

Incidencia y prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en una unidad de diálisis. Experiencia de dos años de seguimiento

J. L. Teruel, J. Pascual, M. Mateo *, P. Serrano, C. Gámez, R. Marcén y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. * Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Analizamos la prevalencia e incidencia de infección por el virus de la hepatitis C en una unidad de diálisis durante dos años de seguimiento. Hasta mayo de 1991 la prueba serológica utilizada ha sido el test ELISA de primera generación; desde dicha fecha se han utilizado los test de segunda generación (ELISA y RIBA). En el momento de realizar el primer control serológico (diciembre de 1989), la prevalencia de casos seropositivos era del 17%, y aumentó hasta el 29% en el último control (noviembre de 1991). Durante el período de seguimiento han sido tratados en la unidad de diálisis un total de 111 pacientes, de los cuales 24 han mostrado serología positiva al virus de la hepatitis C. De estos 24 pacientes, 11 eran seropositivos en diciembre de 1989, cuatro eran falsos negativos en la prueba ELISA de primera generación y cuatro ya eran seropositivos en el momento de incorporarse a la unidad; los cinco pacientes restantes se han infectado dentro de la unidad de diálisis (uno por transfusiones de sangre realizadas antes de la introducción del control del virus de la hepatitis C en el banco de sangre en marzo de 1990); en los cuatro casos restantes, la infección ha sido nosocomial. La incidencia de infección nosocomial ha sido de 2,7 casos/100 pacientes-año, y ha desplazado a las transfusiones de sangre como principal factor de riesgo de contagio.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Virus hepatitis C. Incidencia. Prevalencia.**

PREVALENCE AND INCIDENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN A HEMODIALYSIS UNIT DURING A TWO YEAR PERIOD

SUMMARY

The prevalence and incidence of hepatitis C virus (HCV) infection in a hemodialysis unit were assessed during a two-year period. Until May 1991 the serological test employed was a first-generation ELISA; since that date second generation tests (ELISA and RIBA) have been used. The first serological survey, undertaken in December 1989, showed a 17% prevalence of anti-HCV antibodies. This had increased to 29% in the survey of November 1991. During the study period 111 patients had been receiving hemodialysis in our unit, 24 of them showing positive tests for HCV. Eleven of these were positive in De-

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100.
28034 Madrid.

Recibido: 7-I-1992.
En versión definitiva: 8-IV-1992.
Aceptado: 20-IV-1992.

ember 1989; 4 were false positive with the first generation ELISA test; 4 were seropositive on admission to our unit and the other 5 became infected within the dialysis unit — one transfused before HCV screening became mandatory in May 1990 and the other 4 with nosocomial transmission. The incidence of nosocomial infection has been 2.7 cases/100 patient-years and has become the most important route of infection.

Key words: **Hemodialysis. Hepatitis C virus. Incidence. Prevalence.**

Introducción

En 1989 se comercializó una prueba serológica tipo ELISA para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Este test permite detectar la existencia de anticuerpos contra un antígeno denominado c100-3, que es un péptido derivado de una región no estructural del genoma del VHC. Numerosos estudios clínicos realizados desde entonces comprobaron la gran correlación existente entre la positividad de dicho procedimiento diagnóstico y la presencia de una hepatitis no A- no B.

A pesar de su gran utilidad, pronto se constataron sus limitaciones con la existencia de falsos positivos y falsos negativos. Para mejorar la especificidad y sensibilidad se han ido introduciendo nuevas pruebas: un test tipo RIBA (RIBA-2) con dos antígenos no estructurales (el c100-3 y el 5-1-1), y recientemente un nuevo RIBA y un nuevo ELISA, denominados ambos de segunda generación. El RIBA de la segunda generación (RIBA-4) tiene tres antígenos no estructurales (c100-3, 5-1-1 y c33c) y un antígeno estructural (c22-3). El ELISA de segunda generación (ELISA-2) incluye un antígeno no estructural (c200) y uno estructural (c22-3). En estos momentos, el RIBA de segunda generación es considerado el test diagnóstico disponible más sensible y específico para el diagnóstico de infección por el VHC^{1,2}.

En diciembre de 1989 realizamos un estudio en nuestra unidad de hemodiálisis utilizando el único test disponible en aquel momento³. La prevalencia de infección por el VHC fue del 17 %, y observamos una estrecha correlación con el número de transfusiones, antecedentes de hepatitis no A- no B y antigüedad en el programa de diálisis. Posteriormente se ha publicado la experiencia en otros centros de diálisis de nuestro país, con resultados superponibles^{4,7}.

Transcurridos dos años desde nuestro primer estudio hemos analizado de nuevo nuestros datos para averiguar la repercusión diagnóstica de los nuevos test de segunda generación y la evolución de la incidencia tras el control del VHC en los bancos de sangre.

Material y métodos

Desde diciembre de 1989 hemos introducido la serología para el VHC como uno de los parámetros habituales de control de los pacientes con insuficiencia renal ter-

minal sometidos a tratamiento sustitutivo. Desde entonces hemos realizado controles serológicos semestrales en la unidad de diálisis y de forma individual en todos los nuevos pacientes y siempre que se consideró necesario.

Entre dicha fecha y el 30 de noviembre de 1991, 111 pacientes han sido tratados en la unidad de hemodiálisis del Hospital Ramón y Cajal, contabilizando un total de 145 pacientes-año. Todos ellos se han dializado en una sala única. Ninguno de estos pacientes era portador del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ni de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Uno de los pacientes consume drogas por vía intravenosa de forma esporádica. Los criterios de diagnóstico de hepatitis han sido los establecidos en nuestro trabajo anterior³: aumento de la ALAT hasta cifras superiores a dos veces y media el valor normal, asociado al menos al incremento de la concentración de bilirrubina, la ASAT, la gammaglutamiltranspeptidasa o la fosfatasa alcalina, corroborado todo ello en más de una determinación. Una hepatitis se consideró postransfusional cuando el aumento de la ALAT comenzó entre dos y veintiséis semanas después de una transfusión sanguínea en un paciente cuyos análisis de biología hepática previos eran normales. Si la duración de la alteración de los análisis fue superior a seis meses, se realizó el diagnóstico de hepatitis crónica.

Hasta mayo de 1991, la prueba utilizada para el diagnóstico de infección por el VHC fue el ELISA de primera generación (ELISA-1) (ORTHO HCV Antibody ELISA Test, Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ). En mayo de 1991 se introdujeron el test ELISA de segunda generación (ELISA-2) (ORTHO HCV ELISA Test System 2nd Generation, Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ) y el test RIBA de segunda generación (RIBA-4) (CHIRON RIBA HCV Test System 2nd generation, Chiron Corporation, Emeryville, CA). Se siguieron las instrucciones y criterios de positividad indicados por los laboratorios fabricantes.

A partir de marzo de 1990 se procedió igualmente al control de la serología al VHC (ELISA-1) en el banco de sangre de nuestro hospital.

Los pacientes se han dializado en una sala única que dispone de 16 puestos, existiendo cinco turnos semanales de diálisis. Después de cada sesión de diálisis, las máquinas se han desinfectado con hipoclorito sódico, y una vez al mes se las ha sometido a una limpieza adicional con formol. Se ha utilizado igualmente el hipoclorito sódico para la limpieza regular de suelos y superficies. Se ha

Tabla I. Prevalencia de infección por el VHC según las diferentes pruebas utilizadas

	Diciembre 89	Mayo 90	Octubre 90	Mayo 91	Noviembre 91
Número de pacientes.....	64	67	61	66	68
ELISA-1 positivo.....	11 (17 %)	12 (18 %)	11 (18 %)	17 (26 %)	
ELISA-2 positivo.....				23 (35 %)	21 (31 %)
RIBA-4 positivo.....				18 (27 %)	17 (25 %)
RIBA-4 dudoso.....				2 (3 %)	3 (4 %)

empleado siempre material desechable para el circuito extracorpóreo.

No se ha realizado ninguna medida de aislamiento de los pacientes con seropositividad al VHC. A lo largo de los dos años de seguimiento, todas las máquinas de diálisis han sido utilizadas por un paciente seropositivo al VHC en algún momento. Por otra parte, debido a las averías, revisiones técnicas, cambios de turno y otras circunstancias, cada paciente se ha dializado como mínimo en dos máquinas distintas.

Los índices de especificidad y sensibilidad se han calculado según el concepto de valor predictivo de Vecchio basado en el teorema de Bayes⁸.

Resultados

En la tabla I indicamos la prevalencia de positividad de las diferentes pruebas serológicas en los cinco controles realizados durante los dos años de seguimiento.

En el control del mes de mayo de 1991 hemos detectado seis casos positivos con la técnica ELISA-2 que previamente habían sido considerados negativos con la técnica de ELISA-1; de estos pacientes, en cuatro el RIBA-4 era positivo y, por tanto, se trataba de falsos negativos del ELISA-1. La sensibilidad del ELISA-1 con relación al RIBA-4 es, pues, de 0,80, y la especificidad, de 0,97. En el control de mayo de 1991 se realizaron simultáneamente ambas técnicas a todos los pacientes. Los 43 pacientes RIBA-4 negativo fueron igualmente ELISA-2 negativos. Ambas pruebas tienen la misma sensibilidad. De los 23 pacientes ELISA-2 positivos, el RIBA-4 fue negativo en tres y dudoso en dos. Estos dos casos eran portadores de una hepatopatía crónica, postransfusional en un caso y asociado al uso de drogas por vía intravenosa en el otro caso, y los dos tenían anticuerpos contra el antígeno estructural. Ambos fueron considerados, por tanto, como infectados por el VHC. La especificidad del ELISA-2 es del 0,93.

En los 21 pacientes que eran ELISA-2 positivos en el control de noviembre de 1991, el RIBA-4 fue positivo en 17, negativo en uno y dudoso en tres. De los tres casos con RIBA dudoso, dos eran los referidos previamente y el tercero tenía una hepatitis aguda de tres meses de evolución, que coincidió con la seroconversión al ELISA-2, y fue considerado como infectado por el VHC. La prevalencia de infección por el VHC fue, por tanto, del 29 %.

En los veinticuatro meses de seguimiento, 27 de los

111 pacientes tratados en nuestra unidad han mostrado positividad al ELISA-1 o al ELISA-2; investigados los sueros de todos ellos con el RIBA-4, el resultado global fue de tres RIBA-4 negativos, 21 positivos y tres dudosos, que por los motivos referidos previamente han sido considerados como infectados. Así pues, un total de 24 pacientes han tenido infección por el VHC. En la tabla II se indica la procedencia y el origen de la infección en estos pacientes. En cinco pacientes se ha objetivado una seroconversión durante el periodo de estudio, y en todos los casos se ha asociado a la aparición de una hepatitis. En un paciente la infección fue secundaria a una transfusión realizada antes de marzo de 1990, fecha de inicio del control del VHC en el banco de sangre. Los cuatro pacientes restantes no habían sido transfundidos ni tenían otros factores de riesgo, por lo que la infección fue considerada nosocomial. La incidencia global de infección nosocomial es pues de 2,7 casos/100 pacientes-año.

De estos 24 pacientes, tres han fallecido y uno ha sido trasplantado con éxito. En noviembre de 1991 quedan, pues, 20 pacientes infectados por el VHC. En nuestra unidad de diálisis hay una total identidad entre la existencia de hepatitis y la infección por el VHC (tabla III).

Discusión

La prevalencia de positividad a los marcadores de infección por el VHC en nuestra unidad de hemodiálisis ha aumentado desde el 17 % en diciembre de 1989 hasta el 29 % en noviembre de 1991. Este incremento es debido

Tabla II. Pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tratados en la unidad de diálisis entre diciembre de 1989 y noviembre de 1991

Pacientes infectados en diciembre de 1989.....	11
Falsos negativos del ELISA-1.....	4
Pacientes infectados al ingreso en la unidad.....	4
Procedencia: Programa de trasplante renal.....	2
Traslado de otra unidad.....	1
Prediálisis.....	1
Pacientes infectados en la unidad.....	5
Origen infección: Postransfusional.....	1
Nosocomial.....	4
Total pacientes infectados.....	24
Total pacientes tratados.....	111

Tabla III. Asociación entre hepatitis no A- no B e infección por el VHC. Noviembre de 1991

	N.º	Infección VHC
Hepatitis crónica.....	14	14
Hepatitis con evolución inferior a seis meses.....	2	2
Antecedentes de hepatitis aguda.....	3	2
Sin hepatitis.....	49	3

a tres factores: a la utilización de procedimientos diagnósticos más sensibles, a la incorporación de pacientes que eran portadores de la infección y a la aparición de nuevos casos.

Al utilizar las pruebas serológicas de segunda generación hemos detectado la existencia de un 20% de falsos negativos con el test ELISA de primera generación. Estos resultados son similares a los obtenidos en diferentes poblaciones de pacientes por otros autores⁹⁻¹³. En estos momentos, el test ELISA-2 constituye el procedimiento de detección más adecuado, reservándose el RIBA-4 para la confirmación de los casos positivos. Es posible que tanto la prevalencia de infección como la secuencia de pruebas a realizar se modifiquen conforme aparezcan nuevos procedimientos de estudio.

Al igual que en el control realizado hace dos años, hemos observado una estrecha correlación entre la existencia de una serología positiva al VHC y la hepatitis no A- no B. Todos los pacientes con hepatitis crónica son seropositivos al VHC. Únicamente tenemos tres casos de portadores «asintomáticos», sin antecedentes conocidos de hepatitis. El VHC parece ser el responsable de la mayoría, si no de la totalidad, de los episodios de hepatitis de nuestra unidad de hemodiálisis que previamente habíamos etiquetado como hepatitis no A- no B.

En un estudio publicado en 1983¹⁴ comprobamos que la incidencia de hepatitis no A- no B en nuestra unidad de hemodiálisis hospitalaria era de 10,7 casos/100 pacientes-año y que las transfusiones constituían el principal factor de riesgo. En el control serológico realizado en 1989³ concluíamos que las transfusiones de sangre seguían siendo la principal causa de transmisión de la infección del VHC en los pacientes dializados. La drástica reducción de las necesidades transfusionales con la introducción de la eritropoyetina, y el control de la serología del VHC en el banco de sangre, han modificado la situación epidemiológica. La incidencia global de hepatitis ha disminuido, pero en estos momentos la infección nosocomial es la principal responsable de los nuevos casos, con una incidencia de 2,7 casos/100 pacientes-año.

La infección nosocomial del VHC en una unidad de diálisis puede realizarse a través de las máquinas de diálisis (transmisión que podríamos denominar vertical) o por transmisión de paciente a paciente por todas aquellas manipulaciones susceptibles de contagiarse por sangre (transmisión que podríamos denominar horizontal).

Algunos autores aconsejan la utilización de salas de diálisis separadas para los pacientes seropositivos o con hepatitis no A- no B, con resultados excelentes^{15, 16}. Las medidas de aislamiento total han mostrado su eficacia en el control de la infección por el virus de la hepatitis B y representarían la solución ideal para el control del VHC. Con la utilización de unidades de diálisis independientes se evitaría tanto la forma de transmisión vertical como la horizontal. Desgraciadamente, el aislamiento de los pacientes seropositivos al VHC no es posible en la mayoría de las unidades de hemodiálisis, dada la alta prevalencia de infección y las limitaciones de espacio físico.

Ante la imposibilidad de agrupar a los pacientes seropositivos en salas de diálisis independientes, el conocimiento de la forma de transmisión tiene en teoría gran importancia para adoptar medidas preventivas. Si el contagio fuera fundamentalmente por transmisión vertical habría que reservar máquinas de diálisis exclusivas para los pacientes seropositivos. Si la transmisión fuera horizontal, la solución consistiría en agrupar a estos pacientes en determinados turnos de diálisis.

En el estudio de 1983¹⁴ no observamos un aumento de la incidencia de hepatitis no A- no B por la utilización común de máquinas de diálisis; las medidas de desinfección habituales posdiálisis parecían ser suficientes para evitar la transmisión de la hepatitis por el monitor. Creemos que esta conclusión sigue siendo válida para la infección por el VHC, dado el gran paralelismo existente entre la misma y lo que previamente denominábamos hepatitis no A- no B.

Con esta experiencia previa, y a la vista de nuestros resultados actuales, hemos decidido adoptar una postura intermedia. Hemos agrupado a los pacientes seropositivos de cada turno en un lateral de la sala de diálisis, procurando evitar la proximidad con los pacientes seronegativos, y hemos extremado las medidas de vigilancia en todas aquellas manipulaciones susceptibles de contagio. Teniendo en cuenta la diferente prevalencia en los distintos turnos de diálisis, no es posible evitar la utilización común de algunos monitores de diálisis por pacientes seropositivos y seronegativos.

Sin que se pueda descartar la infección a través del monitor, creemos que el principal mecanismo de transmisión hay que buscarlo en todas aquellas manipulaciones realizadas durante el tratamiento que puedan contaminarse con sangre. La concienciación del personal sanitario para extremar las medidas higiénicas en todos los procedimientos que supongan un contacto con sangre es la única medida preventiva posible, hasta la aparición de una vacuna eficaz, en las unidades de hemodiálisis en las que no sea posible efectuar un aislamiento estricto de estos pacientes.

Bibliografía

1. Van der Poel CL, Cuypers HTM, Reesink HW, Weiner AJ, Quan S, DiNello R, Van Boven JJP, Winkel I, Mulder-Folkerts D, Exel-Oehlers

- PJ, Schaasberg W, Leentvaar-Kuypers A, Polito A, Houghton M y Lelie PN: Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet*, 337:317-319, 1991.
2. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Aumont P, Erlinger S y Benhamou J-P: Second generation (RIBA) test in diagnosis of chronic hepatitis C. *Lancet*, 337:551-552, 1991.
3. Teruel JL, Fernández Muñoz R, Gámez C, Marcén R, Celma M.ª, Líaño F y Ortuño J: Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes tratados con hemodiálisis. *Medicina Clínica*, 95:81-83, 1990.
4. Garrigós E, Diago M, Tuset C, Ajenjo E, Roma E, Giménez M, González C y Pérez A: Anticuerpos antivirales de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, XI:155-159, 1991.
5. Fernández Ruiz EJ, Ramón C, Rodríguez Iglesias M, Benavides B, Del Castillo Gámez R y Hernández Romero MC: Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódica. *Nefrología*, XI:258-262, 1991.
6. Esforzado N, Cases A, Barrera JM, Bergada E, Feliz T, López Pedret J y Revert L: Prevalencia y factores de riesgo de infección por el virus de la hepatitis C en una población de hemodiálisis. *Nefrología*, XI:345-348, 1991.
7. Galán A, Pérez García R, García Vinuesa MS y Anaya F: Virus de la hepatitis C y aumento de transaminasas en pacientes en hemodiálisis y con trasplante renal. *Nefrología*, XI:372-373, 1991.
8. Vecchio TJ: Predictive value of a single test in unselected populations. *N Engl J Med*, 274:1171-1173, 1966.
9. León A, Cantón R, Elia M y Mateos M: Second-generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection. *Lancet*, 337:912, 1991.
10. Bassetti D, Cutrupi V, Dallago B y Alfonsi P: Second-generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection. *Lancet*, 337:912, 1991.
11. Ebeling F, Naukkarinen R, Myllylä G y Leikola J: Second-generation RIBA to confirm diagnosis of HCV infection. *Lancet*, 337:912-913, 1991.
12. Aach RM, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, Johnson RG, Barbosa LH y Nemo GJ: Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med*, 325:1325-1329, 1991.
13. Hosein B, Fang ChT, Popovsky MA, Ye J, Zhang M y Wang ChY: Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. *Proc Natl Acad Sci*, 88:3647-3651, 1991.
14. Matesanz R, Teruel JL, Bueno R, Fernández Muñoz R, Marcén R, Quereda C y Ortuño J: Incidencia, caracterización y evolución de las hepatitis no A- no B en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*, III:115-120, 1983.
15. Pérez García A y Diago M: Hepatitis C en las unidades de hemodiálisis. *Nefrología*, XI:305-308, 1991.
16. Arici C, Gregis GP, Marchesi D, Mingardi G, Mecca G y Bellavita P: Effectiveness of a preventive programme for non A- non B hepatitis in a large dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant*, 5:902-903, 1990.