

## Incidencia de la hepatitis C en enfermos en programa de hemodiálisis

J.E. Ruiz, J. Usón, R. Alvarez Lipe, M. Azuara, L. Jordana, F. Martín, M.J. Aguado, J.A. Angos, J.A. Moreno, J. Cebollada

### Resumen

Hemos estudiado la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) mediante la técnica de ELISA, en 45 enfermos que son tratados mediante hemodiálisis periódica en nuestro Servicio, por presentar insuficiencia renal crónica terminal. De las muestras estudiadas 7 sueros resultaron positivos para anti-VHC (15'6%). De ellos, ninguno presentaba anticuerpos anti-VIH, ni era portador del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. La prevalencia era mayor en los varones (22'2%) que en las mujeres incluidas en el estudio (11'1%). Hemos observado diferencias, aunque sin significación estadística, al estudiar parámetros como la antigüedad en diálisis ( $\bar{x}$  61'4 meses para los positivos y  $\bar{x}$  39'2 los negativos), hematocrito ( $\bar{x}$  25'5 para los positivos y  $\bar{x}$  27'3 para los negativos) y número de transfusiones. En nuestro estudio observamos como la elevación de la bilirrubina directa y de la GGT en los enfermos con anticuerpos anti-VHC, tienen significación estadística ( $p < 0'05$ ).

En conclusión, nuestros resultados coinciden con los ya obtenidos por otros grupos de trabajo y demuestran la importancia del virus de la hepatitis C como causa mayoritaria de las hepatitis no A no B, que presenta el enfermo con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis C. Hemodiálisis.

### Incidence of hepatitis C in patients on hemodialysis

We have studied the prevalence of infection by the hepatitis C virus (HCV) (ELISA technique) in 45 patients who are treated with periodical hemodialysis in our Service, because of terminal chronic renal failure. Of the samples studied 7 serums were anti-HCV positive (15'6%). None of these showed anti-HIV antibodies, nor were they carriers of the surface antigen of the hepatitis B virus. There was a greater prevalence in males (22'2%) than in females included in the study (11'1%). Although of no statistical meaning, we have observed differences on studying parameters such as length of time on dialysis ( $\bar{x}$  61'4 months for the positive and  $\bar{x}$  39'2 for the negative), haematocrite ( $\bar{x}$  25'5 for the positive and  $\bar{x}$  27'3 for the negative) and the number of transfusions. In our study we observed how the

elevation of the direct bilirubin and the GGT in patients with anti-HCV antibodies, has statistical significance ( $p < 0'05$ ).

In conclusion, our results coincide with those already obtained by other work groups and show the importance of the hepatitis C virus, as a major cause, of the no A no B hepatitis shown by the chronic renal failure patient on a hemodialysis programme.

**KEY WORDS:** Hepatitis C. Haemodialysis.

### Preámbulo

En 1982 comenzaron los trabajos en la Chiron Corporation, en California, para identificar el agente causante de la hepatitis C (8). Recientemente se ha realizado la clonación del genoma a partir del hígado y del plasma de chimpancés experimentalmente infectados con suero de enfermos con hepatitis no A no B posttransfusional (8, 9, 11, 12). Usando DNA recombinante, ha podido ser sintetizado un polipéptido capaz de detectar los anticuerpos del virus de la hepatitis C (VHC).

Una vez obtenida la clonación del genoma, se ha podido desarrollar una prueba serológica para detectar los anticuerpos específicos del VHC: Ortho Diagnostic Systems enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ha sido la primera casa que ha comercializado dicha técnica.

Con la disponibilidad y difusión de la técnica ELISA, numerosos grupos de trabajo empezaron a estudiar la prevalencia de la hepatitis C, sobre todo en aquellos pacientes que con anterioridad se les había diagnosticado de hepatitis no A no B.

Así mismo, se estudiaron las posibles vías de contagio y aquellos grupos de riesgo más expuestos a la adquisición de la enfermedad (1, 2, 8, 11, 12). En nuestro caso concreto hemos estudiado la prevalencia de la presencia de anticuerpos del VHC en enfermos

que, por su insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), son tratados en una unidad de hemodiálisis.

### 1. La hepatitis en el enfermo renal crónico

Las hepatopatías constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los enfermos que, por su enfermedad renal crónica, tienen que ser sometidos a hemodiálisis o son portadores de un trasplante renal (1, 2, 11, 13). Una de las etiologías más frecuentes de hepatitis en los enfermos en hemodiálisis era la no A no B. Ahora podemos conocer con exactitud cuántos de esos enfermos diagnosticados de no A no B, son portadores de anti-VHC. Aun así, queda un porcentaje no despreciable de no A no B cuyo o cuyos virus quedan por identificar.

En la bibliografía revisada no se ha tratado por ninguno de los autores, un tema de tanta trascendencia como es el del posible o deseable aislamiento del enfermo en la Unidad de diálisis. Dado el importante número de enfermos positivos y dada la posibilidad de aparición de nuevos virus hepatotropos, como es previsible por la continuación de las investigaciones, parece imposible que una medida de tal magnitud pudiera llevarse a cabo en una unidad de hemodiálisis normal. También es cierto que con las medidas de desinfección y esterilización habituales del material y de las máquinas, se puede garantizar su posterior uso sin riesgo de contagio. Por otra parte la normalización de sistemas de hemodiálisis basados en "presión negativa" da lugar a una barrera cuando menos teórica, al paso del virus hacia el torrente circulatorio, aunque se pudiera encontrar en los circuitos del riñón artificial.

Al revisar algunos trabajos en relación con el estudio que nos hemos propuesto observamos que un número importante de enfermos diagnosticados de hepatitis no A no B son en realidad hepatitis C, como indican Teruel (77%), Esteban (85%) y Mortimer (28'5%) (1, 2, 3).

En casi toda la bibliografía revisada, se estudia como antecedente a valorar, tanto para el diagnóstico como para la evolución de la enfermedad, el comportamiento de parámetros hepáticos como la bilirrubina, AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina. Así, para llegar al diagnóstico de hepatitis se ha de producir un aumento de ALT hasta dos veces y media el valor normal, acompañado de la elevación de la bilirrubina o de las otras enzimas hepáticas. Una amplia estadística de Yamaguchi (5) demuestra que la presencia de anticuerpos anti-VHC es más frecuente en los pacientes con una historia de elevación de las transaminasas, que en aquéllos que no la tienen. Según sus datos, el 49'5% de los que habían presentado elevación de transaminasas presentaban anticuerpos anti-VHC; por otro lado el 15'7% de los que no presentaron elevación fueron positivos.

### 2. Factores que influyen en el contagio de la enfermedad y se encuentran en la insuficiencia renal crónica

Como preámbulo al trabajo de revisión que nos proponemos efectuar, hemos revisado los factores que se señalan en la bibliografía como más influyentes en la aparición de hepatitis C en los programas de hemodiálisis. De entre ellos señalamos los que se consideran comúnmente aceptados.

Refiriéndonos a la población general, parece evidente según la bibliografía revisada, que la postransfusional es la causa más frecuente de la enfermedad. En uno de los trabajos más serios publicados a este respecto por Esteban y col. (2) los resultados que obtiene son los siguientes:

- Enfermos diagnosticados de Hepatitis no A no B y serología positiva al VHC	85%
- Hepatitis crónica no A no B	62%
- Adictos a drogas por vía parenteral	70%
- Hemofílicos	64%
- Pacientes en hemodiálisis	20%
- Homosexuales	8%

Pero el enfermo con I.R.C.T. en programa de hemodiálisis, presenta ciertas características que favorecen el contagio. Antes de la era de la eritropoyetina, la frecuencia con la que tenía que ser transfundido para tratar de forma efectiva la anemia producida por la enfermedad constituía, y así se ha demostrado, la principal vía de contagio del VHC. Se ha visto que la presencia de anticuerpos del VHC, está muy en relación con la cantidad de unidades transfundidas. El grupo de Teruel (1), ha visto una mayor frecuencia de casos positivos en mujeres y lo ha relacionado con una mayor necesidad de transfusiones, al igual que los autores japoneses (5 y 6):

Antecedentes de transfusión:

Teruel (España):	Ninguna	5%
	1 a 10 unidades	13%
	11 o más	40%
Tamura (Japón):	0 mililitros	9%
	200 y 1000	13%
	1200-4000	21%
	4200-8000	25%
	8200 ó más	58%
Yamaguchi (Japón):	< de 5 unidades	20'2%
	> de 5 unidades	23'4%

Quizás el índice más bajo sea el de Mortimer (Reino Unido) (3), ya que de 39 pacientes en hemodiálisis, 90 recibieron un total de 1665 unidades de sangre y sólo uno de ellos presentaba anticuerpos del VHC. El autor justifica este dato por la más baja incidencia de infectados en los donantes de sangre y por un efectivo control de su unidad.

Llegamos al diagnóstico de hepatitis de origen postransfusional, cuando el aumento de la ALT comenzó entre 2 y 26 semanas después de una transfusión sanguínea, en un enfermo cuya analítica hepática previa era normal. Para establecer el diagnóstico de hepatitis no A no B, es preciso la exclusión de otros virus hepatotropos (virus B, A, Citomegalovirus, Epstein-Barr, Varicela-zóster).

En los trabajos españoles y europeos (1, 2, 3, 4, 8) queda demostrado que la prevalencia de anticuerpos VHC aumenta significativamente con el tiempo en diálisis. Antes de generalizarse el control de anticuerpos anti-VHC, el grupo de enfermos que llevaba más tiempo en hemodiálisis, también presentaba en su momento mayor incidencia de hepatitis no A no B, viéndose ahora como en la mayoría de los casos presentan anticuerpos VHC. Es obvio que si llevan más tiempo en hemodiálisis, también tendrían más posibilidades de recibir transfusiones sanguíneas. Respecto a la antigüedad en hemodiálisis resumimos algunos datos de los autores revisados:

Teruel (España):	
Enfermos anti-VHC positivo	83±42 meses
Enfermos anti-VHC negativo	48±44 meses

Schlipkötter (Alemania):	
< de 1 año	10% fueron +
1-4	15% " "
5-9	28% " "
> 10	48% " "

Yamaguchi (Japón):	
0-1 años	10% fueron +
1-3	14% " "
3-5	9% " "
5-10	17% " "
> de 10	44% " "

El hecho de que los enfermos renales crónicos en hemodiálisis sean sometidos con frecuencia a punciones intravenosas, hace de ésta una técnica que merece un especial cuidado para evitar la propagación de la enfermedad.

Yamaguchi y cols. (5) opinan que la adquisición de VHC en los pacientes en diálisis, podría ser explicada por otros mecanismos. Así por ejemplo, la infección por VHC se vería facilitada por la inmunodeficiencia que se produce tras la hemodiálisis. El mismo autor señala la presencia de depósitos glomerulares de complejos inmunes VHC/anti-VHC, que se comprueba incluso antes de la instauración de la I.R.C.T.

### 3. Estudios recientes de prevalencia. La hepatitis-C en el mundo, Europa y España.

Desde el desarrollo de la prueba serológica, que permite detectar la presencia de anticuerpos específicos del VHC, múltiples son los trabajos que investi-

gan la prevalencia de anti-VHC en pacientes tratados en una unidad de hemodiálisis. De entre ellos hemos seleccionado, junto a los realizados en España, otros de diversos continentes cuyos datos expresamos a continuación:

Teruel (España)	17%
Esteban (España)	20%
Schlipkötter (Rep. Federal Alemana)	10'1%
Tamura (Japón)	18'7%
Yamaguchi (Japón)	22'2%
Mortimer (Reino Unido)	1%
Zeldis (Univ. California)	15'7%

Llama la atención la diferencia que se observa entre los datos anteriores con los observados en donantes. Así, la frecuencia de donantes de sangre que han presentado anticuerpos anti-VHC, es la siguiente:

USA	1'2 - 1'4%
Japón	1'2 - 1'4%
Italia	0'9%
Francia	0'7%
Alemania	0'4%
Reino Unido	0'3 - 0'7%

Prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes tratados con hemodiálisis, según el sexo:

Teruel (España)	Yamaguchi, Japón:
H 26%	H 18'4%
V 9%	V 24'8%

## Hipótesis de trabajo

Una vez que hemos realizado un estudio inmunológico de los enfermos que efectúan sus diálisis periódicas en el programa del hospital, nos hemos propuesto estudiar con mayor detalle aquellos factores que hayan podido influir en la aparición de positividad a los anticuerpos anti-VHC, tanto desde el punto de vista clínico, como bioquímico. Igualmente nos proponemos relacionarlo con aquellos factores que tradicionalmente se han considerado favorecedores de la aparición de hepatitis, en cualquiera de sus formas, en los enfermos dializados.

## Material y métodos

Hemos estudiado un total de 45 enfermos que efectúan hemodiálisis periódica en el Servicio de Nefrología del H.C.U. de Zaragoza.

El promedio de edad es de 59'5±13'4 años con un máximo de 85 años y un mínimo de 24 años. De ellos son varones 18 con una media de edad de 56'3±12'1 años y mujeres las 27 restantes con 61'8±14'1 años.

En todos ellos se ha realizado el diagnóstico de origen, el tiempo de tratamiento con hemodiálisis, las

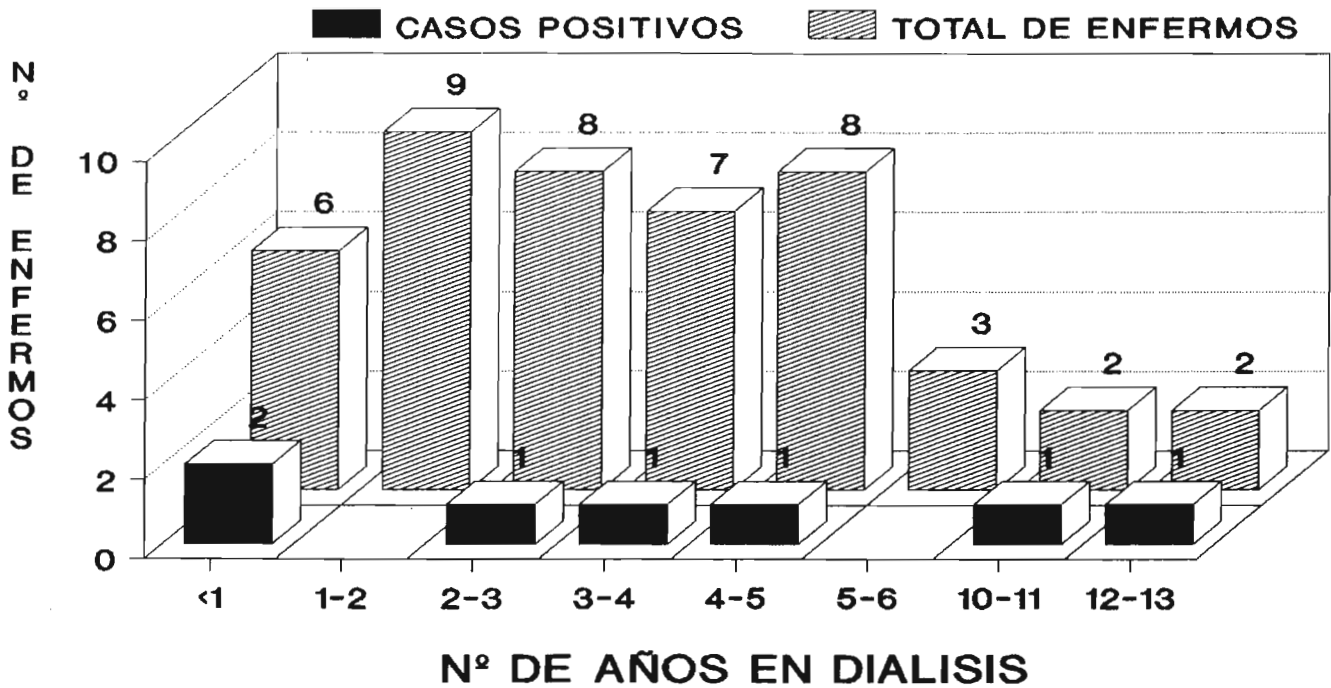


Fig. 1.

transfusiones efectuadas en los tres últimos años, así como los estudios analíticos que señalamos a continuación: Hematocrito, AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total y directa, proteínas totales. Así mismo, se ha efectuado estudio de detección de anticuerpos anti-VHC. Las determinaciones bioquímicas se han efectuado en el laboratorio general del hospital con autoanalizador SMA-II, en tanto que la determinación de anticuerpos ha sido realizada por el Servicio de Hematología mediante técnica de ELISA, comprobándose la positividad de las serologías en todos los casos por duplicado.

Se han constatado además algunos datos personales como son el diagnóstico inicial y las variaciones de peso en las hemodiálisis, aunque estos datos no serán reflejados en los resultados por carecer de interés para nuestro estudio.

## Resultados

En la figura 1 se representan en columnas oscuras la antigüedad en diálisis de los casos positivos y en las columnas rayadas el total de enfermos en relación con su antigüedad en diálisis.

En el conjunto de nuestros enfermos hemos encontrado un total de siete casos con anticuerpos anti-VHC, lo que supone un 15.6% del total del grupo estudiado. Comparando estos resultados con los trabajos españoles de Teruel (1) y Esteban (2) nuestra incidencia es algo menor. También es menor que los obtenidos por Yamaguchi (5) y Tamura

(6), siendo sensiblemente igual que la de Zeldis en USA (7).

Evidentemente la incidencia es muy superior a la media de la población que puede corresponderse, con las medias señaladas por numerosos autores entre los donantes de sangre (9) y que oscilan desde 0'4% de Alemania y Reino Unido y 1'4% de USA y Japón.

Llama la atención el hecho de que cuatro de ellos son varones, que equivalen al 22'2% de todos los varones estudiados. Mientras que en las mujeres aparecen tres casos positivos, que equivalen al 11'1% de las mujeres incluidas en el estudio (Fig. 2). Con estos datos, podemos afirmar que en nuestra unidad la incidencia de anticuerpos anti-VHC es el doble de frecuente en los varones que en las mujeres. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el Hospital Ramón y Cajal (1), donde la incidencia de mujeres es muy superior y aunque se aproxima a la incidencia señalada por Yamaguchi (5), en cuanto al porcentaje de varones, nuestra incidencia en mujeres resulta inferior (Fig. 3).

Si fijamos nuestra atención en la antigüedad de los enfermos en diálisis (Fig. 4), obtenemos para

## INCIDENCIA SEGUN EL SEXO

	NEGATIVOS		POSITIVOS		TOTAL	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
Varones	14	77'8	4	22'2	18	100
Hembras	24	88'9	3	11'1	27	100

Fig. 2.

los negativos una media de  $39'2 \pm 31$  meses de permanencia en hemodiálisis, mientras que para los positivos la media es de  $61'4 \pm 56'4$ . A pesar de esta diferencia de medias, debido a la amplia dispersión, no encontramos significación estadística en los resultados.

Tampoco encontramos diferencias, estadísticamente significativas, por lo reducido de la muestra, al agrupar los positivos y los negativos según su antigüedad en diálisis (Fig. 5).

**INCIDENCIA SEGUN EL SEXO**

	HEPATITIC-C POSITIVOS	
	VARONES	HEMBRAS
H. Clínico de Zaragoza	22 %	11 %
H. Ramón y Cajal, Madrid	9 %	26 %
Kumamoto University, Japón	24'8 %	18'4 %

**Fig. 3.**

**MESES DE ANTIGUEDAD EN DIALISIS**

V = VARONES

H = HEMBRAS

	POSITIVOS			NEGATIVOS		
	V	H	TOTAL	V	H	TOTAL
< 60 meses	4	1	5	13	22	35
> 60 meses	0	2	2	1	2	3

**Fig. 4.**

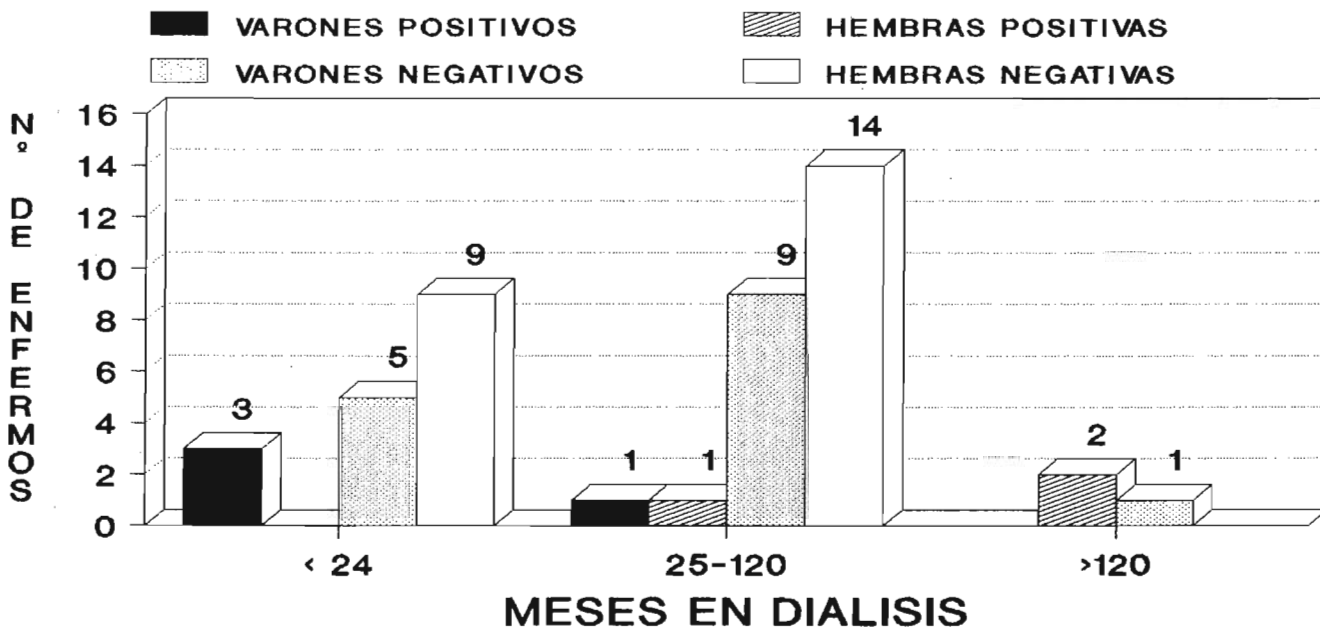
Sin embargo comprobamos que los cuatro varones llevan menos de 60 meses y tres de ellos menos de 24 meses. Mientras que entre las mujeres, sólo una tiene antigüedad inferior a 60 meses.

Un dato que siempre se ha tenido en cuenta a la hora de valorar la incidencia de hepatitis B o C, es el descenso del hematocrito y la necesidad de transfusiones (1, 5, 6). La media de hematocrito de nuestros enfermos es de  $27 \pm 3'85$ . En los enfermos positivos es de  $25'54 \pm 4'21$  y en los negativos es de  $27'39 \pm 3'76$ , pero tan escasa diferencia no tiene significación estadística. Al agrupar los valores hematocritos entre  $<25$  o  $>25$ , encontramos los resultados de la Figura 6.

Al efectuar una comparación de medias con t de Student, las diferencias no tienen significación estadística. Más interés que el hematocrito sanguíneo debe tener el número de transfusiones recibidas por los pacientes (Figura 7). En el presente trabajo, solamente hemos podido controlar las transfusiones administradas en los tres últimos años y también debemos advertir que su número ha descendido de forma estadísticamente significativa ( $p < 0'01$ ) en el último año, gracias a la eritropoyetina.

En los tres años controlados, la media de transfusiones por enfermo ha sido de  $1'37 \pm 1'64$ , lo que ya indica que mientras algunos enfermos no han recibido ninguna transfusión, otros han precisado un número considerable de ellas. En la figura 8 resumimos el número de transfusiones recibidas por los distintos enfermos en los tres últimos años.

Evidentemente no hay diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos positivos o negati-



**Fig. 5.**

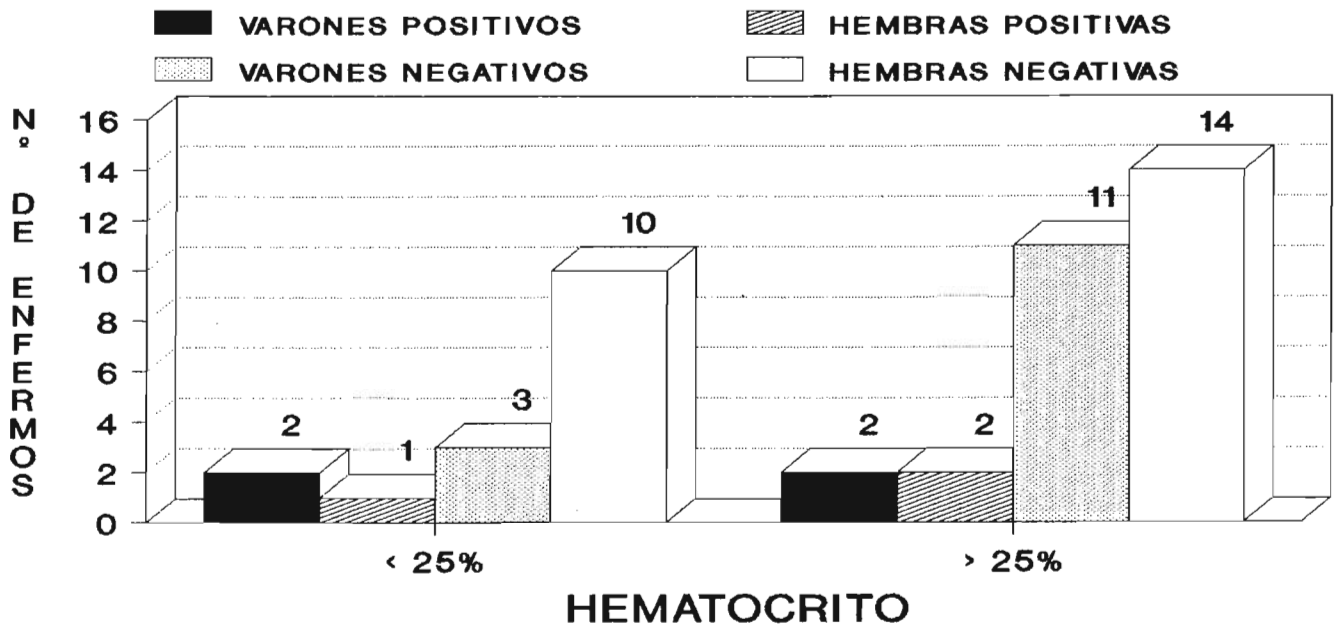


Fig. 6.

N.º DE TRANSFUSIONES

	POSITIVOS			NEGATIVOS		
	V	H	TOTAL	V	H	TOTAL
0	1	1	2	5	9	14
1 - 6	2	2	4	6	11	17
7 - 12	-	-	-	3	2	5
> 12	1	-	1	-	2	2

Fig. 7.

vos, a pesar de que el número de transfusiones haya sido mayor en aquellos que presentan anticuerpos anti-VHC (1, 5, 6).

Hemos relacionado entre los datos bioquímicos que se controlan habitualmente en la unidad, aquellos que deberían guardar una mayor relación con la función hepática. En la figura 9 exponemos las medias relativas a enfermos positivos y negativos, así como el resultado de su comparación estadística.

La bilirrubina total aunque más elevada en los enfermos positivos no presenta significación estadística, mientras que la bilirrubina directa es significativamente mayor en estos enfermos ( $p < 0.05$ ). Las fosfatasa alcalinas dan una media superior, no significativa, en los casos negativos, pero no debemos olvidar que en este parámetro no se han diferenciado las fosfatasa alcalinas de origen hepático, de las que son debidas a la alteración ósea de los enfermos en diálisis.

Las AST son sensiblemente similares en ambos grupos, mientras que las ALT, consideradas como

más específicas de las hepatitis víricas (10), dan una media superior en los enfermos positivos, aunque tampoco tiene traducción estadística.

En nuestro estudio observamos que la GGT presenta una elevación evidente en los enfermos positivos (3 casos de 7), mientras que está dentro de la normalidad en los enfermos negativos (sólo 3 enfermos de 38 superan el límite de la normalidad). No es de extrañar por ello que al establecer la comparación entre medias por t de Student obtengamos una diferencia significativamente estadística ( $p < 0.05$ ).

Hemos prestado atención especial a las proteínas séricas de nuestros enfermos, por el valor que tienen en relación con el estado nutricional. Durante el último año observamos que en el conjunto de los enfermos se ha producido un aumento de las proteínas séricas considerables ( $p < 0.001$ ). No obstante las cifras iniciales eran sensiblemente inferiores en los enfermos positivos ( $p < 0.05$ ), mientras que en la actualidad ambas son sensiblemente próximas. Este es un hallazgo para el que no tenemos una justificación precisa. En cierta medida la mejoría general podemos atribuir-la a una mejor calidad de los dializadores lograda en el último año, pero no hay una razón evidente para que los enfermos positivos hayan aumentado sus proteínas séricas de forma significativa.

Estos datos no hemos podido contrastarlos con los autores consultados.

En conclusión, nuestros resultados coinciden con los ya obtenidos por otros grupos de trabajo, que demuestran la importancia del virus de la hepatitis C en la etiología de las hepatitis no A no B.

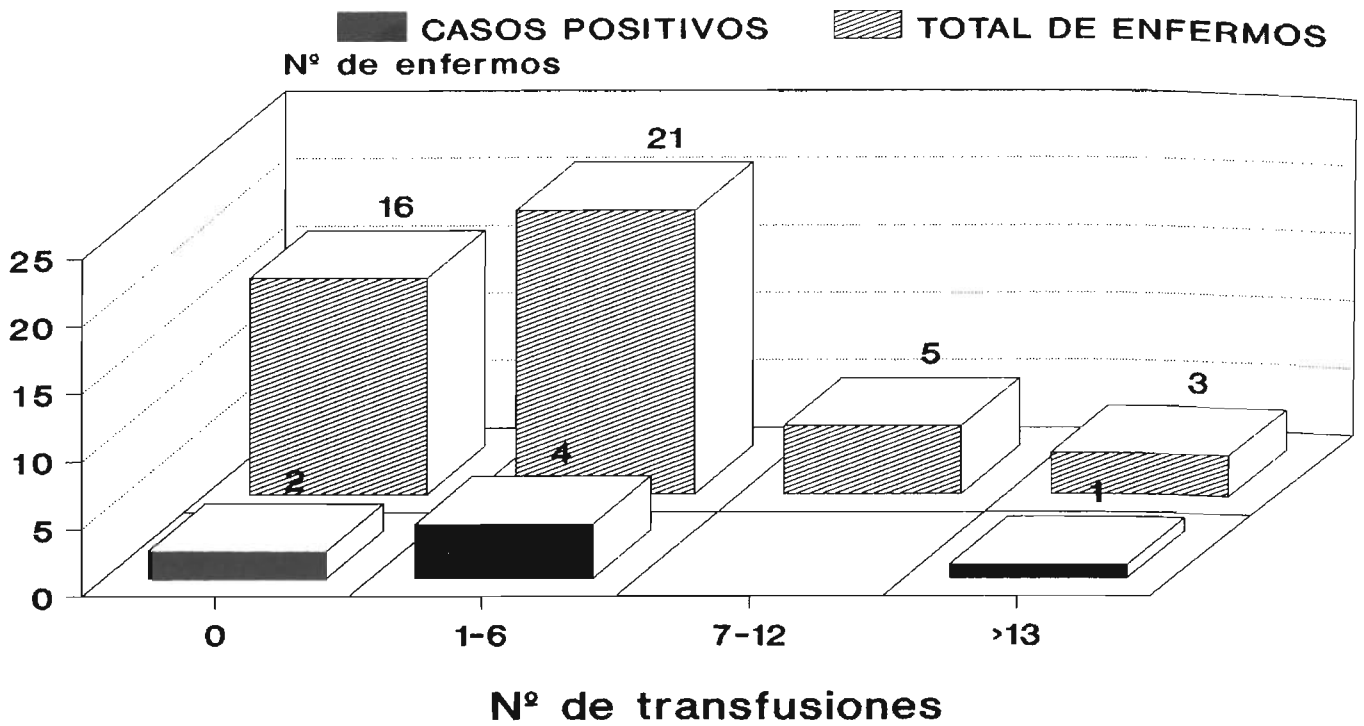


Fig. 8.

	POSITIVOS		SIGNIFICACION ESTADISTICA	NEGATIVOS	
	MEDIA	DES. TIP.		MEDIA	DES. TIP.
	Bilirrubina total	0'2		± 0'06	N.S.
Bilirrubina directa	0'2	± 0'1	p < 0'05	0'12	± 0'05
Fosfatasa alcalina	80'8	± 32,7	N.S.	109'6	± 55'4
AST	18'5	± 21'3	N.S.	17'06	± 15'8
ALT	26'2	± 26'3	N.S.	16'4	± 8'4
GGT	58'5	± 37'9	p < 0'05	20'6	± 14'1

Fig. 9.

## Bibliografía

- J.L. Teruel, R. Fernández Muñoz, C. Gamez, R. Marcen, M.L. Celma, F. Liaño y J. Ortuño. Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis. *Med Clin (Bar)* 1990; 95: 81-83.
- J.L. Esteban, R. Esteban, L. Viladomiu et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; ii294-297.
- P.P. Mortimer, B.J. Cohen, P.A. Litton et al. Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 1989; 2 (8666), 798.
- U. Schlipkötter, M. Roggendorf, G. Ernst et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 335, 1409.
- K. Yamaguchi, Y. Nishimura, N. Fukuoka et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 335, 1409.
- I. Tamura, Y. Kobayashi, T. Koda et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 335, 1409.
- J.B. Zeldis, T.A. Depner, I.K. Kumamoto et al. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Annals of Internal Medicine* 1990; 112: 958-960.
- C.E. Stevens, P.E. Taylor, J. Pindyck et al. Epidemiology of hepatitis C virus. *JAMA* 263: 49-53.
- Editorials. Hepatitis C virus upstanding. *Lancet* 335, 1431-1432.
- M. Bruguera. Hepatitis vírica aguda. *Medicine* 1988; 8: 432-438.
- J.W. Mosley, R.D. Aach, F.B. Hollinger et al. Non A, non B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. *JAMA* 1990; 263: 77-78.
- M.J. Alter, R.E. Sampliner. Hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, 321: 1538-1539.