

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 prediálisis: 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 trasfusión 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

Summary

We carried out a case-control study on the presence of antibodies of the Hepatitis C virus in patients in pre-haemodialysis in the Nephrology Department, comparing them with a representative sample of hospital outpatients. An analysis of the risk factors for infection was carried out. The results are: prevalence in pre-haemodialysis: 12,7%, in the control group: 5,8%.

We have found that infection by the hepatitis C virus is 2.1 times more frequent in patients suffering from advanced CRI. The fact of having undergone blood transfusions and operations in the past is a clear risk for HCV.

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

KEY WORDS: CRI, pre-haemodialysis, HCV.

Sección de Nefrología y Microbiología*
Hospital Universitario de La Princesa. Universidad autónoma Madrid

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 a 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, entendiéndose como tal aquellos cuyo aclaramiento de creatinina era ≤ 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.

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-díalisis 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 presentaran 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 ≤ 20 ml/min) de la consulta de Nefrología del Hospital de la Princesa (Área 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 trasfunde más 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).

TABLA I

CONSULTAS EXTERNAS HOSPITALARIAS volumen anual de pacientes

<i>Serv. Quirúrgicos</i>		
Traumatología	13076	8.67%
Urología	4187	2.67%
Ginecología	3999	2.65%
C. Maxilofac	6999	4.64%*
Neurocirugía	3291	2.18%
Oftalmología	11714	7.75%
O.R.L.	6042	4%
C. Tórax	1113	0.73%
C. Gral. y Dig.	4989	3.30%*
CCV y CCA	3685	3.30%
<i>Serv. Médicos</i>		
Med. Interna	7851	5.20%
Alergia	9929	6.58%
Cardiología	3834	2.54%
Dermatología	10830	7.18%
Digestivo	6502	4.31%*
Endocrino	3403	2.25%
Nefrología	2719	1.80%
Neumología	4457	2.95%
Oncología	7101	4.71%*
Psiquiatría	3221	2.13%
Reumatología	10814	7.17%
Hematología	6860	4.55%*
Rehabilitación	7131	4.73%
Anestesia	1172	0.77%
Neurología	4344	2.88%

Pie de tabla: * Consultas más trasfundidas

TABLA II

SELECCION DE LOS PACIENTES CONTROLES

	% Total consulta	Servicios	Nº 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

Pie de tabla: MED: Consultas Médicas, CIR: Consultas quirúrgicas, C.G.D.: Cirugía General y Digestiva.

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.

TABLA III

ENCUESTA INDIVIDUAL

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

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.

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 χ^2 . (Epi.Info)

Establecido que por cada paciente de pre-dialisis 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 60-80 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 frecuente cuando se padece una IRC. (Figura 1)

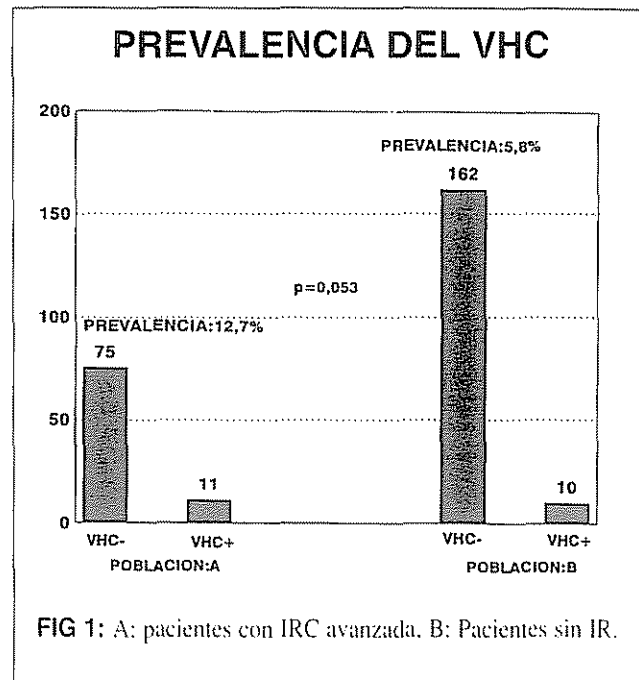


FIG 1: A: pacientes con IRC avanzada. B: Pacientes sin IR.

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 de 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 presentaran o no IRC (Tabla IV).

TABLA IV

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

Factor	OR	IC	X ²	p
IRC	2,38	0,89-6,36	3,73	0,053
Transfusión	3,32	1,30-8,0	6,96	0,008
Cirugía	3,5	1,13-10,83	5,29	0,02

ANÁLISIS ESTRATIFICADO				
Transfusión	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

Pie de tabla: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza con una significación del 95%. x²: Chi², A: Población con IRC avanzada, B: Población sin IR, M-H: odds ratio ajustado según Mantel-Haenszel.

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 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 presentan 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 acompañante 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 JL, Esteban R, Viladomiu L, et al.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 2:294-297, 1989.
2. Barril G, Traver JA. 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 EJ, Ramón C, Rdez M, Benavides B, Del Castillo R, Hernández MC. 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 JL, 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 MG, Lisis E, y cols. Prevalence of hepatitis in our hemodialyzed population. *Nephron* 61(3):300-301, 1992.

7. Knudsen F, Wantziu P, Rasmussen K, et al: Relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kid Int* 43:1353-1356, 1993.
8. I-luang CS, Ho ivS, Yang CH, et al: Hepatitis C markers in hemodialysis patients. *J. Clin. Microbiol.* 31(7):1764-1769, 1993.
9. Barril G, Traver JA. Coordinators Spanish HVC multicentric study group: Hepatitis C virus markers in dialysis patients and kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 8:966, 1993.
- Iü-Kuan-Yu H., Van 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.I, Villson R, Yamube H, Alpers ChE, wener jvH, Davis C, Gretch DR: Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kid.Int.* 46: 1225-1263, 1994
12. Barril G, Castro M, Rincón B, Sz, Tornero JA, Bernis C, Naya M, Traver JA. 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, Motellon J, Sanz P, Bernis C, Sz, Tomero JA, Muñoz Bustillo E, Rincón B, Traver JA. Synthetic peptide versus third generation ELISA as a method of screening for HCV. *Kid.Int.* 46(2):557, 1994
14. Barril G, Rincón B, De Castro M, Garcfu Cantón C, Bernis C, Sz, Tornero JA, Naya MT, Gruss E, Motellón J, Moreno Otero R, Traver JA. S. Nephrology and Hepatology, 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 IA, 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 al: Hepatitis C in dialysis patients: relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. *Kid.Int.* 43(6):1353-1356, 1993
17. Barril G, Traver JA. Coordinadores 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 JA, Barril G. Coordinadores Spanish multicentric study group. Hepatitis C virus markers in dialysis patients and kidney donors. *Nephrol.Dial.Transplant.* 8:966, 1993
19. Alíurayh O, Subh M, AbdulRahman B et al: Hepatitis C Virus infection in chronic hemodialysis patients: a clinical study. *Nephrol.Dial.Transplant.* 7:327-332, 1992
20. Barril G, Traver JA coordinadores. Dos años de seguimiento de la prevalencia de VHC en 81 centros de diálisis en España. Estudio multicéntrico nacional. *Nefrología XIV(3):S0, 1994*
21. García Vuldecaxas, J, Bernis C, Garcfu F, Cerezo S, Umunu VO, Von Albertini B, Kimrc PL. 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 JA coordinadores, Multicentric study about HCV antibodies prevalence in predialysis patients. *Kid.Int.* 46(2):557, 1994
23. Mitwalli A, Al-Mohuyn S, Al Wakeel JA et al: Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am.LNephrol.* 12:288-291, 1992
24. Barril G, Traver JA 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, Busolo B, Piccoli G, Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991
26. Rennke H, Lemut G, Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kid.Int* 47(2):643-656, 1995
27. Agnello V, Chung RT, Kaplan L, et al. 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.Lr.Invest.* 23:399-405, 1993
29. Pusquariello A, Ferri C, Moriconi L et al. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Am.f.Nephrol.* 13:300-304, 1993
30. Haag-Weber M, Horl WH. Uremia and infection: mechanism of impaired cellular host defense. *Nephron* 63: 115-131, 1993
31. Kay NE, Raj LR. Immune abnormalities hemodialysis. *Blood Purif.* 4:120-129, 1986
32. Dobbelslein H, Immune system in uremia. *Nephron* 17:409-414, 1979
33. Traver JA, Barril G. II Seminario sobre problemática del Virus C en Nefrología. Ed. Nefrología Hospital de La Princesa. Noviembre 1994