

## Prevalencia de la Hepatitis C en la población en hemodiálisis de Aragón. Estudio multicéntrico

Dra. M.<sup>a</sup> José Aladrén, Dr. J. Luis Almodóvar, Dr. Rafael Alvarez, Dr. Manuel Azuara, Dr. Juan J. Belvis, Dra. Beatriz Bergasa, Dra. Francisca Berisa, Dr. Jesús Castilla, D. Jesús Cebollada, Dr. Francisco Javier García, Dr. D. Angel Garballo, Dr. Ricardo Gómez, Dra. Raquel Gota, Dr. J. Antonio Gutiérrez, Dr. Pablo Iñigo, Dr. Luis Jordana, Dra. Concepción Labiades, Dr. J. Manuel Logroño, Dr. L. Miguel Lou, Dr. Pablo Marín, Francisco Martín, Dr. José Paniagua, Dr. Lorenzo Pastor, Dr. Javier Paúl, Dr. Jesús Pérez, Dra. Raquel Pernaute, Dr. Mariano del Río, Dr. Alberto San Juan, Dr. Francisco Sánchez, Dra. Concepción Vega, Dr. Pedro Vives, Dr. Rafael Virto

### Resumen

Las hepatopatías constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con IRC sometidos a diálisis. Estas consideraciones nos llevaron a pensar que sería de interés realizar un estudio multicéntrico sobre la prevalencia de la Hepatitis C en las unidades de diálisis en Aragón.

En diciembre de 1993, el número de pacientes con hepatitis C era del 13.8% en Zaragoza, el 21.7% en Huesca y el 32.65% en Teruel. El porcentaje total en Aragón era del 17.5%. Recordemos que según datos de la EDTA el porcentaje de VHC+ en HD en España era del 30%; por tanto, Aragón se puede considerar como una comunidad con baja prevalencia.

Como factores más influyentes en la aparición de hepatitis C se señalan las transfusiones y el tiempo en HD. Parece evidente que las transfusiones de sangre son la principal, aunque no la única causa de aparición de hepatitis C. En nuestra comunidad existe un 23% de pacientes que nunca fueron transfundidos, en ellos habría pues que buscar otra vía de contagio. Sin embargo, vemos que la mayoría de los pacientes fueron transfundidos y el 31% de ellos más de 10 veces. Asimismo, en la población española y europea queda demostrado que la prevalencia de hepatitis C aumenta significativamente con el tiempo de diálisis, en nuestro estudio vemos como 40 de los 70 pacientes llevan más de 60 meses en diálisis.

Se citan como antecedentes a valorar, tanto para el diagnóstico, como para la evolución de la Hepatitis C, el comportamiento de parámetros hepáticos como las transaminasas, la bilirubina y la fosfatasa alcalina. Nos encontramos con alguna de las encimas hepáticas elevadas en el 54% de los pacientes, si bien, sólo en 5 pacientes, (7%) los valores hallados eran 2.5 veces superiores a los normales.

En nuestra comunidad no se aísla a los pacientes con hepatitis C, aunque en algunos centros, cuando ello es posible, se utilizan diferentes monitores.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis C, Hemodiálisis

### The prevalence of hepatitis C in the patients in haemodialysis in Aragón. Multicentre study

Hepatopathies are a significant cause of morbidity and mortality in patients with CRF undergoing dialysis. These conside-

Grupo de estudio  
de la Sociedad Aragonesa de Nefrología

rations led us to think that it would be of interest to carry out a multicentric on the prevalence of hepatitis C in the dialysis units in Aragón.

In December 1993 the percentage of patients with hepatitis C was 13.8% in Zaragoza, 21.7% in Huesca and 32.65% in Teruel. The total percentage in Aragón was 17.5%. It must be remembered that, according to the EDT, 30% of patients in HD in Spain are HCV+; Aragón can therefore be considered to be a region of low prevalence.

The factors which most influence the appearance of hepatitis C are reported to be transfusions and the period of time during which the patient has undergone HD. It seems obvious that blood transfusions are the main, although not the only cause, of the appearance of hepatitis C. In our region 23% of patients have never been transfused and thus another means of contagion must be found for these patients. It was, however, discovered that most of the patients had been transfused and that 31% of them had been transfused more than 10 times. It has also been demonstrated that in the Spanish and European population the prevalence of hepatitis C increases significantly according to the period of dialysis. In our study 40 of the 70 patients had been undergoing dialysis for more than 60 months.

The study suggests that a previous indicator or antecedent to be evaluated in both the diagnosis and evolution of hepatitis C is the behaviour of hepatic parameters such as transaminases, bilirubin and alkaline phosphatase. In 54% of the patients a high value in one of the hepatic enzymes was found, although only 5 patients (7%) were found to have values 2.5 times higher than normal.

In our region patients with hepatitis C are not isolated although in some centres different monitors are used when this is possible.

**KEY WORDS:** Hepatitis C, Haemodialysis

### Introducción

Desde 1989 se dispone de un test capaz de detectar anticuerpos dirigidos contra el virus de la hepatitis C. Anti-VHC primera generación (ELISA 1) (1, 2); tiene como inconvenientes, la baja especificidad, con aparición de numerosos falsos positivos, período ventana muy prolongado, desde el momento de la infección hasta la

aparición de los anticuerpos pueden transcurrir meses, no es capaz de detectar del 10 al 20% de las hepatitis C (falsos negativos), no se trata de un anticuerpo protector, un resultado positivo puede indicar tanto una infección actual como ya superada.

Actualmente se utiliza el anti-VHC de segunda generación (ELISA 2). Aumenta la especificidad de la prueba y acorta el período ventana (además de los Ag. 5-1-1 y C130 del ELISA de primera generación se determinan los anticuerpos contra los Ag C33c y C22, el C33 suele aparecer entre la 11 y la 20 semana), existen algunos falsos positivos, por lo que se emplea como test confirmatorio el RIBA 2 (3). La positividad conjunta de ELISA 2 y RIBA 2 indica la existencia prácticamente segura de infección por VHC.

Otros métodos de detección son: 1) RNA-VHC, ofrece detección precoz de la infección (se positiviza a los pocos días del contagio) (4), determina el estado infectivo del paciente (es detectado en todos los pacientes con infección aguda y es positivo en las hepatitis crónicas), (5, 6) su desaparición después de la aplicación de interferon indica buena respuesta al tratamiento, como inconveniente tiene el ser una técnica muy compleja y que puede dar falsos positivos por contaminación. 2) anti-VHC IgM, su desaparición en el curso del tratamiento con interferon indica buena respuesta al tratamiento.

Al virus de la hepatitis C se le hace responsable de la mayoría de las hepatitis postransfusionales (7, 8, 9). Da lugar tanto a hepatitis agudas como crónicas (10), si bien, una gran diferencia con el virus de la hepatitis B es su gran tendencia a cronificarse (30%-50%). La forma aguda suele cursar de forma asintomática.

Es un virus RNA de la familia de los Flavovirus. La infección por VHC está distribuida por todo el mundo, su prevalencia varía ligeramente (del 0.3% al 0.7% en el centro y norte de Europa, el 0.6% en USA, del 0.9% al 1.2% en el sur de Europa y Japón). La prevalencia en donantes de órganos es superior a la población normal (3-4%), aunque se encuentra gran variedad de cifras al revisar la bibliografía. La prevalencia en pacientes en diálisis se sitúa entre el 5% y el 35% (11, 12, 13). La prevalencia entre el personal sanitario varía del 0% al 4%.

### **Prevalencia de la Hepatitis C en las unidades de diálisis en Aragón**

La prevalencia en la literatura, como ya comentamos anteriormente, oscila entre el 5% y el 35%. La positividad se ha correlacionado con unas transaminasas elevadas (14), con el tiempo en hemodiálisis (15) y con el número de transfusiones (14).

Según el último registro de la EDTA (13), la prevalencia media de los pacientes en hemodiálisis con anticuerpos VHC era del 19%, siendo España con un 30% uno de los países más afectados.

Las hepatopatías constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a HD y en pacientes portadores de un injerto renal (16).

Estas consideraciones nos llevaron a pensar que sería de interés realizar un estudio multicéntrico sobre la prevalencia de la hepatitis C en las unidades de diálisis de la comunidad Aragonesa.

El número de pacientes en diálisis a 31 de diciembre de 1993 era de 400 y 70 los que presentaban Anti-VHC+. Existe una gran dispersión por provincias. En Zaragoza el número de pacientes VHC+ era de 39 (13.82%), en Huesca el número de pacientes era 15 (21.7%) y en Teruel son 16 los pacientes VHC+ (32.65%). Globalmente tenemos en HD un 17.50% de pacientes VHC+; en junio de 1993 teníamos 71 pacientes con un porcentaje del 17.48%; por tanto podemos hablar de estabilización, al menos en los últimos 6 meses. Recordemos que en el último registro de la EDTA la prevalencia en España era el 30%, por tanto puede considerarse Aragón como una comunidad con baja prevalencia.

En cuanto a la edad, hemos dividido a los pacientes en 4 grupos. El grupo más numeroso de portadores anti-VHC es el de los pacientes mayores de 60 años (33 pacientes, 47%). El promedio de edad en general de nuestros pacientes en HD es alrededor de 60 años.

Referente al sexo, en Aragón tenemos 40 pacientes varones por 30 mujeres. En la bibliografía hemos encontrado estadísticas con predominio de varones como la de Yamaguchi de Japón y otras con predominio de mujeres como la de Teruel en España.

Hemos revisado los factores que se señalan en la bibliografía como más influyentes en la aparición de hepatitis C en los programas de diálisis. De entre ellos señalaremos los que se consideran más comúnmente aceptados. Parece evidente que las transfusiones de sangre son la principal, aunque no única, causa de aparición de hepatitis C. El paciente en HD presenta características que favorecen el contagio (el recibir 2 punciones cada HD; otros autores señalan la inmunodeficiencia que se produce tras la HD, etc.).

En nuestra comunidad podemos ver que un 23% de los pacientes con hepatitis C nunca fue transfundido, y por tanto tendríamos que buscar otra vía de contagio. Sin embargo vemos que el grupo más numeroso lo constituyen los pacientes que han sido transfundidos en más de 10 ocasiones (31%).

En la población Española y Europea queda demostrado que la prevalencia de Hepatitis C aumenta significativamente con el tiempo de diálisis. Vemos que 40 de los 70 pacientes llevan más de 60 meses en diálisis.

Así pues son los pacientes con mayor número de transfusiones y que llevan más tiempo en diálisis el grupo más numeroso.

En la bibliografía revisada, se estudia como antecedentes a valorar, tanto para el diagnóstico como para la evolución de la enfermedad, el comportamiento de pa-

metros hepáticos como las transaminasas, la bilirubina y la fosfatasa alcalina.

El comportamiento de la GOT y GPT es similar, solamente 9 y 11 pacientes de los 70 con VHC+ presentan cifras elevadas la mayoría de ellos, 5 en cada grupo llevan más de 60 meses en HD.

Ha resultado ser la enzima GGT la que nos hemos encontrado elevada en mayor número de pacientes 26 casos, lo que representa el 37% de los pacientes, la mayoría de ellos (16) con más de 60 meses de HD.

En resumen, nos encontramos con alguna de las enzimas hepáticas elevadas en 38 de los 70 pacientes VHC+, lo que supone un 54%, si bien, sólo 5 de estos pacientes, el 70, tenían cifras superiores a 2.5 veces su valor normal.

En cuanto al comportamiento de la bilirubina, observamos que sólo 5 pacientes presentaban cifras superiores a 1, y cuatro de ellos llevaban más de 60 meses en HD.

La fosfatasa alcalina estaba elevada en un total de 24 pacientes (34%), la mayor parte de ellos (15) con más de 60 meses en diálisis.

El hematocrito también sería un parámetro a valorar, por su relación con el número de transfusiones que los pacientes han precisado, así como el estudio metabólico del hierro y el tratamiento con eritropoyetina. Vemos que nuestros pacientes no presentan ferropenia y que los hematocritos están dentro de límites aceptables para pacientes en hemodiálisis. Comprobamos que el 66% de los pacientes estaban en tratamiento con eritropoyetina.

Es indudable que con la aparición de la eritropoyetina los pacientes van a precisar un menor número de transfusiones y por tanto ello favorecerá la prevención de la hepatitis C en las unidades de diálisis.

En los pacientes VHC+ nos encontramos como causa más frecuente de insuficiencia renal las GNC con el 24%, en segundo lugar las PNC con el 15,7% .

La exploración complementaria más practicada en los pacientes VHC+ es la ecografía (50%), siendo el hallazgo más frecuente la aparición de hepatomegalia (14 casos). Es de destacar que sólo se han realizado 2 biopsias hepáticas, si bien, nuestra opinión es que el número va a ir en aumento, pues parece un criterio generalizado el realizarlas, al menos, en los pacientes que puedan recibir un injerto renal.

La patología asociada mas frecuentemente diagnosticada en pacientes VHC+ ha sido la cardiovascular, con 4 casos de insuficiencia cardiaca y 2 casos de miocardiopatía.

En cuanto a tratamientos hepatotóxicos, estos dependían casi exclusivamente de fármacos asociados al trasplante renal previo.

Por último podemos decir que en Aragón se emplea como método diagnóstico de hepatitis C, un primer test mediante ELISA 2 y una prueba de confirmación mediante el RIBA 2.

## Conclusiones

1.— Métodos diagnósticos. Lo más habitual en nuestros hospitales es realizar un primer test mediante ELISA 2 y en caso de positividad una prueba de confirmación con el RIBA 2.

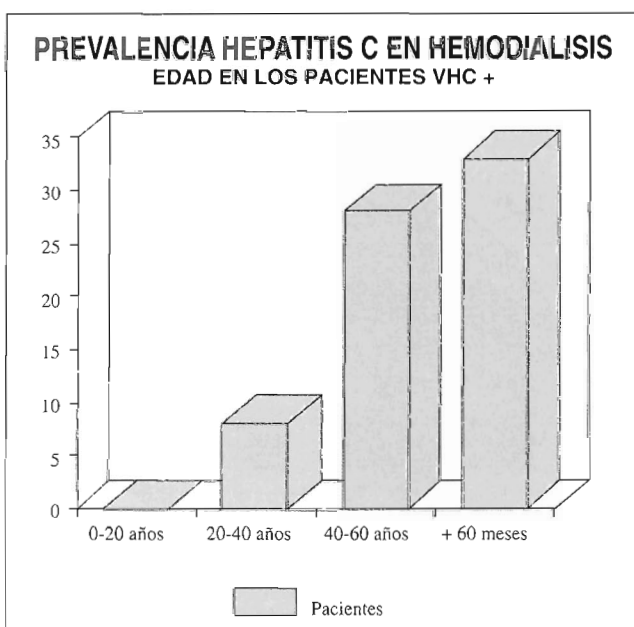
2.— Medidas especiales a tomar en las unidades de diálisis: En este momento no se aísla a los pacientes VHC +, aunque en algunas unidades de diálisis se procura emplear distintos monitores de diálisis. En cualquier caso el debate sobre este punto queda todavía abierto.

3.— El grupo más numeroso de pacientes VHC + llevan más de 60 meses en hemodiálisis y había recibido más de 10 transfusiones.

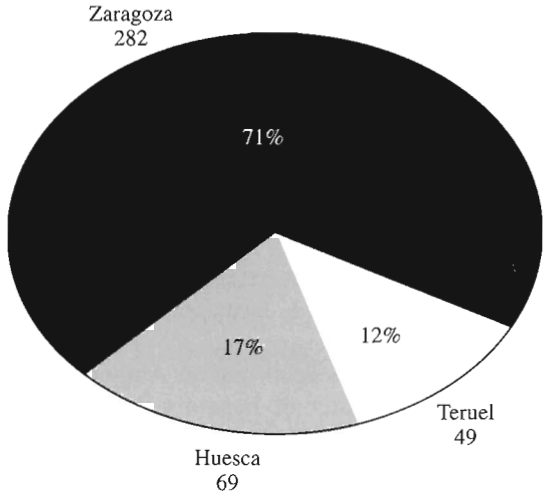
4.— Las transfusiones no son la única vía de contagio de la hepatitis C, en nuestro estudio un 23% de los pacientes no habían recibido nunca una transfusión de sangre.

## PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS PACIENTES EN HEMODIALISIS EN ARAGON

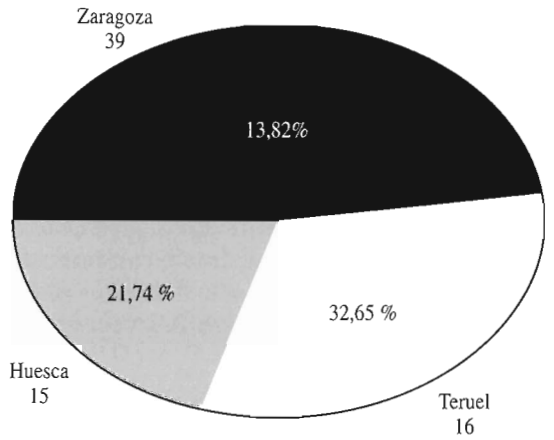
HOSPITAL	TOTALES	VHC+	Varones	Mujeres
M. Servet	90	14-55,5%	9	5
H.C.U.	69	13-18,8%	8	5
H. Militar	6	2-33,3%	2	0
S. Juan de D.	54	3-5,5%	1	2
C. Quirón	46	6-13,04%	2	4
Calatayud	17	1-5,88%	1	0
Huesca	35	7-20%	4	3
Barbastro	23	5-21,74%	4	1
Jaca	11	3-27,23%	2	1
Teruel	33	8-24,24%	3	5
Alcañiz	16	8-50%	4	4
TOTAL	400	70-17,5%	40	30



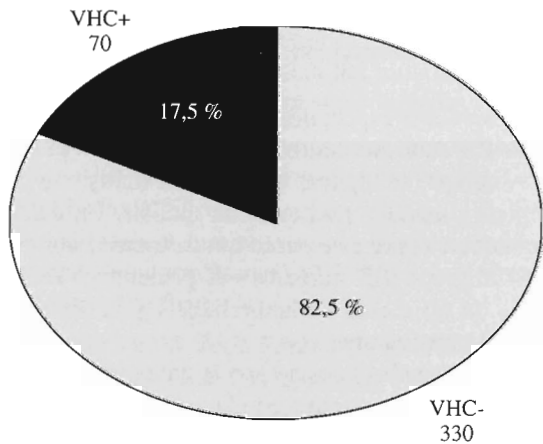
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
**NUMERO TOTAL DE PACIENTES EN DIALISIS**



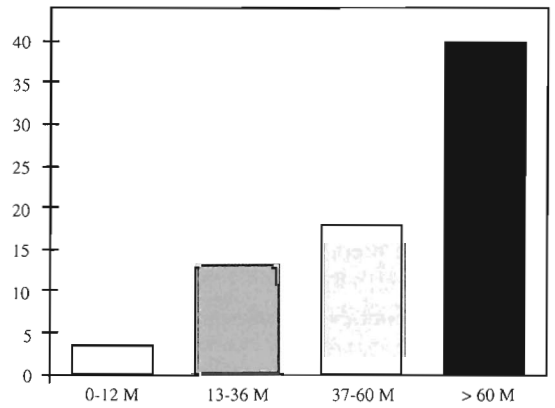
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
**NUMERO DE PACIENTES CON HEPATITIS C**



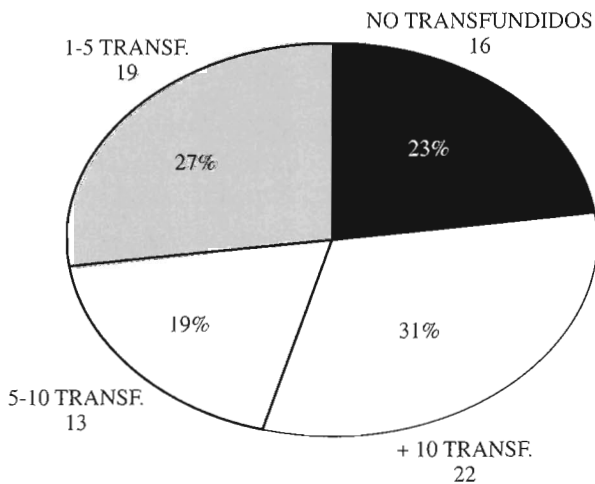
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN ARAGON**  
**PORCENTAJE**



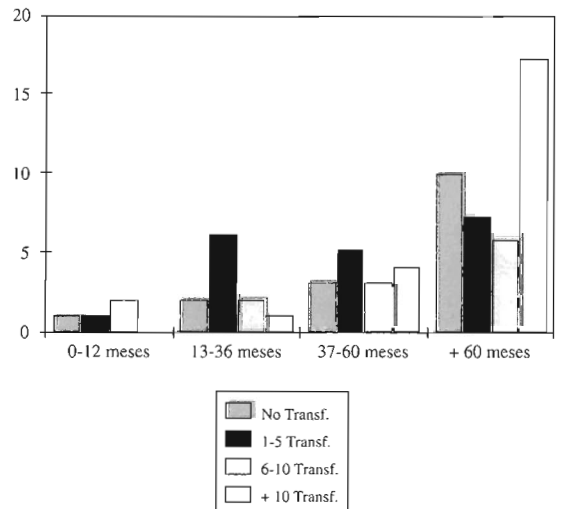
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
**TIEMPO EN DIALISIS**



**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
**TRANSFUSIONES**



**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
**TIEMPO EN DIALISIS Y N.º DE TRANSFUSIONES**



**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
ESTUDIO METABOLICO DEL HIERRO

TIEMPO HEMODIALISIS	FERRITINA*	TRANSFERRINA*	SIDEREMIA*	HEMATOCRITO*
0-12 MESES	313-142	201-326	99-76	29.3-28
13-36 MESES	135-165	275-267	77-75	30.9-28.8
37-60 MESES	238-158	239-224	82-62	28.7-32.6
> 60 MESES	134-337	262-260	71-76	31.4-30.4

\* Varones-Mujeres

**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
ETIOLOGIA DE LA IRC

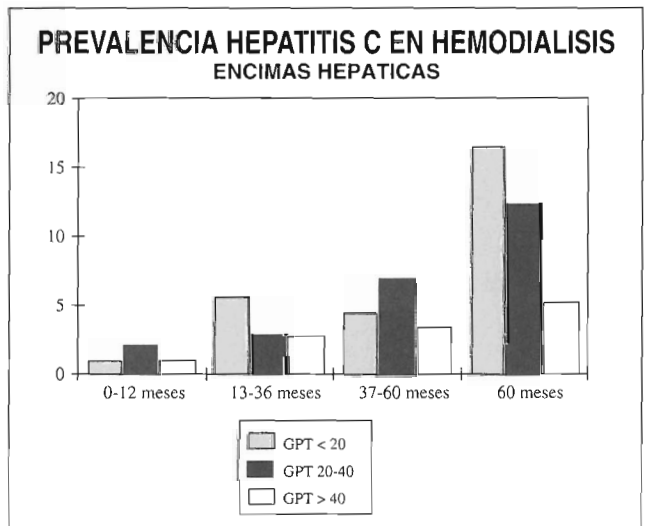
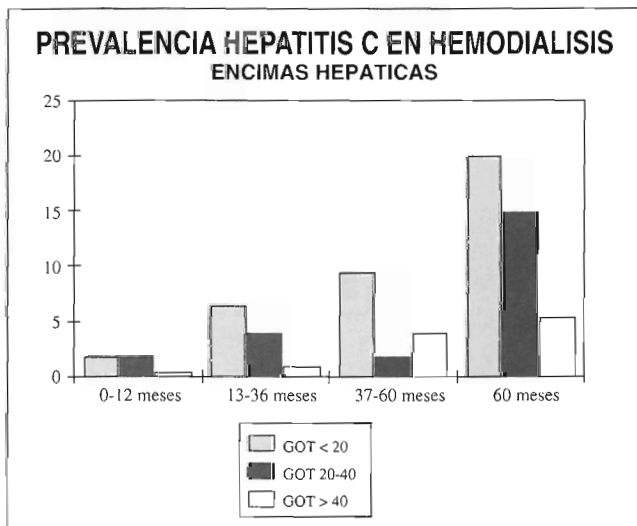
ETIOLOGIA	TOTAL	VARONES	MUJERES
GNC	17-24.3%	11	6
PIELONEFRITIS	11-15.7%	8	3
POLIKUISTOSIS	7-10%	2	5
N. INTERST.	6-8.6%	4	2
DIABETES	5-7.14%	2	3
HTA	3-4.29%	2	1
TBC	2-2.86%	1	1
OTRAS	2-2.86%	1	1
NO FILIADA	17-24.2%	9	8

**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
ECOGRAFIA Y BIOPSIA HEPATICA

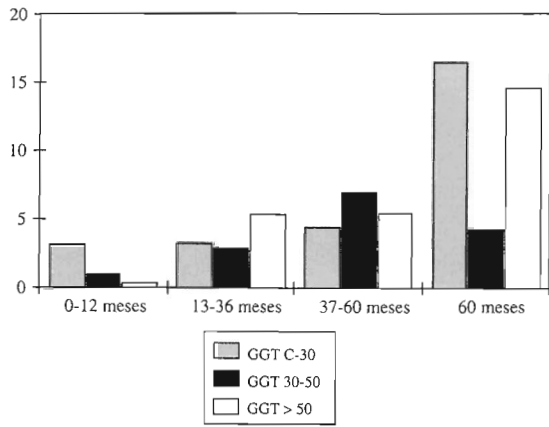
- SE HA PRACTICADO ECOGRAFIA A 35 PACIENTES
- 4 PRESENTAN ALTERACIONES ECOESTRUCTURALES
- 3 ASCITIS
- 5 QUISTES HEPATICOS
- 1 HIGADO DE ASPECTO GRASO
- 2 BIOPSIAS HEPATICAS. HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE

**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS**  
PATOLOGIA ASOCIADA Y TTO. HEPATOTOXICO

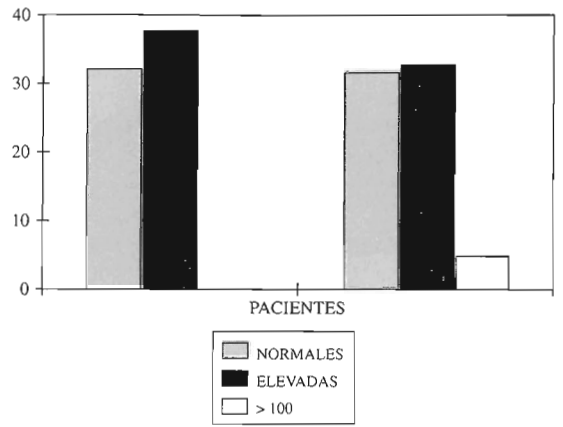
- PATOLOGIA ASOCIADA:
  - ICC 4 PACIENTES
  - MIOCARDIOPATIA 2 PACIENTES
  - HEMOSIDEROSIS 1 PACIENTE
  - LITIASIS BILIAR 1 PACIENTE
  - POLIKUISTOSUIS HEPATICA 4 PACIENTES
- Tto. HEPATOTOXICO:
  - POST. TRASPLANTE RENAL 8 PACIENTES
  - ALFA-METIL DOPA 1 PACIENTE
  - ANTIDEPRESIVOS 1 PACIENTE



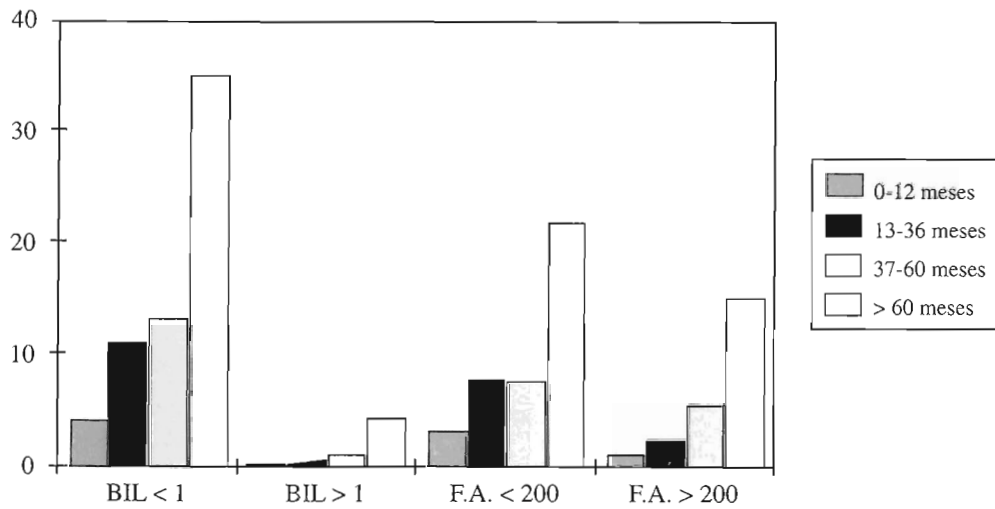
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS  
ENCIMAS HEPATICAS**



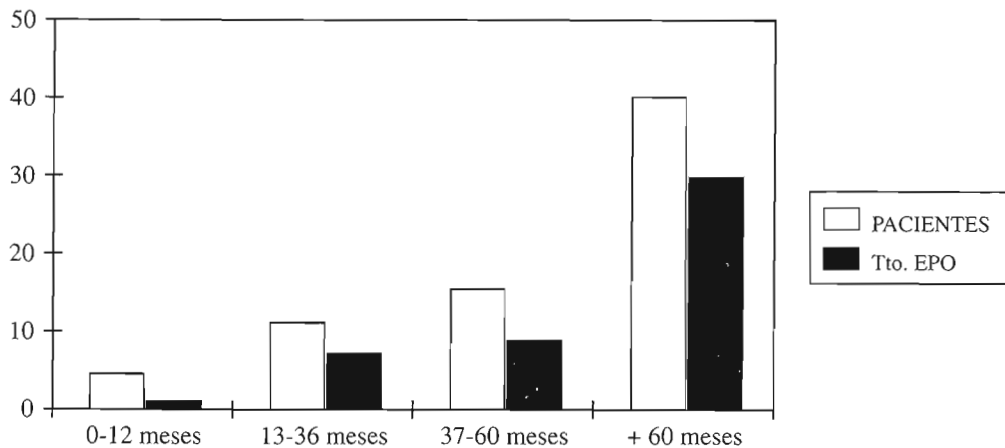
**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS  
ENCIMAS HEPATICAS**



**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS  
COMPORTAMIENTO DE LA BILIRUBINA Y FOSF. ALCALINA**



**PREVALENCIA HEPATITIS C EN HEMODIALISIS  
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON EPO**



## Bibliografía

1. Nishiguchi S, Kuroki T, Veda T y cols.: Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Ann Inter Med*, 116:21-25, 1992.
2. Skidmore S: Recombinant assay for hepatitis C antibody. *Lancet*, 335:1396, 1990.
3. Hofmann H: Diagnosis and epidemiology of hepatitis C *Acta Med Austriaca*, 17 (5):104-107, 1990.
4. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW y cols.: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 335:1-3, 1990.
5. Garson JA, Jedder RS, Brigg M y cols.: Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity *Lancet*, 335:1419-1422, 1990.
6. Farci P, Alter HJ, Wong D y cols.: A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis *N Eng J Med*, 325:98-104, 1991.
7. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW y cols.: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute or chronic non-a, non-B hepatitis. *N Eng J Med*, 321:1494-1500, 1989.
8. Sánchez-Tapias JM, Barrera JM, Costa J y cols.: Hepatitis C virus infection in non-alcoholic chronic liver disease. *Ann Int Med*, 112:921-924, 1990.
9. Esteban Jk, Esteban R, Viladomiu L y cols.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* II: 294-296, 1989.
10. Santiago Ruiz G, San Miguel Joglar G, Herrero León AM, De Vega Santos T, Crespo García J y Pons Romero F: Hepatitis aguda C. Estudio clínico y epidemiológico. *Med Clin*, 125-127, 1992.
11. Triolo G, Squicciarro &, Baldi M: Antibodies of hepatitis C virus in kidney transplantation. *Nephron*, 61:276-277, 1992.
12. Medina M, Ortiz C, Krenk C y cols.: Improved detection of antibodies to hepatitis C virus in dialysis patients using a second generation enzyme immunoassay. *Am J Kidney Dis*, XX:589-591, 1992.
13. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial transplant*, suppl. 2:7-35, 1992.
14. Yamaguchi Y, Nishimura N, Fukuoka y cols.: Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet*. I: 1410, 1990.
15. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton P.A. y cols.: Hepatitis C virus antibody. *Lancet* II:789, 1989.
16. San Miguel G, Crespo J, Echevarría S, De Francisco JA, Gómez Ullate P, Pons Romero F. Hepatitis C virus antibodies in patients on haemodialysis. *Infection control on Hospital Epidemiology*. 13:256-257, 1992.