

# Riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C por procedimientos médicos

Miquel Bruguera<sup>1</sup>  
José M. Bayas<sup>2</sup>  
Xavier Forns<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología Institut de Malalties Digestives  
<sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva, Unidad de Evaluación Soporte y Prevención Hospital Clínic Barcelona

## Resumen

Actualmente, en los países industrializados el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C (VHC) es muy reducido, fuera de situaciones excepcionales como la drogadicción intravenosa. Algunos estudios realizados en diferentes países y con diferente metodología, han señalado que paradójicamente, procedimientos médicos de variada índole, tanto diagnósticos como terapéuticos serían responsables de la transmisión nosocomial del VHC. En este artículo se analizan los diferentes ámbitos sanitarios en que se han descrito casos de transmisión nosocomial de la hepatitis C y las consideraciones pertinentes para reducir la frecuencia de contagios.

Se examinan situaciones en que la transmisión del VHC ha sido claramente probada como: transfusión de sangre y otros hemoderivados, hemodiálisis, cirugía (abdominal, obstétrico-ginecológica, cardíaca y oftalmológica) o endoscopia digestiva. Se analizan otras situaciones potencialmente de riesgo como: tratamientos odontológicos, amniocentesis, reproducción asistida, trasplante de órganos, hospitalización médica, empleo de viales multidosis y otros procedimientos.

Es preciso extremar las medidas de prevención en todos los centros asistenciales, ya que la propagación de las infecciones por virus transmitidos por sangre, como el VHC, puede realizarse con mínimas violaciones en las medidas de seguridad.

**Palabras clave:** Hepatitis C. Infección nosocomial. Transfusión. Hemodiálisis. Precauciones estándar.

## Summary

Currently, in developed countries, the risk of transmission of the hepatitis C virus (HCV) is very low, except in risk situations such as intravenous drug abuse. Studies carried out in different countries with distinct methodologies have shown that, paradoxically, medical procedures of various types, both diagnostic and therapeutic, are responsible for nosocomial transmission of HCV. This article analyses the different health settings in which cases of nosocomial transmission of HCV have been described and suggests ways to reduce this transmission.

Situations in which transmission of HCV has been clearly demonstrated include transfusions of blood and other blood-derived products, hemodialysis, surgery (abdominal, obstetric-gynecological, cardiac and ophthalmic) and digestive endoscopy.

Other possible risk situations are dental treatment, amniocentesis, artificial reproduction, organ transplants, medical hospitalization, the use of multidose vials, etc. Precautionary measures should be implemented in all medical centers, as the propagation of blood-borne viruses such as HCV may occur due to the smallest violation of safety protocols.

**Key words:** Hepatitis C virus. Nosocomial infection. Transfusion. Hemodialysis. Standard precautions.

## Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite principalmente por vía parenteral. Sin embargo, en la mayoría de estudios epidemiológicos efectuados en los años siguientes al descubrimiento del VHC sólo la mitad de los pacientes con hepatitis crónica C referían antecedentes de transfusión sanguínea o de uso de droga por vía intravenosa<sup>1</sup>. En el resto de pacientes no se identificaban factores de riesgo percutáneo. Para estos casos se acuñó el término hepatitis esporádica.

Algunos investigadores sugirieron, a partir de estudios retrospectivos de casos y controles, que en algunos casos de presunta hepatitis esporádica existía un riesgo de transmisión nosocomial<sup>2-4</sup> al demostrar una mayor frecuencia de antecedente de hospitalización en los pacientes con infección por VHC que en los no infectados. Asimismo, en otros estudios retrospectivos se demostró mediante análisis de regresión logística múltiple que la exposición en el pasado a jeringuillas de vidrio y agujas reutilizables era un factor de riesgo independiente de infección por VHC<sup>5,6</sup>. Por consiguiente, es razonable pensar que en muchos pacientes con hepatitis C esporádica la infección pudo haberse adquirido en algún procedimiento médico de carácter invasor, tanto diagnóstico como terapéutico.

Los estudios clínicos indican que la mayoría de pacientes que se infectan por VHC desarrollan una en-

Correspondencia:  
José María Bayas  
Servicio de Medicina Preventiva  
Hospital Clínic  
Villarreal, 170 08036  
Barcelona  
E-mail:  
jmbayas@clinic.ub.es

fermedad hepática crónica y algunos de ellos desarrollan un carcinoma hepatocelular<sup>7</sup>. No se dispone por el momento de medidas de inmunoprofilaxis pasiva o activa y los tratamientos antivirales disponibles son eficaces en la mitad de los pacientes. El reconocimiento de que se puede transmitir el VHC con actuaciones médicas, así como su frecuencia y características, es de la mayor importancia para recomendar las medidas preventivas más adecuadas.

En este artículo se analizan los diferentes ámbitos sanitarios en que se han descrito casos de transmisión nosocomial de la hepatitis C y las consideraciones pertinentes para reducir la frecuencia de contagios. Para ello se ha efectuado una revisión de todos los artículos publicados en inglés y francés referidos a transmisión nosocomial del virus de la hepatitis C, mediante una búsqueda en el MEDLINE de los artículos publicados desde 1992 hasta junio de 2004, utilizando las siguientes palabras clave: hepatitis C, transmisión nosocomial, personal sanitario, hemodiálisis y hepatitis ocupacional. La revisión del MEDLINE se ha complementado con una búsqueda manual utilizando las referencias de los estudios publicados.

## Transfusión sanguínea

Antes de 1990 cuando se estableció en todos los países del mundo industrializados la obligación de efectuar en todos los donantes voluntarios de sangre el examen de anti VHC, una de cada 200 transfusiones sanguíneas determinaba la aparición de hepatitis C en el receptor<sup>8</sup>. La aplicación de métodos de enzimoimmunoanálisis de primera generación (ELISA 1) para la detección de anti VHC se siguió de una reducción del 80% en la incidencia de hepatitis postransfusional, al descartarse la sangre de los donantes antiVHC positivo<sup>9</sup>. En 1992 se introdujo para la detección de antiVHC un ELISA de segunda generación (ELISA 2.0), que incluía 4 proteínas recombinantes del VHC en lugar de una sola proteína, como contenía el ELISA de primera generación, y en 1994 se introdujo en España, y dos años más tarde en Estados Unidos, un ELISA de tercera generación (ELISA 3.0) de mayor sensibilidad y especificidad<sup>10</sup>.

Se ha estimado que el riesgo residual de hepatitis C postransfusional se redujo con el empleo de ELISA 3.0 para el cribado de los donantes a 1 caso por cada 127.000 donaciones en Italia<sup>11</sup>, 1 por 149.000 en España<sup>12</sup>, 1 por 276.000 en Estados Unidos<sup>13</sup> y 1 por 860.000 en Francia<sup>14</sup>. Este riesgo residual de hepatitis C es debido a las donaciones efectuadas en

el intervalo entre infección y aparición en el suero de anticuerpos antiVHC detectables en el ELISA (periodo ventana) que suele ser inferior a 12 semanas. La magnitud del riesgo residual depende básicamente de la prevalencia del VHC en la población general.

Durante el periodo ventana podrían reconocerse los donantes infectados mediante la determinación del RNA del VHC, aunque este procedimiento no elimina absolutamente el riesgo de hepatitis postransfusional, como demuestra un caso de transmisión del VHC con una donación de sangre negativa para RNA del VHC<sup>15</sup>.

En algunos países, en Estado Unidos en 1999 y en España a principios de 2003, se ha introducido la determinación del NAT (test de amplificación de ácidos nucleicos)<sup>16</sup> para reducir a cero el riesgo residual de hepatitis C postransfusional. Con ello en Estados Unidos se ha pasado de 1 por 276.000 donaciones a 1 por millón<sup>13</sup>. El NAT consiste en el examen del RNA del VHC en mezclas de muestras de suero de 16 ó 24 donantes. Si el resultado es positivo deben investigarse todos los sueros individualmente para identificar el donante (o donantes) positivo.

El test para la determinación del antígeno del core del VHC (HCV core Ag), recientemente comercializado, es un método de enzimoimmunoanálisis que posee casi la misma sensibilidad que el NAT para la detección de infección por VHC, por lo que podría ser útil en países que por razones económicas no pudieran disponer del NAT<sup>17</sup>. Un estudio francés reciente indica que la determinación del HCV core Ag detecta donantes infectados 6 semanas antes que el ELISA 3.0 y solo dos días más tarde que la determinación del RNA viral<sup>18</sup>. En un total de 16.000.000 donaciones de sangre examinadas con NAT se identificaron 62 anti VHC seronegativas, pero reactivas al NAT (1 por 263.000). Estas 62 donaciones infecciosas no hubieran sido detectadas con el simple cribado de anticuerpos<sup>16</sup>.

## Recomendaciones

La generalización de estos métodos más sensibles de detección del VHC en los donantes, junto a la utilización de métodos de inactivación viral, permitirán eliminar el riesgo de las infecciones transmitidas por sangre y hemoderivados. En la actualidad el riesgo de hepatitis C postransfusional es tan bajo que ante el diagnóstico de hepatitis C en un paciente con el antecedente reciente de transfusión no se debe considerar automáticamente que se trata de una hepatitis postransfusional, ya que existen otras posibles situaciones de exposición nosocomial al VHC<sup>19</sup>. La causa transfusional solo debería aceptarse cuando el examen de los donantes cuya sangre fue transfundida al

paciente demuestre la presencia de signos serológicos de infección que no se hallaban presentes o no se detectaron en la donación inicial.

## Tratamientos con hemoderivados

El riesgo de infección por VHC en los hemofílicos politrasfundidos era muy elevado antes de que se desarrollaran métodos de inactivación viral. Un estudio realizado en Taiwán<sup>20</sup> en 11 pacientes mostró una prevalencia de 100%. En diversos países, en series mucho más amplias, se han encontrado prevalencias variables, pero siempre altas de infección por VHC: 44,2% en Marruecos<sup>21</sup>, 44,6% en Brasil<sup>22</sup>, 59% en el Reino Unido<sup>23</sup>, 66% en Francia<sup>24</sup>, 71,3% en Irán<sup>25</sup>, 88,2% en Japón<sup>26</sup> y 92,2% en Italia<sup>27</sup>. Algunos de estos trabajos<sup>20,23</sup> han demostrado una clara relación entre mayor uso de factores concentrados de la coagulación e infección por VHC. Makris *et al*<sup>23</sup> demostraron la bondad del tratamiento con calor de los concentrados plasmáticos en la reducción del riesgo de infección.

El cribado sistemático de los de los derivados plasmáticos para agentes patógenos transmisibles a través de la sangre en los donantes y la incorporación de tecnologías de inactivación viral (pasteurización y tratamiento con detergentes), ha reducido de forma drástica la propagación del VCH a través de estos mecanismos en los pacientes hemofílicos<sup>28</sup>. Actualmente, el empleo de factores de la coagulación obtenidos mediante tecnología de recombinación genética, ha hecho desaparecer la transmisión del VHC en estos pacientes<sup>29</sup>.

La contaminación de lotes de inmunoglobulina intravenosa anti D para prevenir la incompatibilidad feto-materna y para tratamiento de agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia causó desde 1983 a 1994 al menos ocho brotes epidémicos de hepatitis C, uno en Estados Unidos<sup>30</sup> y los demás en países europeos<sup>31-38</sup>, que afectaron a varios cientos de personas. Desde 1994 no se han producido nuevos casos de transmisión del VHC porque este mecanismo está eliminado debido al cribado de los donantes de plasma y a los procedimientos de inactivación viral<sup>39</sup>. Nunca se han descrito casos de hepatitis C transmitida por inmunoglobulina intramuscular.

## Hemodiálisis

La infección por VHC de los pacientes hemodializados por insuficiencia renal es el ejemplo más evidente de

infección nosocomial por VHC. Ya se constató poco después del descubrimiento del VHC en 1989 que la prevalencia de anti VHC era mucho más elevada entre los pacientes en hemodiálisis (de 4% a 70%)<sup>40</sup> que en los donantes de la misma área geográfica<sup>41,42</sup> y que existían diferencias, a veces notables, entre unas unidades de hemodiálisis y otras, incluso en el mismo país y en la misma ciudad, en la prevalencia de anti VHC<sup>19</sup>. Los factores asociados al riesgo de infección por VHC en estos primeros estudios fueron el número de transfusiones recibidas y el tiempo que habían estado los pacientes en diálisis. Ambos factores influían de modo independiente, lo que sugería que la infección por VHC se podía transmitir en las unidades de hemodiálisis por uno o más mecanismos, independientes de las transfusiones<sup>43-46</sup>.

Numerosos estudios prospectivos efectuados en la década de los 90 en unidades de hemodiálisis demostraron que la tasa anual de incidencia de infección *de novo* por VHC oscilaría entre 2,6 y 6% a pesar de la reducción del número de transfusiones administradas a los pacientes desde la introducción de la eritropoyetina recombinante y de la eliminación de los donantes de sangre anti VHC positivo<sup>47,48</sup>. Se observó también que la incidencia de hepatitis C era mayor en las unidades de hemodiálisis en las que la prevalencia de infección en los pacientes era más elevada, lo que sugiere que la transmisión del VHC se produce en las propias unidades de unos pacientes a otros<sup>49,50</sup>. La demostración de homología en la secuencia de nucleótidos entre los virus aislados de varios pacientes de la misma unidad infectados por VHC confirma que la infección se ha producido en la propia unidad<sup>51-56</sup>.

El mecanismo o mecanismos que explican la difusión no transfusional de la infección por VHC en las unidades de hemodiálisis no está claramente reconocido, aunque se atribuye más bien a deficiencias en el cumplimiento de las precauciones estándar por el personal sanitario que a fallos en la esterilización de los equipos de hemodiálisis que han sido empleados para tratar pacientes infectados<sup>57-59</sup>. Las violaciones de las precauciones estándar más frecuentes son no cambiarse de guantes antes de atender un nuevo paciente, lo que puede permitir que guantes manchados con sangre de un paciente infectado entre en contacto con heridas cutáneas o con los accesos vasculares del siguiente paciente atendido<sup>60-61</sup> y la utilización inapropiada de viales multidosis de heparina o de suero salino<sup>62</sup>. Un estudio efectuado en una unidad con altas tasas de prevalencia de infectados por VHC mostró que se podía detectar RNA del VHC en el líquido de lavado de manos del 24% de quienes atendían pacientes con VHC positivo, mientras que era del 8% en

los que atendían pacientes VHC negativo<sup>63</sup>. Un estudio japonés parece confirmar la hipótesis de que la transmisión del VHC está relacionado con incumplimiento de las precauciones estándar, ya que demostró la reducción a cero de la incidencia de hepatitis C desde que se aplicó estrictamente la obligatoriedad del cambio de guantes después de atender cada paciente hemodializado<sup>64</sup>.

Estudios recientes indican que la prevalencia de infección por VHC ha disminuido en los últimos años en la unidades que han adoptado medidas estrictas de control de las infecciones y el aislamiento de los pacientes anti VHC positivo en áreas específicas<sup>65-67</sup>.

### Recomendaciones

El cumplimiento estricto de las precauciones estándar es la medida más eficaz para prevenir las infecciones en las unidades de hemodiálisis. El aislamiento en unidades específicas de los pacientes infectados no es recomendado por las autoridades sanitarias, por su elevado coste y por las dificultades de detección precoz de la infección, aunque en algún estudio se ha demostrado el impacto beneficioso que ha comportado el tratamiento de los pacientes infectados por VHC en unidades aisladas al eliminar o reducir substancialmente la incidencia de nuevos casos de infección, sin que se haya observado ningún episodio de posible superinfección por una cepa del VHC distinta a la que infectaba al paciente<sup>68,69</sup>. Una fórmula intermedia sería la de agrupar en una misma área de la unidad los pacientes infectados y asignarles para su atención personal de enfermería distinto al encargado de asistir a los pacientes no infectados<sup>70,71</sup>. Es esencial que se disponga del número adecuado de personal de enfermería, ya que se ha demostrado mayor riesgo de difusión del VHC las unidades con escaso personal<sup>72</sup>.

### Cirugía

El riesgo de infección por VHC en pacientes sometidos a cirugía abdominal, obstétrico-ginecológica y oftalmológica, ha sido demostrado en un análisis de regresión logística múltiple en una serie de 1023 pacientes con hepatitis aguda C que fueron comparados con 7158 pacientes con hepatitis A<sup>73</sup>, aunque en este estudio no pudo establecerse cual fue el modo de infección. Estudios previos de casos y controles ya habían sugerido una relación entre positividad de anti VHC y antecedente de cirugía mayor y menor<sup>74,75</sup>. Prati *et al*<sup>76</sup> investigaron la inci-

dencia y los factores de riesgo para adquirir una hepatitis C en una cohorte de unos 16.000 donantes de sangre que habían dado sangre en al menos una segunda ocasión en un intervalo de 86 semanas. Hallaron cinco donantes que habían seroconvertido a anti VHC entre la primera y la segunda donación, cuatro de los cuales habían sido sometidos a un procedimiento médico o quirúrgico en los seis meses anteriores al reconocimiento de la seroconversión y no tenían ningún otro factor de riesgo.

La infección por el VHC de los pacientes operados podría estar en relación con la contaminación del utillaje utilizado o de los medicamentos administrados o con la transmisión a partir de la sangre de un cirujano infectado.

La primera observación bien documentada de transmisión del VHC de un médico a su paciente en un acto quirúrgico es debida a Esteban *et al*<sup>77</sup>. Se trataba de un cirujano cardiovascular que contagió a 5 pacientes durante un recambio valvular. Después de comprobarse que ninguno de los donantes de la sangre que fue transfundida a estos cinco pacientes estaba infectado, se investigó el estado serológico de los miembros del equipo quirúrgico, comprobándose que el cirujano estaba infectado por un virus de genotipo 3, que presentaba una gran homología en la región 1 hipervariable del genoma del VHC con la de los cinco pacientes.

Con posterioridad han sido comunicados otros casos de presunta transmisión del VHC de cirujanos a pacientes<sup>78,79</sup>. Sin embargo, el riesgo de contagio médico-paciente parece ser muy bajo, como se deduce de los estudios retrospectivos efectuado en pacientes operados por el cirujano infectado. Uno de ellos incluyó 2300 mujeres operadas en años anteriores por un ginecólogo con infección crónica por VHC después de haberse comprobado que había contagiado a una paciente<sup>80</sup>. Se hallaron 7 infectadas por el VHC, pero el análisis filogenético de las secuencias del VHC de las pacientes mostró que eran distintas de las del ginecólogo. Teniendo en cuenta que solo hubo un caso de infección se calculó que el riesgo de transmisión fue de 0,04%. Este riesgo resultó ser más elevado en los pacientes operados por un cirujano cardiorácico que contagió a un paciente en una operación de by-pass coronario, ya que se infectó uno de los 278 pacientes operados (0,3%)<sup>78</sup>. En otro estudio de seguimiento de 207 de los 229 pacientes operados por un ortopeda infectado por VHC se encontraron tres pacientes anti VHC positivo, pero solo uno, a quien le habían efectuado una artroplastia de cadera con osteotomía trocantérea, tenía un virus idéntico al

del cirujano<sup>81</sup>. Estos mismos investigadores, estudiaron cerca del 80% de las 2.907 pacientes de un ginecólogo con infección crónica por VHC y no detectaron ningún caso infectado<sup>80</sup>.

Se desconoce el mecanismo a través del cual se produce la transmisión accidental del virus de cirujano a paciente. Se podría interpretar que se produce a consecuencia del recontacto de un instrumento cortante (bisturí) o punzante (aguja) que ha herido los dedos o la mano del cirujano infectado y que luego penetra en los tejidos del paciente<sup>80</sup>. Otro mecanismo podría ser el paso de sangre de una herida de las manos del cirujano al campo operatorio del paciente, por ejemplo durante el cierre del esternón.

Otros casos de transmisión del VHC en el quirófano pueden explicarse por violaciones en las precauciones estándar de prevención, como en el caso de un ayudante de anestesia que adquirió una hepatitis aguda C de un paciente con hepatitis crónica C y subsiguientemente contagió la hepatitis a cinco pacientes a partir de lesiones cutáneas que padecía en un dedo de la mano, al manipular sin guantes la vía intravenosa de los pacientes<sup>82</sup>, y el caso de un anestesista que transmitió el VHC a un paciente por un mecanismo no aclarado<sup>83</sup>.

Queda fuera de este contexto la transmisión de VHC de un anestesista con hepatitis crónica C adicto a los opiáceos que se inyectaba a sí mismo parte del opiáceo previsto para el paciente antes de inyectarle el resto con la misma jeringa y aguja y contagió de este modo a 171 pacientes<sup>84</sup>.

Otra forma de transmisión de la enfermedad sería por contaminación de los fármacos recibidos durante el procedimiento quirúrgico, particularmente los anestésicos. Esto ocurrió en dos pacientes que presentaron una hepatitis aguda C después de haber sido operados de extracción de cataratas en una misma sesión operatoria a continuación de haber sido operado otro paciente con hepatitis crónica C (A. Domínguez, observación no publicada). En estos dos casos el anestesista había utilizado la misma jeringuilla en los tres paciente para la administración de fentanilo... Tallis *et al*<sup>85</sup> describieron dos casos parecidos que se infectaron por VHC con la administración de fentanilo, al repartir una misma ampolla de este fármaco para ambos pacientes y para un tercer que fue el que precedió a los dos que enfermaron y que desafortunadamente tenía una hepatitis crónica C. La contaminación de una ampolla multidosis de propofol fue verosímelmente la causante de la aparición de hepatitis aguda C en 4 pacientes operadas el mismo día en un servicio de Ginecología<sup>86</sup>.

Una encuesta efectuada en Estados Unidos en 139 médicos anesestesiólogos mostró que la reutilización de la misma jeringuilla para dos o más pacientes, de manera esporádica o sistemática, era una práctica corriente (72%) antes del descubrimiento del VHC<sup>87</sup>.

## Recomendaciones

Es difícil establecer recomendaciones en el caso de cirujanos infectados por VHC<sup>87,88</sup>. Por una parte el riesgo de transmisión de la infección en estas circunstancias parece ser mínimo, con lo que no haría falta imponer medidas restrictivas de la práctica quirúrgica de los cirujanos con infección por VHC, pero por otra parte las consecuencias pueden ser muy graves para los pacientes infectados en caso de que se produjera la transmisión. Algunas autoridades sanitarias hacen prevalecer los derechos del médico para poder seguir ejerciendo sobre los derechos del paciente y no han hecho recomendaciones específicas para prevenir la transmisión del VHC de cirujano a pacientes más allá del estricto cumplimiento de las precauciones estándar, considerando que el riesgo es muy bajo. Otras, sin embargo valoran primordialmente el principio de *primum non nocere* y recomiendan que el cirujano infectado no haga intervenciones con riesgo de pincharse o cortarse<sup>73</sup>. En España, algunas organizaciones profesionales recomiendan que los cirujanos infectados se abstengan de efectuar procedimientos con elevado riesgo de contaminación del campo operatorio, en caso de producirse heridas de las manos del cirujano fuera del campo visual de éste<sup>89</sup>. Las restricciones se eliminarían si se resolviera la infección con tratamiento antiviral. Los cirujanos con mayor riesgo de sufrir heridas durante su actividad quirúrgica son los traumatólogos, los ginecólogos, y los cardiorrácicos<sup>90-92</sup>. No obstante, no se recomienda el examen sistemático de antiVHC en estos profesionales.

Los anestesistas no deben utilizar el contenido de una misma ampolla para administrar medicación a más de un paciente, para evitar emplear la misma jeringuilla y aguja, que puede estar contaminada con sangre del primero<sup>91</sup>. Si se utilizan ampollas grandes, algo que no debería recomendarse, deberían cargarse las jeringuillas que previsiblemente se van utilizar antes de empezar el programa operatorio<sup>85</sup>.

## Endoscopia

Un estudio retrospectivo sobre factores de riesgo de hepatitis C en pacientes hospitalizados en la región

de Paris entre 1998 y 1999 reveló que la historia de endoscopia previa constituía en orden de frecuencia el tercer factor de riesgo de infección por VHC después del uso de droga intravenosa y de transfusión sanguínea<sup>93</sup>.

La primera observación bien documentada de transmisión del VHC en el curso de una endoscopia es la descrita por Bonowski *et al*<sup>94</sup> en 1997 de dos pacientes que desarrollaron un episodio de hepatitis aguda C causada por la misma cepa viral, a los tres meses de haber sido sometidos a una colonoscopia en la que se efectuaron varias biopsias de mucosa. En la misma sesión se había efectuado con anterioridad a estos dos pacientes una polipectomía a un paciente con hepatitis crónica C utilizando el mismo colonoscopio. Se demostró el mismo genotipo e idéntica secuencia de nucleótidos en los aislados de los tres pacientes. Se comprobó que la transmisión del virus estuvo en relación con la insuficiente limpieza del canal de biopsia y por no haber esterilizado el fórceps para obtener las biopsias. Un caso similar ha sido descrito por Le Pogam *et al*<sup>95</sup>.

En un estudio diseñado para evaluar el riesgo de la endoscopia para transmitir la hepatitis C y publicado en 1995, que incluyó 497 pacientes en quienes se había efectuado una endoscopia digestiva con biopsia y 668 pacientes sometidos a una endoscopia sin biopsia, se demostró que solo las biopsias endoscópicas constituían un factor de riesgo independiente de contraer una infección por VHC<sup>96</sup>, pero no lo eran las endoscopias simples. Becheur *et al*<sup>97</sup> detectaron por PCR el genoma del VHC en el líquido estéril que habían hecho pasar por el canal de biopsia inmediatamente después (T 0) de una fibroendoscopia que incluyó una biopsia antral en el 27% de 48 pacientes con hepatitis crónica C, mientras que solo se hallaba en uno (2%) después de una limpieza con el escobillón (T 1) y en ninguno después de la inmersión en glutaraldehído (T 2). La positividad del RNA del VHC en el líquido con el que se había lavado la pinza de biopsia fue del 6% en T 0 y cero en T 1 y T 2. Deflandre *et al*<sup>98</sup> demostraron un elevado grado de contaminación del canal operativo del endoscopio después de procedimientos invasores en pacientes anti VHC positivos, así como la efectividad de los procedimientos de limpieza y desinfección del endoscopio para eliminar el VHC.

### Recomendaciones

El cumplimiento de las normas para prevenir infecciones, especialmente el cepillado manual del canal

de biopsia y la esterilización de las pinzas de biopsia en autoclave o en inmersión en glutaraldehído al 2% durante 20 minutos es esencial para evitar infecciones ligadas a la endoscopia<sup>99</sup>, y debería reevaluarse periódicamente en todos los gabinetes de endoscopia a aplicación sistemática de tales medidas.

## Tratamientos odontológicos

La práctica odontológica podría desde el punto de vista teórico facilitar la transmisión del VHC a los pacientes tratados con el uso de material contaminado con sangre o saliva de pacientes previamente infectados. Sin embargo, nunca se ha documentado ningún caso de paciente contagiado por un tratamiento odontológico<sup>100,101</sup>, a pesar de que el registro del Instituto Superior de Sanidad italiano mostraba que el 9% de las hepatitis agudas C solo reconocían como un posible factor de riesgo el antecedente de un tratamiento dental reciente<sup>6</sup>. Los dentistas tampoco constituyen un grupo de riesgo de contraer la hepatitis C<sup>100,102</sup>.

Piazza *et al*<sup>103</sup> demostraron que se podía detectar RNA del VHC en distintos instrumentos (fórceps, espejitos, aspiradores, separadores) a las pocas horas de haber sido utilizado en pacientes con hepatitis crónica C. Esto sugiere que si los procedimientos de esterilización seguidos en las consultas odontológicas no fueran adecuados, podría haber riesgo de transmisión del VHC de pacientes infectados a pacientes susceptibles.

### Recomendaciones

Los odontólogos deben mantener el cumplimiento de las precauciones universales de prevención de las infecciones<sup>104</sup>. Los objetos e instrumentos potencialmente contaminados con VHC deben ser esterilizados bajo presión a una T de 121°C<sup>105</sup>.

## Amniocentesis

La amniocentesis es un procedimiento invasor utilizado en la práctica obstétrica para detectar posibles anomalías del cariotipo, que comporta el riesgo de introducción de sangre de la madre en compartimentos fetales, y de este modo transmitir una infección de la madre al feto. La primera advertencia de que la amniocentesis comportaba el riesgo de transmitir la hepatitis C fue efectuado por Cohen *et al*<sup>106</sup> al com-

probar que en una serie de 44 niños con infección por VHC, en el 25% de casos se había efectuado una amniocentesis a sus madres, frecuencia superior a la esperada del 10% para este procedimiento.

Posteriormente se describió un caso de infección por VHC en uno de dos mellizos nacidos de la misma madre anti VHC positivo después de amniocentesis<sup>107</sup>. Sin embargo, en un estudio reciente de casos y controles efectuado por investigadores franceses no se ha detectado ningún caso de transmisión materno-fetal relacionado con este procedimiento<sup>108</sup>.

En definitiva, el riesgo de infección vertical del VHC por amniocentesis es probablemente muy bajo, pero debe tenerse en cuenta antes de indicar esta exploración en una embarazada infectada por VHC, especialmente si la carga viral es elevada<sup>109</sup>.

## Reproducción asistida

Se ha documentado la transmisión del VHC a dos mujeres que fueron sometidas a una punción folicular inmediatamente después de hacerlo en una mujer infectada por el VHC<sup>110</sup>, pero no se consiguió identificar el mecanismo de transmisión.

En algunos países, como Francia e Inglaterra, no está autorizada la fecundación asistida (FA) en las mujeres infectadas por VHC por el riesgo de transmisión del virus al feto o al recién nacido, ni la donación de esperma de varones con VHC por el riesgo teórico de contaminación cruzada, en el laboratorio, de gametos provenientes de parejas no infectadas o del personal sanitario al manipular el semen<sup>111</sup>.

En España no hay disposiciones legales que restrinjan la práctica de la FA a las personas infectadas por VHC por lo que los centros que efectúan este procedimiento aceptan parejas en las que alguno de los dos miembros esté infectado por VHC. En este caso, debe darse la información suficiente a los candidatos a FA sobre los riesgos relacionados con la infección en uno u otro miembro de la pareja para que tomen una decisión informada sobre si proceder o no, a la FA.

### *Si está infectada la mujer*

La infección por VHC no comporta ningún riesgo de teratogenia ni ninguna influencia sobre el embarazo, ni éste influye negativamente sobre la evolución de la enfermedad hepática. El único riesgo es el de transmisión del VHC al hijo en el momento del parto, que es de 3 a 5% en las mujeres inmuno-

competentes<sup>112</sup> y se eleva a 25 % en las mujeres con infección por VIH<sup>113</sup>.

Un estudio reciente señala la ausencia de infección en niños nacidos por cesárea electiva, en contraste con lo observado en niños nacidos por vía vaginal o por cesárea urgente<sup>114</sup>. Si se confirmaran estos datos, podría considerarse el cribado sistemático del VHC en las embarazadas para proponer una cesárea a las mujeres con infección activa (RNA-VHC positivo) que quisieran tener la seguridad de no transmitir el virus a su hijo.

En las mujeres estériles con infección por VHC que deseen someterse a una FA debería ensayarse previamente un tratamiento con interferón y ribavirina, que consigue la erradicación de la infección en casi la mitad de los pacientes tratados<sup>115</sup>.

### *Si está infectado el varón*

La infecciosidad del semen no está totalmente demostrada, ya que la transmisión del VHC por vía sexual es excepcional<sup>116</sup> y parece más relacionada con lesiones en la mucosa del tracto genital<sup>117</sup>, causadas por enfermedades infecciosas o de naturaleza traumática, que con la contaminación del semen.

Solo en algunos estudios se ha identificado RNA-VHC en esperma de varones infectados, pero incluso con virus en el semen, después de la purificación del mismo mediante gradiente de Priscoll no se consigue detectar RNA-VHC en los espermatozoides<sup>118</sup>.

En ningún caso se ha identificado una infección por VHC en una mujer que hubiera sido sometida a una FA con semen de un donante infectado por VHC. El virus tampoco puede integrarse en el genoma de las células de las personas infectadas por lo que al no estar presente en los espermatozoides, no puede transmitir la infección al embrión.

## Recomendaciones

La infección por VHC en alguno de los miembros de una pareja no fértil no debe representar ninguna contraindicación para un procedimiento de FA<sup>119</sup>. Si es la mujer quien padece una infección activa debe informarse del bajo riesgo de transmisión vertical y debe ofrecerse tratamiento antiviral si la infección se asocia a signos de daño hepático, antes de proceder a la FA. Deben extremarse las medidas de vigilancia para evitar la transmisión del VHC al personal sanitario u a otros pacientes cuando se manipula el

semen y cuando se efectúa una FA a una mujer con infección activa<sup>120</sup>.

El cribado de anti VHC a los que deseen una FA tiene sentido para identificar pacientes con infección oculta por VHC que puedan beneficiarse de un tratamiento antiviral. No obstante, debe tenerse en cuenta el impacto negativo del descubrimiento de una serología positiva en alguno de los dos cónyuges, que tampoco representaría una contraindicación para efectuar la FA. Es indispensable cuando se considera que la infección vírica es un criterio de exclusión para seguir el procedimiento<sup>121</sup>.

## Trasplante de órganos

La demostración de que el trasplante de riñón, hígado, corazón o médula ósea de donantes infectados por VHC comportaba un elevado riesgo de transmisión de la infección en el receptor se hizo poco después del reconocimiento del virus. Pereira *et al*<sup>122</sup> demostraron que prácticamente todos los receptores de órganos de un paciente cuyo suero era RNA del VHC positivo estarán infectados después del trasplante.

En la actualidad el riesgo de transmisión del VHC a través del trasplante es muy bajo, ya que todos los donantes de órganos o tejidos, vivos o cadáveres, son examinados serológicamente, para desestimar aquellos que están infectados por VHC, cuando no se dispone de un candidato a receptor que ya esté infectado por VHC. Los casos residuales de trasplantados con infección adquirida por el VHC pueden ser debidos a que no se llegó a identificar anti VHC en el donante o a infecciones de *novu* adquiridas después del trasplante.

### Recomendaciones

Los riñones y el hígado de donantes con antiVHC positivo, pero RNA del VHC negativo pueden ser trasplantados a cualquier tipo de receptor. Los que están realmente infectados por VHC (RNA del VHC positivo) podrán ser trasplantados sin problemas a receptores que ya estén infectados por el VHC<sup>123</sup>. No se han detectado sobreinfecciones por un genotipo del VHC del donante, distinto al que infectaba al receptor.

## Hospitalización médica

La contaminación de viales multidosis de heparina o de anestésicos se ha sugerido como la causa de di-

fusión de hepatitis B o C y de malaria<sup>124,125</sup> que generalmente adquiere un carácter epidémico<sup>124,126-129</sup>. En todos los casos la contaminación se ha atribuido a la re inserción accidental de una aguja contaminada en un vial o a la reutilización de una jeringuilla.

Larghi *et al*<sup>130</sup> describieron un brote de hepatitis aguda C que afectó a 11 de 29 voluntarios sanos que participaban en dos estudios farmacocinéticos consecutivos, y que verosímilmente pudo ser causado por la contaminación con VHC de un vial multidosis de heparina, utilizada para mantener permeable la vía intravenosa.

Dumpis *et al*<sup>131</sup> detectaron 17 casos con infección por la misma cepa de VHC en un brote de hepatitis B y C en una unidad de oncología pediátrica, atribuido a la contaminación de viales multidosis. La tasa de infecciones en esta unidad se redujo de modo notable al extremar el cumplimiento de las medidas higiénicas.

El riesgo de contagio es razonablemente menor en los pacientes hospitalizados que no llevan vías parenterales, como sugeriría el hecho de no detectar casos de infección en dos estudios prospectivos efectuados en Italia en pacientes psiquiátricos institucionalizados, a pesar de la elevada prevalencia de pacientes con viremia en estas instituciones, de conductas agresivas y de tratarse de instituciones con malas condiciones sanitarias<sup>132,133</sup>.

### Recomendaciones

La utilización de viales monodosis evitaría la reutilización de instrumentos contaminados y la re inserción de una aguja ya utilizada en un frasco de una solución de uso compartido. Si no pueden abandonarse el empleo de viales multidosis es esencial el cumplimiento estricto de las precauciones estándar. La carga de las jeringuillas debería hacerse en estos casos en un área separada del área de tratamiento<sup>134</sup>.

## Otros procedimientos

En nuestra experiencia personal, la mayoría de los pacientes atendidos por una hepatitis aguda C en estos últimos años había sido sometido a un procedimiento diagnóstico o terapéutico en medio hospitalario, entre 4 y 12 semanas antes de la aparición de los síntomas de hepatitis. En ninguno de estos pacientes existían otros factores de riesgo para contraer una in-

fección por VHC, por lo que se consideró plausible que se hubieran expuesto a una contaminación cruzada, de paciente a paciente, durante su estancia en el hospital. Esta interpretación era muy verosímil en el caso de dos pacientes que fueron sometidos consecutivamente a una gammagrafía con hemáties marcados y desarrollaron casi consecutivamente una hepatitis aguda C, que seguramente contrajeron por contaminación del contenedor donde se efectuaba el marcaje de los hemáties (JM Sánchez Tapias, observación personal). Este mecanismo es similar al que se ha atribuido a algún brote de hepatitis B relacionado con el enriquecimiento de sangre autóloga con ozono y que luego era reinyectada<sup>135</sup> y con observaciones aisladas de hepatitis C<sup>136,137</sup>. En estos casos los contenedores de vidrio habían sido solo desinfectados con una solución alcohólica.

En la literatura médica existen otros casos en los que la transmisión del VHC de paciente a paciente tuvo lugar razonablemente por contaminación del utillaje o del material utilizado, aunque a veces la investigación más cuidadosa no consigue reconocer claramente el modo de contagio, o únicamente permite sospecharlo. El relativamente elevado número de brotes de hepatitis C observado en servicios de hematología y de oncohematología podría sugerir la responsabilidad del empleo de instrumentos inadecuadamente esterilizados, como el de agujas de punción esternal de más de un uso<sup>138</sup>.

Los pacientes diabéticos hospitalizados podrían estar expuestos a contraer un infección por VHC como consecuencia de la contaminación de la lanceta para punción digital utilizada para obtener muestras de sangre capilar<sup>139</sup>, aunque otros investigadores no han podido comprobar el riesgo de este procedimiento<sup>140</sup>. Allander *et al*<sup>141</sup> describieron varios pequeños brotes epidémicos de hepatitis C en pacientes hospitalizados en una sala de Hematología de un hospital sueco, que afectó a un total de 30 pacientes, pero no se consiguió identificar la ruta de transmisión. El número de casos con hepatitis se redujo de modo notable a partir del reconocimiento del problema, sin que se hubiera introducido ningún cambio en la educación o el comportamiento del personal sanitario. Un brote epidémico de hepatitis C que afectó a 10 pacientes hospitalizados en una sala de oncohematología pediátrica desde 1991 a 1993, fue atribuido al uso de viales multidosis<sup>142</sup>. Silini *et al*<sup>143</sup> describieron otro brote de hepatitis que afectó a 13 de 294 pacientes (4,4%) hematológicos ingresados durante un año y del que no se identificó el mecanismo de transmisión y Knöll *et al*<sup>144</sup> otro brote que afectó a 9 niños.

La magnitud real de la transmisión nosocomial de la hepatitis C no es conocida, aunque probablemente

sea baja. En un estudio prospectivo, recientemente finalizado, del riesgo de infección por VHC durante su estancia hospitalaria en 1423 pacientes que no estaban infectados cuando ingresaron en una de las salas de un Servicio de Hepatología de un hospital terciario, en el que la prevalencia de anti VHC en los pacientes ingresados oscilaba entre 35 y 51%, se ha detectado 5 casos infección, lo que representa un 0,42% y una tasa de incidencia anual de 0,25 por cada 100 admisiones. En tres de los 5 pacientes que adquirieron la infección se pudo demostrar que se habían infectado de otros tres pacientes ingresados al mismo tiempo, dos compañeros de habitación y otro alojado en otra habitación pero que era atendido por la misma enfermera, ya que existía homología entre el virus en cada una de las tres parejas de pacientes. Cuatro (80%) de los pacientes infectados en el hospital estaban inmunosuprimidos (dos trasplantados y dos con un cáncer diseminado). El quinto, que era un donante vivo de hígado, presentó una infección autolimitada<sup>145</sup>. En este estudio pudo excluirse la responsabilidad de los procedimientos invasores, radiológicos, endoscópicos o de otra naturaleza en la diseminación del virus.

Se han descrito episodios de transmisión del VHC relacionados con la administración parenteral de medicamentos con jeringuillas y agujas incorrectamente esterilizadas<sup>146,147</sup>. Probablemente esta es la razón de la elevada prevalencia de anti VHC entre la población de más edad de España e Italia<sup>148-151</sup>, que habían recibido inyecciones antes de que se generalizaran las jeringas y agujas desechables. La transmisión iatrogénica más importante del VHC se produjo en Egipto en las campañas para tratar la esquistosomiasis<sup>151</sup>. En Estados Unidos se considera que la transmisión nosocomial juega un papel poco relevante en la epidemiología del VHC<sup>152</sup>.

### **Estudios farmacológicos**

Además del ya citado de Larghi<sup>130</sup>, se ha descrito un brote de hepatitis C en participantes de un estudio farmacológico atribuido a contaminación de un vial multidosis, en el que no se consiguió reconocer cuál había sido el mecanismo de transmisión de la infección a partir de uno de los participantes infectado por VHC<sup>153</sup>.

### **Recomendaciones**

En la investigación clínica deben aplicarse las mismas medidas de prevención de infecciones de una forma tan estricta como en las áreas hospitalarias.

## Conclusiones

La hospitalización, tanto médica, como quirúrgica, ha sido una fuente de difusión del VHC<sup>154</sup>, que adquiere mayor importancia cuando otras formas más clásicas de transmisión del VHC, como la transfusión sanguínea o la drogadicción intravenosa, han disminuido considerablemente. La magnitud de la hepatitis C transmitida en la actualidad en los países industrializados por procedimientos médicos comunes, como las extracciones de sangre o la administración de inyecciones es desconocida, y de difícil investigación. De todas maneras, debe ser considerablemente menor que lo fue hasta a principios de la década de los 70 cuando se empleaban jeringuillas de vidrio para la administración de medicación parenteral que se “calentaban”, en lugar de esterilizarlas, después de ser utilizadas y cuando se vacunaba “en masa” con el mismo material de inyección a amplios grupos de personas (soldados, etc). En cualquier caso la necesidad de extremar las medidas de prevención en todos los centros asistenciales no hace falta que sea remarcada, ya que la propagación de las infecciones por virus transmitidos por sangre, como el VHC, puede realizarse con mínimas violaciones en las medidas de seguridad. Los servicios de Medicina Preventiva y las Comisiones de Prevención de Infecciones Hospitalarias deben aplicar las medidas oportunas para reducir este riesgo.

## Bibliografía

- Heintges H, Wands JA. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997;26:521-6.
- Chiaromonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, Minniti F, Conti S, Floreani A et al. Risk factors in community acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-34.
- Comandini UV, Tossini G, Longo MA, Ferri F, Cruzzi G, Noo P et al. Sporadic hepatitis C virus infection : a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998;30:11-5.
- Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, Nakano H, Tanikawa K. Hepatitis C virus seroconversion in a hyperendemic area of HCV in Japan. *Scand J Infect Dis* 1997;29:345-7.
- Mele A, Saggiocca L, Manzillo G, Converti F, Amoroso P, Stazi MA et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus: a case-control study. *Am J Public Health* 1994;84:1640-3.
- Mele A, Tosti ME, Marzolini A, Moiraghi A, Ragni P, Gallo G et al. Prevention of hepatitis C in Italy: lesson from surveillance of type specific acute viral hepatitis. *J Viral Hepatitis* 2000;7:30-5.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
- Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW, Koziol DE. Donor transaminases and recipient hepatitis: impact on blood transfusion *JAMA* 1981;246:630-4.
- Alter HJ, Houghton M. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nature Medicine* 2000;6:1082-6.
- Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Damer J, Lee SR. Improved detection of antiHCV in post-transfusion hepatitis by a third generation. ELISA. *Vox Sang* 1995;68:15-8.
- Veleti C, Romano L, Baruffi L, Pappalettera M, Carreri V, Zanetti AR. Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infection by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002;42:989-93.
- Álvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusión* 2002;42:994-8.
- Dodd RY, Notari IV EP, Stamer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population *Transfusion* 2002; 42:975-9.
- Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France, between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002;42:980-8.
- Schüttler CG, Caspari G, Jursch CA, Willems WR, Gerlich WH, Schaefer S. Hepatitis C virus transmission by a blood donation negative in nucleic acid amplification tests for viral RNA. *Lancet* 2000;355:41-2.
- Stamer SL, Cagliota S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000; 40:1165-8.
- Nübling CM, Unger G, Chudy M, Raia S, Löwer J. Sensitivity of HCV core antigen and HCV RNA detection in the early infection phase. *Transfusion* 2002;42: 1037-45.
- Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, Simon N. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000;40:1198-202.
- Sánchez Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(suppl 1):107-12.
- Chow MP, Lin CK, Lin JS, Chau WK, Ho CH, Chen SY, Lee SH, Yung CH. HIV, HBV and HCV seropositivity in hemophiliacs. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1991;24:339-44.
- Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A. Anti-HCV Seroprevalence and risk

- factor of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups. *Res virol* 1996;147:247-55.
22. Carmo RA, Oliveira GC, Guimaraes MD, Oliveira MS, Lima AA, Buzek SC, Correa-Oliveira R, Rocha MO. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:589-98.
  23. Makris M, Preston FE, Triger DR, Underwood JC, Choo QL, Kuo G, Houghton M. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 1990; 335:1117-9.
  24. Maisonneuve P, Laurian Y, Guerois C, Verroust F, Ferrer Le Coeur F, Courouge AM, Noel L. Antibody to hepatitis C (anti C 100-3) in French hemophiliacs. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33:263-6.
  25. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Shafaghi A, Yousefi-Mashoor M, Ramezani N, Farzaneh F, Nassiri R. Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran). *Med Sci Monit* 2002;8:CR797-800.
  26. Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Imoto M, Takmatsu J, Hayakawa T. Assessment and treatment of liver diseases in Japanese haemophilia patients. *Haemophilia* 1998;4:595-600.
  27. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, Rumi MG, De Fazio C, Gamba G, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998;91:1173-7.
  28. Kasper CK, Lusher JM. Recent evolution of clotting factor concentrates for hemophilia A and B. Transfusion Practices Committee. *Transfusion* 1993;33:422-34.
  29. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994;83:2428-35.
  30. Bjoro K, Froland S, Yun Z, Sandal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1607-11.
  31. Bjorkander J, Fasth A, Widell A. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: the Scandinavian experience. *Clin Ther* 1996;18:73-82.
  32. Cabrera Chaves T, Simon Marcos F, Gomollon F, Botella MT, Uribarrena R. Hepatitis C después de la administración de inmunoglobulina intravenosa. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:305-8.
  33. Healey C, Chapel H. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: the British episode. *Clin Ther* 1996; 18 Suppl B:93-5.
  34. Echevarria JM, León P, Domingo CJ, Lopez JA, Elola C, Madurga M et al. Laboratory diagnosis and molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis C virus infection among recipients of human intravenous immunoglobulin in Spain. *Transfusion* 1996;36:725-30.
  35. Lefrere JJ, Loiseau P, Martinot-Peigneux M, Mariotti M, Ravera M, Thauvin M et al. Infection by hepatitis C virus through contaminated intravenous immune globulin: results of a national prospective inquiry in France. *Transfusion* 1996;36:394-7.
  36. Quinti I, Pandolfi F, Paganelli R, Giovannetti A, Sacco G, Oliva A, Aiuti F. Hepatitis C virus infection in Italian patients with hypogammaglobulinemia. *Clin Ther* 1996;18Suppl B:96-107.
  37. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1228-33.
  38. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Deren V. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91-6.
  39. Schiff RI. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331:1649-50.
  40. Wreghitt TG. Blood-borne virus infection in dialysis units- a review. *Rev Med Virol* 1999;9:101-9.
  41. Moyer L, Alter MJ. Hepatitis C virus in the hemodialysis setting: A review with recommendations of control. *Semin Dialysis* 1994;7:124-7.
  42. Pereira BJ, Lewey AS. Hepatitis C virus in dialysis units and renal transplantation. *Kidney Int* 1997;51: 981-99.
  43. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, Wilson WJ. Antibody to hepatitis C virus increases with time on dialysis. *Clin Nephrol* 1992;38:44-8.
  44. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis* 1993;22:568-73.
  45. Irie Y, Hayashi H, Yokozeki K, Kashima T, Okuda K. Hepatitis C infection unrelated to blood transfusion in hemodialysis patients. *J Hepatol* 1994;20:557-9.
  46. Dussol B, Berthezene P, Brunet P, Roubicek C, Berland Y. Hepatitis C virus infection among chronic hemodialysis patients in the south of France: a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995;25:399-404.
  47. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu CL et al. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: A prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1592-600.
  48. Fornis X, Fernández-Llama P, Pons M, Costa J, Ampurdanés S, López-Labrador FX et al. Incidence

- and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:736-40.
49. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: A prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993;44:1322-6.
  50. Cenderogilo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA *et al*. Incidence and risk factors for hepatitis B and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-6.
  51. Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA. Hepatitis C transmission in a haemodialysis unit: molecular evidence of spread among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994;43:415-9.
  52. Sampietro M, Badalamenti S, Salvadori S, Corbetta N, Graziani N, Como G *et al*. High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995;47:911-7.
  53. Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996; 49:296-302.
  54. Seme K, Poljak M, Zuzec-Resek S, Debeljak M, Dovc P, Koren S. Molecular evidence for nosocomial spread of two different hepatitis C virus strains in one hemodialysis unit. *Nephron* 1997;7:273-8.
  55. McLaughlin KJ, Cameron SQ, Good T, McCrudden E, Ferguson JC, Davidson F *et al*. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:304-9.
  56. Norder H, Bergstrom A, Uhnoo I, Alden J, Weiss L, Czajkowski J, Magnus L. Confirmation of nosocomial transmission of hepatitis C virus by phylogenetic analysis of the NS5-B region. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3066-9.
  57. Mizuno M, Higuchi T, Kanmatsuse K, Esumi M. Genetic and serological evidence for multiple instances of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *J Clin Microbiol* 1998;36:2926-31.
  58. 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* 2000;23:181-8.
  59. Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, Courouche AM, Astagneau P, Buisson C, Desenclos JC. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:328-34.
  60. Schneeberger PM, Toonen N, Keur I, Van Hamersvelt HW. Infection control of hepatitis C in Dutch dialysis centers. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3037-40.
  61. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothakis V, Arvanitis D, Karayiannis P, Hadjiconstantinou V, Hatzakis A. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 1188-94.
  62. Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, Ozawa, Mukaide M. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis in a haemodialysis unit. *J Viral Hepatitis* 2002;9:450-4.
  63. Alfuray O, Sabeel A, Al Haddad MN, Almeshari K, Kessie G, Hamid M. Hand contamination with hepatitis C in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:103-6.
  64. Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, Irie Y. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic haemodialysis patients. *J Hepatol* 1995;23:28-31.
  65. Barril G, Traver JA. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. *Antiviral Res* 2003;6: 129-34.
  66. Espinosa M, Martin-Malo A, Ojeda R, Santamara R, Soriano S, Aguera M, Aljama P. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004;43:685-9.
  67. Jadoul M, Poinet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M *et al*. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:904-9.
  68. Calabrese G, Vagelli G, Gonella G. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345: 1442-3.
  69. Saxena AR, Panhotra BR, Sundaram DS, Naguib M, Uzzaman W, Al Mulhim K. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the Middle East. *Am J Infect Control* 2003;31: 26-33.
  70. Fabrizi F, Lungi G, Guarnieri I, Raffaele L, Crepaldi M, Pagano A, Locatelli F. Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9: 1611-15.
  71. Blumberg A, Zehnder C, Burkhard JJ. Prevention of hepatitis C virus in hemodialysis units. A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:230-3.
  72. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, Dentico P, Mele A, Ragni P, Puro V, Casalino C, Ippolito G. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1004-10.
  73. Mele A, Ippolito G, Craxi A, Coppola RC, Petrosillo N, Piazza M *et al*. Risk management of HBsAg or anti

- HCV positive health care workers in hospital. *Dig Liver Dis* 2001;33:795-802.
74. Merle V, Gorla O, Gourier-Frery C, Benguigui C, Michel P, Huet P, Czernichow P, Colin R. Facteurs de risque de contamination par le virus de l'hépatite C: étude de cas-témoins en population générale. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:439-46.
  75. Elghouzzi MH, Bouchardeau F, Pillonel J, Boiret E, Tirtaine C, Barlet V, Moncharmont P, Maisonneuve P, du Puy-Montbrun MC, Lyon-Caen D, Courouze AM. Hepatitis C virus: routes of infection and genotypes in a cohort of anti-HCV-positive French blood donors. *Vox Sang* 2000;79:138-44.
  76. Prati D, Capelli C, Silvani C, De Mattei C, Bosoni P, Pappalettera M, Mozzi F, Colombo M, Zanella A, Sirchia G. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology* 1997;25:702-4.
  77. Esteban JI, Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J *et al.* Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon. *N Eng J Med* 1996;334:555-60.
  78. Duckworth GJ, Heptonstall J, Altken C. Transmission of hepatitis C from a surgeon to a patient. The incident control team. *Commun Dis Public Health* 1999;2: 188-92.
  79. Brown P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *Br Med J* 1999;319:1219.
  80. Ross RS, Viazov S, Thormahlen M, Bartz L, Tamm J, Rautenberg P, Roggendorf M, Deister A. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: result of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 2002;162:805-10.
  81. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 2002;66:461-7.
  82. Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofman F, Seipp HM, Roggendorf M. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Eng J Med* 2000;343:1851-4.
  83. Cody SH, Nainan OV, Garfein RS, Meyers H, Bell BP, Shapiro CN, *et al.* Hepatitis C virus transmission from an anesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med* 2002; 162:345-50.
  84. Bosch X. Hepatitis C outbreak astounds Spain. *Lancet* 1998;351:1415.
  85. Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ *et al.* Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepatitis* 2003;10:234-9.
  86. Massari M, Petrosillo N, Ippolito G, Solforosi L, Bonazzi L, Clementi, Manzin A. Transmission of hepatitis C virus in a gynecology surgery setting. *J Clin Microbiol* 2001;39:2860-3.
  87. Moloughney BW. Transmission and postexposure management of bloodborne virus infections in the health care setting: where are we now? *Can Med Ass J* 2001;165:445-51.
  88. Heptonstall J. Surgeons who test positive for hepatitis C should be transferred to low risk duties. *Rev Med Virol* 2000;10:5-8.
  89. Colegio Oficial de Médicos de Barcelona. ¿Cómo actuar cuando un médico es portador del virus de la inmunodeficiencia humana o de los virus de la hepatitis? *Med Clin (Barc)* 1998;111:61-6.
  90. Cockcroft A. Surgeons who test positive for hepatitis C should not be transferred to low risk duties. *Rev Med Virol* 2000;10:79-82.
  91. AIDS/TB Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other bloodborne pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:349-363.
  92. American College of Surgeons. Statement on the surgeon and hepatitis. *Bull Am Coll Surg* 1999;84:21-34.
  93. Maugat S, Astagneau P, Thibaut V, Desruennes E, Baffoy N, Desenc JC, Brucker G. Nosocomial risk factors of hepatitis C infection. A multicenter study in a hospital-based population. *Rev Epidemiol Santé Pub* 2003; 51:301-8.
  94. Bonowski JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin J, Choné L *et al.* Patient to patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Eng J Med* 1997;337:237-40.
  95. Le Pogam S, Goudeau A, Bacq Y. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1999;131:794.
  96. Andrieu J, Barny S, Colardelle P, Maisonneuve P, Giraud V, Robin E *et al.* Prevalence and facteurs de risque de l'infection par le virus C dans une population hospitalisée en gastroenterologie. Role des biopsies perendoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19: 340-5.
  97. Becheur H, Harzic M, Colardelle P, Deny P, Coste TG, Dubeaux B *et al.* Contamination des endoscopes et des pinces de biopsie par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:906-10.
  98. Deflandre J, Cajot O, Brixko C, Crine M, Labalue J, Senterre JM. Risk of contamination by hepatitis C of endoscopes utilized in gastroenterology hospital service. *Rev Med Liege* 2001;56:696-8.
  99. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Ad Hoc Committee on Disinfection. Reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastrointest Endosc* 1996;43:540-6.
  100. Lodi L, Porter SR, Sardella A, Carrassi A. Epatite C ed odontoiatria. *Minerva Stomatol* 1996;45:253-8.
  101. Castro M, Hermida M, Diz P. Transmisión de la hepatitis C esporádica en el ámbito odontológico. *Med Clin (Barc)* 2004;123:271-5.

102. Porter SR, Lodi G. Hepatitis C virus- an occupational risk to dentists? *Br Dental J* 1996;12:473-4.
103. Piazza M, Borgia G, Picciotto L, Nappa S, Ciccirello S, Orlando R. Detection of hepatitis C virus RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. *J Med Virol* 1995;45:40-2.
104. Cleveland JL, Gooch BF, Shearer BG, Lyerla RL. Risk and prevention of hepatitis C virus infection. Implications for dentistry. *J Am Den Assoc* 1999;130: 641-7.
105. Centers for Disease Control. Recommended infection-control practices for dentistry, 1993. *MMWR* 1993; 42(no. RR-8):1-12.
106. Cohen J, Dussaix E, Bernard O. Transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant: une étude de 44 enfants. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:A179.
107. Minola E, MacCabrini A, Pascati I, Martinetti M. Amniocentesis a a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33:247-8.
108. Poireaud S, Cohen J, Amiot X, Berkane N, Flahaut A, Dussaix E *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: a case-control study of the risk factors. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1) A366.
109. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Itsuka T, Hoshika T, Matsuda R *et al.* Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high viral load, vaginal delivery, and negative anti-NS 4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511-4.
110. Lesourd F, Izopet J, Mervan C, Payen JL, Sandres K, Mourozies X, Parinaud J. Transmission of hepatitis C virus during ancillary procedures for assisted conception. *Hum Reprod* 2000;15:1083-5.
111. Hart R, Khalaf Y, Lawson R, Bickerstaff H, Taylor A, Braude P. Screening for HIV, hepatitis B and hepatitis C infection in a population seeking assisted reproduction in an inner London hospital. *Br J Obst Gynecol* 2001;108:654-6.
112. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
113. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov RC, Mofenson LM, Landesman S *et al.* Perinatal transmission of hepatitis of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mother. *J Infect Dis* 1998;177:1480-8.
114. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-7.
115. Manns M, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffmaan M, Reindollar R, Goodman ZD *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
116. Stroffolini T, Lorenzoni U, Menniti-Ippolito F, Infantolino D, Chiaramonte M. Hepatitis C virus infection in spouses: sexually transmission or common exposure to the same risk factors?. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3138-41.
117. Nakashima. K, Kashiwagi S, Hayashi J, Noguchi A, Hirata M, Kajiyama W. Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patient with sexually transmitted diseases in Fukota, Japan. *Am J Epidemiol* 1992;136:1132-7.
118. Levy R, Tardy CJ, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage JL, Guerin JF. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000;15:810-6.
119. Duffaut M, Valla D. Procréation médicalment assistée et infection par le virus de l'hépatite C. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:534-7.
120. Pawlotski JM. Assistance médicale à la procréation et hépatites virales: la position du virologue. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:530-3.
121. Abusheika N, Akagbosu F, Marcus S, Lass A, Cousins C, Brinsden P. Viral screening and assisted conception treatment. The Bourn Hall Experience. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:337-9.
122. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL *et al.* Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992;327:910-5.
123. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Domínguez-Gil B, Esforzado N, Muñoz MM, Bruguera M *et al.* Policies concerning the use of kidneys from donors infected with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 8):71-3.
124. Al-Saigul AM, Fontaine RE, Haddad Q. Nosocomial malaria from contamination of a multidose heparin container with blood. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:329-30.
125. Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission associated with a multiple dose vial in a hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1983;99:330-3.
126. Oren I, Hershov RC, Ben-Porath E, Krivoy N, Goldstein N, Rishpon S, *et al.* A common-source outbreak of fulminant hepatitis B in a hospital. *Ann Intern Med* 1989;10:691-8.
127. Krause G, Trepka M, Whisenhunt S, Katz D, Nainan O, Wiersma S, Hopkins RS. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vial in a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:122-7.
128. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Gimenez-Barcons M, Sanchez Tapias JM, Fabregas S *et al.* Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4363-6.

129. Lagging LM, Aneman C, Nenonen N, Brandberg A, Grip L, Norkran S, Lindh M. Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. *Scand J Infect Dis* 2002;34:580-2.
130. Larghi A, Zuin M, Crosignani A, Ribero ML, Pipia C, Battezzati PM, Binelli G, Donato F, Zanetti AR, Podda M, Tagger A. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002;36:993-1000.
131. Dumpis U, Kovalova Z, Jansons J, Cupane L, Sominskaya I, Michall M *et al.* An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: epidemiological investigations and prevention of further spread. *J Med Virol* 2003;69:331-8.
132. Stroffolini T, Marchi L, Brunetti E, Filice C. Lack of hepatitis C transmission among institutionalized psychiatric patients. *J Hepatol*, 2003;38:244.
133. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A, Cerino A, Tinelli C, Mancusso A *et al.* Hepatitis C virus infection among institutionalised patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
134. Tokars JI, Frank M, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 2002;15(3):162-71.
135. Webster GJM, Hallet R, Whalley SA, Meltzer M, Balonos K, Brown D *et al.* Molecular epidemiology of a large outbreak of hepatitis B linked to autohaemotherapy. *Lancet* 2000;356:379-84.
136. Gabriel C, Blanhut B, Grent R, Schneeweig B, Roggendorf M. Transmission of hepatitis C by ozone enrichment of autologous blood. *Lancet* 1996;367:541.
137. Daschner B. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection following autohaemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;16:620.
138. Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995;345:1442-3.
139. Desenclos JC, Bourdiol-Razes M, Rolin B, Garandeau P, Ducos J, Brechot C. Hepatitis C in a ward for cystic fibrosis and diabetic patients: possible transmission by spring-loaded finger-stick devices for self monitoring of capillary blood glucose. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:701-7.
140. Petit JM, Bour JB, Aho LS, Castaneda A, Vaillant G, Brun JM. . HCV and diabetes mellitus: Influence of nosocomial transmission with the use of a finger stick device. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1709-10.
141. Allander T, Gruber A, Naghavi M, Beyene A, Söderstrom T, Björkholm M *et al.* Frequent patient to patient transmission of hepatitis C in a haematology ward. *Lancet* 1995;345:603-7.
142. Widdell A, Christensson B, Wiebe T, Schalen C, Hansson HB, Allander T, Persson MA. Epidemiologic and molecular investigation of outbreaks of hepatitis C infection in a pediatric oncology service. *Ann Intern Med* 130;130:130-4.
143. Silini E, Locasciulli A, Santoleri L, Gargantini L, Pinzello G, Montillo M *et al.* Hepatitis C virus infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. *Hematologica* 2002;87:1200-8.
144. Knöll A, Helmig M, Peters O, Jilg W. Hepatitis C virus transmission in a pediatric oncology ward : analysis of an outbreak and review of the literature. *Lab Invest* 2001;81:251-62.
145. Martínez-Bauer E, Forns X, Garcia-Retortillo M, Martin M, Feliu A, Navasa M, *et al.* A prospective study of nosocomial transmission of hepatitis C virus in the Liver Unit of a tertiary care center. *J Hepatol* 2003;38 (Suppl 2):32.
146. Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, Yoshimura E, Kawakami Y, Akazawa K, Kashiwagi S. Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 1995;90:794- 9.
147. Chen T-Z, Wu J.C, Yeu F-S, Sheng W-Y, Hwang S-J, Huo T-I, Lee S-D. Injection with non-disposable needles as an important route for transmission of acute community-acquired hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1995;46:247-51.
148. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M *et al.* Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-11.
149. Sacristan B, Castañares AJ, Elena A, Sacristan M, Barcenilla J, Garcia JL *et al.* Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en la población general de la Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996;107: 331-5.
150. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological study of hepatitis C virus infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001;65:688-93.
151. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355:887-91.
152. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Eng J Med* 1999; 341:556-62.
153. Saginur R, Nixon J, Devries B, Bruce N, Carruthers C, Scully L, Berger R, Leech J, Nicolle L, Mackenzie A. Transmission of hepatitis C in a pharmacologic study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:697-700.
154. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:546-6.