

# Estudio del aumento de la prevalencia del VHC en la población española con insuficiencia renal crónica avanzada. Análisis de los factores que pueden condicionarla

J. A. Traver, G. Barril, P. Sanz, C. Casal\*, S. López\*

## Resumen

Realizamos un estudio caso-control sobre la presencia de Anticuerpos del Virus de la Hepatitis C en los pacientes en pre-diálisis de la consulta de Nefrología, comparándolo con una muestra representativa de la población de consultas hospitalarias. Se realiza un análisis de los factores de riesgo para la infección. Los resultados son: prevalencia en pre-diálisis: 12,7%, en grupo control 5,8%.

Hemos encontrado que la infección por el Virus C es 2,1 veces más frecuente cuando se padece una IRC avanzada.

Los antecedentes de transfusión y cirugía se muestran como claros factores de riesgo para el VHC.

En nuestro estudio encontramos que la IRC avanzada es muy sugerente de ser, por sí misma, un factor de riesgo para la infección por el VHC.

**PALABRAS CLAVE:** IRC, Prediálisis, VHC.

## Study of the increase in the prevalence of VHC in the spanish population suffering from advanced chronic renal insufficiency. An analysis of the factors which may cause it.

A case-control study has been carried out on the presence of antibodies of the Hepatitis C virus in patients undergoing pre-dialysis in the Nephrology Department, comparing this group with a representative sample of hospital outpatients. An analysis of risk factors with regard to infection was carried out. The results obtained were: prevalence in pre-dialysis: 12.7%, in the control group 5.8%.

We found that Hepatitis C virus infection is 2.1 times more frequent in patients suffering from advance CRI.

Transfusion and surgery were shown to be clear risk factors for HCV.

In our study we found that advanced CRI is very likely to be itself a risk factor for HCV infection.

**KEY WORDS:** CRI, Pre-dialysis, HCV.

## **Introducción**

Desde que se identificó el Virus de la Hepatitis C (VHC) han sido numerosos los trabajos que han demostrado la elevada prevalencia de anticuerpos VHC en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en las diferentes formas de Diálisis. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

La evolución a la cronicidad tan frecuente en esta Hepatopatía ha llevado a numerosos autores a valorar su repercusión en los pacientes en Diálisis. (17,18,19).

Nosotros (33), al igual que otros autores, hemos estudiado la prevalencia de AcVHC en la Insuficiencia Renal Crónica avanzada encontrando que es más alta que en la población sana (20,21,22,23). Nuestro estudio se realizó con pacientes en situación de pre-diálisis, entendiendo como tal aquellos cuyo aclaramiento de creatinina era  $\leq$  20 ml./min.

La alta prevalencia de VHC en estos enfermos es muy importante ya que condiciona el elevado número de nuevos pacientes con AcVHC positivos que entran en algún programa de terapia sustitutiva de la IRC, como se confirmó en la encuesta que realizamos en 88 Centros de Diálisis de toda España durante los años 1991, 1992 y 1993 (33).

Esto nos animó a realizar un estudio multicéntrico con el fin de conocer la prevalencia global entre la población española en pre-diálisis (tal como se ha definido antes) y analizar los factores de riesgo que puedan favorecerla.

Uno de estos factores es que el VHC puede actuar como agente etiológico en algunas enfermedades renales como algunos tipos de Glomerulonefritis, asociadas o no a Crioglobulinemias, etc. (24, 25, 26, 27, 28, 29). Esto podría explicar el aumento de la prevalencia en el grupo de enfermos en situación de pre-diálisis que tienen alguna de estas etiologías.

\* S. Nefrología y Microbiología  
Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma Madrid

Otro factor a considerar es que la alteración de la inmunidad que lleva consigo la IRC puede jugar algún papel en la mayor facilidad para adquirir la infección por el VHC (30, 31, 32).

Al evaluar el estudio que realizamos en la población española en pre-diálisis observamos que existen varias consideraciones que hay que tener en cuenta:

1.— La prevalencia en esta población es más alta que en la población sana.

2.— Los antecedentes de transfusiones y el número de las mismas pueden actuar como factor facilitador, al igual que sucede con otras poblaciones.

3.— Las Glomerulonefritis, como etiología de la IRC, se da con una mayor frecuencia en el grupo de pacientes VHC+.

Sin embargo, todavía hoy, existen enfermos con IRC avanzada en los que la presencia del VHC no se relaciona con ninguna de las vías de transmisión conocidas.

Dada la alta prevalencia de Ac para el VHC que encontramos en los pacientes con IRC avanzada nos planteamos analizar si ésta es por sí misma un factor de riesgo para la infección por VHC que habría que añadir a los ya conocidos.

Por ello intentamos comparar el grupo de pacientes en prediálisis de nuestra consulta de Nefrología con una muestra representativa de las consultas externas de nuestro Hospital que no presentarán insuficiencia renal. En ambos grupos vamos a comparar las prevalencias, analizando la IRC como factor de riesgo para la infección por VHC. Simultáneamente realizamos una encuesta individual en ambos grupos para valorar los posibles factores de riesgo en las dos poblaciones.

## Material y métodos

La población base (Población A) de este estudio está formada por 86 pacientes en prediálisis (aclaramiento de creatinina  $\leq 20$  ml./min.) de la consulta de Nefrología del Hospital de la Princesa (Area Sanitaria 2 de Madrid), incluidos sistemáticamente, sin exclusiones, desde 1992.

Se realizó un Estudio Caso-Control, utilizando 2 controles por cada caso de prediálisis (172 pacientes), apareados por edad y sexo, obtenidos de una población representativa de las consultas externas hospitalarias (Población B), excluyendo los pacientes con insuficiencia renal. Para obtener los controles se tomaron de cada una de las consultas del Hospital el número de pacientes que correspondían según el tanto por ciento anual que dicha consulta externa representaba en el cómputo anual del Hospital (Tabla I).

Para homogeneizar la muestra de la Población B, hemos agrupado las consultas hospitalarias en dos grandes grupos, según se trate de especialidades Médicas o Quirúrgicas. Se tuvo en cuenta la información del Banco de Sangre del Hospital, para tener igual representación de las consultas con pacientes a los que se transfunde más

TABLA I  
CONSULTAS EXTERNAS HOSPITALARIAS  
VOLUMEN ANUAL DE PACIENTES

SERVICIOS QUIRURGICOS		
Traumatología	13.076	8,67%
Urología	4.187	2,67%
Ginecología	3.999	2,65%
C. Maxilofac	6.999	4,64%*
Neurocirugía	3.291	2,18%
Oftalmología	11.714	7,75%
O.R.L.	6.042	4%
C. Tórax	1.113	0,73%
C. Gral. y Dig.	4.989	3,30%*
CCV y CCA	3.685	3,30%*
SERVICIOS MEDICOS		
Medicina Interna	7.851	5,20%
Alergia	9.929	6,58%
Cardiología	3.834	2,54%
Dermatología	10.830	7,18%
Digestivo	6.502	4,31%*
Endocrino	3.403	2,25%
Nefrología	2.719	1,80%
Neumología	4.457	2,95%
Oncología	7.101	4,71%*
Psiquiatría	3.221	2,13%
Reumatología	10.814	7,17%
Hematología	6.860	4,55%*
Rehabilitación	7.131	4,73%
Anestesia	1.172	0,77%
Neurología	4.344	2,88%

\* Consultas más trasfundidas.

dentro de la muestra analizada. De esta forma obtuvimos al azar un número de enfermos proporcional a cada uno de los 4 grupos realizados, según llegaban al departamento de extracciones de sangre del Laboratorio Central, durante los días suficientes para completar el número requerido. Para facilitar la recogida de muestras se seleccionaron 6 consultas representativas de los cuatro grupos mencionados (Tabla II).

A todos los pacientes se les solicitó un Consentimiento Informado, previa explicación de la finalidad del estudio. Una vez obtenido dicho consentimiento se les realizaba una encuesta individual (Tabla III) y se extraía una muestra de sangre para determinar los Anticuerpos para el Virus C y, en el grupo B, se les realizaba determinación de urea y creatinina para descartar la presencia de insuficiencia renal.

A todos los pacientes del estudio se les determinó la presencia de Anticuerpos para el VHC por el método de Elisa 3 (ORTHO), confirmando los casos dudosos con RIBA 4.

TABLA II  
SELECCION DE LOS PACIENTES CONTROLES

	% TOTAL CONSULTA	SERVICIOS	N.º CONTROLES
Med. no tras	46,06%	Reúma	38
		Derma	38
Med. si tras	13,57%	Hemato	24
Cir. no tras	10,38%	Trauma	25
		Oftalmo	24
Cir. si tras	28,6%	C.G.D.	19

MED: Consultas Médicas. CIR: Consultas quirúrgicas.  
C.G.D.: Cirugía General y Digestiva.

TABLA III  
ENCUESTA INDIVIDUAL

- 1.— Iniciales:
- 2.— Edad:
- 3.— Sexo: VARON MUJER
- 4.— Servicio:
- 5.— Diagnóstico:
- 6.— N.º de cirugías:
- 7.— N.º de transfusiones:
- 8.— Hepatitis Aguda: SI NO TIPO
- 9.— Biopsias: SI NO CUALES
- 10.— Ac. VHC: POSITIVO NEGATIVO
- 11.— Creatinina:

Los datos se unificaron en un Centro de Control de Datos para proceder a su informatización y tratamiento estadístico con un paquete informático SIGMA, realizando un análisis crudo de los resultados, con cálculo de odds ratio (OR) asociados al 95% de intervalo de confianza (IC) y nivel de significación con Chi<sup>2</sup>. Epi.Info)

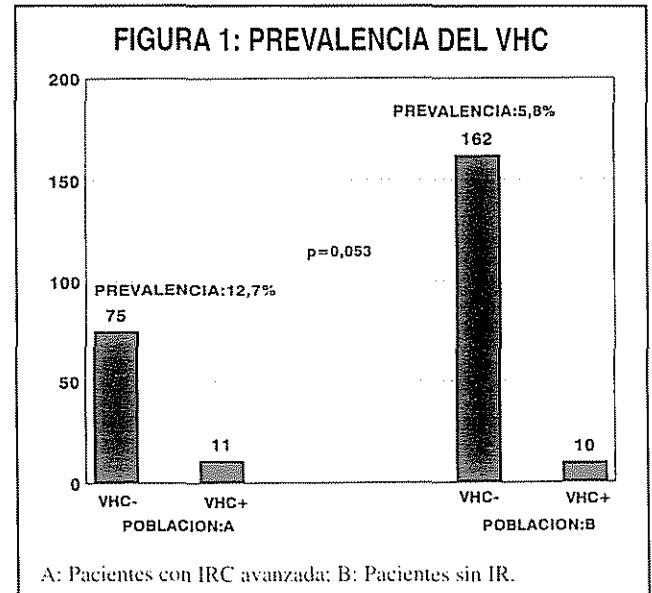
Establecido que por cada paciente de pre-diálisis de la consulta de Nefrología hay dos de las consultas generales apareados en edad y sexo, tanto en el grupo A como en el B, analizaremos los siguientes factores mediante las encuestas individuales:

- 1.— Antecedentes de transfusiones.
- 2.— Antecedentes hepáticos: hepatitis aguda y etiología de la misma en algún momento de su vida.
- 3.— Antecedentes de cirugías y biopsias.

## Resultados

La edad media de la población en estudio fue de 62 años (20-89), encontrándose más del 60% de los pacientes entre 80-80 años. Respecto al sexo, el 62% fueron varones, frente al 38% de mujeres. Al estar los dos grupos apareados por edad y sexo, estos resultados son iguales para ambos grupos.

De los 86 pacientes con IRC, 11 presentaron Ac para el VHC con una prevalencia de 12,7% y de los 172 pacientes de las consultas hospitalarias sin IR encontramos 10 casos positivos, con una prevalencia del 5,8% ( $p=0,053$ ). En nuestra muestra analizada encontramos que la frecuencia relativa, de presentar Ac para el VHC es 2,1 veces más frecuentes cuando se padece una IRC. (Figura 1).



Los casos positivos se repartieron por igual, respecto a la edad en ambos grupos (Población A: 1/31-40 años, 6/61-70 y 4/71-80; Población B: 1/21-30, 1/41-50, 6/61-70 y 2/71-80 años). Respecto al sexo hubo más casos positivos entre los varones del grupo con IRC (8 varones/3 mujeres), mientras que hubo más mujeres en los casos positivos del grupo sin IRC (4 varones/6 mujeres), habiéndose encontrado más antecedentes de transfusión y cirugía en los varones de ambos grupos.

Del grupo de pacientes con Ac positivos para el VHC sólo uno del grupo B presentó antecedentes del Hepatitis aguda. De los que no tenían Ac para el VHC, ninguno del grupo A y 19 del grupo B los presentaron.

Excluimos a posteriori el análisis de los antecedentes de biopsia debido a que la mayoría de la población de consulta estaba biopsiada al pertenecer, bien a los servicios médicos de dermatología y hematología o a servicios quirúrgicos y que este antecedente no era homogéneo, pues no se podía comparar una biopsia de piel con una hepática o renal.

Realizamos un análisis relacionando los factores de IRC, transfusión y cirugía con la infección por VHC, con cálculo de odds ratio (OR); y posteriormente estratificamos los dos últimos factores mencionados según presentarán o no IRC (Tabla IV).

En nuestra muestra analizada los antecedentes de transfusión y cirugía son claros factores de riesgo para la infección por VHC. Parece que los pacientes con IRC tienen un mayor riesgo para el VHC, pero con el análisis de

TABLA IV  
ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

FACTOR	OR	IC	X <sup>2</sup>	p
IRC	2,38	0,89-6,36	3,73	0,053
Trasfusión	3,32	1,30-8,0	6,96	0,008
Cirugía	3,5	1,13-10,83	5,29	0,02
<b>ANALISIS ESTRATIFICADO</b>				
Trasfusión	A: 2,30	0,62-8,53	0,89	0,34
	B: 3,38	0,93-12,3	2,44	0,11
	M-H: 2,75	1,01-7,84	3,87	0,049
Cirugía	A: 1,04	0,23-4,74	0,11	0,7
	B: 5,64	0,7-45,5	3,29	0,06
	M-H: 2,24	0,62-8,35	1,30	0,25

OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza con una significación del 95%. X<sup>2</sup>: Chi<sup>2</sup>. A: Población con IRC avanzada. B: Población sin IR. M-H: odds ratio ajustado según Mantel-Haenszel.

nuestra muestra no podemos concluir que la IRC actúe como factor de riesgo para la infección por VHC ya que al encontramos en el borde de la significación estadística no podemos descartar la hipótesis nula del estudio.

## Discusión

Los pacientes en diálisis y fundamentalmente en Hemodiálisis presenta una alta prevalencia para el VHC, que se mantiene en parte por el porcentaje de pacientes que entran ya positivos para el VHC. El objeto de nuestro estudio fue estudiar la implicación que la IRC, además de los factores de riesgo ya conocidos, puede tener en la alta prevalencia en prediálisis.

Ya que la población en prediálisis de nuestro estudio pertenece a una consulta hospitalaria decidimos escoger para la población control una muestra representativa de las consultas del Hospital, donde el factor de enfermedad estuviera presente.

Observadas las características de nuestra muestra de prediálisis, donde la media de edad era elevada, lo que suponía un mayor riesgo de exposición a posibles factores de riesgo, los controles se aparearon por edad y sexo, para evitar sesgos de confusión.

Encontramos una prevalencia de Ac para el VHC en la población con IRC avanzada de 12,7%, muy superior a la descrita en la población sana (Donantes de sangre 1,2% y 3% en Donantes de Organos) y también muy superior a la que hemos encontrado en una población de pacientes hospitalarios (5,8%).

En los pacientes con IRC avanzada, se dan, supuestamente, varios factores favorecedores para la infección como son: un rango de edad mayor, lo que supone una mayor riesgo de exposición y una disminución de las defensas; una alteración inmunológica por la propia enfermedad que puede no estar presente en otras patologías; una mayor necesidad de transfusiones por la anemia acom-

pañante a esta situación: un número mayor de maniobras intervencionistas, etc. En la población general de las consultas externas del Hospital, donde también existe enfermedad, aumento de transfusiones y antecedentes quirúrgicos, etc. respecto a la población sana, la presencia de Ac para el VHC ha sido considerablemente menor que en el primer grupo, y también mayor que en la población de donantes.

El antecedente de transfusión actúa como el factor de riesgo más importante en nuestro estudio. El papel de la transfusión se hace más evidente en los pacientes sin IRC, posiblemente porque en el grupo con IRC existan otros factores implicados.

Sin que podamos establecer de una manera definitiva que eso supone que la IRC es "per se" un factor de riesgo para adquirir Ac para el VHC, sí que es muy sugerente, lo que nos obliga a continuar este estudio para confirmar o descartar, de manera definitiva, esta hipótesis de trabajo.

## Bibliografía

1. Esteban J.L., Esteban R., Viladomiu L. et al.: **Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain**. *Lancet* 2 : 294 - 297. 1989.
2. Barril G., Traver J.A. Coordinators Spanish HVC multicentric study group: **"Epidemiological study of anti-hepatitis C virus prevalence in 83 dialysis units in Spain"**. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 966. 1993.
3. Fernández E.J., Ramón C., Rdez. M. Benavides B., Del Castillo R., Hernández M.C. **Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódica**. *Nefrología* 11 : 258 - 262. 1991.
4. Teruel J.L., Fernández R., Gamez C., y cols. **Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis**. *Med. Clin* 95 : 81 - 83. 1990.
5. Petrosilo N., Puro V., Ippolito G. **Prevalence of HIV, HBV and HCV among dialysis patients: The Italian Multicentric study on nosocomial and occupational risk of blood-borne infections in dialysis**. *Nephron* 64 (4) : 636 - 639. 1993.
6. Racosta G., Merletti M.G., Lisis E., y cols. **Prevalence of hepatitis in our hemodialyzed population**. *Nephron* 61 (3) : 300 - 301. 1992.
7. Knudsen F., Wantzin P., Rasmussen K., y cols: **Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease**. *Kid Int* 43 : 1353 - 1356. 1993.
8. Huang C.S., Ho M.S., Yang C.H., y cols. **Hepatitis C markers in hemodialysis patients**. *J. Clin. Microbiol.* 31 (7) : 1764 - 1769. 1993.
9. Barril G., Traver J.A. Coordinators Spanish HVC multicentric study group: **Hepatitis C virus markers in dialysis patients and kidney donors**. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 966. 1993.
10. Kuan-Yu H., Wan Yu Chen, Chwei-Shiun Yang, Suh-Houoy Lee, Der-John Wu. **Hepatitis B and C Hemodialysis patients**. *Dialysis & Transplantation* 24 (3) : 135 - 139. 1994.

11. Johnsons R.J., Willson R., Yamabe H., Alpers Ch.E., Wener M.H., Davis C., Gretch D.R: **Renal manifestations of hepatitis C virus infection.** *Kid. Int.* 46: 1225 - 1263. 1994.
12. Barril G., Castro M.\*, Rincón B., Sz. Tomero J.A., Bernis C., Naya M., Traver J.A. S. *Nefrología y Unidad de Hepatología\**, Hospital de La Princesa, Universidad Autónoma, Madrid. **Epidemiología del Virus C.** *Nefrología XIII (5)* : 435 - 439. 1993.
13. Barril G., Casal C.\*, Gruss E., Motellón J., Sanz P., Bernis C., Sz. Tomero J.A., Muñoz Bustillo E., Rincón B., Traver J.A. **Syntetic peptide versus third generation ELISA as a metod of screening for HCV.** *Kid. Int.* 46 (2) : 557. 1994.
14. Barril G., Rincón B., De Castro M.\*, García Cantón C., Bernis C., Sz. Tomero J.A., Naya M.T., Gruss E., Motellón J., Moreno Otero R.\*, Traver J.A. S. *Nephrology and Hepathology\**, Hospital de La Princesa, Universidad Autónoma. **Can the anti HCV+ be used as a marker of possible liver disease in HD patients?** *Current Therapy in Nephrology.* 303 -305. 1992.
15. Traver J.A., Barril G. **Coordinadores del estudio multicéntrico nacional. Estudio epidemiológico del virus de la Hepatitis C en los pacientes en tratamiento de diálisis en España.** *Gaceta Sanitaria.* 44 (8) : 126 - 127. 1994.
16. Knudsen F., Wantzin P., Rasmussen K. et als. **Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease.** *Kid Int.* 43 (69) : 1353 -1356. 1993.
17. Barril G., Traver J.A. **Coordinators Spanish multicentric study group. Study of hepatopathy in patients on HD with Hepatitis C virus. Multicentric study in Spain. Abstracts XXXI Congress of the EDTA-ERA Association.** Viena, 3 - 6 Julio. 1994.
18. Traver J.A., Barril G. **Coordinators Spanish multicentric study group. Hepatitis C virus markers in dialysis patients and kidney donors.** *Nephrol. Dial. Transplant.* 8 : 966. 1993.
19. Alfurayh O., Sobh M., AbdulRahman B. et als. **Hepatitis C Virus infection in chronic hemodialysis patients; a clinical study.** *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 : 327 - 332. 1992.
20. Barril G., Traver J.A. **coordinadores. Dos años de seguimiento de la prevalencia del VHC en 81 centros de diálisis en España. Estudio multicéntrico nacional.** *Nefrología XIV (3)* : 50. 1994.
21. García Valdecasas J., Bernal C., García F., Cerezo S., ^Umana WO, Von albertini B., Kimmel P.L. **Epidemiology of Hepatitis C Virus infection in patients with renal disease.** *Journ. of Am. Soc. of Nephrol.* 5.2 : 186 - 192. 1994.
22. Barril G., Traver J.A. **coordinators. Multicentric study about HCV antibodies prevalence in predialysis patients.** *Kid. Int.* 46 (2) : 557. 1994.
23. Mitwalli A., Al-Mohaya S., Al Wakeel J.A. et als. **Hepatitis C in chronic renal failure patients.** *Am. J. Nephrol.* 12 : 288 - 291. 1992.
24. Barril G., Traver J.A. **coordinadores. Pacientes en prediálisis y prevalencia del VHC. Estudio multicéntrico en 18 Hospitales Españoles.** *Nefrología.* XIV (3) : 28. 1994.
25. Rollino C., Rocatello D., Giachino O., Basolo B., Piccoli G. **Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis.** *Nephron* 59 : 319 -320. 1991.
26. Rennke Helmut G. **Secondary membranoproliferative glomerulonephritis.** *Kid. Int.* 47 (2) : 643 - 656. 1995.
27. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. **A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia.** *N. Engl. J. Med.* 327 : 1490 - 1495. 1992.
28. Ferri C., La Civita L., Longombardo G., Greco F., Bombardieri S. **Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia.** *Eur. J. Clin. Invest.* 23 : 399 - 405. 1993.
29. Pasquariello A., Ferri C., Moriconi L. et als. **Cryobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus (letter)** *Am. J. Nephrol.* 13: 300 - 304. 1993.
30. Haag-Weber M., Hörll WH. **Uremia and infection: mechanism of impaired cellular host defense.** *Nephron* 63 : 125 - 131. 1993.
31. Kay NE., Raj L.R. **Inmune abnormalities in renal failure and hemodialysis.** *Blood Purif.* 4 : 120 - 129. 1986.
32. Dobbelstein H. **Inmune system in uremia.** *Nephron* 17 : 409 - 414. 1979.
33. Traver J.A., Barril G. **II Seminario sobre problemática del Virus C en Nefrología.** Ed. *Nefrología Hospital de La Princesa.* Noviembre 1994.