

Influencia de la infección por el virus de la hepatitis C en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis

Influence of infection by the hepatitis C virus on mortality in hemodialysis patients

Dr. C. Lázaro Capote Pereira, Dr. Salvador Mora González, Dr. Harold Joseph Planas, Dra. Mara Herrera Almirola, Dra. Mariela González Ramos, Dr. Yosvany Moret Hernández

Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la hepatitis C se mantiene como un problema de salud en los centros de hemodiálisis.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte histórico donde se incluyeron 215 pacientes que ingresaron al centro de hemodiálisis del Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", entre 1995 y 2008. Se tomaron como períodos de exposición los criterios de aislamiento de pacientes con hepatitis C.

Resultados: se halló mortalidad general de 30,2 %, la letalidad y la mortalidad por hepatitis C fueron mayores en el período de exposición con 53,8 % y 16,6 %, respectivamente. En el análisis multivariado por regresión de Cox se observó que constituyeron factores de riesgo de morir, en un menor tiempo de observación, la presencia de hepatitis C y recibir tratamiento con hemodiálisis en los períodos de mayor incidencia ($p=0,014$), independientemente de la carga de comorbilidades.

Conclusiones: la infección por el VHC contribuye a aumentar la mortalidad de los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, cuando se tiene en cuenta la carga de comorbilidades.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica terminal, hemodiálisis, hepatitis C, comorbilidades y mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: hepatitis C remains a health problem in hemodialysis centers.

Methods: a historical cohort study was conducted. 215 patients who entered Dr. Luis Díaz Soto Military Hospital hemodialysis center from 1995 to 2008 were included. Isolation criteria of patients with hepatitis C were considered as exposure periods.

Results: overall mortality was 30.2%, lethality and mortality from hepatitis C were higher in the exposure period (53.8% and 16.6%, respectively). In multivariate analysis by Cox regression, the presence of hepatitis C and treatment with hemodialysis were observed to be death risk factors in a shorter time of observation, during periods of increased incidence ($p = 0.014$), regardless of the burden of comorbidities.

Conclusions: HCV infection in patients on hemodialysis contributes to increased mortality even when taking into account the burden of comorbidities.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, hepatitis C, comorbidities and mortality.

INTRODUCCIÓN

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis es poco conocida, los datos son escasos por la falta de estudios longitudinales de adecuado tamaño y seguimiento. Los pacientes en hemodiálisis (HD) con hepatitis viral C (HVC) por lo general, se mantienen asintomáticos y se les diagnostica tardíamente.¹ Algunos pacientes presentan seroconversión tardía y otros no tienen anticuerpos anti-HVC a pesar de la presencia de viremia. La frecuencia de respuesta espontánea varía entre 20 % y 34 %, algo similar a la de la población general.²

La historia natural de la HVC en la población sin IRCT se extiende a décadas más que a años,^{3,4} mientras que los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en HD, generalmente duran años y no décadas,⁵ por lo que las manifestaciones de la HVC, a largo plazo, son difíciles de encontrar en este tipo de pacientes.

La infección por el VHC adquiere relevancia por su repercusión en el pronóstico de los pacientes con IRCT ya que se ha reportado mayor frecuencia de hepatocarcinoma,⁶ aumento del riesgo relativo (RR) de muerte asociado a hepatocarcinoma (HCC) y cirrosis hepática (CH).⁷

Este trabajo tiene como principal objetivo determinar la influencia de la infección por el VHC sobre la mortalidad de los pacientes en HD.

MÉTODOS

Diseño y tipo de investigación

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte histórica, en la población de pacientes adultos de ambos sexos con IRCT en tratamiento de HD en el Servicio de Nefrología del Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto", desde el año 1995 hasta el 2008. Se incluyeron 215 pacientes, la proporción de nuevos pacientes que entraron al plan de HD en cada período fue similar, que representan una media de 25 % del acumulado de casos.

Grupos de estudio

Los pacientes seleccionados conforman 4 etapas o cohortes a lo largo de los 14 años de evolución histórica del Plan de HD, que abarcan diferentes períodos de estudio, divididos según el criterio de aislamiento caracterizado por el reúso o no de capilares, la separación de los pacientes por habitaciones y la dedicación de equipos de hemodiálisis solo para casos con HVC. En los períodos en que se cumplieron todas estas medidas se denominó *aislamiento total* [Período IV (2005-08)], cuando no se cumplió ninguna de las medidas se denominó *sin aislamiento* [Períodos I (1995-97) y III (2001-04)] y cuando hubo un cumplimiento parcial se denominó *aislamiento parcial* [Período II (1998-2000)]. Se consideró como período de exposición al conjunto de períodos caracterizados por no aislamiento (Períodos I y III) y se consideró como período de no exposición a los períodos con elevado nivel de aislamiento (Períodos II y IV).

La seroconversión nosocomial a anti-HVC+ representó la variable dependiente del estudio, la cual se registró en forma binaria.

Las variables independientes fueron los indicadores epidemiológicos de la HVC:

1. Mortalidad bruta: total de fallecidos en el período/total de pacientes x 100.
2. Mortalidad por HVC: total de fallecidos con HVC en el período/total de pacientes x 100.
3. Letalidad por HVC: total de fallecidos con HVC en el período/total de casos con HVC x 100.
4. Comorbilidad: presencia concurrente de 2 o más enfermedades diagnosticadas por un médico en el mismo individuo.
5. Carga de comorbilidades: sumatoria de comorbilidades.

Serología y diagnóstico de infección

1. A todos los pacientes se les determinó anticuerpos contra el VHC por la técnica de ELISA III.
2. La serología se realizó al ser incorporados al estudio y de forma trimestral.

3. Se consideró como infección por VHC a los pacientes con 2 determinaciones positivas de manera consecutiva al anti-HVC.

Procesamiento estadístico

Se emplearon como descriptores estadísticos, el resumen de las variables cualitativas, empleando razones, proporciones y tasas. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (medias) y dispersión (desviación estándar).

Para el contraste de hipótesis nula de homogeneidad e independencia se emplearon *tests* no paramétricos: Chi cuadrado, para variables cualitativas independientes y Mann Whitney para las cuantitativas independientes. Atendiendo al diseño de cohorte se contrastaron los pacientes expuestos o tratados durante los periodos I y III, con los pacientes no expuestos, que se hemodializaron en los periodos II y IV, considerando la hipótesis nula de homogeneidad en los indicadores epidemiológicos de ambos grupos ($H_0: p_0=p$). Se usó el modelo multivariado por regresión de Cox para determinar la influencia de la HVC en la supervivencia de los pacientes y ajustar la carga de comorbilidades.

Se determinó la significación estadística por contraste bilateral mediante el estadístico Z, considerando $p < 0,05$, con IC de 95 %.

Se procesó la información en el programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versión 15. Se utilizó el procesador de texto MS WORD de la Microsoft Office versiones 2003 y 2007.

RESULTADOS

En la figura 1, que se utilizó para el análisis de la mortalidad, se observó que la mortalidad general alcanzó el 30,2 %. Por encima de este indicador se ubicaron los periodos I (34%) y IV (31,6 %). La mortalidad y la letalidad por HVC fueron menores en el periodo IV, al experimentar los mejores indicadores. La mayor letalidad por HVC tuvo lugar en el periodo I y la mayor mortalidad fue en el periodo III. En general, la letalidad por HVC (que se consideró como el mejor parámetro, entre los 3 que se analizan en este gráfico, ya que da una mejor idea del trabajo del servicio de HD con los pacientes con HVC) disminuyó a medida que transcurrieron los periodos de estudio y en el último periodo la letalidad por HVC se redujo a más de la mitad cuando se la compara con el primero.

Al analizar la influencia de la HVC en la mortalidad en cada periodo (Fig. 2) en el análisis multivariado por regresión de Cox, se observó que en los periodos de mayor incidencia de HVC el riesgo de morir en menor plazo de tiempo fue mayor.

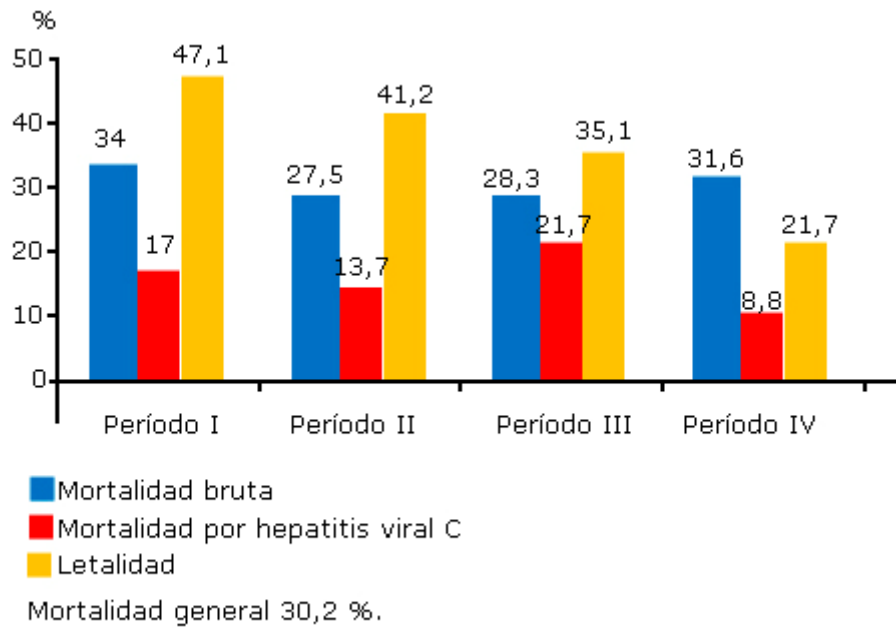


Fig. 1. Distribución de las tasas de mortalidad y letalidad por períodos.

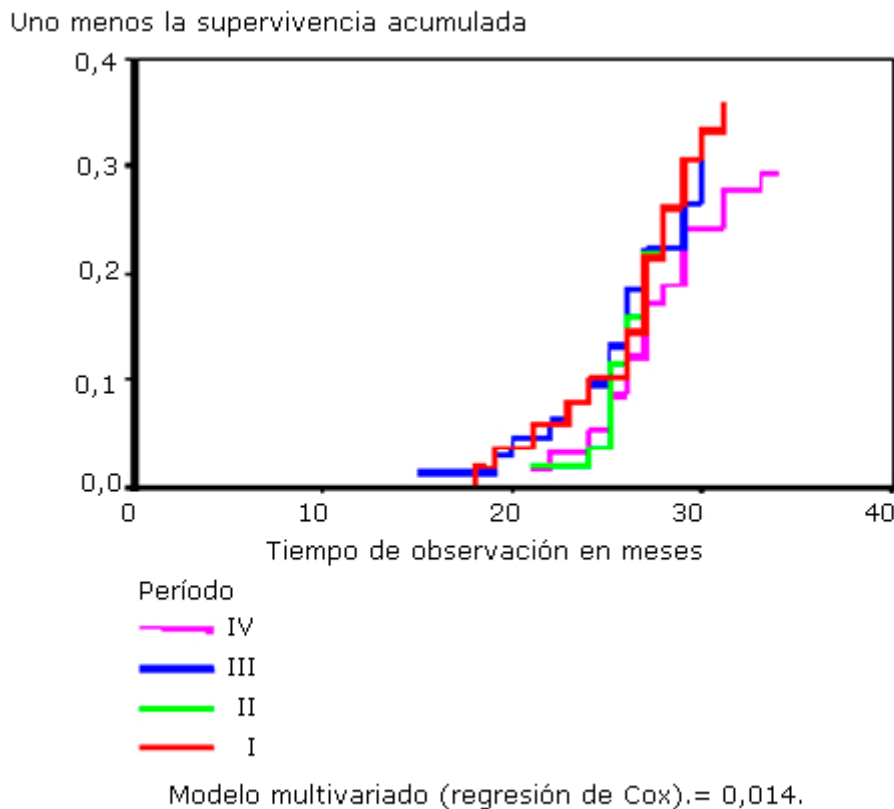


Fig. 2. Distribución de la mortalidad por hepatitis virus C en los diferentes períodos, según el tiempo de observación.

En la figura 3 se muestran las diferentes variables epidemiológicas por período de exposición. Se observó mayor incidencia de HVC en el período de exposición ($p=0,001$) y la tasa de seroconversión fue mayor también en ese período ($p=0,000$). La prevalencia de HVC fue mayor en el período de exposición, pero sin

diferencia significativa en relación con el período de no exposición. Cuando se analiza la mortalidad y la letalidad por HVC se observa que ambas muestran valores superiores en el período de exposición, con una diferencia no significativa.

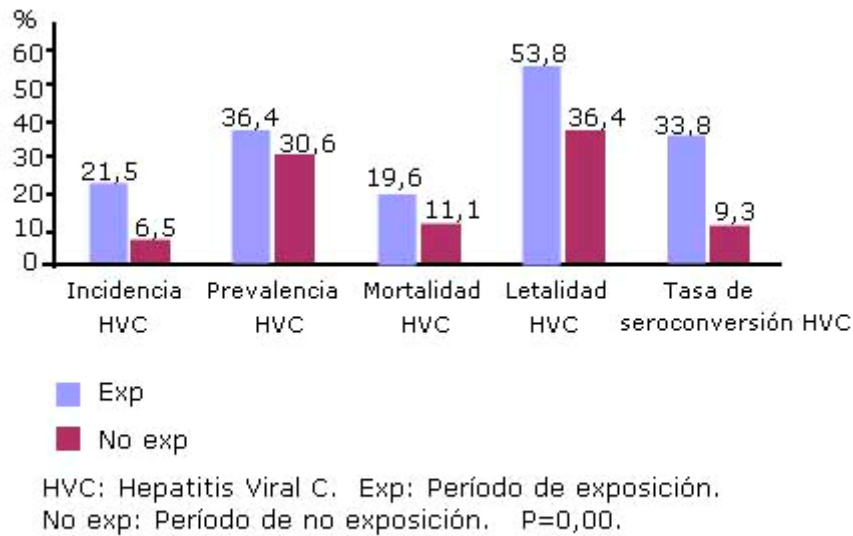


Fig.3. Resumen de las variables epidemiológicas por períodos de exposición.

Al analizar la influencia de la HVC sobre la mortalidad, en el análisis multivariado por regresión de Cox, se observó que en los pacientes con HVC el riesgo de morir en menor tiempo de observación es mayor (Fig. 4).

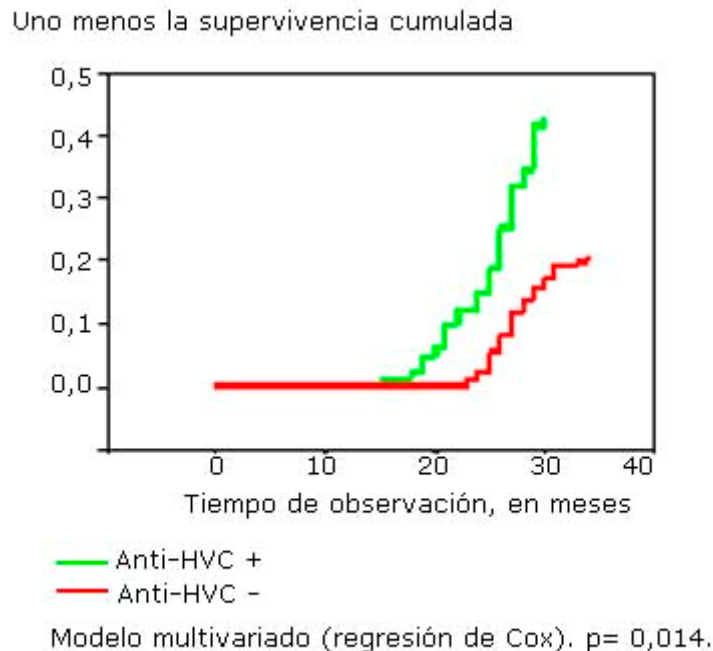


Fig. 4. Distribución de la mortalidad según la condición de anti-HVC+ y según el tiempo de observación.

Cuando se analizó la relación entre la carga de comorbilidades y la infección por el VHC (expuestos) se observó que la condición de exposición no estuvo influenciada por la carga de comorbilidades (tabla 1). Los pacientes expuestos presentaron

menor carga de comorbilidades [4,91(4,59-5,24)], aunque sin diferencias significativas con la de los no expuestos (5,11[4,79-5,43]). $p=0,41$.

Tabla 1. Asociación entre la carga de comorbilidad y la seropositividad a anti-HVC+

| Variable | No. | % | Media de comorbilidades | DE | IC 95 % | Significación |
|-----------|-----|------|-------------------------|------|-----------|--------------------|
| Anti-HVC- | 121 | 56,2 | 5,11 | 1,78 | 4,79-5,43 | P= 0,41 F: 0,67 |
| Anti-HVC+ | 94 | 43,7 | 4,91 | 1,60 | 4,59-5,24 | |

Cuando se analizó la influencia de la carga de comorbilidades en la relación que existe entre la infección por el VHC y la mortalidad en los pacientes objeto de estudio, y que ya fue demostrado anteriormente en este trabajo, se observó que la carga de comorbilidades influyó de forma importante en la mortalidad de los pacientes, ya que los fallecidos no presentaron cargas de comorbilidades muy diferentes a las de no fallecidos (tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre la carga de comorbilidades y la posibilidad de fallecer en los pacientes objeto de estudio

| Fallecido | No. | % | Media de comorbilidad | DE | IC 95 % | Significación |
|-----------|-----|------|-----------------------|------|-----------|----------------------|
| Sí | 150 | 69,7 | 4,93 | 1,67 | 4,66-5,20 | p = 0,208 F: 1,59 |
| No | 65 | 30,2 | 5,25 | 1,76 | 4,81-5,68 | |

DISCUSIÓN

Al analizar la influencia de la HVC en la mortalidad de los pacientes en HD, *Nakayama* y otros⁸ reportaron una prevalencia de 18,8 % (276 pacientes). La mortalidad fue superior en los pacientes con HVC, con un riesgo relativo ajustado de 1,5 (95 % CI: 1,23-2,00). Existen otros estudios en los que también se plantea que la HVC es un factor de riesgo de muerte en HD,⁹⁻¹¹ en los cuales se sugiere al HCC y CH como los responsables, al menos parcialmente, con esta respuesta.

En un trabajo, recientemente publicado por *Santoro* y otros,¹¹ en Italia, la prevalencia de HVC fue mucho más elevada en los casos que en el grupo control, en el análisis multivariado se observó una asociación significativa entre HVC y mortalidad en las mujeres menores de 65 años con un OR de 1,77 (95 % IC: 1,12 2,79).

Existen muchos estudios donde se demuestra la asociación entre la mortalidad y los marcadores de inflamación y malnutrición [el índice de masa corporal (IMC), la valoración subjetiva global nutricional (VSGN), la proteína C reactiva (PCR), la homocisteína, la albúmina sérica, etc.] ya que estos últimos se relacionan con la mortalidad cardiovascular.^{12,13}

Hay trabajos donde se investiga la relación entre la HVC y el estado microinflamatorio, en los que se reportan resultados contradictorios, lo cual demuestra lo novedoso y polémico del tema tratado. Un ejemplo de esto es el estudio publicado por *Zumrutdal* y otros,¹⁴ quienes concluyeron que la positividad para el anti-HVC no influye en el estado de malnutrición e inflamación de los pacientes en HD.

Elsurer y otros,¹⁵ observaron que la malnutrición y la inflamación se relacionaron de forma significativa con la carga viral en la infección por el VHC ($p=0,001$) en el análisis de regresión logística multivariado. Por otra parte, *Chiu* y otros,¹⁶ en Taiwán, vieron que los pacientes con prurito severo presentaron mayores niveles de PCR y más positividad para la HVC. Finalmente, *Nascimento* y otros,¹⁷ no vieron diferencias significativas entre los valores de inflamación (PCR y IL-6) entre los pacientes con HVC y sin ella.

Cuando se estudia la epidemiología de la infección por el VHC en HD se observa que existe una amplia variación, ya sea entre los diferentes centros, como en cada centro en diferentes períodos de análisis, con una prevalencia que promedia desde 1 % hasta 70 % entre los diferentes reportes.¹⁸

Al analizar la influencia de la HVC en la mortalidad en los diferentes períodos de observación, según el análisis multivariado, se encontró que los pacientes que se hemodializaron en los períodos I y III presentaron mayor riesgo de morir en un menor tiempo de observación que los pacientes que se hemodializaron en los períodos II y IV. Fue en los períodos I y III donde hubo mayor prevalencia e incidencia de HVC, por lo que se puede establecer una relación entre estas y la mortalidad de los pacientes en estos períodos.

Cuando se analizan las variables epidemiológicas por período de exposición, se observa que en el período de menor exposición hubo mejores resultados de trabajo, ya sea por una menor tasa de seroconversión y de incidencia de HVC, como por una menor letalidad por HVC y de mortalidad bruta. En la opinión del autor, este resultado se debe a que, al tomar medidas para disminuir la transmisión del VHC también se evita la infección nosocomial por otros microorganismos, entre los que está la infección nosocomial bacteriana, que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes en HD.

La disminución de la incidencia de HVC también influye en la disminución de las complicaciones infecciosas ya que la infección por el VHC las favorece. Existen trabajos donde se observa una relación entre el VHC y el riesgo de infección bacteriana en HD.¹⁹ Además, al disminuir la incidencia de HVC, también disminuye la mortalidad, ya que se ha demostrado una relación directa de la infección por el VHC con diferentes variables relacionadas con la disfunción endotelial, el estado microinflamatorio, la aterosclerosis²⁰⁻²² y la mortalidad cardiovascular.²²⁻²⁵

En algunos estudios se demuestra la disminución de la supervivencia de los pacientes en HD.^{26,27} En un estudio *Buturoviæ-Ponikvar*,²⁸ en Slovenia, con 1 271 pacientes en HD, observó una mortalidad bruta de 14,7 %.

La supervivencia de los pacientes en tratamiento dialítico disminuye aún más cuando presentan HVC. En una encuesta a pacientes en HD de 3 continentes, se informó una asociación independiente y significativa de la HVC y la mortalidad (RR: 1,17 $p<0,02$).⁹ Existen otros autores que también observan una mortalidad elevada en los pacientes que presentan HVC: *Kalantar-Zadeh*,¹⁰ *Dattolo*,²⁹ *Di Napoli*,³⁰ *Fabrizi*.³¹⁻³³

En el presente estudio, en el modelo multivariado de regresión de Cox, se observó una asociación entre la presencia de HVC y la mortalidad, ya que los pacientes que tenían la condición de anti-HVC+, presentaron mayor riesgo de morir en un menor plazo de tiempo que aquellos con anti-HVC-.

Contrario a lo que se ha comentado con anterioridad, *Chong*³⁴ no observó diferencias en cuanto a la mortalidad entre los pacientes con anti-HVC positivo y los que presentaron anti-HVC negativo, en un tiempo medio de seguimiento de $54,8 \pm 40,3$ meses.

Un aspecto que influye en la mortalidad de los pacientes en tratamiento de hemodiálisis lo constituye la carga de comorbilidades, *Remón* y otros,³⁵ en un análisis crítico de los estudios de supervivencia en diálisis, comentaron que existen conclusiones heterogéneas entre los diferentes estudios que comparan la supervivencia de los pacientes de hemodiálisis y de diálisis peritoneal. Estas diferencias obedecen a diversos factores y entre estos menciona a las diferencias en los ajustes de la comorbilidad asociada y al método estadístico usado.^{35,36}

En el presente artículo se empleó la regresión logística de Cox, donde se tuvieron en cuenta las comorbilidades para destacar la influencia de la infección por el VHC en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis, fue precisamente este modelo estadístico el que se recomendó con mayor fuerza por los diferentes autores para analizar la supervivencia comentada anteriormente.^{35,36} Aquí se observó que la HVC es un factor de riesgo de mortalidad aun cuando se tuvieron en cuenta las comorbilidades.

Estos resultados coinciden con los de otros autores como *Fabrizi* y otros³² que, en un metanálisis, observaron que la condición de anti-HVC positivo constituyó un factor de riesgo de muerte y *Butt* y otros³⁷ que observaron que la HVC estuvo asociada con un riesgo elevado de mortalidad ($p=0.0005$), aun después de ajustar las comorbilidades concurrentes.

Este resultado puede estar dado por diferentes factores, uno de ellos es que la carga de comorbilidades no fue un factor de riesgo de exposición y, por otra parte, no hubo diferencias significativas en cuanto a la carga de comorbilidades entre los diferentes grupos de estudio, lo que indica que los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan una carga de comorbilidad elevada y que esta condición se mantiene estable en los diferentes grupos de estudio.

A partir de los resultados del presente trabajo se puede concluir que la infección por el VHC en los pacientes en tratamiento con HD, contribuye a aumentar la mortalidad por diferentes mecanismos que no siempre están asociados a la presencia de HCC y CH.

Este trabajo constituye el primero publicado en Cuba que intenta establecer una relación entre la infección por el VHC y la mortalidad de los pacientes en HD y donde se propone el vínculo del VHC con el estado microinflamatorio crónico que, como se sabe, es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes de HD. Se requiere la realización de otros estudios donde se incluya mayor cantidad de pacientes y que el seguimiento sea por un tiempo mayor, para poder confirmar los resultados alcanzados en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griveas I, Germanidis G, Visvardis G. Acute hepatitis C in patients receiving hemodialysis. *Ren Fail.* 2007;29:731-6.
2. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006;13:34-41.
3. Fabrizi F, Martin P, Lunghi G, Ponticelli C. Natural history of hepatitis C virus infection in dialysis. *G Ital Nefrol.* 2003 Sep.-Oct.;20(5):470-7.
4. Henderson WA, Shankar R, Gill JM, Kim KH, Ghany MG, Skanderson M, et al. Hepatitis C Progressing to Hepatocellular Carcinoma: The HCV Dialysis Patient in Dilemma. *J Viral Hepat.* 2010 En.;17(1):59-64.
5. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43:130-31.
6. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S35-46.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63.
8. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1896-902.
9. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andeucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:327.
10. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1584-93.
11. Santoro D, Mazzaglia G, Savica V, Li Vecchi M, Bellinghieri G. Hepatitis status and mortality in hemodialysis population. *Ren Fail.* 2009;31(1):6-12.
12. Suliman M, Stenvinkel P, Qureshi AR, Kalantar-Zadeh K, Bárány P, Heimbürger O, et al. The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:209-17.
13. Capote Pereira LL, Mora GS, Artimes HY. Impacto de la malnutrición sobre la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Cubana Med Mil.* 2005;34(3). [citado 13 Mar. 2009.] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol34-3-05/mil/02206.htm>
14. Zumrutdal A, Ozer B, Singan M, Micozkadioglu H, Sezer S, Ozdemir FN et al. Effect of anti-HCV positivity on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2007;29(1):85-90.

15. Elsurer R, Afsar B, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Malnutrition inflammation score is associated with coronary artery disease in hepatitis C virus-infected hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr. Dic. 2008;62(12):1449-54.*
16. Chiu YL, Chen HY, Chuang YF, Hsu SP, Lai CF, Pai MF, et al. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant. Nov. 2008;23(11):3685-9.*
17. Nascimento MM, Bruchfeld A, Suliman ME, Hayashi SY, Pecoits-Filho R, Manfro RC, et al. Effect of hepatitis C serology on C-reactive protein in a cohort of Brazilian hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res. May. 2005;38(5):783-8.*
18. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:319-24.*
19. Reddy S, Sullivan R, Zaiden R, De Mendoza VL, Naik N, Vega KJ, et al. Hepatitis C infection and the risk of bacteremia in hemodialysis patients with tunnelled vascular access catheters. *South Med J. Abr. 2009;102(4):374-7.*
20. Vlatkovic V, Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic B. Malnutrition-inflammation complex syndrome and hepatitis C in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial. Abr 2009;13(2):113-20,*
21. Pawlak K, Zolbach K, Borawski J, Mysliwiec M, Kovalchuk O, Chyczewski L, et al. Chronic viral hepatitis C, oxidative stress and the coagulation/fibrinolysis system in haemodialysis patients. *Thromb Res. 2008;123(1):166-70.*
22. Tatal E, Sezer S, Ibis A, Bilgic A, Ozdemir N, Aldemir D, et al. The influence of hepatitis C infection activity on oxidative stress markers and erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Transplant Proc. Jun 2010;42(5):1629-36.*
23. Matsumae T, Ueda K, Abe Y, Nishimura S, Murakami G, Saito T. What factors accelerate aortic stiffening in hemodialysis patients? An observational study. *Hypertens Res. Mar 2010;33(3):243-9.*
24. Yelken B, Gorgulu N, Caliskan Y, Elitok A, Cimen AO, Yazici H, et al. Association between chronic hepatitis C infection and coronary flow reserve in dialysis patients with failed renal allografts. *Transplant Proc. Jun.2009;41(5):1519-23.*
25. Oyake N, Shimada T, Murakami Y, Ishibashi Y, Satoh H, Suzuki K, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. *J Nephrol. May.-Jun. 2008;21(3):345-53.*
26. Couchoud C, Stengel B, Jacquelinet C. REIN annual report 2005. Renal Epidemiology and Information Network & Agence de la biomedicine. *Nephrol Ther. Abr. 2007;3 Suppl 1:S1-82.*
27. Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C. Renal Epidemiology and Information Network: 2007 annual report. *The Nephrol Ther. Jun. 2009;5 Suppl 1:S3-144.*
28. Buturoviæ-Ponikvar J, Slovenian Renal Replacement Therapy Registry Group. Slovenian renal replacement therapy registry: excerpts from the 2006 annual report. *Ther Apher Dial. Ag. 2009;13(4):258-63.*

29. Dattolo P, Lombardi M, Ferro G, Michelassi S, Cerrai T, Pizzarelli F. Natural history of HCV infection and risk of death in a cohort of patients on long-term hemodialysis. *G Ital Nefrol.* 2006;23(6):585-90.
30. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S; Lazio Dialysis Registry. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(4):629-37.
31. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(11-12):127.
32. _____. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005;5:145261.
33. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: Meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007 Oct;14(10):697-703.
34. Chong VH, Zinna HS. Hepatitis C virus infection and haemodialysis: experience of a district general hospital in Brunei Darussalam. *Singapore Med J.* Nov. 2008;49(11):916-20.
35. Remón C, Quirós L, Portolés J, Marrón B. Análisis crítico de los estudios de Supervivencia en diálisis. *Nefrologia.* 2010; (Supl Ext 1):8-14.
36. Xue JL, Everson SE, Constantini EG. Peritoneal and hemodialysis II: Mortality risk associated with initial patient characteristics. *Kidney Int.* 2002;61:741-6.
37. Butt AA, Skanderson M, McGinnis KA, Ahuja T, Bryce CL, Barnato AE, et al. Impact of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *J Viral Hepat.* Oct. 2007;14(10):688-96.

Recibido: 10 de diciembre de 2012.

Aprobado: 7 de enero de 2013.

Dr. *Lázaro Capote Pereira*. Hospital Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Ave. Monumental y Carretera del Asilo, Habana del Este, La Habana, Cuba.