



Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis (HD)

G. Barril¹, E. González Parra², R. Alcázar³, D. Arenas⁴, J. M.^a Campistol⁵, C. Caramelo⁶, M. Carrasco⁷, V. Carreño⁸, M. Espinosa⁹, J. García Valdecasas¹⁰, J. L. Górriz¹¹, M.^a D. López¹², L. Martín¹³, P. Ruiz¹⁴ y J. L. Teruel¹⁵

¹Coordinador. Nefrólogo Hosp. Universitario de La Princesa, Madrid. ²Coordinador (Responsable de la confección de Guías y representante de la SEN). Nefrólogo. Hosp. Central de la Defensa. Madrid. ³Nefrólogo. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. ⁴Nefrólogo. Hospital Perpetuo Socorro. Alicante. ⁵Nefrólogo. Hospital Clínico de Barcelona. ⁶Nefrólogo, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁷Profesor asociado UAM y del Centro Universitario de Salud Pública, Consejería de Sanidad. Madrid. ⁸Hepatólogo. Fundación para el estudio de Hepatitis Víricas, Madrid. ⁹Nefrólogo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ¹⁰Nefrólogo. Hospital San Cecilio, Granada. ¹¹Nefrólogo. Hospital Universitario Dr. Pesset. Valencia. ¹²ATS. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ¹³ATS. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ¹⁴ATS. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ¹⁵Nefrólogo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Las infecciones víricas influyen en la morbi-mortalidad de los pacientes con Enfermedad renal crónica (ERC) en Hemodiálisis y pueden afectar al personal de las unidades han considerado los virus con mas relevancia en el momento actual: Virus B, Virus C y VIH.

Las guías se han desarrollado con los mínimos exigibles, dejando abierta la posibilidad de actuación hacia mayores logros en el diagnóstico serológico, tratamiento (cuando, como y cuanto tiempo), y prevención de infecciones víricas (vacuna en VHB) así como políticas de aislamiento según las características de los virus.

Para prevenir la vía de transmisión nosocomial horizontal deben cumplirse las Precauciones Universales siempre, no obstante se considera la posibilidad de que en ocasiones puedan no cumplirse y por ello pueda aparecer la seroconversión e incluso el brote epidémico. Se analizan situaciones diferentes con especial interés en unidades de agudos.

Los pasos a seguir bajo la sospecha de aparición de un brote epidémico quedan reflejados en uno de los anexos así como la legislación vigente a este respecto.

Con respecto al personal en cada uno de los virus se habla de criterios de prevención, marcadores a realizar ante un accidente con sangre infectada y cuando tratar.

También se considera las indicaciones de inclusión en lista de trasplante renal para los pacientes infectados en los 3 virus.

The Guides have developed with the minimum required, living open the possibilities of actuation the best acquires in the serologic diagnose, treatment (when, how and how long) and prevention of the viric infections (HBV vaccination) as isolation politics according virus characteristics.

Palabras Clave: *Hemodiálisis. VHC. VHB. VIH. Seroconversión. Transmisión nosocomial.*

GUIDELINES ON HEMODIALYSIS-ASSOCIATED VIRAL INFECTIONS

SUMMARY

The viric infections influence morbi-mortality in Chronic kidney Disease patients in hemodialysis therapy and can affect to the Staff of the Units. The guides considered the most relevant virus at the present moment: C Virus, B Virus and HIV.

To prevent horizontal nosocomial transmission is necessary the observance always the universal precautions in the HD units, although sometimes can appeared seroconversions and epidemic bud when exist a break of these. Is analyzed different situations with special foccus in units for acute patients.

The following steps under the suspicious of the epidemic bud appeared in one of the annexes together with legislation according to this case

Respect to the staff in every one of the virus is shown prevention patens, serologic markers to perform when an accident with infected blood occur, also is considered when treatment is indicated.

The guides considered too the conditions necessary for include these patients on waiting list for kidney transplantation.

Key Words: *Hemodiálisis. HCV. HBV. HIV. Seroconversion. Nosocomial transmission.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones inciden en la morbi-mortalidad en los pacientes en la Unidades de Hemodiálisis y por

ello son uno de los focos de atención de los Nefrólogos encargados de las mismas.

Dentro de ellas las infecciones víricas despiertan especial interés, ya que las mismas unidades a través de la transmisión nosocomial pueden favorecer o impedir su transmisión. Asimismo es obligado prevenir accidentes en el personal de las unidades que pudieran conducir a infección por estos virus.

En los *objetivos* de las Unidades de Hemodiálisis en relación con las infecciones víricas están:

- a. *Prevenir* la infección de forma activa (vacunación lo más precoz cuando es posible).
- b. *Informar, educar y extremar* las condiciones necesarias en las Unidades, para lograr que las Precauciones Universales se cumplan siempre por todo el personal sanitario y no sanitario.
- c. *Identificar precozmente* los pacientes infectivos o potencialmente infectivos, para establecer las medidas de aislamiento si están indicadas, para evitar la transmisión nosocomial horizontal, principal vía de transmisión.
- d. *Diagnosticar* los pacientes infectados y valorar de modo consensuado las posibilidades de tratamiento según las características del paciente, especialmente en aquellos candidatos a trasplante renal.

En las guías nos referiremos a los tres virus con mayor interés, de transmisión fundamentalmente parenteral, con distintas peculiaridades: Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), Virus de la Hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).

Con respecto al *VIH* (puede producir enfermedad grave incluso mortal, pero el virus se inactiva rápidamente). Tras la aparición de los nuevos antiretrovirales y la posibilidad de negativizar la carga viral, algunos grupos han planteado la posibilidad de incluir en lista de espera de trasplante renal a pacientes VIH con buena respuesta al tratamiento. Otra consecuencia es el aumento del número de pacientes con ERCA que pueden incluirse en terapia sustitutiva en HD.

Con respecto al *VHB* (curso con viremia elevada en sangre por lo que es altamente infectivo), las seroconversiones en las unidades son excepcionales, desde la aparición de la vacuna en 1986 y de practicar aislamiento en estos pacientes. No obstante la respuesta a la vacuna no es homogénea, y la precocidad en la administración puede ser decisiva como se comentará más adelante.

Por último el *VHC* (carga viral variable generalmente menor que con el VHB, varios subtipos sin inmunidad cruzada) ofrece una serie de peculiaridades como la no existencia de inmunización activa ni pasiva para los distintos subtipos, vía de transmisión no identifi-

cada en más del 30% de los casos en pacientes sin HD y marcadores no suficientemente resolutivos como para estar seguros de que el paciente, en algunos casos, no pueda ser potencialmente infectivo.

Estas características hacen difícil establecer unos criterios rígidos de necesidad o no de aislamiento y cuando puede levantarse el mismo con seguridad. En el caso de este virus las *Precauciones Universales de obligado cumplimiento* siempre cobran un papel primordial en evitar la transmisión.

Inevitablemente a pesar de intentar cumplir las precauciones Universales, en algunas ocasiones puede ocurrir la ruptura de las mismas y aparecer seroconversiones, especialmente con el VHC. A veces las seroconversiones son aisladas y otras veces son en forma de brotes.

Inevitablemente a pesar del esfuerzo del *grupo de trabajo de la SEN* al que todos pertenecemos y que ha conseguido bajar la prevalencia e incidencia española de modo considerable, en los últimos años hemos asistido a la aparición de *brotes de VHC* en algunas Unidades. Por ello hemos considerado oportuno que en las guías existiera una metodología a seguir en caso de brotes epidémicos, reforzada con las disposiciones legales pertinentes.

Hemos realizado unas *guías básicas* y unos *anejos*, igualmente útiles pero más extensos, para dar respuestas a las posibles preguntas sobre inmunización activa y pasiva, marcadores y valoración de los mismos, posibilidades de tratamiento en pacientes infectados y su implicación en la lista de espera de trasplante renal, actitud ante brotes y actuación ante accidentes del personal de las unidades con sangre de pacientes infectados.

Quiero recalcar que, si el trabajo en equipo en nefrología es importante, no cabe duda que todos los eslabones que integran el núcleo de las unidades de HD, tanto *sanitarios* como *no sanitarios*, tienen una *misión especial e insustituible* para *prevenir la transmisión nosocomial*. Para todos ellos hemos elaborado estas guías.

Hemos pretendido que sean *prácticas, asequibles para todas las unidades*, dando en algunos casos el *mínimo exigible* y apuntando otras alternativas de mejora.

Por último quiero agradecer a todos los integrantes del grupo de profesionales que han elaborado estas guías su participación en la discusión y elaboración de las mismas.

La Sociedad Española de Nefrología ha decidido que las funciones de este grupo no finalicen con la redacción de estas guías sino que se pretende realizar revisiones anuales, con el fin de incorporar aquellos avances científicos que aparezcan en un futuro y que afecten directamente a este campo.

PRINCIPIOS GENERALES DE APLICACIÓN DE PRECAUCIONES UNIVERSALES (VIH, VHB Y VHC)

Todo el personal que trabaja en una unidad de hemodiálisis, sea sanitario o no sanitario, es potencialmente vehículo de infección, y ha de conocer la Medidas de precaución universales (Anexo II).

Estas medidas se han de aplicar de forma **ESTRICTA en TODOS los pacientes y SIEMPRE**, independientemente del tipo de aislamiento que exista en la unidad.

El responsable médico y de enfermería deben *verificar periódicamente que se conocen y aplican estas normas*, así como realizar *formación continuada* en el personal sanitario y no sanitario, concienciándolo de su papel como potencial transmisor de la enfermedad.

Recordar que son *acciones potencialmente contaminantes*:

- Utilizar los mismos guantes para procedimientos en distintos pacientes.
- Tocar con guantes superficies que posteriormente pueden ser tocadas sin guantes (por ejemplo: teléfono, bolígrafos, etc.).
- No lavarse las manos entre paciente y paciente, aunque se hayan usado guantes.
- No limpiar de forma inmediata las salpicaduras.
- Utilizar los mismos materiales para distintos pacientes (recipientes de solución antiséptica, compresores de venopunción, pinzas de coagulación, pinzas, rollos de esparadrapo, incluso las bandejas de alimentos) sin haberlos limpiado y desinfectado previamente.

Las *medidas protectoras a utilizar por el personal* son:

- Utilización de vestimenta adecuada (bata, guantes, mascarillas).
- Manipular con cuidado los objetos punzantes y cortantes y eliminarlos en contenedores rígidos.
- Utilización de protecciones específicas (mascarilla y gafas) si existe riesgo de salpicaduras.

Las *medidas preventivas por / para el paciente* son:

- Responsabilizar a los pacientes de su autocuidado en lo referente a la compresión del punto de punción y lavado de la extremidad portadora de la fístula.
- Centralizar las áreas para la preparación y distribución de la medicación.
- Lavado de manos y cambio de guantes después de finalizar una maniobra en un paciente, ma-

nipulación de fluidos orgánicos y antes de realizar manipulaciones en otro paciente.

- Esterilización o eliminación adecuada de todos los productos potencialmente contaminantes.
- Limpieza de las superficies, con especial atención a los paneles de control y las superficies que se tocan frecuentemente.
- Desinfección habitual de los circuitos de los monitores.
- Después de la sesión limpiar y desinfectar los utensilios utilizados por los pacientes, antes de ser guardados o utilizados por otro paciente.
- Lavar correctamente y con prontitud toda salpicadura de sangre con hipoclorito sódico al 10%.

ESTRATEGIA GENERAL

Guías para prevenir la infección por el VIH en las unidades de HD

– *Todo enfermo que comienza tratamiento con hemodiálisis debe tener estudio serológico del VIH, con la finalidad de ser filiado frente a dicho virus^{1,2}. Asimismo, cuando un paciente sea transferido definitivamente desde otra unidad, debe ser estudiado frente a este virus.*

No son exigibles estudios serológicos posteriores^{2,4}, aunque en pacientes de riesgo puede considerarse la repetición semestral o anual.

Puede considerarse la determinación anual para identificar posibles seroconversiones.

– *Aislamiento de pacientes VIH positivos.*

El virus VIH es de baja infectividad, por lo que *no es exigible el aislamiento del paciente^{1,5}*. La estricta observación de las medidas universales de prevención y desinfección son suficientes para prevenir la transmisión del VIH.

Los monitores de pacientes VIH+ podrán utilizarse con pacientes VIH- siempre que se sigan las normas correctas de desinfección y limpieza externa e interna.

– *Personal sanitario y VIH.*

Tras la inoculación accidental a un personal sanitario o paciente VIH negativo se procederá a *tratar con antiretrovirales lo antes posible*, como máximo dentro de las 48-72 horas de la exposición, aunque es preferible dentro de la primera hora⁶, asociando triple terapia⁷. Posteriormente se pondrá en conocimiento de Medicina Preventiva y/o especialista correspondiente.

Con la finalidad de valorar la existencia de resistencias previas del virus, se aconseja tomar muestras del sujeto fuente del contagio, así como del accidentado para futuras determinaciones.

Guías para prevenir la infección por el VHB en las unidades de HD

– *Todo paciente con enfermedad renal crónica (ERC) debe tener estudio serológico del VHB con la finalidad de ser filiado frente a dicho virus y plantear vacunación*⁸. Como mínimo se deben estudiar los siguientes marcadores: AgHBs, AcHBc, ACHBs

– *Se puede considerar la determinación del AgHBs y el AcHBc:*

- Anualmente a todo paciente en hemodiálisis (especialmente en no respondedores a la vacuna frente al VHB).
- A todo paciente que venga remitido de otra unidad, con especial referencia a los períodos de vacaciones y unidad de agudos.
- A todos los pacientes si aparece una seroconversión.

– *Vacunación de los pacientes:* Todos los pacientes con ERC y marcadores serológicos negativos frente al VHB deben ser vacunados lo antes posible⁸⁻¹⁰.

– *Medidas de aislamiento:*

- Todos los pacientes con infección al VHB se dializarán en sala independiente con monitores de diálisis independientes y personal especialmente dedicados (*exigible*)¹⁰⁻¹³.
- Si los pacientes *negativizan el AgHBs, el ADN del virus B se pierde y seroconvierten (aparece el AcHBs)*, se considerarán no infecciosos y podrán salir del aislamiento

– Los pacientes VHB positivos deben ser evaluados adecuadamente por el especialista correspondiente que indicará la actitud a seguir con los agentes antivirales. (ANEXO 4.)

– *Personal sanitario y VHB*

- Los miembros del *personal sanitario* que no tengan inmunidad activa frente al VHB *deben ser vacunados*.
- En el caso particular de una *empleada embarazada sin AcHBs* se debe evitar el contacto con estos pacientes mientras dure el embarazo.
- Es *recomendable que el personal de las unidades VHB esté adecuadamente inmunizado*.

Ante una *inoculación accidental* tanto en el personal sanitario no respondedor a la vacunación, como en los pacientes dializados no respondedores, se pro-

cederá inmediatamente a realizar tratamiento con inmunización pasiva-activa¹⁴. Se administrará inmunoglobulina y al mismo tiempo se procederá a nueva vacunación. En el supuesto de desconocerse la situación inmunológica frente al VHB se administrará la inmunización pasiva inmediatamente tras la inoculación¹⁵⁻¹⁷, para pasar tras ello al estudio serológico de marcadores virales, con la finalidad de valorar si es preciso realizar vacunación. Posteriormente se pondrá en conocimiento de Medicina Preventiva y/o especialista correspondiente. (Anexo 1.)

Guías para prevenir la infección por el VHC en las unidades de HD

– *Todo enfermo que entre programado en la Unidad de HD debe tener hecha la determinación de Anticuerpos frente al VHC*^{2, 17-20} (*exigible*).

En el caso de pacientes admitidos de forma permanente en una unidad, es *altamente recomendable realizar la PCR cualitativa* para determinar su infectividad²¹⁻²⁷. Si no existe la posibilidad de realizar esta técnica en el laboratorio habitual, es aconsejable remitir las muestras a un laboratorio de referencia.

Si el paciente no entra de forma programada, debe ser filiado en el momento de su entrada (*exigible*), aconsejable se haga preferentemente de urgencia junto a la determinación de serologías para el VHB y el VIH.

*Si tiene PCR cualitativa positiva, sobre todo si es candidato a tratamiento, es aconsejable medir carga viral y genotipo del VHC para completar el estudio y filiación de la infección*²⁸⁻³⁰.

– *Vigilancia enzimática y serológica*

En todo paciente en hemodiálisis *debe determinarse al menos cada dos meses (exigible) las enzimas hepáticas GPT y la GGT*³¹⁻³³. Es aconsejable que esta determinación sea mensual, especialmente en las unidades de riesgo aumentado. (Anexo 1.)

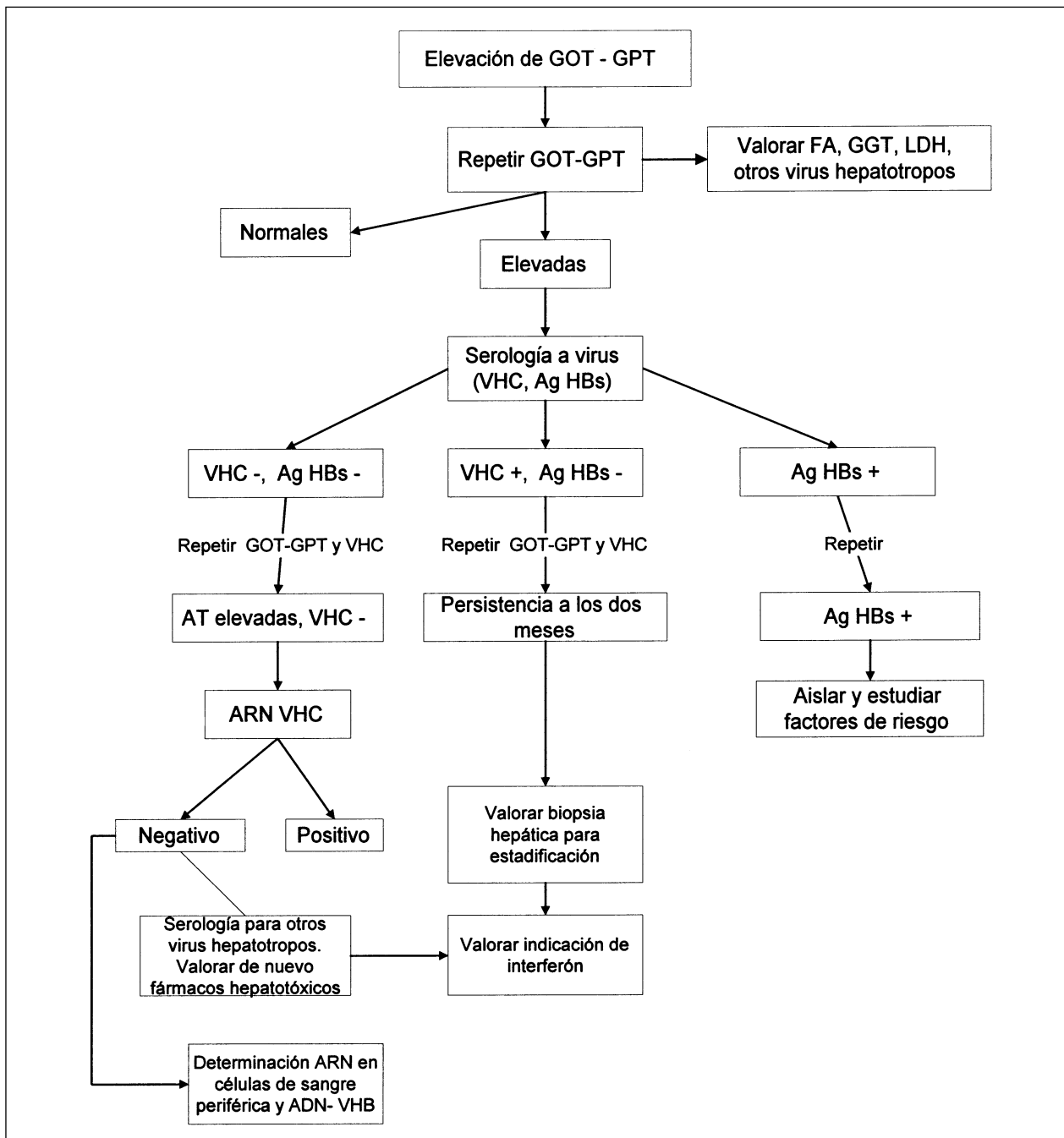
– *A todo paciente en hemodiálisis debe determinarse al menos semestralmente (exigible) los Ac frente al VHC*² mediante ELISA como mínimo de 3ª generación. Es aconsejable aumentar la frecuencia en unidades de riesgo aumentado y en pacientes con elevación de enzimas hepáticas.

Además es aconsejable aumentar la vigilancia epidemiológica (Anexo II) en:

- Pacientes que se incorporan a la diálisis tras el trasplante.
- Pacientes dializados en otra unidad con especial referencia a los períodos de vacaciones y unidad de agudos.

– Ante toda seroconversión frente al VHC deben determinarse enzimas hepáticas, anticuerpos y PCR a todos los pacientes de la unidad (exigible)², con prioridad en los del mismo turno y no cambiar de turno hasta descartar epidemia.

– En caso de aumento de las enzimas hepáticas, deberá extremarse la diligencia en el diagnóstico de hepatopatía, empleándose el siguiente esquema (fig. 1, modificado de las NAC)³⁴.



Esquema sobre la actuación ante el incremento de las transaminasas en un paciente en hemodiálisis (Modificación de las NAC de la Sociedad Española de Nefrología).

– *Medidas de aislamiento:*

Mínimo exigible: Concentración de pacientes infecciosos o potencialmente infecciosos (ANEXO 1) en una zona claramente delimitada de la unidad (2), con personal dedicado exclusivamente a ellos durante la sesión. En todo momento debe evitarse simultanear la atención de la zona C con la de la no C.

Los monitores de pacientes VHC+ podrán utilizarse con pacientes VHC– siempre que se sigan las normas correctas de desinfección y limpieza externa e interna^{35,36}.

Otros tipos de aislamiento a considerar³⁷⁻⁴⁴, con grado creciente de seguridad, y en función de la prevalencia del VHC y de la disponibilidad de cada centro:

- *En la misma sala con algún tipo de separación física añadida.*
- *En la misma sala pero por turnos, cumpliendo las normas de desinfección y limpieza externa tras cada turno.*
- *Salas separadas con personal exclusivo en cada sesión para los pacientes.*

– *Personal sanitario y VHC.*

Tras la inoculación accidental a un personal sanitario se pondrá en conocimiento de Medicina preventiva y/o especialista correspondiente y se procederá a determinar GPT, GGT y RNA-VHC por PCR al personal sanitario expuesto, basalmente y una vez al mes. Además, es recomendable realizar determinación de anti-VHC basalmente y cada 3 meses. Al cabo de 6 meses de seguimiento, si los marcadores de virus C permanecen negativos, se puede considerar como personal no infectado. En caso de que aparezcan dos determinaciones positivas al ARN mediante PCR se debe administrar de forma inmediata terapia antiviral y solamente utilizar interferón pegilado⁴⁵⁻⁴⁸.

ANEXO 1: CONCEPTOS

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Marcadores serológicos e infectividad

– *AgHBs:* Proteína de superficie de virus B de la hepatitis. Implica infección. Deben valorarse falsos positivos en pacientes recientemente vacunados.

– *Anti-HBs:* Anticuerpo frente a AgHBs. *Implica protección.*

– *Anti-HBc:* Anticuerpo frente al core del VHB. Anti-HBc positivo, aislado o con Anti-HBe positivo:

- *Tipo IgM:* El paciente está en «período ventana». Implica infección.
- *Tipo IgG:* Dos significados:
 - * *Infección crónica por el VHB con niveles indetectables de AgHBs. El ADN es positivo. Implica infección.*
 - * *Infección pasada y curada con niveles de AcHBs indetectables. El ADN es negativo. No es infeccioso.*

– *AgHBe:* Proteína de la región codificada por pre-core del VHB. Significa fase de alta replicación del virus B y *paciente muy infeccioso.*

– *Anti-HBe:* Anticuerpo frente al AgHBe.

– *Paciente infeccioso:* Todo aquel con AgHBs en suero independientemente de la presencia de AgHBe o anti-HBe. En este último caso (anti-HBe +) es recomendable realizar detección de VHB-ADN por PCR.

Todo paciente con VHB-ADN en suero independientemente del resto de marcadores es infeccioso.

– *Paciente no infeccioso:* Enfermo AgHBs negativo en suero con:

- *Anti-HBs aislado.*
- *Anti-HBs, anti-HBc simultáneamente positivos.*
- *Anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe simultáneamente positivos.*
- *Anti-HBc, aislado con ADN negativo.*

– *Paciente potencialmente infeccioso:* Enfermo AgHBs negativo con anti-HBc aislado o anti-HBc y anti-HBe aislados, es recomendable realizar VHB-ADN por PCR para clarificarlo.

– *Comentario final:* Aunque en la práctica no es factible su aplicación, es conveniente recordar que se ha detectado VHB-ADN por PCR en suero y células de sangre periférica de pacientes en hemodiálisis, AgHBs negativo, con o sin anticuerpos. Son potencialmente infecciosos⁴⁹.

Pautas de vacunación

Se pueden utilizar las siguientes pautas, cuya eficacia es equivalente, aunque sobre la última existe menos experiencia.

- Dosis a tiempo 0, 1 mes y 6 meses.
- Dosis a tiempo 0, 1 mes, 2 meses y 6 meses.
- Dosis a tiempo 0, 1 mes, 2 meses y 12 meses.
- Pauta rápida: 0, 15 y 30 días.

– La dosis a aplicar debe ser doble de la habitual, vía intramuscular. La vía intradérmica aporta re-

sultados controvertidos, por lo tanto, no es recomendable⁵⁰⁻⁵⁵.

– Tras uno o dos meses de finalizada la vacunación, se estudiarán los títulos de AchBs en suero. Se entienden títulos protectores aquellos superiores a 10 UI/L. Si la pauta es de 4 dosis, se evaluará la respuesta al mes de administrada la tercera dosis.

– En los pacientes que no hayan obtenido respuesta a la vacunación (títulos de AchBs inferiores a 10 UI/L) se aconseja una segunda pauta. Si tras ello no responden se considerarán definitivamente como no respondedores. No hay evidencia de que los no respondedores con las dos pautas tengan una mayor tasa de respuesta posterior.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

1. **INFECTIVIDAD:** De acuerdo a la serología y a la viremia del VHC todo paciente en hemodiálisis puede incluirse en uno de los grupos siguientes:

- a) **NO INFECCIOSOS:** Paciente con Ac negativos, PCR negativo y enzimas hepáticas normales. En hemodiálisis hay habitualmente cifras bajas de transaminasas. Debe considerarse como potencialmente patológica la elevación de transaminasas superior a 2 veces su basal, o variaciones mensuales inexplicadas de transaminasas, cifras de GPT superiores a 28 UI/L³¹ o incrementos no explicados de GGT. En estos casos está indicado la repetición de la serología de hepatitis y especialmente de la PCR.
- b) **INFECCIOSOS:**
 - i. Paciente con Ac positivos y PCR positiva, independientemente de las enzimas hepáticas.
 - ii. Paciente con Ac negativos y PCR positiva. Es infeccioso, independientemente de las enzimas hepáticas y necesita seguimiento.
- c) **POTENCIALMENTE INFECCIOSO:**
 - i. Paciente con Ac positivos, confirmados y PCR negativa en suero (aunque podría tratarse de pacientes curados).
 - ii. Paciente con elevación crónica persistente de alguna enzima hepática y Ac y PCR en suero persistentemente negativos. (Se ha descrito infección oculta por VHC en células de sangre periférica).

La determinación en tres ocasiones de la PCR cualitativa y, en caso de persistir la negatividad, tanto en suero como en células de sangre periférica, sólo la biopsia hepática con determinación tisular de

ARN frente al VHC, podría excluirle definitivamente como infectado. Mientras tanto, es potencialmente infeccioso.

2. **UNIDAD DE RIESGO AUMENTADO:** Se considera como tal:

- a) Prevalencia > 20% del total.
- b) Relación enfermera/paciente inferior a 1/4 en unidades sin aislamiento por sala o por turno.
- c) Unidades con 3 o más turnos.
- d) Unidad en la que se detecta una seroconversión al VHC.

ANEXO 2: APLICACIÓN DE MEDIDAS UNIVERSALES

MEDIDAS DE PRECAUCIÓN UNIVERSALES (VHB, VHC, VIH)

Medidas de precaución Universal

Introducción

El objeto del presente anexo es aportar información acerca de las Medidas de Precaución Universales específicas a aplicar para prevenir la introducción, proliferación y difusión de infecciones en las unidades de hemodiálisis, y proteger al personal y a los otros pacientes del contagio de posibles infecciones víricas existentes en la unidad (virus B, C, VIH principalmente)^{46, 47, 56, 57}.

La transmisión parenteral (transfusiones, adictos a drogas por vía parenteral) es la vía más directa de transmisión de la hepatitis C. No obstante, dados los mecanismos y sistemas de control de la transmisión de las enfermedades infecciosas vigentes en la actualidad, esta vía se ha reducido de forma considerable⁵⁷. Por ello la transmisión horizontal o por contacto se ha convertido en la vía más importante de infecciones virales en las unidades de hemodiálisis⁵⁸⁻⁶⁷. Esto ocurre cuando los microorganismos son transferidos de las manos del personal sanitario que no cumple de forma adecuada las precauciones universales y toca a otro paciente y, menos frecuentemente, a través de las superficies contaminadas que pueden actuar como un reservorio de patógenos. Esta vía de transmisión por contacto se puede evitar realizando una adecuada higiene de las manos y desinfección de las superficies^{56, 58, 68, 69}.

La mayoría de las investigaciones relacionadas con brotes de hepatitis C en las unidades de hemodiálisis

indican que la transmisión ha tenido lugar por inadecuada puesta en práctica de medidas destinadas al control de infecciones. Hay estudios que demuestran que el grado de cumplimiento de las precauciones universales en las unidades de hemodiálisis, sigue siendo inferior al que sería deseable⁷⁰⁻⁷².

Consideraciones previas

- Las diferentes recomendaciones incluidas en este protocolo son válidas para todas las unidades o servicios hospitalarios, y todo el personal, tanto sanitario como no sanitario, ha de respetar la normas de prevención que se describen.
- Todos los fluidos orgánicos son potencialmente infectantes, provengan de quién provengan, por lo que la aplicación de estas normas, se deben seguir en *TODOS los pacientes y SIEMPRE, independientemente de que exista aislamiento en la unidad*⁵⁶.

Precauciones universales a aplicar en las unidades de hemodiálisis

a) Recomendaciones generales:

- Verificar la identidad del paciente y que se han realizado las determinaciones analíticas (marcadores virus B, C, VIH) para confirmar la existencia o no de infecciones víricas.
- En caso de existir aislamiento en la unidad verifique que los pacientes van a dializarse en los monitores y salas de aislamiento destinadas a la infección vírica de que sean portadores: VHB, VHC, VIH.
- Cada paciente debe tener asignado su puesto de diálisis (sillón o cama y monitor de diálisis), cambiándolo lo menos posible, solo en situaciones necesarias y no como práctica habitual.
- En la gráfica de hemodiálisis debe figurar el monitor en el que se ha dializado el paciente en cada sesión.
- Preparar y distribuir la medicación en un área centralizada.
- Las áreas limpias y contaminadas deben estar separadas físicamente; por ejemplo, la manipulación y el almacenamiento de la medicación y el lavado de manos no se debe hacer en la misma área o en áreas próximas a donde hay muestras de sangre o se limpian los equipos utilizados.

- El personal que trabaje en la unidad de hemodiálisis, sea antiguo o de nueva incorporación debe conocer las MEDIDAS DE PRECAUCIÓN UNIVERSALES, siempre que se administren cuidados que impliquen la manipulación de sangre y/o fluidos orgánicos. El supervisor/a de enfermería debe verificar periódicamente que se conocen estas normas y se cumplen. Se sugiere la existencia protocolos de actuación en los lugares de tratamiento.
- El personal sanitario que trabaje en contacto directo con pacientes seropositivos ha de conocer las técnicas y procedimientos óptimos, los riesgos de su tarea y las normas a seguir.
- Los miembros del *staff* no podrán fumar, comer ni beber en la sala de hemodiálisis. Para ello dispondrán de áreas específicas. Sin embargo, a los pacientes si se les permitirá comer y beber en la sala de tratamiento y los utensilios utilizados por ellos se limpiarán de la forma habitual. No es necesario tener un cuidado especial con este tipo de utensilios, excepto el lavado entre paciente y paciente.

b) Personal:

- *La higiene de las manos es una de las actividades más importantes, si no la que más, para prevenir la transmisión de patógenos en las unidades de hemodiálisis. Esta higiene de las manos consiste en:*
 1. *Uso de guantes* que sirva de barrera protectora para las manos del personal sanitario, previniendo, por una parte la propia contaminación del trabajador, y por otra la transmisión de paciente a paciente a través de las manos.
 - Utilice guantes de protección siempre que manipule sangre o fluidos orgánicos.
 - Deseche los guantes utilizados antes de tocar utensilios no contaminados.
 2. *El lavado de manos se ha de realizar SIEMPRE después de retirar los guantes y entre paciente y paciente tras la realización de actividades que impliquen la posibilidad de contaminación.*
 3. *El uso de guantes NO EXCLUYE la necesidad del lavado de manos, porque los patógenos depositados sobre los guantes pueden ser detectados sobre las manos una vez retirados estos, posiblemente por defectos en la pared del guante o contaminación de las manos en el momento de retirarlos.*
 4. *Se deberá de disponer de suficientes dispositivos y adecuadamente ubicados para realizar el lavado de manos.*

- *Utilizar medidas de protección específicas si hay riesgo de salpicaduras de sangre, según necesidades del paciente, como bata, mascarilla, gafas, etc. Es muy importante la limpieza inmediata de salpicaduras de sangre, con hipoclorito sódico al 10%.*

c) Pacientes:

- Se ha de comprobar que se han realizado los controles aconsejados para pacientes en HD:
 - Detección marcadores de virus B, C, y VIH previamente a la incorporación al tratamiento sustitutivo.
 - Realización de control periódico de marcadores según normativa.
 - Realización de control periódico a los pacientes transfundidos o trasplantados según normativa.
 - Administración de la vacuna contra la hepatitis B según pauta recomendada.
- El paciente ha de ser informado de la necesidad de tomar medidas específicas de protección en caso de producirse una positividad para virus C, B o VIH, y acerca de las medidas higiénicas que deben observar para evitar contagios utilizando un lenguaje claro y comprensible.
- Es importante responsabilizar a los pacientes de sus autocuidados en lo referente a sus necesidades (compresión del punto de punción y lavado de la extremidad portadora de la FAVI), e indicarles la conveniencia de evitar ayudarse unos a otros en maniobras que puedan entrañar riesgos.

d) Salas de hemodiálisis:

- Es recomendable la no superposición de pacientes de un turno a otro como práctica habitual.
- Entre los turnos se limpiará la sala y las superficies de los monitores, así como se realizará una desinfección completa interna del monitor.
- Para facilitar la utilización y cambio de guantes, se deberá disponer de una zona cercana a cada monitor de dispositivos dispensadores de guantes no estériles, así como de contenedores para desechar los guantes utilizados.

e) Utensilios y medicación:

- Los utensilios utilizados en la sesión de diálisis deben estar dedicados a un único paciente o

deben ser limpiados y desinfectados en un área de limpio común, antes de ser guardados o utilizados para otro paciente.

- Los materiales y medicación que se encuentren en los puestos de hemodiálisis, solo se deben usar con ese paciente y nunca deben regresar a la zona de limpio común o usada con otros pacientes, sin haber sido desinfectado previamente.
- Los viales multidosos implican un riesgo añadido. En caso de que se usen, las dosis individuales de los pacientes, adecuadamente rotuladas y utilizando jeringas de un solo uso, se prepararán en un área limpia centralizada a distancia de los puestos de hemodiálisis y físicamente separada de los pacientes. No llevar viales de medicación múltiple de un puesto de diálisis a otro.
- No usar carros comunes para llevar la medicación a los pacientes. No llevar viales de medicación, jeringas, algodón con alcohol, etc., en los bolsillos. Si se usan bandejas para llevar medicación a pacientes individuales, estas se deben limpiar entre paciente y paciente.
- Las zonas de limpio deben ser claramente destinadas a la preparación, manipulación y almacenamiento de medicación y no se debe usar para la limpieza de material contaminado. Las áreas de limpio deben estar claramente separadas de las áreas contaminadas donde se manipula el material contaminado.

f) Monitores y superficies:

- Al finalizar cada sesión de diálisis se realizará una desinfección interna completa, utilizando los medios de desinfección aconsejados por los fabricantes. Compruebe que se realiza el proceso de desinfección de los monitores de forma idónea, anotándolo en el libro de registro de incidencias de la sala, indicando el turno en que se realiza la actividad y la firma de la persona responsable de esta, y en el monitor en forma llamativa la falta de desinfección de monitores contaminados en caso de avería.
- Limpiar y desinfectar la superficies externas (sillones, camas, mesas, monitores) entre pacientes.
- Las superficies externas de los monitores son la fuente más probable de contaminación. *Al terminar de conectar y siempre que se atienda algún paciente con manipulación de fluidos orgánicos, se limpiará la superficie de los monitores con agua y jabón y seguidamente se des-*

infectará con hipoclorito sódico al 10%. Poner especial atención a los paneles de control de los monitores de diálisis y a otras superficies que se tocan frecuentemente y son potenciales contaminantes.

- *Es importante la limpieza inmediata de las salpicaduras de sangre, en el momento en que estas se produzcan. Se utilizará una bayeta con hipoclorito al 10%. Esta limpieza ha de realizarse con guantes.*
- Compruebe que las conexiones de las tomas de agua y desagües de los monitores están situadas en sus lugares específicos, y que se realiza la recogida de agua y de baño de forma inmediata.

g) Material:

- Utilice un material para cada paciente (pinzas compresoras, kochers...) para evitar infecciones cruzadas o proceda a su desinfección entre paciente y paciente cuando sean de uso común.
- Deposite los objetos punzantes/cortantes en los contenedores adecuados.
- Deposite los objetos contaminados en bolsas impermeables, debidamente etiquetadas o identificadas para que se proceda a su desecho.
- La preparación del material se debe realizar en zonas separadas del área de tratamiento y designadas solo a la medicación.
- No se debe unir medicación residual de varios viales en uno solo.

Situaciones especiales

Hemodiálisis en las unidades de agudos

- Las unidades de hemodiálisis de agudos son *áreas de especial riesgo* en la transmisión viral nosocomial, debido a la posible llegada de pacientes con serología desconocida, a la práctica de actividades de forma urgente, a que reciben un mayor trasiego de pacientes, etc.
- Antes de la incorporación del paciente a la unidad es importante verificar, si la urgencia lo permite, la identidad del paciente y que se han realizado las determinaciones analíticas (marcadores virus B, C, HIV) para confirmar la existencia o no de infecciones víricas.
- En el caso de que se conozca la serología vírica del paciente, este se dializará en el monitor o turno correspondiente a su serología. Se sugiere que para poder cumplimentar este

punto de manera más adecuada, las unidades de agudos de los hospitales de referencia dispongan de un listado con las serologías víricas de cada paciente de las unidades periféricas o centros concertados dependientes de ellos. Este listado se actualizará periódicamente, remitiéndolo desde las unidades de diálisis periféricas al hospital de referencia por ejemplo cada mes o dos meses o si se produce alguna incorporación nueva, especialmente si presenta serología vírica positiva frente a VHC, VHB o VIH.

- En el caso de que no se disponga de serología vírica del paciente, se deberá ser cauteloso, considerando al paciente como positivo y extremando las medidas descritas anteriormente. Es recomendable dializar al paciente solo, sin compartir el turno con otros pacientes.
- En cada hospital se establecerán las estrategias adecuadas, y de acuerdo con los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, para que la realización de los test serológicos frente a virus B (HbsAg), Ac frente a VHC y VIH en pacientes con necesidad de diálisis urgente, sea considerado como una urgencia. De esta forma se podría disponer en escasas horas de dichos resultados, especialmente en el turno de la mañana. En el caso de los pacientes cuya primera diálisis urgente y sin marcadores víricos conocidos se realice en la tarde-noche, se podrían realizar los test serológicos a la mañana siguiente.

Traslados y pacientes de vacaciones

Siempre que el paciente vaya a trasladarse de centro, ya sea definitivamente o transitoriamente (por ejemplo, período vacacional), deberá transmitir previamente al traslado por fax o correo electrónico sus informes clínicos donde constarán los datos de marcadores víricos, con fecha de realización. Posteriormente el paciente llevará consigo estos mismos informes, para prevenir errores de transmisión. El centro receptor deberá exigir dicha información antes de la aceptación de cualquier paciente

EDUCACIÓN DEL PERSONAL

- La educación y formación continuada del personal es una de las piezas clave para una correcta aplicación de las medidas para prevenir la transmisión de las enfermedades infecciosas.
- Todo el personal tanto sanitario como no sanitario (médicos, enfermería, auxiliares de clíni-

ca, técnicos de diálisis y personal de limpieza) debe recibir un programa educacional continuo acerca de las infecciones virales y su transmisión en hemodiálisis.

- Este programa educacional debe contener los siguientes aspectos:
 1. Transmisión parenteral de la hepatitis y otras enfermedades.
 2. Transmisión horizontal: Como la hepatitis, una vez introducida en las unidades de hemodiálisis, puede ser transmitida entre pacientes y personal.
 3. Como controlar un brote de hepatitis en un centro.
 4. Para aquellos pacientes y personal portadores del Ag HBs positivo o de Ac VHC se les debe informar acerca de cómo controlar la infección en sus casas (ejemplo, no compartir maquinillas de afeitar ni cepillos de dientes, tijeras, cortauñas o peines).
 5. Cuales son las medidas de precaución universales y las prácticas de asepsia, para evitar la transmisión de la infección.
- Estos programas de información y de educación han de realizarse regularmente, como parte de una educación continuada.
- Es recomendable al existencia de protocolos escritos en las unidades, a disposición del personal que reflejen este contenido.
- Además de la formación continuada del personal del centro, el personal nuevo de la unidad de diálisis enfermería (auxiliares de clínica y personal de limpieza aunque se incorporen por un corto período de tiempo) recibirá dicha formación previa a su incorporación debiendo de conocer los protocolos de actuación, que deberán estar escritos.
 - El personal de limpieza puede ser una de las piezas claves en la transmisión de la infección en las unidades de diálisis, por lo que se considera fundamental que no realicen tareas de limpieza en las unidades, el personal que no hay sido adecuadamente formado. Para ello es conveniente que este sea siempre el mismo, evitando la entrada de personal que no haya recibido la formación adecuada.
- Establecer periódicamente controles de actuación y de vigilancia en las unidades de diálisis para evitar comportamientos o actitudes de riesgo que pudieran comportar una falta de aplicación de las medidas universales.

ANEXO 3: BROTES EPIDÉMICOS DE INFECCIONES VÍRICAS EN UNIDADES DE DIÁLISIS

ASPECTOS LEGALES

Las hepatitis víricas y la infección por el VIH son enfermedades de declaración obligatoria, por lo que debe de notificarse todo caso nuevo confirmado que cumpla criterios de infección reciente. La notificación se hará a los órganos establecidos en cada Comunidad Autónoma. El plazo de declaración es de 48 horas a una semana en función de la legislación autonómica.

La declaración de brote epidémico es obligatoria y urgente. La obligatoriedad afecta en primera instancia a todos los médicos en ejercicio y a los centros sanitarios públicos y privados que detecten la aparición del mismo.

Comentario: La notificación de enfermedades se regula por el Real Decreto 2210/1995 publicado el 24 de enero de 1996 en el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En este RD se detallan las enfermedades objeto de declaración obligatoria, estando incluidas, entre otras, la Hepatitis A, la Hepatitis B y otras hepatitis víricas. También se concreta la vigilancia epidemiológica de la infección por VIH y se establecen las directrices generales para que las Comunidades Autónomas establezcan los canales de información para el cumplimiento de los fines y de las necesidades de la red nacional de vigilancia epidemiológica.

Cada Comunidad Autónoma, por tanto, ha desarrollado una legislación propia en la que se establecen los niveles organizativos y los impresos y formularios oficiales que permitan la declaración inmediata de las enfermedades de declaración obligatoria. En este desarrollo autonómico se especifica la obligatoriedad de declarar a todo médico con ejercicio profesional que diagnostique una enfermedad de declaración obligatoria, así como la responsabilidad de los directores de los centros sanitarios, públicos o privados y de los jefes de servicio/sección de Medicina Preventiva de que la declaración se haga efectiva y exhaustiva.

La notificación será de los casos confirmados que cumplan con criterios de infección reciente. Los casos se referirán, en el tiempo, a la fecha de confirmación del diagnóstico. Dicha notificación se hará mediante un conjunto mínimo de datos.

Respecto a los *Brotes Epidémicos*, el mismo RD 2210/1995 en su Artículo 15 lo define como *“El incremento significativamente elevado de casos en relación a los valores esperados. La simple agregación*

de casos de una enfermedad en un territorio y en un tiempo comprendido entre el mínimo y el máximo del período de incubación o de latencia podrá ser considerada, asimismo, indicativa». En las unidades de diálisis, la incidencia de infección por el VHC comunicada por el Grupo de Vigilancia Epidemiológica sobre VHC en diálisis fue del 0,26% en 1999. La incidencia de infección por VHB o VIH es mucho menor. Por tanto, *dos casos nuevos* confirmados de estas enfermedades en un corto espacio de tiempo en una misma unidad de diálisis deben de considerarse como brote epidémico. Cada Comunidad Autónoma tiene establecidos los canales de información sobre las situaciones epidémicas y brotes.

RECOMENDACIONES A SEGUIR ANTE UN BROTE EPIDÉMICO EN UNA UNIDAD DE DIÁLISIS

No existe evidencia científica sobre la actitud a seguir ante un brote epidémico en una unidad de diálisis. El grupo de especialistas que ha elaborado estas guías establece las siguientes recomendaciones (Nivel de Evidencia: 5, grado de recomendación: D).

Medidas inmediatas

- Comunicar el brote a la dirección del centro, al departamento de Medicina Preventiva (si lo hubiera) y a los órganos administrativos responsables de la vigilancia epidemiológica.
- Comunicar a los pacientes infectados su enfermedad, causas probables de la infección, pronóstico y posibilidades terapéuticas.
- Obtener una muestra de suero de todos los pacientes que se dialicen en la Unidad y de todos los pacientes que se hayan dializado en la misma durante el período de incubación de la enfermedad. Tanto para estudios virológicos inmediatos (PCR cualitativa para VHC, VHB o VIH), como para Seroteca por si se precisan estudios posteriores.
- En el caso de infección por VHC o por VIH aislar a los pacientes afectos, bien por sala/turno, o bien por monitor y por personal de enfermería dentro de la misma unidad, en función de las posibilidades del centro, *confirmar la congruencia con normas posteriores* hasta que esté completamente dimensionado y controlado el brote epidémico. En el caso de infección por VHB los pacientes afectos deben dializarse en

salas específicas tal y como contempla la legislación vigente.

- En aquellos pacientes con sospecha no confirmada de estar afectos (p.ej. transaminasas elevadas con serologías negativas), sería aconsejable alguna medida de aislamiento hasta un adecuado diagnóstico.

Medidas posteriores

- El punto clave es la detección del paciente índice de la epidemia.
- Estudiar los posibles factores de riesgo de infección de todos los casos (transfusiones, cirugías, adicción a drogas parenterales, contactos con enfermos, hábitos sexuales...).
- Analizar los movimientos y localización del puesto de tratamiento de todos los pacientes en el período previo al brote (6 meses).
- Analizar la estructura y procedimientos funcionales de la Unidad, con especial énfasis en los siguientes apartados:
 - i. Cumplimiento de normas sobre prevención de enfermedades transmisibles en hemodiálisis, especialmente en lo referente a las precauciones universales en la manipulación de objetos y contacto con los pacientes.
 - ii. Circuito de fungibles, delimitación de zonas limpias.
 - iii. Preparación centralizada de medicación, utilización de viales multidosis.
- Estudio virológico de todo el personal adscrito a la unidad en contacto con los pacientes.
- Realizar un estudio epidemiológico con el departamento de Medicina Preventiva y las autoridades sanitarias locales, que permita identificar las causas del brote y corregirlas. La determinación del genotipo viral y su análisis filogenético en caso de infección por el VHC es especialmente útil para la confirmación de brote.
- Otras medidas a considerar:
 - i. Desinfección exhaustiva de todos los monitores.
 - ii. Descongestionar la unidad.
 - iii. Pruebas serológicas y víricas mensuales, transaminasas quincenales hasta tener completamente dimensionado el brote.

ANEXO 4: GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA POR VHC EN HEMODIÁLISIS

1. Tienen *indicación de tratamiento con Interferón* aquellos pacientes en hemodiálisis con una aceptable esperanza de vida que presenten elevación de transaminasas y ARN-VHC positivo.

1.1. Considerar también a los pacientes en lista de espera de trasplante renal con transaminasas normales y viremia positiva.

1.2. Existe experiencia con alfa-interferón. Se están realizando estudios con Interferón pegilado administrado semanalmente. La experiencia con Ribavirina es muy escasa.

Nivel de evidencia. Numerosos estudios en pacientes en hemodiálisis con hepatopatía C han mostrado que el Interferón produce una respuesta sostenida a largo plazo del 20-62%^{32,73-87}. Esta respuesta es superior que la obtenida en población no urémica con IFN en monoterapia⁸⁸.

Los pacientes deben estar en contraindicación temporal de trasplante renal durante el período de tratamiento (6-12 meses) y esperar un tiempo prudencial (recomendable 6 meses) cuando se suspenda el IFN antes de incluirlos en lista de espera de trasplante. La razón de esta espera es tener la oportunidad de volver a tratar a aquellos pacientes que recaigan al finalizar el tratamiento.

Los *candidatos a este tratamiento* son aquellos pacientes con transaminasas elevadas y ARN-VHC positivo. Las transaminasas de los pacientes en HD son significativamente inferiores a las de los pacientes con función renal normal^{31,89} por lo que un valor de GPT > 28 UI/L se considera elevado para estos pacientes.

Es dudosa la indicación del tratamiento en pacientes con transaminasas persistentemente normales y viremia positiva. Parece razonable intentar tratar a los pacientes en lista de espera, ya que una vez trasplantados el uso del IFN no está indicado.

- *Dosis.* Existe experiencia con alfa-interferón a dosis de 3 millones de unidades/ 3 veces a la semana.
- *El IFN pegilado* se está comenzando a utilizar con buenos resultados. Aunque no exis-

te todavía una amplia experiencia en pacientes en hemodiálisis, parece sensato utilizar este tipo de preparados.

- *Dosis de IFN pegilado* (subcutáneo, 1 vez a la semana).

- alfa 2b (Pegintron), 1,5 mcg/kg.
- alfa 2a (Pegassys); 135 mcg.

- *Ribavirina.* En pacientes con función renal normal el tratamiento más aceptado de la hepatitis C es IFN pegilado + Ribavirina⁹⁰. *Nota: En ficha técnica consta el consejo de no utilización de Pegintron, ni de Ribavirina con aclaramientos < 50 ml/min, aunque existe experiencia comunicada con estos fármacos en hemodiálisis.*

Existe poca experiencia⁹¹⁻⁹⁴ en pacientes en hemodiálisis con Ribavirina y con importantes efectos secundarios, sobre todo anemia. Considerando que la tasa de respuesta en monoterapia con IFN para los pacientes en hemodiálisis es aceptable y parece sensato comenzar solo con IFN y reservar la asociación con Ribavirina (a dosis bajas) para los pacientes que no respondan o recaigan.

Los efectos secundarios del IFN son frecuentes e importantes. Los más frecuentes son: síndrome pseudo-gripal, molestias gastrointestinales, anemia, leucopenia, trombopenia, y trastornos depresivos.

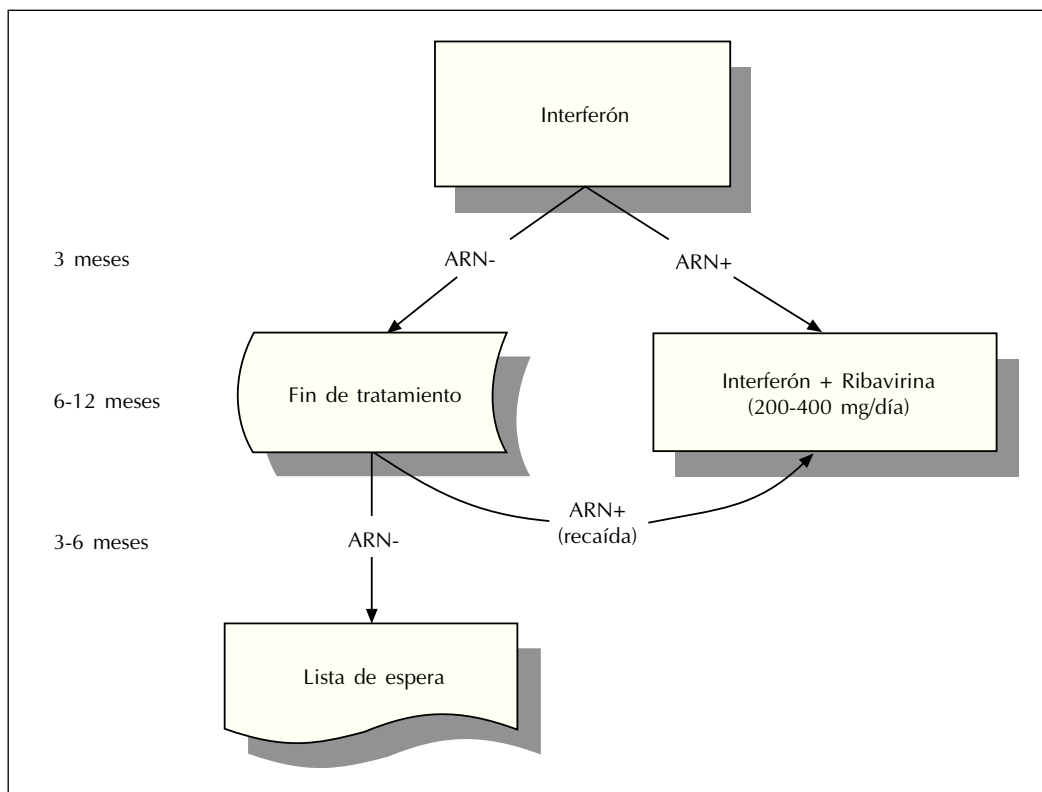
El síndrome pseudogripal mejora con paracetamol. Casi todos los pacientes necesitan incrementar las dosis de EPO para mejorar la anemia. Cuando los efectos secundarios son importantes se debe reducir o suspender el IFN.

- *Esquema-Duración:* La mayoría de los pacientes que responden inhiben la replicación viral antes de los 3 meses.

– Si la viremia es negativa a los 3 meses, se debe proseguir con el tratamiento durante 6 meses si el Genotipo es distinto de 1, ó 12 meses para los pacientes con Genotipo 1.

– En los pacientes que no responden y persisten con ARN positivo se puede asociar Ribavirina. Las dosis utilizadas en pacientes en hemodiálisis son de 200-400 mg/día.

2. El *esquema de tratamiento* sería el reflejado en la figura 2.



Esquema de tratamiento de la hepatopatía por HVC en hemodiálisis.

- 2.1. El genotipo 1 debería tratarse durante 12 meses. El resto 6 meses.
- 2.2. Una vez suspendido el tratamiento es conveniente mantener en contraindicación temporal de trasplante renal durante 3-6 meses. Si recaen se pueden tratar según el esquema (Interferón + Ribavirina).
3. La *biopsia hepática* aporta una información muy valiosa pero no es imprescindible. La realización de biopsia hepática pre-tratamiento es controvertido dado el riesgo elevado de complicaciones en los pacientes en diálisis. Podría plantearse en aquellos pacientes con transaminasas persistentemente elevadas, o para decidir la inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante renal. La vía transyugular es recomendable en estos pacientes, aunque la vía transparietal tiene un margen de riesgo aceptable, si se emplea un protocolo adecuado de prevención del sangrado. Si se realiza se aconsejan las siguientes medidas profilácticas para evitar el sangrado;
 1. Dializar al paciente el día anterior a la biopsia hepática.
 2. Es recomendable que esté recibiendo Eritropoyetina y no se biopsiará a nadie con menos de 30% de hematocrito.
 3. Se debe suspender la Aspirina y los AINE y los antiagregantes del tipo de ticlopidina o clopidogrel al menos una semana antes del procedimiento.
 4. Los procedimientos previos a la biopsia incluirán: ecografía para determinar el punto de punción en la misma mañana de la biopsia, estudio de coagulación, hematocrito, informe al paciente de las razones para la realización de la biopsia y su morbi-mortalidad teórica y firma de la hoja de consentimiento informado.
 5. Es aconsejable realizar tiempo de sangría o su equivalente *in vitro* y si es superior a 10 minutos administrar 0,4 mcg/kg de desmopresina (Minurin), por vía IV en 100 cc de fisiológico.
4. Las *hepatitis agudas C* deberían ser tratadas según el esquema general en el momento del diagnóstico y durante 6 meses.

- No hay razones para contraindicar el *trasplante renal* a aquellos pacientes con viremia positiva aunque es esperable una peor evolución de su enfermedad hepática⁹⁵⁻⁹⁶. Es recomendable tener un estudio histológico hepático para valorar la necesidad de un trasplante doble de hígado y riñón. La biopsia podría obviarse si existen datos clínicos evidentes de cirrosis o hepatopatía evolucionada con hipertensión portal.

GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA POR VHB EN HEMODIÁLISIS

En el manejo de la hepatitis crónica B en el caso de los pacientes en hemodiálisis, así como en ERCA, hay que tener en cuenta, que en la infección crónica por virus B, se pueden dar tres situaciones:

- Alto nivel de replicación viral: AgHBs+ y AgHBe+, VBH-DNA+ (PCR).
- Bajo nivel de replicación viral: AgHBs+, anti-HBe+, VBH-DNA+(PCR).
- Pacientes con AgHBs+ y DNA-VBH- (PCR).

Es aconsejable realizar una biopsia hepática a los pacientes para conocer el grado de lesión histológica. Si no existe lesión y las transaminasas son normales no es necesario instaurar tratamiento antiviral, sin embargo en el caso contrario el paciente debe someterse a terapia antiviral.

PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA AGHBE+ (ALTO NIVEL DE REPLICACIÓN VIRAL)

La experiencia en pacientes en HD fuera de la lista de espera de trasplante es escasa con ensayos pilotos y pocos pacientes⁹⁷⁻¹⁰⁰.

En el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B AgHBe+ en pacientes inmunocompetentes se han

realizado estudios muy amplios administrando interferón alfa y lamivudina¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

El interferón alfa induce seroconversión de AgHBe a antiHBe con desaparición del DNA-VBH, normalización de transaminasas y mejoría de la lesión histológica en el 30-50% de los casos^{103,104}. Sin embargo esto solo ocurre en el 16% de los pacientes tratados con lamivudina¹⁰⁵. Existen pocos trabajos publicados en pacientes en hemodiálisis pero los resultados sugieren que los resultados del interferón alfa pueden ser similares a los obtenidos en sujetos inmunocompetentes aunque la tolerancia es peor^{97,107}.

Dado que en pacientes en Hemodiálisis se persigue la erradicación de la enfermedad, y teniendo en cuenta que los mejores resultados se obtienen con interferón alfa, si las condiciones del paciente lo permiten, se recomienda valorar el realizar un intento curativo con interferón alfa recombinante a dosis de 5-6 MU tres veces por semana durante 4-6 meses, administrados después de cada sesión de diálisis. En caso de intolerancia, se puede disminuir la dosis a 3 MU como mínimo.

Están descritos casos de importante intolerancia a dosis altas, por lo que algunos autores recomiendan pasar directamente a lamivudina en pacientes en HD debido a la mejor tolerancia.

Actualmente, el interferón alfa 2a pegilado ha demostrado ser más eficaz que el interferón alfa convencional en el tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes inmunocompetentes, a dosis de 90-180 µg¹⁰⁸. Por ello también podría ser utilizado con éxito en pacientes en HD a dosis ajustadas, si como parece es mejor tolerado.

Si el paciente no responde o no se puede realizar el intento terapéutico con interferón alfa, se recomienda administrar lamivudina. Teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina se ajustará la dosis según se recoge en la tabla 1.

Con la lamivudina se consigue una respuesta bioquímica y virológica con negativización del DNA-VBH, con mejoría histológica, en prácticamente el 100% de los casos durante el tratamiento^{109,110}. La administración de lamivudina se debe mantener hasta conseguir la seroconversión del AgHBe a anti-

Tabla I. Ajuste de la dosis de lamivudina según el aclaramiento de creatinina

Lamivudina	Ccr > 50 ml/min	Ccr 30-50 ml/min	Ccr 15-30 ml/min	Ccr 5-15 ml/min	Ccr < 5 ml/min
Primera dosis	100 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	35 mg/24 h	35 mg/24 h
Dosis sucesivas	100 mg/24 h	50 mg/24 h	25 mg/24 h	15 mg/24 h	10 mg/24 h

* Cuando se precisen dosis inferiores a 100 mg debe utilizarse la lamivudina en solución oral (5 mg/ml). Datos extraído de la ficha técnica del Zeffix.

HBe (16% de los casos) con negativización del DNA-VBH por PCR.

En el 84% de los pacientes la administración de lamivudina se debe mantener de forma indefinida (la tolerancia es excelente) puesto que no se consigue eliminar el virus B de la hepatitis y si se retira se puede producir una reactivación^{111,112}. Hay que recordar que durante el tratamiento, según avanza el tiempo, pueden aparecer mutaciones en la región YMDD del virus B de la hepatitis (primer año: 14-32%, tercer año: 52%)¹¹³⁻¹¹⁵ que pueden provocar una recaída bioquímica, virológica e histológica. En este caso, hay que sustituir la lamivudina por adefovir puesto que esas mutaciones son sensibles a este fármaco^{116,117}. Sin embargo hay que señalar que el adefovir puede producir toxicidad renal^{118,119} y se deben ajustar las dosis según se recoge en la tabla 2.

PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA ANTI-HBE+ (ABAJO NIVEL DE REPLICACIÓN VIRAL)

En esta fase, la respuesta a interferón alfa y lamivudina es similar, con normalización de transaminasa y negativización del DNA-VBH pero casi todos los pacientes recaen al interrumpir la medicación independientemente del fármaco administrado^{120,121}. Por lo tanto dada la excelente tolerancia de la lamivudina se recomienda administrar este fármaco siguiendo las dosis descritas en la tabla 1^{122,123}. En caso de resistencias a la lamivudina se administrará adefovir a las dosis indicadas en la tabla 2, que también ha demostrado tener eficacia en estos casos¹¹⁷.

En cualquiera de las situaciones anteriores, si se observa un deterioro de la función hepática no controlable con la medicación, se debe plantear la posibilidad de realizar un doble trasplante renal y hepático.

PACIENTES CON AGHBS+ Y DNA-VBH- (PCR)

Estos pacientes aunque no tengan VBH-DNA (PCR)¹²⁴⁻¹²⁶ en suero, lo tienen en hígado. Por lo tanto, se debe valorar la administración de la lamivudina (a las dosis y ajustes comentados anterior-

mente) considerando la posible agresividad de la lesión hepática (histología, analítica) para evitar la progresión de la enfermedad. Si se considera que apenas existe lesión, no se debe utilizar lamivudina, sino realizar seguimiento analítico y, en caso, de aumento de transaminasas o reaparición de VBH-DNA (PCR) en suero, administrar el fármaco. En cualquier caso, siempre se debe iniciar tratamiento con lamivudina en el momento del trasplante.

ANEXO 5: INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL DE PACIENTES CON INFECCIONES VÍRICAS

INFECCIÓN POR VIH

Existía hasta hace poco una exclusión histórica, como algunos autores han mencionado, de los pacientes infectados por VIH para ser trasplantados de riñón, debido a la posibilidad de que el tratamiento inmunosupresor pudiera exacerbar la enfermedad y condicionara progresión de la misma¹²⁷⁻¹²⁹.

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART) en Europa y Norteamérica ha conducido en los últimos años a una dramática disminución de la morbi-mortalidad asociada a la infección VIH. La mortalidad por SIDA ha descendido de 30 por 100 personas año en 1995 a 3 por 100 personas año en 1997^{130,131}. Esta disminución de mortalidad es atribuible al uso del HAART. Como consecuencia de este alargamiento de la supervivencia se producirá un incremento de las complicaciones derivadas de enfermedades crónicas comunes o derivadas de las co-infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) que conducen al fallo de algún órgano, y en consecuencia es previsible que cada vez más frecuentemente se considere el trasplante de órgano sólido (TOS) como una alternativa terapéutica.

En pacientes infectados por el VIH, la incidencia de enfermedad renal terminal (ERT) es alta, especialmente en determinadas áreas y grupos de población^{132,133}. La causa más frecuente de ERT, sobre todo en algunos

Tabla II. Ajuste de la dosis de Adenovir según el aclaramiento de creatinina

Adefovir	Ccr > 50 ml/min	Ccr 20-50 ml/min	Ccr 10-20 ml/min	Ccr < 10 ml/min
Dosis	10 mg / 24 h	10 mg / 48 h	10 mg / 72 h	10 mg / semana

Datos facilitados por los Laboratorios Gilead.

grupos poblacionales, es la llamada Nefropatía asociada al SIDA (NAS), que se caracteriza clínicamente por la existencia de síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva, e histológicamente por la existencia glomerulonefritis (GN) focal y segmentaria¹³⁴⁻¹³⁶. La NAS representa aproximadamente 2/3 de los casos de ERT en pacientes infectados por el VIH, el resto se debe a otros tipos de nefropatía, como GN membranoproliferativa, enfermedad de cambios mínimos, GN membranosa, GN por inmunocomplejos, amiloidosis, y nefropatía IgA. En Europa, no obstante, la NAS parece presentarse con muy baja incidencia predominando diversos tipos de GN mediadas por inmunocomplejos como GN membrano-proliferativa, membranosa, proliferativa endocapilar y GN IgA entre otras, así como otras formas de nefropatía. La co-infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) incrementa el riesgo de desarrollo de enfermedad renal en pacientes infectados por el VIH y en estos casos la afectación glomerular puede ser muy variable destacando principalmente la GN membrano-proliferativa y la GN membranosa^{137,138}. Aunque un estudio reciente estima que el HAART ha supuesto una reducción de un 23% en el desarrollo de ERT entre pacientes infectados por el VIH, se prevé en los próximos 10 años un aumento exponencial de los casos de ERT en pacientes infectados por el VIH, provocado por el aumento de enfermedades crónicas comunes o asociadas al VIH que condicionan ERT.

La experiencia de trasplante renal en pacientes VIH positivos es escasa, especialmente en la época pre-HAART, aunque el análisis de estos casos demuestra que un alto porcentaje de pacientes infectados por el VIH sobreviven largo tiempo después del trasplante renal, sin presentar especiales complicaciones^{139,140}. La introducción de la terapia antirretroviral y las experiencias previas han cambiado el panorama y han impulsado diversos estudios prospectivos para definir la idoneidad del trasplante renal en pacientes VIH positivos, con unos criterios estrictos de selección. En mayo del 2001 se publicó una primera guía clínica de valoración del receptor para trasplante del Comité de Práctica Clínica de la AST¹⁴¹. En ella se recoge que la infección por VIH no es una contraindicación para el trasplante renal, si el paciente cumple una serie de criterios: cifra de CD4 mayor de 200 células/ μ L durante más de 6 meses pre-trasplante, carga viral indetectable, tratamiento antirretroviral estable durante más de 3 meses, no complicaciones de SIDA y cumplir los restantes criterios generales para el trasplante (tabla I). Estos datos aportan argumentos suficientes para considerar el trasplante renal una opción válida en pacientes VIH positivos afectos de insuficiencia renal crónica terminal, si cumplen los criterios referidos en la tabla I. Parece que los datos disponibles hasta la actualidad confir-

man una evolución favorable del injerto renal, con cifras de supervivencia del injerto y del pacientes similares al paciente VIH negativo, sin incrementar el riesgo de infecciones en el post-trasplante renal, siempre que se mantenga la terapia antirretroviral con HAART. Ello, junto a la mejora sustancial del pronóstico de la infección VIH tras la instauración del tratamiento HAART obliga a reconsiderar que la infección por el HIV, por sí misma, no es una contraindicación de trasplante renal y considerar que, como en la población general, en todo paciente infectado por el VIH con ERT cualquiera que sea su origen debe considerarse el trasplante renal, siempre y cuando no existan condiciones que lo contraindiquen.

Afortunadamente, en el último año se han presentado estudios importantes al respecto, que confirman las expectativas existentes. Roland y cols., que coordina un estudio prospectivo de TOS, presentó en la Conferencia Mundial de SIDA de Barcelona del año 2002, la evolución de 26 casos de trasplante renal en 8 hospitales de americanos¹⁴². Los criterios de inclusión fueron que los pacientes no debían haber tenido infecciones oportunistas, la cifra de linfocitos CD4 antes del trasplante debía ser mayor de 200 células/ μ L y la carga viral del VIH < 50 copias/mL o con la posibilidad de administrar antirretrovirales eficaces en el período post-trasplante. La cifra media de linfocitos CD4/ μ L antes del trasplante renal fue de 441 (200-1.054 células/ μ L). La supervivencia global del injerto y de los pacientes VIH al año del trasplante fue del 85% y 91% respectivamente. Estas cifras son similares a las que tienen los pacientes no VIH de la base UNOS (United Network for Organ Sharing), que presentan unas cifras de supervivencia del injerto y del paciente que oscilan entre el 89 y 94% y el 95 y 98% según hayan recibido un trasplante de riñón de cadáver o de donante vivo respectivamente. Todos estos datos apoyan la opción del trasplante renal en pacientes VIH positivos si cumplen los criterios establecidos en la tabla I.

Tabla I. Criterios de inclusión en trasplante renal para pacientes VIH positivos

-
- No haber tenido SIDA (salvo tuberculosis).
 - Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 células/mm³ durante, al menos, los 6 meses previos.
 - Tener una carga viral < 50 copias/mL, al menos, en los 3 meses previos.
 - Tratamiento antirretroviral estable durante más de 3 meses. En pacientes sin indicación de tratamiento antirretroviral: carga viral indetectable y CD4 > 350 células/mm.
-

Todos los pacientes deberán cumplir el resto de criterios generales necesarios para ser receptor de trasplante renal. Deberán dar su consentimiento escrito en documento especial para pacientes VIH positivos a su inclusión en lista de espera y trasplante.

Por todo ello aconsejamos ante pacientes con VIH en hemodiálisis, valorar cada caso de forma individual para ver si se les debe excluir o no de lista de trasplante renal¹⁴³.

INFECCIÓN POR VHB

La situación actual del VHB en diálisis y lista de espera se ha modificado de manera notable en los últimos años con un descenso significativo en el número de pacientes HbsAg positivos, gracias a la vacunación frente al VHB y al aislamiento de los pacientes en unidades independientes de hemodiálisis.

Además, la introducción en los últimos años del tratamiento antiviral con Lamivudina ha cambiado considerablemente la evolución de la hepatopatía crónica por VHB^{98, 107, 110, 125, 126}.

Protocolo básico de valoración de pacientes HbsAg+ en lista de espera

Considerar las alternativas explicadas en el Anexo 4.

Valoración del paciente VHB+ en lista de espera de trasplante renal

- i. Biología hepática (GPT/GGT/F.Alc/Bilirrubina)
- ii. HbsAg.
- iii. ADN-VHB.
- iv. Biopsia hepática preferente.
- v. Valoración de tratamiento (Anexo IV).

Situaciones especiales

- No respuesta a la Lamivudina y/o recidiva ADN-VHB. Aconsejaríamos un segundo intento con Adefovir.
- No-respuesta al tratamiento con Lamivudina ± Adefovir en paciente con hepatopatía crónica no terminal. Considerar de forma individual y según la hepatopatía esté evolucionada o no aconsejar trasplante renal solo o doble trasplante hepato-renal.
- Valorar posponer el trasplante, para considerar de forma individual si la hepatopatía está muy evolucionada el realizar doble trasplante hepático y renal.

- Seguimiento del VHB-ADN post-trasplante. Mantener terapia con Lamivudina post-trasplante.

INFECCIÓN POR VHC

El trasplante renal supone el principal factor de riesgo de progresión de la hepatopatía en pacientes en diálisis VHC positivos¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. El tratamiento inmunosupresor administrado post-trasplante modifica la historia natural de la hepatopatía, activa la replicación viral y acelera el desarrollo de la hepatopatía crónica. Además, la infección por el VHC participa de manera activa en el desarrollo de diversas variedades de glomerulonefritis en el paciente trasplantado renal, que podrán influir negativamente en la supervivencia del injerto^{148,150}.

Por otro lado, el tratamiento con interferón está contraindicado en el paciente trasplantado renal, por el riesgo de desencadenar un rechazo agudo y/o una nefropatía intersticial aguda¹⁵¹. Por estos motivos, la correcta valoración y el posible tratamiento antiviral del paciente VHC+ debe prescribirse en la etapa de ERC en diálisis¹⁵²⁻¹⁶³.

Estudios post-trasplante demuestran que la negativización del ARN-VHC pre-trasplante no solamente se acompaña de un mejor curso de la hepatopatía, sino también de una menor incidencia de enfermedades glomerulares post-trasplante¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Objetivos

Diagnósticos

- Valoración del grado de hepatopatía.
- Valoración de la actividad viral.

Terapéuticos

- Negativización de la replicación viral (PCR).
- Detención de la evolución de la hepatopatía intentando lograr remisión bioquímica e histológica.

Valoración del paciente VHC+ en lista de espera de trasplante renal

- i. Biología hepática (GPT/GGT/F.Alc/Bilirrubina).
- ii. ELISA III o superior.
- iii. PCR-VHC (ARN).
- iv. Biopsia hepática preferente.
- v. Valorar indicación de tratamiento (Anexo IV).

Situaciones problemáticas

- Paciente VHC/ARN+ con biopsia hepática normal. Valoración en cada caso de indicación de tratamiento para intentar negativizar el ARN y evitar el desarrollo de enfermedades glomerulares post-trasplante.
- No respuesta al IFN y/o recidiva post-IFN. Se sugiere un segundo intento con IFN + Ribavirina.
- No-respuesta al IFN+Ribavirina en paciente con hepatopatía crónica no terminal. Valorar individualmente cada caso, Considerar Trasplante renal aislado si la hepatopatía no está muy evolucionada o trasplante doble hepato-renal en caso de hepatopatías evolucionadas.
- Algunos grupos utilizan donantes VHC+, siempre en receptores VHC+/PCR+ (Consentimiento informado específico)¹⁶⁵⁻¹⁶⁶.

Tratamiento VHC+ en lista de espera

Ya ha sido ampliamente comentado en el Anexo 4.

ANEXO 6: LEGISLACIÓN RELEVANTE

1. **Real Decreto número 664/1997 de 12 de mayo, publicado en BOE de 24 de mayo de 1997, nº 124**, por el que se regula la protección de los trabajadores contra los riesgos para su salud y seguridad derivados de la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, así como la prevención de dichos riesgos.

Aspectos a resaltar:

- *Artículos 1 y 2* en los que se establecen el ámbito de aplicación y las definiciones aplicables.
- *Artículo 6* en el que se describen las medidas destinadas a reducir el riesgo de exposición a los agentes biológicos.
- *Artículo 8* establece las actividades que el Centro Sanitario y/o Empresa deberá realizar para vigilar adecuadamente la salud de los trabajadores expuestos a los agentes biológicos en lo que se refiere a, vacunaciones, formación e información al respecto y reconocimientos médicos específicos de los trabajadores sanitarios con riesgo de transmisión a virus de transmisión sanguínea.

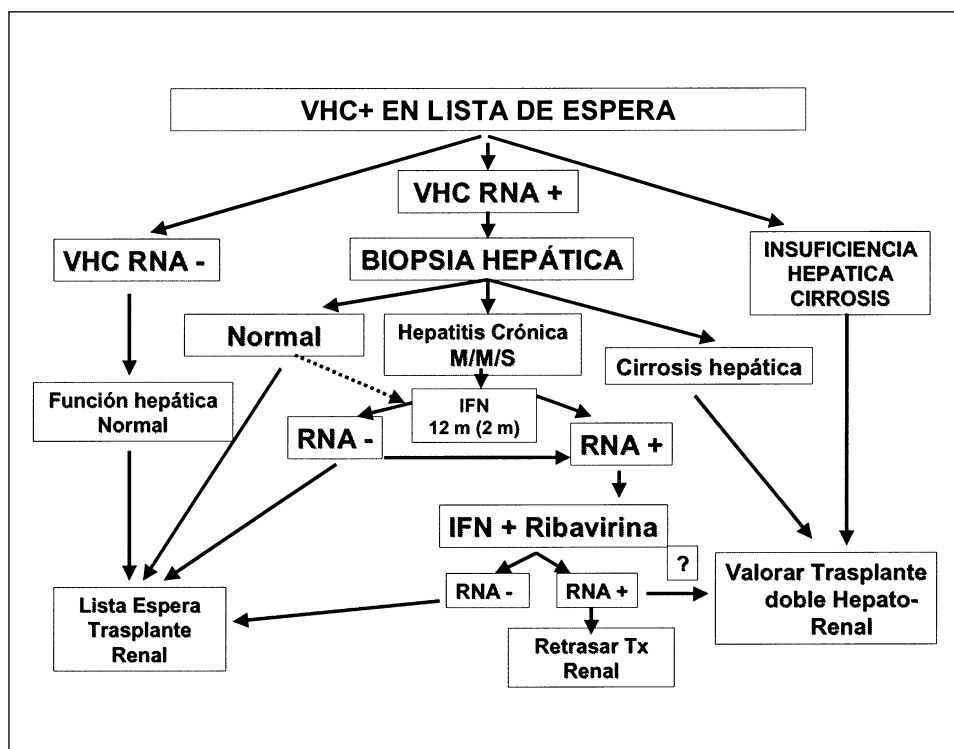


Fig. 3.—Esquema de la valoración del paciente VHC+ candidato a trasplante renal.

2. **RD 664/1997 de 12 de mayo (BOE 24 de mayo, 1997): Seguridad e higiene en el trabajo**

Nota: Existe una guía técnica para la evaluación y prevención de estos riesgos laborales editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo editada en el año 2001.

3. **Real Decreto número 2210/95 de 28/12/1995, publicado en BOE de 24 de enero de 1996, número 21**, por el que se constituye la Red de Vigilancia Epidemiológica con el fin de contribuir a la aplicación de medidas de control individual y colectivo de problemas que supongan un riesgo para la salud.

Aspectos a resaltar:

- *Capítulo II.- Sistema básico de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.*

Sección 1ª. Declaración Obligatoria de Enfermedades

- La hepatitis A, B y otras víricas son enfermedades consideradas entre otras como de *declaración obligatoria*.
- Cada Comunidad Autónoma tiene establecidos los canales de información en su caso.

Sección 2ª. Situaciones Epidémicas y Brotes.- Ver adendum sobre brotes epidémicos

- La declaración de un Brote Epidémico es obligatorio y urgente, esta obligatoriedad afecta en primera instancia a todos los médicos en ejercicio y a los Centros Sanitarios Públicos y Privados que detecten la aparición.
- *Capítulo IV.- Vigilancia Epidemiológica del Sida e infección por VIH.*
- Los médicos tanto en el sector público como en el privado que diagnostiquen al enfermo serán quienes de forma inmediata y obligatoriamente lo notifiquen al Registro de Sida de la Comunidad Autónoma correspondiente

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Hepatitis: control measures for hepatitis B in dialysis centers. Atlanta, GA: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Services, CDC. HEW publication no (CDC) 78-8358 (Viral Hepatitis Investigations and Control Series), 1977.
2. European best practice guidelines for haemodialysis: Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 7): 72-87, 2002
3. Tokars JL, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J* 44: 98-107, 1998.
4. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. Atlanta Centers for Diseases Control and Prevention, 2001. *MMWR* 50: RR-5, 2001.
5. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 125: 497-501, 1996.
6. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *Morb Mortal Wkly Rep* 45: 468-480, 1996.
7. Velandia M, Fridkin SK, Cardenas V: Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet* 345: 1417-1422, 1995.
8. Pérez GO, Ortiz C, De Medina M, Sciff E, Bourgoignie JJ: Lack of transmission of human immunodeficiency virus in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 8: 123-126, 1988.
9. Bommer J, Ritz E, Andrassy K: Effect of vaccination schedule and dialysis on hepatitis B vaccination response in uraemic patients. *Proc Eur DIAL Transplant Assoc* 20: 161-168, 1983.
10. Infection risks of haemodialysis-some preventive aspects: A report to the Public Health Laboratory Service by the Working Party on Haemodialysis Units. *Br Med J* 3: 454-460, 1968.
11. Najem GR, Louria DB, Thind IS: Control of hepatitis B infection. The role of surveillance and an isolation hemodialysis center. *J Am Med Assoc* 245: 153-157, 1981.
12. Froio N, Nicastrì E, Comandini UV, Cherubini Ch, Felicioni R, Solmone M, Di Giulio, Petrosillo N. Contamination by hepatitis B and C viruses in the diálisis setting. *AJKD* 42 (3): 546-550, 2003.
13. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S. Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 10: 324-327, 1989.
14. Iwarson S, Ahlmen J, Eriksson E: Hepatitis B immune globulin in prevention of hepatitis B among hospital staff members. *J Infect Dis* 135: 473-477, 1977.
15. Prince AM, Szmunes W, Mann MK: Hepatitis B immune globulin: final report of a controlled, multicenter trial of efficacy in prevention of dialysis-associated hepatitis. *J Infect Dis* 137: 131-144, 1978.
16. Grady GF, Lee VA, Prince AM: Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 138: 625-638, 1978.
17. Barril G, Castro M, Rincón B, Schez. Tomero JA, Bernis C, Naya T, Traver JA: Epidemiología del virus C. *Nefrología* 12 (5): 435-439, 1993.
18. Natov SN, Pereira BJ: Hepatitis in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 3 (4): 275-283, 1996.
19. Payan C, Raimbert A, Fouchard-Hubert I, Kouyoumdjian S, Lunel-Fabiani F: Quantitative antibody analysis: use for the diagnosis of hepatitis C virus chronic infection]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 61 (3): 311-7, 2003.
20. Barril G, Rincón B, De Castro M, García Cantón C, Bernis C, Sánchez-Tomero JA, Naya MT, Gruss E, Motellón J, Moreno Otero R, Traver JA: «Can the Anti HCV+ be used as a marker of possible liver disease in HD patients? *Current Therapy in Nephrology*. pp. 303-305, 1992.

21. Esteban JL, Viladomiu I, González A: Hepatitis C Virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* (5): 294-297, 1989.
22. Irish DN, Blake C, Christophers J, Crake JE, Burnapp L, Abbs IC, MacMahon EM, Muir P, Banatvala JE, Simmonds P: Identification of Hepatitis C virus seroconversion resulting from nosocomial transmission on a HD unit: implications for infection control and laboratory screening. *J Med Virol* 59 (2): 135-140, 1999.
23. Shiffman ML, Ferreira-González A, Reddy KR, Sterling RK, Luketic VA, Stravitz RT, Sanyal AJ, Garrett CT, De Medina M, Schiff ER: Comparison of three commercially available assays for HCV RNA using the international unit standard: implications for management of patients with chronic hepatitis C virus infection in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 98 (5): 1159-66, 2003.
24. Jung R, Soondrum K, Neumaier M: Quantitative PCR: *Clin Chem Lab Med* 2000.
25. Salama G, Rostaing L, Sands K, Izopet J: Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. *J Med Virol* 61 (1): 44-51, 2000.
26. Peoples BG, Preston SB, Tzeng JL, Stramer SL, Gifford L, Wissel ME: Prolonged Antibody negative HCV viremia in a US blood donor apparent HCV transmission to a recipient. *Transfusion* 2000.
27. Caramelo C, Bartolomé J, Albalade M, De Sequera P, Navas S, Bermejillo T, Oliva H, Marriot E, Ortiz A, Tunon C, Casado S, Carreño V: Undiagnosed hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: value of HCV RNA and liver enzyme levels. *Kidney Int* 50 (6): 2027-31, 1996.
28. Ross RS, Viazov S, Ranzing-Kohlark, Roggendorff M: Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 60 (2): 122-5, 2000.
29. Pawlotsky JM: Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 7 (1): 127-37, 2003. Review.
30. Re V, Lampe E, Yoshida CF, de Oliveira JM, Lewis-Ximenez L, Spinsanti L, Elbarcha O, Contigiani M: Hepatitis C virus genotypes in Cordoba, Argentina. Unexpected high prevalence of genotype 2. *Medicina (B Aires)*. 63 (3): 205-10, 2003.
31. Espinosa M, Martín Malo A, Álvarez de Lara M^a A, Soriano S, Aljama P: High GPT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of GPT is applied. *Clinical Nephrol* 54: 151-156, 2000.
32. Fabrizi F, Lungni G, Andrulli S, Pagliari B, Mangano S, Farana P, Pagano A, Locatelli F: Influence of hepatitis C virus (HCV) viremia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1394-1398, 1997.
33. Yasuda K, Okuda K, Endo N y cols.: Hypoaminotrasferasemia in patients undergoing longterm HD, clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 109: 1295-1300, 1995.
34. Normas de Actuación Clínica en Nefrología.
35. Aucella F, Vigilante M, Valente GL, Stallone C: Systematic monitor disinfection is effective in limiting HCV spread in HD. *Blood Purif* 18 (2): 10-114, 2000.
36. Barril G, Bartolomé J, Traver JA, Cabrerizo M, Selgas R, Carreño V: Autoclaving eliminates hepatitis C virus from a dialysis monitor contaminated artificially. *J of Med Virol* 60: 139-143, 2000.
37. Arenas MD: Isolation of HCV patient is efficient in reducing the annual incidence of HCV infection, but is it really necessary? *Nephrol Dial Transplant* 14 (5): 1337-1339, 1999.
38. Dos Santos, Pereira JB y cols.: Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of HCV infection in HD units. *Nephrol Dial Transplant* 11 (10): 2017-2, 1996.
39. Djordjevic V, Stojanovic K, Stojanovic M, Stefanovic V: Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. *Int J Artif Organs* 23 (3): 181-8, 2000.
40. Vatuille R, Moretto H, Left L, Rendo P, Fernández JL: Decline of high hepatitis C prevalence in a HD unit with isolation measures during a 6 year follow-up. *Clin Nephrol* 57 (5): 371-5, 2002.
41. Puel J, Rostaing L: El aislamiento de pacientes HCV puede reducir el riesgo de infección debido a ocasionales lapsus de las medidas preventivas higiénicas o impredecibles accidentes que pueden siempre tener lugar en las unidades de HD. Esta medida debe ser evaluada en estudios prospectivos. *J Med Virol* 58 (2): 139-144, 1999.
42. Barril G, Traver JA on behalf HCV Spanish multicenter Study Group: Decrease in the HCV prevalence in HD patients in Spain: effect of the Time, initiating HCV prevalence studies and adoption of Isolation Measures. *Antiviral Research* (in press).
43. Yang CS, Chang HH, Chou CC, Peng SJ: J. Formos Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the HD unit. *Med Assoc* 102 (2): 79-85, 2003.
44. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaran DS, Naguib M, Venkateshappa CK, Uzzaman W, Mulhim KA: Impact of dedicated space, dialysis, equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a HD Unit of the middle east. *Am J Infect Control* 31 (1): 26-33, 2003.
45. Barril G, Taver JA: ¿Existe riesgo de transmisión del Virus C en el personal sanitario a través de pinchazos con agujas de pacientes VHC+? *Nefrología* XV (3): 301-302, 1995.
46. Traver JA, Barril G: Prevalencia de Ac. VHC en el personal sanitario de 81 Centros de Diálisis en España». *Nefrología* XV (1): 90-91, 1995.
47. Gerberding JL, Herdenson DK: Management of occupational exposures to blood-obrne pathogens: hepatitis B irus hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 14: 1179-1185, 1992.
48. Herderson DK: Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microb Reviews* 546: 568, 2003.
49. Cabrerizo M, Bartolomé J, Caramelo C, Barril G, Carreño V: Molecular analysis of hepatitis B virus DA in serum and PBMs from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology* 32 (1): 116-123, 2000.
50. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, König P: Reinforced intradermal hepatitis B caccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 32: 1041-1045, 1998.
51. Charest AF, McDougall J, Goldstein MB: Arandomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 36: 976-982, 2000.
52. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB: Succesful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 5: 1930-1934, 1995.
53. Chang PC, Schrande-van der Meer AM, van Dorp WT, van Leer E: Intracutaneous vs intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 191-193, 1996.
54. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F: Intradermal vs intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1204-1211, 1997.
55. Pérez-García R, Pérez-García A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Álvarez-Mon M: AM3 (Inmunoferon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int* 61: 1845-1852, 2002.
56. Centers for Disease Control: Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus (VIH), hepatitis B virus and ther bloodborne pathogens in heath-care settings. *MMWR* 37: 377-382, 387-388, 1988.

57. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE: Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the united states. *J Infect Dis* 153: 1149-1151, 1986.
58. Caramelo C, De Sequera P, López MD, Ortiz A: Hand-borne mechanisms of dissemination of hepatitis C virus in dialysis units: basis for new addenda to the present preventive strategies. *Clin Nephrol* 51: 59-60, 1999.
59. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele C y cols.: Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *Kidney Int* 44: 1322-1326, 1993.
60. Jadoul M: Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 4): 36-38, 1996.
61. Barril G: Transmisión de la hepatitis por virus C en las Unidades de Diálisis. *Nefrología* XVIII. (Supl. 1), 1998.
62. Gorriiz JL:
63. Arenas MD, Sánchez-Payá J, Muñoz C, González C, Egea JJ, Gil MT, Martín F, Sarró F, Reyes A: Transmisión nosocomial del virus de la hepatitis C en hemodiálisis: ¿monitores, personal o ambos? *Nefrología* 21 (5): 476-484, 2001.
64. Barril G and Traver JA on behalf Spanish multicentric study group; Prevalence of Hepatitis C virus in Dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 1995 (10): 470-474.
65. García Valdecasas J, BeARNI MC, García F, Cerezo S: ¿Es la diálisis un factor de riesgo involucrado en la infección por el virus de la hepatitis C? *Nefrología* 15: 610-612, 1995.
66. Caramelo C, Navas S, Alberola ML, Bermejilli T, Reyero A, Carreno V: Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 66: 470-473, 1994.
67. Hubmann R, Zazgornik J, Gabriel Ch, Garbeis B, Blauhut B: Hepatitis C virus-does it penetrate the haemodialysis membrane? *Nephrol Dial Transplant* 10: 541-542, 1995.
68. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT y cols.: Comparative efficacy of GPTeARNtive hand- washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *New Engl J Med* 327: 88-93, 1992.
69. Voss A, Windmer AF: No time for handwashing? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100% compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 205-208, 1997.
70. Arenas MD, Sánchez-Payá J, González C, Rivera F, Enríquez R: Isolation of HCV patient is efficient in reducing the annual incidence of HCV infection, but is really necessary? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1337-1339, 1999.
71. Arenas MD, Sánchez-Payá J, González C, Rivera F, Antolin A: Audit on the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1001-1003, 1999.
72. Arenas MD, Sánchez-Payá J: Standard precautions in haemodialysis- the gap between theory and practice. *Nephrol Dial Transplant* 14: 823-825 (Editorial), 1999.
73. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, Roselló L, Veciana L, Modol J, Casellas J, Pons M, Cuevas X, Piera J, Oliva J, Costa J, Barrera JM, Bruguera M: Efficacy and tolerance of interferon-(2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2704-2709, 1999.
74. Espinosa M, Rodríguez M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, González R, López-Rubio F, De la Mata M, Aljama P: Interferon therapy hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 55: 220-226, 2001.
75. Chan TM, Wu JY, Lau N, Lok ASF, Lai CL, Cheng KP: Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1414-1419, 1997.
76. Ellis ME, Alfurayh O, Halim MA, Sieck JO, Ali MA, Bernvil SS, Ali H, Barri Y, Ayub A, al-Fadda M: Chronic non-A, non-B hepatitis complicated by end-stage renal failure treated with recombinant interferon alpha. *J Hepatol* 18: 210-216, 1993.
77. Huraib S, Tanimu D, Romeh SA, Quadri K, Al Ghamdi G, Iqbal A, Abdulla A: Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 55-60, 1999.
78. Izopet J, Rostaing L, Mousson F y cols.: High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-therapy. *J Infect Dis* 176: 1614-1617, 1997.
79. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, Weyrer K, Prommegger R, Lhotta K, Neyer U, Stummvoll HK, Gruenewald K: Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 45: 1507-1509, 1994.
80. Ozyilkkan E, Simsek H, Uzunalimoglu B, Telatar H: Interferon treatment of chronic active hepatitis C in patients with end-stage chronic renal failure. *Nephron* 71: 156-159, 1995.
81. Pol S, Thiers V, Carnot F, Zins B, Romeo R, Berthelot P, Brechot C: Efficacy and tolerance of 2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 47: 1412-8, 1995.
82. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, Xenou P, Orphanou H, Zarakidou E, Petridou P, Vrettou H, Vagionas G, Galaktidou G, Mavroudi I, Efkarpidou A, Kortsaris A: Interferon (2b treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1834-1837, 1995.
83. Uchiyama M, Izumi N, Sakai Y, Yauchi T, Miyake S, Sakai T, Akiba T, Marumo F, Sato C: Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 80: 51-6, 1998.
84. Hanrotel C, Toupance O, Lavaud S, Thieffin G, Brodard V, Ingrand D, Diebold M-D, Wynckel A, Chanard J: Virological and Histological Responses to One Year Alpha-Interferon-2a in Hemodialyzed Patients with Chronic Hepatitis C. *Nephron* 88: 120-126, 2001.
85. Barril G, Sánchez Tomero JA, García-Buey L, Motellón J, Bernis C, Traver JA: Response to Alfa 2b Interferon treatment in one hemodialysis patient with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1354-1355, 1994.
86. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, Izopet J, Thalamas C, Ton-That H, Pascal JP, Durand D, Canal P: Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 9: 2344-8, 1998.
87. Barril G: Hepatitis C virus-induced liver disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (8): 42-45, 2000.
88. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interferon Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-92, 1998.
89. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriott E, Alberola ML, Álamo C, Galera A, Garron MP: Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 22: 822-828, 1993.
90. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FG, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Hoffman J for the PEG-IFN alfa-2a International Study Group: Combination of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-82, 2002.
91. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvarcz R: Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection—a pilot study. *J Viral Hepat* 8 (4): 287-92, 2001.
92. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, Vroom B: Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. [HYPERLINK http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve)

- ve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11477195. *Nephrol Dial Transplant*. 16: 1729, 2001.
93. Bruchfeld A, Lindahl K, Ståhle L, Söderberg M, Schvarcz R: Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1573-1580, 2003.
 94. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Ståhle L: Dosage of Ribavirin in Patients With Hepatitis C Should Be Based on Renal Function: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 24: 701-708, 2002.
 95. Roth D, Zucker K y cols.: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 58: 234-244, 1994.
 96. Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS: The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 60: 799-805, 1995.
 97. Girndt M, Köhler H: Hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 22: 340-350, 2002.
 98. Duarte R, Huraib S, Said R, Abdel-Khadir A, Sullivan S, Chaballout F, Mughal T: Interferon-alpha facilitates renal transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 25: 40-45, 1995.
 99. EBPG Expert Group on renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section VI.6. Prevention and management of HBV, HCV and VIH in HD patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 78-81, 2002.
 100. Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF, Martin P: Management of hepatitis B after renal transplantation: an update. *J Nephrol* 15: 113-122, 2002.
 101. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J: Effects of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 312-323, 1993.
 102. Tine F, Liberati A, Craxi A, Alamsio P, Pagliaro L: Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a metaanalysis of the published literature. *J Hepatol* 18: 154-162, 1993.
 103. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Halahan C, Park Y, Meschievitz C, Jones EA: Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 95: 1318-25, 1988.
 104. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL, O'Brien C, Tamburro C, Jacobson IM, Sampliner R, Felt D, Lenfkwitch J, Kuhns M, Meschievitz C, Sanghvi B, Albrecht J, Gibas A and the Hepatitis Interventional Therapy Group: A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 323: 295-301, 1990.
 105. Lai CL, Chien RN, Leung NWW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF, for the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339: 61-8, 1998.
 106. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL y cols.: Lamivudine is initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 341: 1256-1263, 1999.
 107. Pol S, Legendre C: Viral hepatitis in hemodialysis and renal transplantation patients. *Nephrology* 15: 191-195, 1994.
 108. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N: Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 10: 298-305, 2003.
 109. Schmilovitz-Weiss H, Melzer E, Tur-Kaspa R, Ben-Ari Z: Excellent outcome of lamivudine treatment in patients with chronic renal failure and hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 37: 64-67, 2003.
 110. Su-Kil P, Yang WS, Lee YS, Jung HH, Chang JW, Choi HJ, Han DJ, Park JS: Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2222-2228, 2001.
 111. Jarvis B, Faulds D: Lamivudine: A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 58: 101-141, 1999.
 112. Honkoop P, De Man R, Niester HGM, Zondervan PE, Schalm SW: Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 32: 635-639, 2000.
 113. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J y cols.: Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 46: 562-568, 2000.
 114. Leung NWW, Lai CL, Chang TT y cols.: Three years lamivudine therapy in chronic HBV. *J Hepatol* 30: 59, 1999.
 115. Liaw YF, Leung NW, Chang TT y cols.: Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 119: 172-180, 2000.
 116. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E y cols.: Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 32: 129-134, 2000.
 117. Dando, Plosker G: Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 14: 221-225, 1992.
 118. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, D'Agati VD: Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 32: 734-740, 2001.
 119. Perazella MA: Drug-induced renal failure: update on new medications and the mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 325: 349-362, 2003.
 120. Pastore G, Santantonio T, Milella M y cols.: Anti-HBe positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 14: 221-225, 1992.
 121. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F: Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon alpha. *J Hepatol* 22: 42-44, 1995.
 122. Lau DTY, Khokhar MF, Doo E y cols.: Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 32: 828-834, 2000.
 123. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G y cols.: Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 29: 889-896, 1999.
 124. Molina J, Bartolome J, Moraleda G, Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Moreno A, Carreño V: Persistence of hepatitis B virus DNA after reuction of viral replication in serum and liver. *J Med Virol* 38: 11-15, 1992.
 125. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV: Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 93: 230-239, 1994.
 126. Yuki N, Nagaoka t, Yamashiro M, Mochizuki K: Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 37: 1172-1179, 2003.
 127. Ribot S, Eslami HH: HIV infection in kidney transplant recipients. *N J Med* 89: 597-9, 1992.
 128. Spitel A: Should been human immunodeficiency virus infected patients with end stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. *Transplantation* 15; 69 (9): 1187-91, 1998.
 129. Ahuja TS, Zingman B, Glickliedl D: Long term survival in an HIV infected renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 17 (5): 480-2, 1997.
 130. Palella FK, Delaney KM, Moorman AC: Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 338: 853-860, 1998.

131. Mocroft A, Vella S, Benfield TL: Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The Lancet* 352: 1725-1730, 1998.
132. Nochy D, Glotz D, Dosquet P y cols.: Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 8: 11-9, 1993.
133. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL: The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 63: 1618-1631, 2003.
134. Nochy D, Glotz D, Dosquet P y cols.: Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 8: 11-9, 1993.
135. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano G y cols.: Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus - infected patients: an italian study. *Am J Kidney Dis* 26: 446-53, 1995.
136. Rivera M, Gonzalo A, Mampaso F y cols.: The heterogeneity of glomerulonephritis associated with HIV. *Nephrol Dial Transplant* 14: 244-5, 1999.
137. Cheng JT, Anderson HL Jr, Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati VD: Hepatitis virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol* 10: 1566-1574, 1999.
138. Hayashi PH, Flynn N, McCurdy SA y cols.: Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 33: 177, 1991.
139. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE: Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 49: 354-358, 1990.
140. Swarcz A, Offerman G, Keller F, Benhold I, L'Age-Stehr J, Krause PH, Mihatsch MJ: The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation. Data on four cases and review of the literature. *Transplantation* 55: 95-103, 1993.
141. Steinman TI, Becker BN, Frost AE y cols.: Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 71: 1189-204, 2001.
142. Roland ME, Stock PG: Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 425-429, 2003.
143. Is HIV infection contraindication for kidney transplant? *Nephrol Dial Transplant* 18 (1): 217-8, 2003.
144. Morales JM, Campistol JM: Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11 (7): 1343-53, 2000.
145. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne JM, Pasquier C, Rumeau JL, Duffaut M, Durand D, Puel J: Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2000 181 (3): 852-8, 2000.
146. Alfurayh OI, Sobh MA, Chaudry TS, Qunibi WY, Al-Mes-hari K, Ellis M, Ali MA, Taher S: Impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant outcome. *Saudi Med J* 24 (Supl. 2): S128, 2003.
147. Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Lesanpezeski M, Khatami MR, Nourbala MH, Pourfarziani V, Alavian SM: Pretransplant hepatitis C virus infection and its effect on the post-transplant course of living renal allograft recipients. *J Gastroenterol Hepatol* 18 (7): 836-40, 2003.
148. Mas V, Alvarellos T, Chiurciu C, Camps D, Massari P, De Boccardo G: Hepatitis C virus infection after renal transplantation: viral load and outcome. *Transplant Proc* 33(1-2): 1791-3l, 2001.
149. Toz H, Ok E, Yilmaz F, Akarca US, Erensoy S, Zeytinoglu A, Ozkahya M, Karasu Z, Yuce G, Basci A: Clinicopathological features of hepatitis C virus infection in dialysis and renal. *Transplantation J Nephrol* 15 (3): 308-12, 2002.
150. Gane E, Pilmore H: Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 27; 74 (4): 427-37, 2002.
151. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, Chung R, Williams WW, Auchincloss H, Colvin RB, Delmonico FL, Cosimi AB, Pascual M: Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 3 (1): 74-8, 2003.
152. González-Roncero F, Gentil MA, Valdivia MA, Algarra G, Pereira P, Toro J, Sayago M, Mateos J: Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C virus patients: effect of pre-transplantation interferon-alpha2b monotherapy. *Transplant Proc.* 35 (5): 1745-7, 2003.
153. Luciani G, Bossola M, Muscaritoli M, Panocchia N, Ferrante A, Nanni G, Piccioni E, Tazza L, Grillo RL, Rossi Fanelli F, Castagneto M: Sustained response with negative serum HCV-mRNA and disappearance of antibodies after interferon-alpha therapy in a kidney transplant recipient with chronic active viral hepatitis C. *J Nephrol* 16 (3): 417-20, 2003.
154. Kamar N, Rostaing L, Boulestin A, Sandres K, Dubois M, Ribes D, Modesto A, Durand D, Izopet J: Evolution of hepatitis C virus quasispecies in renal transplant patients with de novo glomerulonephritis. *J Med Virol* 69 (4): 482-8, 2003.
155. Natov SN, Pereira BJ: Management of hepatitis C infection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2 (6): 483-90, 2002. Review.
156. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM: Hepatitis C virus-positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol* 22 (4): 361-4, 2002. Review.
157. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM: Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 1 (2): 171-8, 2001.
158. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P: Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 36 (1): 3-10, 2002. Review.
159. Huraib S, Iqbal A, Tanimu D, Abdullah A: Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. *Am J Nephrol.* 2001 Nov-Dec;21(6):435-40.
160. Lee WC, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, Lian JC: Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol* 21 (4): 300-6, 2001.
161. Gorgi Y, Ayed K, Ben Abdallah T, Kammoun A, Ben Maiz H: HBV and HCV infection before and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 33 (5): 2856-7, 2001.
162. Nampoory MR, Johny KV, Costandi JN, Said T, Abraham M, Gupta RK, El-Reshaid W, Al-Muzeirei I, Samhan M, Al-Mousawi M: High incidence of proteinuria in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients is associated with poor patient and graft outcome. *Transplant Proc* 33 (5): 2791-5, 2001.
163. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, Serrano TT, Casanova A, Pérez JL, Guerrero L, González MT, Andrés E, Gil Vernet S, Casais LA: Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus related hepatitis in kidney transplant candidates on HD: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 96 (4): 1170-7, 2001.
164. Domínguez-Gil B, Esforzado N, Muñoz MA, Andrés A, Rodicio JL, Bruguera M, Oppenheimer F, Campistol JM, Morales JM: Renal transplantation using kidneys from donors with hepatitis C virus positive serology. *Nefrología* 21 (Supl. 4): 119-23, 2001. Spanish
165. Danielewicz R, Kwiatkowski A, Wszola M, Fesolowicz S, Polak W, Kosieradzki M, Michalak G, Malanowski P, Durlik M, Sankowska M, Patrzalek D, Walaszewski J, Rowinski W: Transplantation of kidneys from Anti-HCV positive donors. *Transplant Proc* 33 (1-2): 1789-90, 2001.
166. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Domínguez-Gil B, Esforzado N, Oppenheimer F, Rodicio JL: Use of kidneys from anti-HCV positive donors. *Transplant Proc* 33 (1-2): 1776-7, 2001.