional.⁸ El modo de transmisión nosocomial todavía se desconoce.^{16, 28} El seguimiento realizado en pacientes seronegativos constató 13% de seroconversión anual, porcentaje bastante mayor de lo aceptado internacionalmente (0.5%).¹⁶ Las investigaciones señalan como factores de riesgo la contaminación vía aparato de diálisis o contacto directo paciente a paciente,²⁷ resultando un riesgo relativo mayor a 40 si se comparan pacientes en hemodiálisis vs. población no expuesta. En otro grupo de 76 pacientes seropositivos al VHC se constató 7.6% de seroreversión negativa espontánea, explicable por diversas hipótesis, enfatizándose que la desaparición de anticuerpos no significa erradicación del VHC.²⁷

Otro factor de riesgo es el tiempo de permanencia en HD¹⁰. Confirmamos que los pacientes con serología positiva mantenían tiempo promedio mayor de permanencia en HD (54 meses), en comparación con los pacientes seronegativos (26 meses). Resultado que coincide con otros estudios que señalan prevalencias mayores del 80% en aquellos que cuentan con más de 20 años de permanencia en diálisis¹⁰.

Factor de riesgo es también la ubicación del centro, en tal sentido estudios recientes reportan alta prevalencia en las unidades de HD hospitalarias (34%), menor en los centros periféricos (25%) y aún menor (6%) en las unidades de HD domiciliarias.^{13,29} La variabilidad de la prevalencia encontrada en los diversos centros de HD del país^{5,22,30} concuerda con los últimos reportes, donde se señala que probablemente los ambientes hospitalarios estén "más contaminados"; asimismo estos reportes sostienen que la mayor congestión de pacientes por centro incidiría de algún modo en los resultados.³¹ Estos hallazgos de elevada prevalencia en los centros de HD contrastan con lo reportado en las unidades de diálisis peritoneal continua ambulatoria, las mismas que reportan prevalencias de infección por VHC menores de 10%.^{8,10,13,31-33}

Las investigaciones revelan que la infección es mayor con un sólo genotipo del VHC (92%), bastante menor con dos (7%) y aun mucho menos con tres genotipos (1%).^{17,34} En nuestro medio aún falta precisar este estudio, existiendo la probabilidad que la mayoría de pacientes tengan al inicio un genotipo del virus C y luego sufran infecciones mixtas.¹⁷ El tipo y número de genotipos del VHC no parece tener efecto en la sobrevida del paciente.¹⁷

Los pacientes con infección por VHC cursan generalmente asintomáticos y las anomalías de las pruebas de función hepática varían de 4.5% al 80%.³⁵ En el presente estudio encontramos que el 28% de pacientes mostraban incremento de transaminasas. La pobre correlación entre la transaminemia y la presencia de anticuerpos anti-VHC radica en la intermitencia de la viremia y/o de la transaminemia.³⁵

Los estudios también señalan pobre correlación entre la citolisis hepática, cuantificación de la carga RNA viral y la severidad de la lesión.^{13,37,38}

El mecanismo del daño histológico no es bien conocido. Se sugiere que el VHC pueda tener efecto hepatotóxico directo; sin embargo, se acepta que el mecanismo inmune predomina en la patogénesis.^{11,32} Diversos factores serían responsables de la marcada variabilidad en las lesiones hepáticas.³⁹ La combinación del virus y el factor huésped tendría un rol fundamental en la severidad del daño hepático,^{10,17,40-42} por otro lado la severidad de la lesión estaría en relación a la duración de la enfermedad hepática. El genotipo del VHC prevalente en la población peruana (1a) no parece tener mayor efecto citopático.⁴³

En 13 (65%) de las 20 biopsias hepáticas realizadas en los pacientes seropositivos, se encontró histología de hepatitis crónica muy variada, siendo la hepatitis crónica persistente la lesión más frecuente (46%), seguida de la cirrosis hepática (38%) y hepatitis crónica activa (15%).⁴⁴ Observamos que la lesión generalmente es benigna, y esa benignidad estaría en

relación a niveles séricos elevados del factor de crecimiento del hepatocito, presente durante las sesiones de HD, el mismo que atenúa el daño hepático viral,^{45,46} situación que no ocurre en pacientes con trasplante renal.^{40,47}

La coinfección de los virus de la hepatitis B y C estuvo presente en seis (4.5%) de los 128 pacientes; la coinfección constituye otro factor que podría influir negativamente en el desarrollo de la enfermedad hepática.^{13,14,26,37} Un reporte reciente, señala incidencia de cirrosis más elevada en pacientes coinfectados (7/27, 26%) que en pacientes sólo infectados con el VHC (8/81,10%).¹³ En uno de nuestros cinco pacientes con cirrosis hepática, logramos identificar coinfección y mayor efecto dañino en esta asociación viral. Se deduce por tanto que la infección del virus de la hepatitis B tendría mayor agresividad histológica que el VHC.¹³

La infección del VHC en pacientes en HD constituye un serio problema, particularmente para los candidatos a trasplante renal. La mayoría de los receptores de trasplante renal adquirieron la infección del VHC en HD.¹³ La serología positiva no es contraindicación para el trasplante renal,^{11,17,48} sin embargo, se reflexiona si debemos continuar trasplantando pacientes con VHC cuando existe la posibilidad de que desarrollen cirrosis en un 20% o hepatocarcinoma en 1% a 5%.³⁷ Algunos centros de trasplante de EE.UU. (9/104, 5%)⁴⁹ excluyen automáticamente del trasplante renal a pacientes con serología VHC positivo. Nuestra política de aceptabilidad, depende de la biopsia hepática,^{11,37,49} retirando pacientes portadores de hepatitis crónica activa y/o cirrosis hepática de la lista de espera,^{14,49} salvo que los mismos puedan ser sometidos a tratamiento antiviral y al cabo del cual se confirme respuesta viral y reversión del daño histológico activo.³⁷

Por tanto, de acuerdo a nuestros hallazgos se deduce que la infección por VHC repercute en la actividad trasplantadora, eliminando un porcentaje relativamente alto de pacientes de la lista de espera por presentar alta actividad necroinflamatoria y/o fibrosis hepática.¹⁴

Concluimos, que aún queda por investigar otras áreas hospitalarias con riesgo de transmisión del VHC donde se lleven a cabo procedimientos médico-quirúrgicos en pacientes urémicos crónicos en evaluación para trasplante renal.

CORRESPONDENCIA

Dr. Pedro Méndez Chacón
Av. Los Tallanes G-34
Urb. La Capullana-Surco. Lima-Perú
e-mail:zednem_ordep@yahoo.com

BIBLIOGRAFIA

- ALTER MJ. Epidemiology of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:62S-65S.
- KIM WR. The Burden of Hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:S30-S34.
- ALBERTI A, BENVENEGNU L. Management of Hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:S104-S118.
- Programa Hemoterapia, Banco de Sangre PRONAHEBAS Seroprevalencia a Marcadores serológicos de hepatitis viral en donantes de sangre. Informe Anual del MINSa. Perú —Año 2000.
- CABRERA A. Hepatitis C en el Centro de Hemodiálisis – ESSALUD: Prevalencia, incidencia y relevancia clínica. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Junio 2,000.
- SANCHEZ JL, SJOGREN MH, CALLAHAN JD, et al. Hepatitis C in Peru: Risk Factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2000;63:242-248.
- GALÁN F, PÉREZ-GRACIA MT, LOZANO A, et al. A 3 year follow-up of VHC–RNA Viraemia in Hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1211-1214.
- DUSSOL B, BERTHEZENE P, BRUNET P, et al. Hepatitis C Virus Infection among chronic dialysis patients in the south of France: A collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995;25:399–404.
- NIU MT, COLEMAN PJ, ALTER MJ, et. al. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis* 1993;22:568-573.
- KAO JH, HUANG CH, CHEN W, et al. Virus C Infection in hemodialysis patients: molecular evidence for nosocomial transmission. *J Infec Dis* 1999;180:191-194.
- GORAL S and HELDERMAN H. Hepatitis C and Renal Transplantation: The Controversy Continues. *Kidney International* 1998;53:1419-1420.
- TASKAPAN H, OYMAKO, DOGUKAN A, et al. Patient to Patient Transmission of Hepatitis C Virus in Hemodialysis Units. *Clinical Nephrology* 2001;55:477-481.
- VOSNIDES GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney International* 1997;52:843 – 861.
- ROTH D et. al. Hepatitis C Virus: The Nephrologist's View. *Am. J. of Kidney Dis* 1995;25:3-16.
- BALBÍN G, CUERA A, VILDÓSOLA H. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C en pacientes con cirrosis hepática. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2000;20:41–48.
- VALTIVILLE R, MORETTO H, LEF L, et al. Decline of high hepatitis C. Virus Prevalence in a Hemodialysis Unit with isolation measures during a 6- year follow up. *Clinical Nephrology* 2002;57:371–375.
- SVETLOZAR NN, LAU JYN, RUTHAZER R et al. Hepatitis C virus genotype does not affect patient

- survival among renal transplant candidates. *Kidney International* 1999;56:700-706.
18. MORALES JM. Use of Kidneys from VHC positive donors. XVIII International Congress of the Transplantation Society - Rome 2000 pp: 65.
 19. Chronic Hepatitis. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 18th Edition. Sheila Sherlock, Ch 17, pp:339-370. Blackwell Scientific Publications. 1989. London.
 20. DAVIS GL. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-1439.
 21. MÉNDEZ CHACÓN PEDRO. Hepatitis B (HBV), C (HCV) y Citomegalovirus (CMV) en pacientes y personal de una Unidad de Hemodiálisis. IV Congreso Peruano de Nefrología. Lima-Perú, Octubre 1991.
 22. VII Encuentro Nacional de Unidades de Diálisis. Setiembre 1999. Lima-Perú.
 23. SCHNEEBERGER PM, KAUR I, VAN LOON AM, et al. The prevalence and evidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: A. Nationwide prospective study. *J Infec Dis*. 2000;182:1291-1299.
 24. OK E, ÜNSAL A, CELIK A, et al. Clinicopathology features of rapidly progressive hepatitis C virus infection in VHC antibody negative renal transplant recipients. *Nephrol Dial Trasplant* 1998;13:3103 - 3107.
 25. NATOV SN, LAU JYN, BOUTHOT BA, et al. Serologic and Virologic Profiles of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* 1998;31:920-927.
 26. NAKAYAMA E, AKIBA T, MARUMO F and SATO C. Prognosis of anti-hepatitis C Virus antibody - positive patients on regular hemodialysis therapy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000;11:1896-1902.
 27. LE FRERE JJ, GUIRAMAND S, LEFRERE F, et al. Full or Partial Seroreversion in patients infected by Hepatitis C Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1997;175:316-322.
 28. JAISWAL SPB, CHITNIS DJS, SALGIA P, et al. Prevalence of Hepatitis viruses among Chronic Renal Failure patients on Hemodialysis in Central India. *Dialysis Trasplantation* 2002;31:2002.
 29. MC LAUGHLIN KJ, CAMERON SO, GOOD.T, et al. Nosocomial Transmission of hepatitis C Virus within a British dialysis Centre. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:304-309.
 30. CABRERA A, GÓMEZ J. Hemodiálisis: Prevalencia y Tasas de Seroconversión de Hepatitis C. VII Congreso Peruano de Nefrología. Lima Perú. 2000.
 31. MARTIN P, FRIEDMAN LS. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. *Kidney International* 1995;47:1231-1241.
 32. HAYASHI J, FURUSYO N, ARIYAMA I, et al. A Relationship between the evolution of Hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infec Dis* 2000;181:1523-1527.
 33. GOMIZ JL, MIGUEL A, GARCÍA-RAMÓN R, PÉREZ-CONTRERAS J et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C Virus Infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1109-1112.
 34. NATOV SN, LAU JYN, BOUTHOT BA, et al. Serologic and Virologic Profiles of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* 1998;31:920-927.
 35. FABRIZI F, LUNGHI G. Influence of Hepatitis C Virus (VHC) viraemia upon serum amino transferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial transplant* 1997;12:1394-1398.
 36. FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, et al. Biological Dynamics of viral load in hemodiálisis patients with hepatitis C Virus. *Am J Kidney Dis* 2000;35:122-129.
 37. MORALES JM, CAMPISTOL JM. Transplantation in the Patient with Hepatitis C. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000;11:1343-1353.
 38. NUTT AK, HASSAN HA, LINDSAY J, et al. Liver Biopsy in the evaluation of patients with chronic Hepatitis C who have repeatedly normal or near normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med* 2000;109:62-64.
 39. KIRSH KR, WRIGHT TL. The Dilemma of Disease Progression in Hepatitis C Patients with Normal Serum Aminotransferase Levels. *The American Journal of Medicine* 2000;109:66-67.
 40. CHANG TM, LAU JYN. Hepatitis C Virus genotypes in patients on renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13:731-734.
 41. NATOV SN, LAU JYN. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. *Kidney International* 1999;56:700-706.
 42. NATOV SN, LAU JYN. Serologic and Virologic Profiles of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Candidates. *Am J Kidney Dis* 1998;31:920-927.
 43. FERRANDIZ J. Hepatitis C. *Revista Diagnóstico*. 1999;38:271-281.
 44. MÉNDEZ CHACÓN. P. Biopsia Hepática en la Evaluación Pre Trasplante de Pacientes con HCV Crónica ///

- Congreso Peruano de Trasplantes. Libro Resúmenes. Lima – Perú. Mayo 2001.
45. RAMPINO T, ARBUSTINI E, GREGORINI M, et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by Hepatitis C Virus: Role of Hepatocyte growth factor. *Kidney International*. 1999;56:2286–2291.
 46. ESPINOZA M, MARTIN–MALO A and ALIAMA P. Hepatitis C virus in Hemodialysis patients. *Kidney International* 2000;58:462-466.
 47. CHANG TM, LAU JYN, WU PC, et al. Hepatitis C Virus Genotypes in patients on renal replacements therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13 :731-734.
 48. PEREIRA BJG, NATOV SN, BOUTHOT BA et al. Effect of Hepatitis C Infection and Renal Transplantation on Survival in End Stage Renal Disease. *Kidney International* 1998;53:1374-1381.
 49. RAMOS EL, KASISKE BL, ALEXANDER SR, et al. The evaluation of candidates for renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:490–497.