

Prevalencia y factores de riesgo de infección por virus de la hepatitis C en una población de hemodiálisis

N. Esforzado, A. Cases, J. M. Barrera*, E. Bergada, T. Féliz, J. López Pedret y L. Revert

Servicios de Nefrología y de Hemoterapia*. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue valorar la prevalencia y factores de riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en una población de enfermos en hemodiálisis periódica, determinando la presencia de anticuerpos frente a este virus en el suero de 178 pacientes.

La prevalencia de seropositividad frente al VHC en nuestra población fue del 28,65 % (superior a la de la población general, que oscila alrededor del 1 %). Esta prevalencia aumentaba con el tiempo de estancia en hemodiálisis ($p < 0,01$) y con el número de transfusiones sanguíneas recibidas (ninguna: 2,8 %; inferior o igual a 12 unidades: 28,8 %; superior a 12 unidades: 56,2 %) ($p < 0,01$). La seropositividad fue superior en los enfermos con antecedentes de hepatitis no A-no B (71,4 %) ($p < 0,001$), así como en pacientes con antecedentes de exposición al virus de la hepatitis B (49 %) ($p < 0,01$). No se observaron diferencias significativas respecto al sexo, edad y trasplante renal previo.

En conclusión, los pacientes en programa de hemodiálisis presentan una mayor prevalencia de infección por el VHC respecto a la población general. Las transfusiones sanguíneas constituyen el principal factor de riesgo de infección por el VHC en estos pacientes. En nuestra serie, el aumento del porcentaje de seropositividad en relación con el tiempo de estancia en hemodiálisis sería atribuible al incremento del porcentaje de pacientes transfundidos que se observa cuanto mayor es el tiempo de diálisis.

Palabras clave: **Virus de la hepatitis C. Hemodiálisis. Hepatitis no A-no B. Transfusión.**

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the prevalence and risk factors of hepatitis C virus (HCV) infection among hemodialysis patients, determining the presence of circulating antibodies against this virus in the sera of 178 patients.

The prevalence of seropositivity against the HCV among our patients was 28.6 % (higher than the prevalence usually reported in the general population, which represents

Recibido: 21-XII-1990.
En versión definitiva: 11-III-1991.
Aceptado: 13-III-1991.

Correspondencia: Dra. Nuria Esforzado.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

around 1%). The prevalence of seropositivity raised with the time on dialysis ($p < 0.01$), as well as with the number of blood transfusions received (none: 2.8%, less or equal to 12 units: 28.8%, higher than 12 units: 56.2%) ($p < 0.01$, between the groups).

This prevalence was also higher in patients with a previous history of non A-non B hepatitis (71.4%) ($p < 0.001$), as well as in patients with exposition to hepatitis B virus (49%) ($p < 0.01$). No differences were observed with respect to age, sex or previous renal transplantation.

It is concluded that hemodialyzed patients show a higher prevalence of seropositivity to HCV than the general population. Blood transfusions represent the main risk factor for developing hepatitis C virus infection in these patients. The higher percentage of seropositivity in patients with longer times on dialysis seems to be related to the parallel increase of the percentage of transfused patients observed with longer times on dialysis.

Key words: *Hepatitis C virus. Hemodialysis. Non A-non B hepatitis. Blood transfusion.*

Introducción

La hepatitis no A-no B (HNANB) representa en la actualidad más del 90 % de las hepatitis postransfusionales¹⁻⁵ y constituye la forma de afectación hepática más frecuente en los pacientes en programa de hemodiálisis (HD) periódica⁶.

El virus de la hepatitis C (VHC), descubierto recientemente^{7, 8}, es el agente responsable de la gran mayoría de HNANB⁹. El mecanismo habitual de transmisión de este virus es a través de la vía parenteral¹⁰⁻¹¹, mientras que la transmisión sexual es mucho menos frecuente¹¹⁻¹³.

La reciente caracterización del genoma del VHC ha permitido desarrollar tests indirectos para determinar la existencia de anticuerpos circulantes frente al mismo^{7, 14-16}.

En este estudio hemos analizado la prevalencia de seropositividad frente al VHC en un grupo de 178 pacientes en programa de HD periódica y se han investigado los posibles factores de riesgo de infección por dicho virus.

Material y métodos

Se incluyeron 178 pacientes hemodializados, 73 mujeres y 105 hombres, con edades comprendidas entre los 22 y los 83 años (edad media de 58 años) y un tiempo de permanencia en HD que oscilaba entre los 6 y 240 meses (media de 70 meses). Ninguno de los pacientes estudiados era adicto a drogas por vía parenteral. Cuatro pacientes tenían anticuerpos frente al HIV, cuyo origen era el contagio sexual en dos casos y postransfusional en los dos restantes. Descartados los 13 pacientes vacunados frente al virus de la hepatitis B (VHB), se objetivó que 45 pacientes de un total de 165 (27,7 %) tenían antecedentes de exposición a dicho virus, definida como la presencia de HBsAg o de anticuerpos anti-HBc. Ocho pacientes habían recibido anteriormente un trasplante renal.

Con una periodicidad trimestral se realizaron controles analíticos que incluían la determinación en suero de la concentración de bilirrubina y enzimas hepáticas (ALT,

AST, GGT y FA). El criterio de definición de hepatitis fue la elevación de transaminasas y/o de enzimas de colestasis dos veces por encima de los valores de la normalidad en al menos dos ocasiones durante un período inferior o igual a seis meses en el caso de una hepatitis aguda o superior a seis meses en el caso de una hepatitis crónica. Para establecer el diagnóstico de HNANB se excluyeron los pacientes con antecedentes de enolismo (ingesta de alcohol > 80 g/día), exposición al VHB o a otros virus (virus de la hepatitis A, virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus) y/o drogas hepatotóxicas, considerándose en este aspecto a un total de 117 enfermos.

Los criterios seguidos para indicar una transfusión de sangre en nuestra unidad fueron la presencia de anemia sintomática y/o cifras de hematócrito inferiores al 20 %.

La determinación de anticuerpos frente al VHC se realizó mediante el método ELISA (Ortho-HCV, Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ).

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizaron el test de la *t* de Student para los parámetros cuantitativos y el test de la Chi cuadrado (χ^2) para comparación de grupos. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

De los 178 pacientes estudiados, 51 (28,65 %) tenían anticuerpos frente al VHC. La prevalencia de seropositividad fue del 34,2 % en las mujeres y del 24,7 % en los hombres, no alcanzando diferencias significativas. No se observaron diferencias en relación con la edad. La prevalencia de infección por el VHC fue mayor en los pacientes con mayor permanencia en HD ($p < 0,01$) (tabla I). El tiempo de permanencia en HD fue superior en los pacientes seropositivos ($97,1 \pm 64$ meses) que en los seronegativos ($50,1 \pm 46$ meses) ($p < 0,01$). La prevalencia de seropositividad también fue superior en los pacientes que habían recibido un mayor número de transfusiones sanguíneas (I, ninguna: 2,8 %; II, ≤ 12 unidades: 28,8 %;

Tabla I. Número y porcentaje de seropositividad frente al VHC y de pacientes transfundidos en relación con el tiempo en diálisis

Tiempo en HD	Seropositividad	Pac. transfundidos
< 1 año	3/28 (10,7%)	17/28 (60,7%)
1-4 años	12/72 (16,6%)	58/72 (80,5%)
5-9 años	18/44 (40,9%)*	37/44 (84%)*
≥ 10 años	10/34 (52,9%)**	31/34 (91,2%)**

* $p < 0,05$, y ** $p < 0,01$ con respecto al primer grupo.

III, > 12 unidades: 56,2 %) (I/II, $p < 0,01$; II/III, $p < 0,02$). Asimismo, con el tiempo de permanencia en hemodiálisis aumentaba el porcentaje de pacientes transfundidos ($p < 0,01$) (tabla I). De los 35 pacientes que no habían sido transfundidos, 10 estaban en programa de HD desde hacía \geq a cinco años y ninguno de éstos era seropositivo frente al VHC. Cuatro de los ocho pacientes que habían sido trasplantados anteriormente (50 %) fueron seropositivos.

En el grupo de enfermos con antecedentes de exposición al VHB, la prevalencia de seropositividad frente al VHC fue del 49,0 % (22/45), mientras que en los pacientes no expuestos a dicho virus fue del 17,5 % (21/120) ($p < 0,01$).

De los 117 pacientes sin antecedentes de exposición a drogas o virus hepatotóxicos, 21 fueron diagnosticados de HNANB aguda o crónica en algún momento de su evolución, 15 de los cuales (71,4 %) presentaban anticuerpos frente al VHC; mientras que sólo 7 de los 96 pacientes restantes (7,2 %) fueron seropositivos ($p < 0,001$).

Discusión

La hepatitis constituye todavía un problema importante en las unidades de hemodiálisis por su elevada incidencia, así como por la morbilidad y mortalidad asociadas. La detección de portadores del VHB y el desarrollo de medidas preventivas frente a la infección por dicho virus ha conllevado una drástica reducción de su incidencia en los últimos años, por lo que actualmente la HNANB representa la forma de hepatopatía más frecuente en los centros de diálisis⁶.

Recientemente se ha demostrado que el VHC es el agente responsable de la mayoría de HNANB^{5,9}, cuya principal forma de transmisión es la vía parenteral¹⁰⁻¹¹. Los pacientes hemodializados, debido a la repetida manipulación sanguínea y a la frecuente necesidad de transfusiones, constituyen un grupo de alto riesgo de infección por el VHC. La prevalencia de seropositividad en estos pacientes oscila entre un 12 y un 22 %^{11, 17-21}, aunque se han descrito porcentajes de hasta un 82 %²². Esta prevalencia es muy superior a la de la población general, que es de alrededor del 1 %^{11, 12, 23, 24}. Los resultados discrepantes en las diversas series de pacientes en hemodiálisis podrían

ser debidos a diferencias de criterio en cuanto a la política de aislamiento y de transfusiones en las distintas unidades de HD.

La prevalencia de seropositividad en nuestro centro era del 28,6 %, cifra algo superior a la descrita en series anteriores. Probablemente esta mayor prevalencia sea debida a que la permanencia en diálisis en nuestra población es superior a la de otras series. En trabajos anteriores se ha observado que la prevalencia de seropositividad frente al VHC aumenta con el tiempo de estancia en HD^{18, 19, 21}, aspecto que también hemos podido constatar en nuestro estudio. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que esta mayor prevalencia es debida al incremento, con el paso del tiempo, del porcentaje de pacientes transfundidos, dada la escasa frecuencia de seropositividad entre los pacientes no transfundidos, como se discute más adelante.

La prevalencia de seropositividad también fue mayor en los pacientes más transfundidos, coincidiendo con resultados previos^{17, 18, 20}. Un hallazgo destacable es que aquellos pacientes que no habían sido transfundidos presentaban una prevalencia de seropositividad similar a la descrita en la población general independientemente del tiempo de permanencia en HD, lo que estaría en contra de una transmisión del virus a través de la HD.

La elevada frecuencia de seropositividad frente al VHC observada en pacientes con antecedentes de HNANB sugiere que este virus constituye el principal agente causal de esta entidad, de acuerdo con resultados anteriores^{5, 9}. La prevalencia de infección por VHC también fue superior en los pacientes con antecedentes de exposición al VHB, lo cual sería atribuible a que los mecanismos de transmisión son comunes en ambos virus.

Como conclusiones de nuestro estudio podemos afirmar que la prevalencia de infección por VHC en los enfermos de hemodiálisis es superior a la de la población general y que este virus es el agente responsable de la mayoría de HNANB en estos pacientes. Las transfusiones sanguíneas constituyen el principal factor de riesgo de infección por el VHC en estos pacientes. Asimismo, el aumento de seropositividad con el mayor tiempo en HD estaría en relación con el incremento paralelo del porcentaje de pacientes transfundidos.

Bibliografía

1. Dienstag JL: Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 85:439-462, 1983.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ y Purcell RH: Transfusion-associated hepatitis not due to hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 292:767-770, 1975.
3. Knodell RG, Conrad ME y Dienstag JL: Etiological spectrum of posttransfusion hepatitis. *Gastroenterology* 69:1278-1285, 1975.
4. Hernández JM, Piqueras J, Carreras A y Triginer J: Posttransfusion hepatitis in Spain. A prospective study. *Vox Sang* 44:231-237, 1983.
5. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR,

- Bradley DW y Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A-non B hepatitis. *Science* 244:362-364, 1989.
6. Matesanz R, Teruel JL, Bueno R, Fernández-Muñoz R, Marcén R, Querreda C y Ortuño J: Incidencia, caracterización y evolución de las hepatitis no A-no B en enfermos en hemodiálisis. *Nefrología* 3:115-120, 1983.
 7. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW y Houghton M: Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non A-non B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-361, 1989.
 8. Esteban R: ¿Se ha descubierto el virus C de la hepatitis? *Med Clin (Barc)* 95:95-96, 1990.
 9. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL y Kuo G: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospective followed transfusion recipients with acute and chronic non A-non B hepatitis. *N Engl J Med* 321:1492-1500, 1989.
 10. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, Vandervelde EM, Bassendine MF, Brind AM y Hambling MH: Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 2:798, 1989.
 11. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, Vargas V, Genescá J y Buti M: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 2:294-296, 1989.
 12. Hess G, Massing A, Rossol S, Schütt H, Clemens R y Meyer Zum Büschenfelde KH: Hepatitis C virus and sexual transmission. *Lancet* 2:987, 1989.
 13. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, Alter HJ, Melpolder JJ, Kuo G y Hoofnagle JH: Risk for non A-non B (Type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 112:544-545, 1990.
 14. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo QL y Houghton M: Detection of hepatitis C viral sequences in non A-non B hepatitis. *Lancet* 1:1-3, 1990.
 15. Contreras M y Barará JA: Screening for hepatitis C virus antibody. *Lancet* 2:505, 1990.
 16. Van Der Poel CL, Reesink HW, Shaasberg W, Leentvaar-Kuypers A, Bakker E, Exel-Oehlers PJ y Lelie PN: Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1:558-560, 1990.
 17. Jeffers LJ, Pérez GO, De Medine MD, Ortiz-Interian CJ, Schiff ER, Reddy KR, Jiménez M, Bourgoignic JJ, Vaamonde CA, Duncan R, Houghton M, Choo GL y Kuo G: Hepatitis C infection in two hemodialysis units. *Kidney International* 38:320-322, 1990.
 18. Teruel JL, Fernández Muñoz R, Cámez C, Marcén R, Celma ML, Liaño F y Ortuño J: Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis. *Med Clin (Barc)* 95:81-83, 1990.
 19. Schlipkötter U, Roggendorf M, Ernst G, Rasshofer R, Deinhardt F, Weise A, Gladziwa U y Luz N: Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1:1409, 1990.
 20. Tamura I, Kobayashi Y, Koda T, Ichimura H, Kurimura O, Takasugi T y Kurimura T: Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1:1409, 1990.
 21. Yamaguchi K, Nishimura Y y Fukuoka N: Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1:1409-1410, 1990.
 22. Sibroski W, Juhn P, Knodler B, Loliger C y Seiol S: Hepatitis C virus antibody prevalence in German patients on hemodialysis. Ist International Meeting in hepatitis C virus. Roma, 14-15 de sep, 1989. (Datos no publicados.)
 23. Kamitsukasa H, Harada H, Yakura M, Fukuda A, Ohbayashi A, Saito I, Miyamura T, Choo QL, Houghton M y Kuo G: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 2:987, 1989.
 24. Janot C, Couroucé AM y Maniez M: Antibodies to hepatitis C virus in French donors. *Lancet* 2:796-797, 1989.