

# *Infeción por el virus de la hepatitis C en pacientes de hemodiálisis: hallazgos epidemiológicos, clínicos e histológicos*

J. Fernández\*, \*\*, P. Giullioni\*, N. del Pino\*\*, N. Cavalli\*\*\*, C. Alberro\*\*\*, P. Rendo\*\* y L. Viola\*

\* Servicios de Gastroenterología.\*\*\* Hemodiálisis, Sanatorio Güemes. \*\* Bio Sidus. Buenos Aires (Argentina).

## RESUMEN

Los pacientes de hemodiálisis tienen una alta prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), razón por la cual realizamos un estudio para determinar el significado e impacto clínico de dicha prevalencia. El anti-VHC fue determinado en los 101 pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis por ensayo inmunoensayo de segunda generación. Estudiamos los niveles de alanino aminotransferasa en todos los casos, realizamos un ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación y una reacción en cadena de polimerasa para detectar el RNA del VHC en 42 pacientes anti-VHC positivos y obtuvimos una biopsia hepática en 20 pacientes anti-VHC positivos. La prevalencia de anti-VHC fue de 74,2 % y se correlacionó con el tiempo de diálisis, la historia de transfusiones previas y la elevación de alanino aminotransferasa. Observamos un aumento crónico de alanino aminotransferasa en el 46,7 % de los pacientes. De los casos anti-VHC positivos en que se determinaron, el 92,8 % fueron inmunoblot positivos y el 78,6 % RNA del VHC positivos (con aumento crónico de alanino aminotransferasa 95 %, con alanino aminotransferasa normal 63,6 %). La histología hepática mostró una hepatitis crónica en 16 pacientes (activa 10, persistente 6), todos ellos con RNA del VHC positivo y niveles elevados de alanino aminotransferasa. La biopsia fue normal en 4 pacientes con alanino aminotransferasa normal, con RNA del VHC positivo en 2 y negativo en 2. Concluimos que la infección por VHC es un problema importante en nuestra unidad de hemodiálisis. La viremia se comprobó en la mayoría de los pacientes anti-VHC positivos, ya sea con hepatopatía crónica cuando la alanino aminotransferasa estaba aumentada o como portadores sanos con alanino aminotransferasa normal, y unos pocos evidenciaron un contacto pasado con el VHC.

Palabras clave: **Hepatitis C. VHC. Hemodiálisis**

## HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN HEMODIALYZED PATIENTS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES

### SUMMARY

*Hemodialysis patients have a high prevalence of antibody to hepatitis C virus (anti-HCV). Therefore, we conducted a study to assess its meaning and clinical im-*

Correspondencia: Dr. J. L. Fernández.  
Bio Sidus.  
Constitución 4234 (1254).  
Buenos Aires (Argentina).

Recibido: 1-XII-95.  
En versión definitiva: 14-IV-96.  
Aceptado: 16-IV-96.

*pact. Anti-HCV was determined in the 101 patients of our hemodialysis unit by second-generation enzyme-immunoassay. Alanine aminotransferase levels were studied in all cases, second-generation recombinant immunoblot assay and polymerase chain reaction to detect hepatitis C virus RNA were performed in 42 anti-HCV positive patients, and a liver biopsy was obtained in 20 anti-HCV positive patients. The prevalence of antibody to hepatitis C virus was 74,2 % and it correlated with time on hemodialysis, transfusion history and aminotransferase elevation. Chronic elevation of alanine aminotransferase was observed in 46,7 % of patients, immunoblot assay was positive in 92,8 % of anti-HCV positive patients, and hepatitis C virus RNA was detected in 78,6 % of anti-HCV positive patients (95 % of cases with chronic aminotransferase elevation and 63,6 % of cases with normal aminotransferase levels). Liver histology showed chronic hepatitis in 16 patients (active 10, persistent 6), all of them with hepatitis C virus RNA positive and high aminotransferase levels. Normal liver was found in 4 patients with normal aminotransferase levels, 2 hepatitis C virus RNA positive and 2 hepatitis C virus RNA negative. We conclude that hepatitis C virus infection is a major problem in our hemodialysis unit. Most of anti-HCV positive patients have proven viremia, either with chronic liver disease when aminotransferase levels were raised or as healthy carriers with normal aminotransferase levels, and a few show a past contact with HCV.*

**Key words: Hepatitis C. HCV. Hemodialysis**

## INTRODUCCION

Los pacientes sometidos a hemodiálisis de mantenimiento constituyen uno de los grupos de alto riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y es frecuente en ellos el hallazgo de una hepatopatía aguda o crónica<sup>1,2</sup>. Desde que la infección por virus B se controla eficazmente por la vacunación y las medidas de prevención, la mayoría de estos casos son causados por el VHC<sup>3</sup>.

El enzimoimmunoensayo de segunda generación (ELISA 2) y la prueba de inmunoblot recombinante de segunda generación (RIBA 2) para detectar los anticuerpos específicos contra el VHC (anti-VHC) y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detectar cantidades mínimas del RNA del VHC circulante permitieron identificar a estos pacientes<sup>4,5</sup>. El cuadro clínico de la hepatitis en estos casos fue descrito como solapado, a menudo acompañado por un aumento leve de las aminotransferasas y de características similares al de los pacientes no urémicos<sup>6</sup>.

Realizamos un estudio en los pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis con los siguientes objetivos: a) determinar la prevalencia del anti-VHC y correlacionarla con los diferentes factores epidemiológicos; b) ver la variación de esta prevalencia en el tiempo y c) correlacionarla con los niveles de viremia, la repercusión clínica y la histología hepática.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos a 101 pacientes sometidos a hemodiálisis por insuficiencia renal crónica del Centro

Integral de Nefrología y Trasplantes, Sanatorio Güemes (Buenos Aires, República Argentina). Los pacientes eran 59 hombres y 42 mujeres con una edad media de 51 años (rango de 17 a 78 años). En todos los casos se recabó el tiempo transcurrido en diálisis, la historia previa de transfusiones y los niveles de alanina aminotransferasa (ALAT) en el momento del estudio. Todos los pacientes fueron evaluados para anti-VHC por ELISA 2, antígeno de superficie del virus B (HbsAg) y anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH).

En los pacientes anti-VHC positivos se estudió la curva previa de ALAT trazada con determinaciones mensuales durante por lo menos ocho meses, distinguiéndose los pacientes con aumento crónico (1,5 veces o más los valores normales durante por lo menos seis meses) y los pacientes con ALAT normal. En los pacientes con elevación crónica de ALAT se diferenciaron dos tipos de curvas, la del aumento sostenido (en todas las determinaciones) y la del aumento en picos (alternancia de periodos de ALAT aumentada con ALAT normal en una o varias determinaciones).

En 42 pacientes anti-VHC positivos pudo realizarse una prueba de RIBA 2 y una detección del RNA del VHC por PCR. En 20 pacientes anti-VHC positivos se llevó a cabo una biopsia hepática.

El anti-VHC se determinó por ELISA 2 (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Alemania), el HbsAg por ELISA (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, EEUU) y el anti-VIH por ELISA (Abbott Laboratories, Wiesbaden, Alemania). El RIBA 2 (Ortho Diagnostics, Raritan, NJ, EEUU) permitió identificar cuatro bandas antigénicas (5-1-1, C100-3, C33c, C22) y fue

considerado positivo con dos bandas positivas, indeterminado con una y negativo con ninguna. El RNA del VHC se detectó por PCR de tipo *nested*. El RNA se extrajo del suero o del plasma por el método descrito por Chomczynski y Sacchi<sup>7</sup>. La PCR se realizó usando *primers* correspondientes a la región 5'-no codificante del genoma viral y amplificación tipo *nested*, tal como fue detallado previamente<sup>8</sup>.

La biopsia hepática se realizó por vía percutánea según la técnica convencional de Menghini, con consentimiento informado previo, después de corregir el tiempo de sangría con desmopresina y crioprecipitados si excedía los nueve minutos. Las muestras de las biopsias fueron teñidas con hematoxilina-eosina, PAS/diastasa, tinción de Perls para hierro y reticulina y el diagnóstico se hizo siguiendo los criterios habituales para hepatitis crónica<sup>9</sup>.

El análisis estadístico consistió en el uso de la prueba de homogeneidad de  $\chi^2$  para los datos porcentuales y de la prueba de la t de Student para las variables continuas, considerándose estadísticamente significativos los valores de p inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

**Prevalencia de anti-VHC, HbsAg y anti-VIH.** El anti-VHC fue positivo en 75 pacientes (74,2 %) y el HbsAg en 10 (9,9 %), coexistiendo la positividad de ambos marcadores en siete casos. En ningún paciente se detectó el anti-VIH.

**Influencia del tiempo en hemodiálisis, las transfusiones y el aumento de ALAT.** El tiempo medio en diálisis fue de 54,2 meses en los pacientes anti-VHC positivos y de 13 meses en los negativos ( $p < 0,01$ ). Eran anti-VHC positivos 12 de los 30 pacientes (40 %) con una historia de 1 a 12 meses de diálisis, 35 de los 42 (83,3 %) con 13 a 60 meses y 28 de los 29 (96,5 %) con más de 60 meses. La prevalencia de anti-VHC fue significativamente mayor en los pacientes con más de un año en hemodiálisis ( $p < 0,01$ ). Habían recibido transfusiones 67 de los pacientes anti-VHC positivos (89,3 %) y 14 de los negativos (53,8 %) ( $p < 0,01$ ). La ALAT estaba aumentada en el momento de la determinación basal de anti-VHC en 35 de los pacientes positivos (46,7 %) y en cuatro de los negativos (15,4 %) ( $p < 0,01$ ) (tabla I). En cuatro de los 23 pacientes que eran anti-VHC y HbsAg negativos se observó un aumento de la ALAT (17,4 %).

**ALAT.** El estudio de la curva de ALAT en los 75 pacientes anti-VHC positivos mostró un aumento durante por lo menos ocho meses en 35 casos (46,7 %), con un patrón en picos en 21 y una elevación sostenida en 14. Treinta y cinco pacientes tenían ALAT normal. De esta evaluación se excluyeron cinco pacientes porque su tiempo en hemodiálisis era inferior a los ocho meses.

**Tabla I.** Influencia del tiempo de hemodiálisis, las transfusiones y el aumento de ALAT en la prevalencia del VHC

	Anti-VHC positivos n = 75	Anti-VHC negativos n = 26	p
Tiempo de diálisis (meses)	54,2	13	< 0,01
Pacientes transfundidos [n (%)]	67 (89,3)	14 (53,8)	< 0,01
ALAT elevada [n (%)]	35 (46,7)	4 (15,4)	< 0,01

**RNA del VHC y RIBA 2.** De los 42 pacientes anti-VHC positivos en que se pesquisó RNA del VHC y RIBA 2, el RNA del VHC fue positivo en 33 pacientes (78,6 %) y el RIBA 2 fue positivo en 39 (92,8 %), indeterminado en 2 (4,8 %) y negativo en 1 (2,4 %). Diecinueve de los 20 casos con elevación de ALAT (95 %) tenían RNA del VHC detectable en suero y el caso RNA negativo restante era un portador del HbsAg (tabla II). Catorce de los 22 casos con ALAT normal (63,6 %) tenían RNA detectable (tabla III). Observamos que el RNA del VHC se detectó en 22 de los 23 (95,6 %) pacientes RIBA 2 positivos con positividad para las bandas 5-1-1 y C100-3 y en 8 de los 16 (50 %) con positividad sólo para las bandas C33c y C22.

**Tabla II.** RNA del VHC y ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación en 20 pacientes de hemodiálisis anti-VHC positivos con elevación crónica de ALAT

RIBA 2	n	RNA del VHC positivo	RNA del VHC negativo
Positivo [5-1-1/C100 (+)]	17	17	0
Positivo [5-1-1/C100 (-)]	3	2	1
Indeterminado	0	0	0
Negativo	0	0	0

RIBA 2: ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación.  
5-1-1/C100: bandas antigénicas del RIBA 2.

**Tabla III.** RNA del VHC y ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación en 22 pacientes de hemodiálisis anti-VHC positivos con ALAT persistentemente normal

RIBA 2	n	RNA del VHC positivo	RNA del VHC negativo
Positivo [5-1-1/C100 (+)]	6	5	1
Positivo [5-1-1/C100 (-)]	13	6	7
Indeterminado	2	2	0
Negativo	1	1	0

RIBA 2: ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación.  
5-1-1/C100: bandas antigénicas del RIBA 2.

**Histología hepática.** La biopsia hepática mostró una hepatitis crónica activa (HCA) en 10 pacientes, 3 de ellos con evolución cirrótica, una hepatitis crónica persistente (HCP) en 6 y una histología normal en 4. Todos los pacientes con hepatitis crónica tenían un aumento crónico de ALAT (sostenido en 5 HCA y 1 HCP, en picos en 5 HCA y 5 HCP). Los cuatro pacientes con una biopsia normal no tenían elevación crónica de la ALAT. El RNA del VHC y el RIBA 2 fueron positivos en el suero de los 16 pacientes con hepatitis crónica. De los pacientes con biopsia normal, 2 tenían RIBA 2 positivo (con positividad para tres y cuatro bandas incluyendo las C100-3 y 5-1-1) con RNA del VHC positivo y 2 RIBA 2 positivo (sólo para las bandas C33c y C22) sin RNA del VHC detectable (fig. 1).

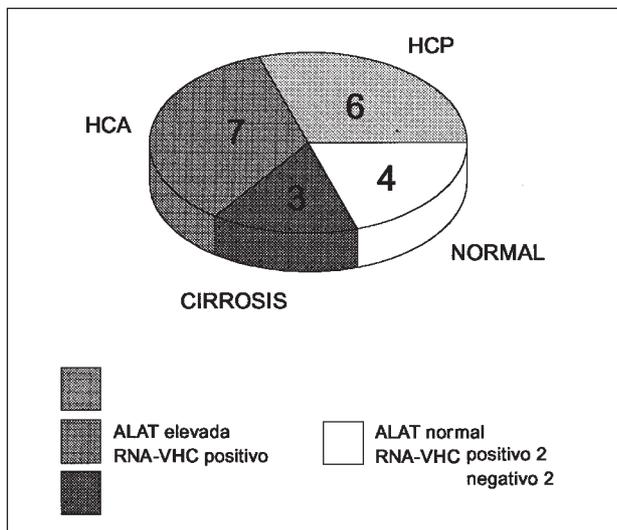


Fig. 1.—Biopsia hepática en 20 pacientes anti-VHC positivos.

## DISCUSION

La prevalencia de anti-VHC en los pacientes de hemodiálisis de nuestro centro fue alta, coincidiendo con la observada globalmente en la Argentina, que es de las más altas del mundo ya que las aportaciones a los dos últimos Congresos Argentinos de Nefrología, totalizando 1.103 pacientes de 23 centros, muestran una cifra de 50,8 %, siendo la prevalencia en donadores voluntarios de sangre de 0,86 %<sup>10</sup>. La alta prevalencia encontrada en nuestros pacientes puede responder a diversas razones: la mayoría de los pacientes tenían largo tiempo de hemodiálisis, habiéndola iniciado cuando no se pesquisaba el anti-VHC en la sangre a transfundir (en la Argentina se realiza sistemáticamente desde 1991-1992), las indicaciones transfusionales eran poco restringidas con este ante-

cedente recabado en casi todos los casos y las medidas de bioseguridad y aislamiento no eran lo suficientemente estrictas.

El tiempo transcurrido en hemodiálisis fue significativamente mayor en los pacientes anti-VHC positivos, coincidiendo con datos previamente reportados<sup>6, 11-13</sup>, y esta positividad fue aumentando con el transcurso del tiempo hasta el punto de que casi todos los pacientes con más de 60 meses en hemodiálisis eran positivos. Aunque partiendo de prevalencias de anti-VHC inferiores, este aumento en el riesgo relativo de infección por VHC fue señalado por Conway y cols.<sup>11</sup>, alcanzando a 87,4 % de positividad en los pacientes con más de 10 años en hemodiálisis. La relación entre el mayor número de pacientes transfundidos y la prevalencia de anti-VHC, que se encontró significativa en nuestra casuística, sugiere que la sangre es importante en la transmisión del VHC en las unidades de hemodiálisis. Esto ha sido sostenido por algunos autores<sup>11, 12, 14-17</sup>, pero cuestionado por otros<sup>3, 15, 18</sup>.

Los pacientes anti-VHC positivos tuvieron aumento de los niveles de ALAT con más frecuencia que los anti-VHC negativos, tal como fue observado por la mayoría de los investigadores<sup>6, 11, 12, 19</sup>, con una discordancia aislada<sup>20</sup>. Debe señalarse que el 17 % de los pacientes anti-VHC negativos y HbsAg negativos tenían niveles de ALT aumentados, sugiriendo una infección por VHC no detectable por ELISA 2, tal como fue publicado<sup>21, 22</sup>, la presencia de otros agentes virales o causas no virales. La positividad del anti-VHC se confirmó por RIBA 2 en el 90 % de los 42 casos en que pudo realizarse. Esta alta tasa de confirmación fue observada por otros autores aunque con variaciones que oscilaban entre 67 y 100 %<sup>23, 24</sup>. La pesquisa del RNA del VHC por PCR intentó aclarar el real significado de la positividad del anti-VHC. La viremia se detectó en casi el 80 % de los 42 pacientes anti-VHC positivos en que se buscó, coincidiendo con publicaciones previas<sup>24-26</sup>. En los casos restantes el anticuerpo no estaba relacionado con la presencia del virus en el suero, los niveles de ALAT eran normales en la mayoría de ellos y el RIBA 2 era positivo solamente para las bandas C33c y C22. Estos datos confirmaron que en algunos pacientes el anti-VHC mide un anticuerpo no relacionado con la presencia del VHC en el suero (ausencia de viremia o viremia transitoria).

Casi la mitad de los pacientes anti-VHC positivos tuvieron un aumento crónico de sus niveles de ALAT, cifra similar a lo previamente observado<sup>25</sup>, prevaleciendo la elevación en picos, lo cual demanda un seguimiento secuencial de la curva enzimática para determinar la cronicidad.

Indudablemente, los pacientes anti-VHC positivos con elevación crónica de ALAT tenían hepatitis crónica en su histología hepática y el papel patogénico del VHC se confirmó por la detección del RNA del VHC

en el suero. No encontramos daño histológico en nuestros pacientes con niveles normales de ALAT y la positividad del anti-VHC podría atribuirse a la existencia de portadores sanos (casos con RIBA 2 positivo en casi todas las bandas antigénicas y presencia de RNA del VHC) o a un contacto pasado con el VHC (casos con RIBA 2 positivo en las bandas antigénicas C33c y C22 y ausencia de RNA del VHC). Estos datos no coinciden con las publicaciones de otros autores que encontraron lesiones hepáticas severas en dados de sangre anti-VHC positivos con valores normales de ALAT<sup>27</sup>, pero la pequeñez de nuestra muestra no permite sacar conclusiones definitivas.

Algunos investigadores han sugerido que la hepatitis crónica C en los pacientes de hemodiálisis no ejerce un daño histológico significativo, con un claro predominio de HCP cuando se comparan estas biopsias con las de los pacientes no hemodializados. Los niveles bajos de ALAT en los pacientes hemodializados, sugiriendo una menor actividad necroinflamatoria, y su condición de inmunosuprimidos, que disminuiría el daño de naturaleza inmunológica postulado como mecanismo de acción del VHC, fueron las explicaciones propuestas para este hallazgo<sup>28</sup>. La HCA prevaleció en nuestra serie, pero el 37,5 % de las hepatitis crónicas fueron HCP. Sin embargo, la comparación de esta cifra con 42 biopsias de pacientes no dializados con hepatitis crónica C, en las que el 21,4 % eran HCP<sup>29</sup>, no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,22$ ) como para sostener la hipótesis de que la hepatitis crónica tiene un curso más benigno en los pacientes hemodializados.

En conclusión, la infección por VHC constituye un problema epidemiológico relevante en los pacientes de hemodiálisis de la Argentina. La mayoría de los pacientes anti-VHC positivos tienen viremia detectable. Esta es constante y se asocia con hepatopatía crónica en aquellos con niveles de ALT persistentemente elevados. Los que cursan con ALT normal pueden ser portadores sanos o contactos pasados con el VHC. Aunque quedan muchas cuestiones por aclarar acerca de la historia natural de la infección por VHC en las unidades de hemodiálisis, los datos disponibles actualmente indican que las medidas de bioseguridad y la prevención transfusional son mandatorias para prevenir la diseminación del VHC y que una aproximación terapéutica con interferón es factible en aquellos pacientes con hepatitis crónica.

## Bibliografía

- Ives KJ y Clifton JM: Liver disease in patients treated with chronic hemodialysis. *Gastroenterology* 59:630-634, 1970.
- Bruguera M, Vidal L, Sánchez-Tapias JM, Costa J, Revert L y Rodés J: Incidence and features of liver disease in patients on chronic hemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 12:298-302, 1990.
- Jeffers LJ, Pérez GO, de Medina MD, Ortiz-Interian CJ, Schiff ER, Rajender Reddy K, Jiménez M, Bourgoignie JJ, Vaamonde CA, Duncan R, Houghton M, Choo G-L y Kuo G: Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int* 38:320-322, 1990.
- Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, Johnson RG, Barbosa LH y Nemo GJ: Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 325:1325-1329, 1991.
- Lazizi Y, Elfassi E y Pillot J: Detection of hepatitis C virus sequences in sera with controversial serology by nested polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 30:931-934, 1992.
- Jadoul M, Cornu C y Van Ypersele de Strihou C: Non-A, non-B hepatitis in dialysis patients: diagnosis, prevention and treatment. En Andreucci VE, Fine LG, (eds.): *International Yearbook of Nephrology*. London: Springer-Verlag, pp. 253-270, 1992.
- Chomczynski P y Sacchi N: Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Ann Biochem* 162:156-159, 1987.
- Tanno H, Fernández JL, Rendo P, Del Pino N, Viola L, Terg R y Pérez V: Hepatitis C virus RNA and long-term response to recombinant interferon- $\alpha$ 2b in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2:97-102, 1995.
- International Group: Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 2:914-919, 1977.
- Viola L, Pimentel E, Morgante P y Fernández JL: Are hepatitis C virus antibodies involved in chronic liver diseases other than non-A, non-B hepatitis? *Hepatology* 13:1303-1304, 1991.
- Conway M, Catterall AP, Brown EA, Tibbs C, Gower PE, Curtis JR, Coleman JC y Murray-Lyon IM: Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Nephrol Dial Transplant* 7:1226-1229, 1992.
- García-Valdecasas J, Bernal MC, García F, Roldán C y Cerezo S: Factores de riesgo e incidencia de seroconversiones del virus de la hepatitis C en pacientes hemodializados. Estudio con diferentes técnicas serológicas. *Nefrología* 16:68-73, 1996.
- Pérez Fontán M, Moncalián J, Rodríguez-Carmona A, Fernández Rivera C y Valdés F: Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes tratados con DPCA y hemodiálisis. *Nefrología* 12:256-258, 1992.
- Pol S, Thiers V, Nousbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H y Bréchet C: The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology* 108:581-583, 1995.
- Roth D: Hepatitis C virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 25:3-16, 1995.
- Ponz E, Campistol JM, Barrera JM, Gil C, Pinto J, Andreu J y Bruguera M: Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 23:1371-1372, 1991.
- Sakamoto N, Enomoto N, Marumo F y Sato C: Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term hemodialysis patients: detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J Med Virol* 39:11-15, 1993.
- Irie Y, Hayashi H, Yokozeki K, Kashima T y Okuda K: Hepatitis C infection unrelated to blood transfusion in hemodialysis patients. *J Hepatol* 20:557-559, 1994.
- Lin D-Y, Lin H-H, Huang C-C y Liaw Y-F: High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 21:288-291, 1993.
- Hatzidaki A, Katsoulidou A, Miriagou V, Pani I, Voudiklari S, Hatzakis A y Karvountzis G: Prevalence of hepatitis C virus (HCV) antibodies as assessed by a second generation enzyme immunoassay in patients on chronic hemodialysis (Abstract). *J Hepatol* 13:5 35, 1991.

21. Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH y el Copenhagen Dialysis HCV Study Group: High prevalence of hepatitis C virus (HCV) RNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis* 168:1343-1348, 1993.
22. Fernández JL, del Pino N, Lef L, Valtuille R, Berridi J, Rendo P y Viola L: Serum hepatitis C in anti-HCV negative hemodialysis patients. *Dial & Transplant* 25:14-18, 1996.
23. McHutchison JG, Person JL, Govindarajan S, Valinluck B, Gore T, Lee SR, Nelles M, Polito A, Chien D, DiNello R, Quan S, Kuo G y Redeker AG: Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 15:1925, 1992.
24. Šimon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C y Ducamp S: A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 46:504-511, 1994.
25. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP y Chan RT: Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 17:5-8, 1993.
26. García-Valdecasas J, Bernal MC, García F y 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.
27. Esteban J, López-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muñoz E, Martín Vega C, Rosell M, Allende H, Vidal X, González A, Hernández JM, Esteban R y Guardia J: High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 115:443-449, 1991.
28. Camps DH, Azcona S, Bertola S, Kohn I, Noguera E, Garzón Maceda F, Bongiorno E, Massari P y De Arteaga J: Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis por virus C en hemodializados crónicos. *Medicina* 52:511-515, 1992.
29. Pérez V, Terg R, Viola L, Fernández JL, Rendo P, Del Pino N, Avagnina A y Tanno H: Tratamiento de la hepatitis crónica C con alfa interferón recombinante: un estudio controlado con 3 millones de unidades (Abstract). *Acta Gastroenterol Lat Amer* S44, 1993.