



Transmisión nosocomial del virus de la hepatitis C en hemodiálisis: ¿monitores, personal o ambos?

M. D. Arenas, J. Sánchez-Payá*, C. Muñoz**, J. J. Egea, F. Martín, M. T. Gil y F. Sarró

Unidad de Hemodiálisis. Sanatorio Perpetuo Socorro. *Servicio de Medicina Preventiva y **Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario. Alicante.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de enfermedad hepática en la población de hemodiálisis. Numerosos estudios sugieren que la transmisión nosocomial es la principal vía de infección, aunque no está bien definido el papel que juegan las máquinas y el personal en esta transmisión.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue analizar el papel de las posibles vías de transmisión implicadas (monitores y contaminación directa paciente a paciente a través del contagio en la sala de diálisis) utilizando métodos epidemiológicos y la identificación de los genotipos del VHC.

Métodos: En 50 pacientes de una unidad de hemodiálisis se determinó el RNA-VHC mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los genotipos por un test de hibridación inversa y se analizó la distribución de los diferentes genotipos por turnos y monitores de hemodiálisis y la asociación temporal en la aparición de casos. Se determinó la PCR-RNA en el ultrafiltrado del líquido de diálisis en los 19 pacientes con RNA viral en sangre.

Resultados: 21 pacientes presentaban anticuerpos frente al VHC (Ac-VHC) (21/50:42%) y en el 90% de estos se detectó el RNA viral en suero (19/21). En ninguno de los pacientes con Ac-VHC negativos fue posible detectar el virus en la sangre. Los genotipos del VHC se distribuyeron de la siguiente manera: El 52,6% de los pacientes mostró el genotipo 1b (10/19), 6 pacientes presentaron el genotipo 1a (31,5%) y el genotipo 3 se detectó en el 15,7% (3/19). Todos los pacientes mostraron infección por un único genotipo. Se encontró correlación epidemiológica y asociación temporal entre los genotipos 1b ($p < 0,05$) y el genotipo 3 ($p < 0,05$) con los turnos de hemodiálisis. El genotipo 1a mostró asociación estadística con la máquina 1 ($p < 0,05$), pero sin mostrar una asociación temporal. No se detectó el RNA viral en ninguna muestra de ultrafiltrado.

Conclusiones: El genotipo 1b fue el genotipo predominante en nuestra cohorte de pacientes. Existía un alto nivel de concordancia entre la detección del RNA-VHC por PCR y la detección de anticuerpos frente al VHC. Nuestro estudio sugiere que la vía más importante de transmisión del VHC en las unidades de hemodiálisis es la vía nosocomial paciente a paciente, a través de manipulaciones incorrectas por

Recibido: 27-XII-2000.

En versión definitiva: 24-V-2001.

Aceptado: 24-V-2001.

Correspondencia: Dra. M^ª Dolores Arenas Jiménez
Sanatorio Perpetuo Socorro
Servicio de Nefrología
Plaza Dr. Gómez Ulla, 15
03013 Alicante

parte del personal sanitario, siendo la transmisión a través del monitor altamente improbable. Es necesaria la aplicación estricta de las precauciones universales en las unidades de hemodiálisis y la valoración frecuente de esta aplicación.

Palabras clave: **Virus de la hepatitis C. Hemodiálisis. Transmisión nosocomial. Genotipos VHC, PCR-RNA VHC.**

NOSOCOMIAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS: DIALYSIS MACHINES, STAFF OR BOTH?

SUMMARY

Background: The Hepatitis C virus (HCV) infection is the most frequent cause of hepatic disease in the dialysis population. Many observations suggest that nosocomial transmission is the principal way of infection.

Objective: The aim of this study was to investigate HCV outbreak in a hemodialysis (HD) unit, using epidemiological and molecular methods.

Methods: 50 patients in a HD unit were tested for HCV-RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction (PCR), and the hepatitis C genotype determination (reverse hybridization assay). We analyzed the distribution of different genotypes by shifts and dialysis machines and the temporal association in the appearance of the HCV cases.

Results: 21 of 50 patients (42%) showed detectable anti-HCV antibodies (HCV-Ab) in serum. The prevalence of HCV RNA positivity was 90.4% (19/21) among these patients. None of the HCV-Ab negative patients detectable HCV virus in their blood. The PCR genotyping of HCV RNA was performed in 19 patients. It detected the presence of HCV subtype 1b in 10 out of 19 viremic patients (52.6%), HCV-subtype 1a in 31.5% of the patients (6/19) and genotype 3 in 15.7% (3/19) of the viremic patients. All patients had been infected by only one genotype. We found epidemiological correlation and temporal association between the genotypes 1b ($p < 0.05$) and 3 ($p < 0.05$) with the shifts. The HCV genotype 1a shows statistical association with the machine 1 ($p < 0.05$) but not temporal association.

Conclusions: HCV genotype 1b was dominant in our cohort of HCV-infected patients. There was a high level of agreement between the PCR detection of HCV RNA and the detection of antibodies against the HCV genome. Genotyping and epidemiological analysis suggest that horizontal nosocomial patient to patient transmission plays an important role in the epidemiology of HCV in dialysis patients. There is a need for stringent implementation and regular audit of infection control measures.

Key words: **Hepatitis C virus. Hemodialysis. HCV genotypes. Nosocomial transmission. PCR-RNA-HCV.**

INTRODUCCIÓN

La infección por el VHC en los pacientes en hemodiálisis se ha relacionado con numerosos factores de riesgo, como las transfusiones sanguíneas¹, el tipo de técnica dialítica^{2,3}, el tiempo en hemodiálisis¹, y la prevalencia de infección en la unidad⁴. Con el control de las transfusiones sanguíneas, en la actualidad, la vía de transmisión nosocomial se considera la prin-

cipal vía de contagio en hemodiálisis⁵. La persistencia de partículas virales viables en el equipo de diálisis a pesar de su esterilización de forma regular, y la contaminación de las superficies y de la medicación debido a errores ocasionales en la manipulación por el personal, se han considerado las dos principales vías de transmisión del VHC en hemodiálisis, aunque la magnitud del riesgo de infección para cada una de estas vías es desconocido⁶. El contagio del VHC en

hemodiálisis es todavía objeto de discusión, y esta controversia explica que, en la actualidad, no exista consenso en lo que se refiere a las medidas preventivas a adoptar. A pesar de que los «Center for Diseases Contro» (CDC) no recomiendan el aislamiento de los pacientes infectados por el VHC⁷, el número de centros que aíslan en España es cada vez mayor⁸.

El objetivo de nuestro estudio fue investigar, mediante métodos epidemiológicos y la determinación de los genotipos de VHC, las vías de transmisión de este virus en una unidad de hemodiálisis, investigando fundamentalmente la asociación con los monitores y los turnos de hemodiálisis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron 50 pacientes que se dializaron en la unidad (17 mujeres y 33 varones, edad media $56,5 \pm 17$ años). La edad media en hemodiálisis fue de $65,5 \pm 35$ meses.

Definición de casos prevalentes e incidentes (tablas I, II y III)

Se consideraron *casos prevalentes* (P) (ocho pacientes) todos los pacientes con Ac-VHC positivos que ya presentaban aumento de transaminasas y/o seroconversión al virus a su llegada a la unidad, y los que habían recibido transfusiones en los seis meses anteriores a la seroconversión y/o elevación de las transaminasas.

Se consideraron *casos incidentes* (I) (11 pacientes) aquellos pacientes con Ac-VHC en los que se pudo observar la seroconversión al VHC en la misma unidad (se disponía de un valor previo negativo en la unidad), y no habían recibido transfusiones en los seis meses previos.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes para analizar los factores implicados en la trans-

misión del VHC en hemodiálisis. Estudiamos los casos de hepatitis C habidos en la unidad durante el período de estudio (1991, 1992 y 1993) y se investigaron, como posibles vías de transmisión, las transfusiones sanguíneas recibidas, los monitores de hemodiálisis, y los turnos de hemodiálisis en los que se habían dializado. Se analizó la distribución de los diferentes genotipos en los diferentes turnos y en los monitores de hemodiálisis, y la asociación temporal en la aparición de casos incidentes de hepatitis C. Durante los años 1991 y 1992 la unidad tenía ocho monitores y dos máquinas de reserva comunes a toda la unidad. Los pacientes siempre se dializaban en el mismo puesto de diálisis y con el mismo monitor, salvo en casos puntuales de avería. No existía separación en cuanto a monitores ni en lo que se refiere a personal sanitario entre pacientes seropositivos y seronegativos. En enero de 1993 los pacientes VHC positivos se aislaron en una sala separada con personal y monitores dedicados exclusivamente a ellos. Todos los casos aparecidos a lo largo de 1993 habían compartido monitor y turno en los años previos con otros pacientes VHC positivos. No existía unidad de diálisis de pacientes VHB positivos agudos ni crónicos en el hospital, y éstos se enviaban al hospital de referencia.

Los pacientes se distribuían en seis turnos y recibían diálisis tres veces a la semana (1^{er} turno: lunes, miércoles y viernes por la mañana, 2^o turno: lunes, miércoles y viernes al mediodía, 3^{er} turno: lunes, miércoles y viernes por la tarde, 4^o turno: martes, jueves y sábado por la mañana, 5^o turno: martes, jueves y sábado al mediodía, 6^o turno: martes, jueves y sábado por la tarde) (fig. 1) El personal sanitario realizaba un turno rodado de mañanas y tardes, de manera que tenían contacto con todos los turnos de diálisis, estaba vacunado frente al VHB y no se disponía de datos acerca de la serología frente al VHC en ese momento.

La técnica de hemodiálisis se individualizó para cada paciente atendiendo a sus necesidades dialíticas. Las membranas utilizadas fueron de hemophan, polisulfona o poliacrilonitrilo. Después de cada sesión de hemodiálisis se realizaba una de-

Tabla I. Casos incidentes y prevalentes de infección por VHC y características epidemiológicas del genotipo 3

Caso Inc/prev.	Fecha	Niveles de fecha		Transf. < 6 m	Monitor	Turno	
	HD	ALT > 28	Ac-VHC				
24	13-6-88	15-1-91	15-11-91	43	1	2	p
13	9-7-84	15-9-91	15-9-92	0	3	2	l
36	9-8-83	No	6-1-93	0	6	2	l

Tabla II. Casos incidentes y prevalentes de infección por VHC y características epidemiológicas del genotipo 1b

Caso Inc/prev.	Fecha	Niveles de fecha		Transf.	Monitor	Turno	
	HD	ALT > 28	Ac-VHC	< 6 m			
48	24-10-89	15-1-90	27-1-91	2	8	5	P
8	28-7-83	15-5-91	15-9-91	4	3	6-1	P
3	25-3-88	15-9-91	15-9-91	21	8	6	P
25	15-4-89	10-11-91	15-1-92	0	7	6	I
20	13-6-86	15-3-92	15-3-92	0	5-8	1-3	I
22	7-1-85	15-5-92	15-7-92	0	3	5	I
31	18-5-87	15-7-92	15-3-93	0	7	1	I
6	29-6-92	15-7-92	15-5-93	0	8	1	I
50	5-7-90	15-9-92	15-3-93	0	2	5	I
37	9-6-92	15-9-92	15-5-93	0	2-4	5-6	I

Tabla III. Casos incidentes y prevalentes de infección por VHC y características epidemiológicas del genotipo 3

Caso Inc/prev.	Fecha	Niveles de fecha		Transf.	Monitor	Turno	
	HD	ALT > 28	Ac-VHC	< 6 m			
11	18-8-83	15-3-90	15-11-91	0	1	1	I
7	15-11-91	30-11-91	20-1-92	0	4-5	1-6	P
16	15-5-86	15-11-91	13-2-92	11	6-7	3	P
21	23-4-91	15-11-91	15-9-92	12	1	3	P
30	01-3-92	15-3-92	15-3-92	0	6	6	P
40	22-3-84	15-9-92	15-11-92	0	1-4	4	I

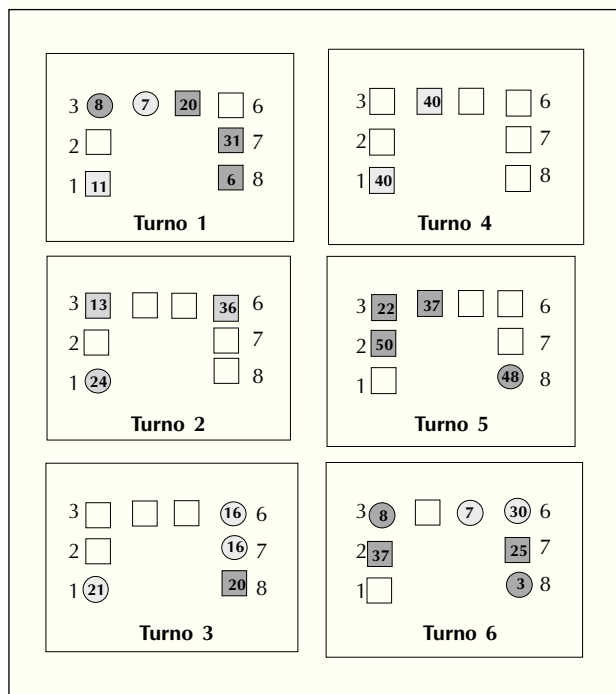


Fig. 1.—Monitores y turnos ocupados por casos incidentes □ y ○ casos prevalentes. Distribución del genotipo 1b ■, genotipo 1a □ y genotipo 3 □. El paciente 7 cambia a monitor 5 y turno 6 en agosto 1992. El paciente 20 cambia a monitor 8 y turno 3 en agosto 1992. El paciente 8 cambia a monitor 3 y turno 1 en enero 1992. El paciente 37 cambia a monitor 4 y turno 5 en agosto 1992.

sinfección completa del monitor con puriestéril (agua oxigenada y ácido peracético) durante 20 minutos, y se limpiaba la sala con lejía (dilución 1:10). Una vez a la semana se realizaba una limpieza más prolongada e intensa. El personal sanitario había recibido información sobre las hepatitis B y C en diálisis, así como acerca de los posibles modos de transmisión y las estrategias preventivas a seguir. Mensualmente se realizaron determinaciones bioquímicas y serológicas para detectar la infección por el VHC. La determinación de todos los marcadores virales como los Ac-VHC, el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, los anticuerpos de superficie del virus de la hepatitis B, los anticuerpos frente al core del virus de la hepatitis B, los anticuerpos frente al virus de la hepatitis A y la serología frente a otros virus hepatotóxicos como los virus del grupo Herpes citomegalovirus, virus de Ebstein-Barr, virus de Herpes Simple y virus de Herpes-Zoster) se realizó al inicio en programa de hemodiálisis y después de cada episodio de elevación de aminotransferasas (elevación por encima de 28 U/l), estos estudios fueron repetidos mensualmente hasta su positivización. La determinación del RNA viral del VHC se realizó por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de los genotipos del VHC mediante un test de hibridación inversa.

RNA- PCR en el ultrafiltrado

Se analizó el RNA del VHC en el ultrafiltrado de los 19 pacientes con RNA-VHC positivo, evitando la extracción de la muestra con heparina o con dializado que pudieran interferir en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa.

Estudios serológicos y detección del RNA-VHC y sus genotipos

Todos los pacientes fueron estudiados mediante el test de *screening* ELISA de 3ª generación (Ortho Diagnostic Systems) que detecta anticuerpos IgG frente a proteínas derivadas de tres regiones distintas del genoma del VHC (c22, c3, c-200). Los test de ELISA positivos fueron confirmados mediante por un test de inmunoblot de 3ª generación (RIBA tm HCV SIA, Chiron corporation).

El RNA-VHC se detectó en suero mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Amplacor HCV PCR kit, Roche Molecular Systems, Basel, Switzerland) que usa una rápida preparación y combina transcripción inversa y una reacción de amplificación, seguidas por hibridación no isotópica. Los genotipos del VHC en suero se determinaron mediante un test de hibridación basado en el principio de hibridación inversa (INNO-LIPA HCV, Innogenetics).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS software v. 8.0 para analizar estadísticamente los resultados. Para determinar la asociación entre monitores, turnos y genotipos del VHC se utilizó el test exacto de Fisher. La magnitud de la asociación se expresó en términos de riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Infeción por VHC en hemodiálisis

Como se muestra en la tabla IV, 21 de 50 pacientes (42%) tenían Ac-VHC detectables en suero y en el 90,4% (19/21) de ellos se identificó el RNA-VHC en sangre. La determinación de RNA-VHC fue negativa sólo en dos pacientes con Ac-VHC positivos. Ningún paciente con Ac-VHC negativos tenía el virus detectable en sangre. La identificación de

Tabla IV. Incidencia de Ac-VHC y RNA-VHC en suero

Total	RNA-VHC		
	pos.	neg.	
Ac- VHC pos.	19	2	21
Ac- VHC neg.	0	29	29
Total	19	31	50

los genotipos del VHC se realizó en los 19 pacientes con RNA viral detectable en sangre y mostró la presencia de genotipo 1b en 10 de los 19 pacientes virémicos (52,6%), el subtipo la se detectó en 6 pacientes (31,5%) y el genotipo 3 en el 15,7% (3/19). La distribución de los genotipos por turnos y monitores de diálisis se muestra en la figura 1 y en las tablas I, II y III. Todos los pacientes estaban infectados por un único genotipo y no hubo infección múltiple por genotipos virales distintos.

Episodios de seroconversión al VHC

De los 50 pacientes estudiados identificamos 11 seroconversiones. Todos los pacientes aumentaron las aminotransferasas durante el episodio de hepatitis con simultánea o posterior seroconversión de los Ac-VHC en la unidad de HD, y no habían recibido transfusiones sanguíneas en los seis meses previos. El pico de aminotransferasas no fue muy elevado y los valores oscilaron entre 73 y 960 U/l. Ocho pacientes fueron casos prevalentes y se consideraron el origen de la infección.

Las tablas I, II y III muestran que todos los episodios de seroconversión aparecieron en un período de 17 meses.

Los casos incidentes del genotipo 1b se agruparon en tres de los turnos de hemodiálisis y se encontró asociación estadísticamente significativa con el turno 1 (RR: 4.5 (1,3-15,3), $p < 0,05$), así como una asociación temporal en la aparición de estos casos (fig. 1 y tabla II). No se encontró asociación entre el genotipo 1b y los monitores de hemodiálisis (tabla V).

Los dos casos incidentes con genotipo 3 se dializaban en el mismo turno (RR 2.8 (0,8-10,1), $p < 0,05$) (tabla VI) y también se encontró asociación temporal en la aparición de estos casos (tabla I).

De los seis pacientes con genotipo 1a, sólo dos se consideraron casos incidentes y fueron analizados estadísticamente, mostrando asociación con el monitor 1 ($p < 0,05$) (tabla VII), pero sin encontrar correlación temporal.

PCR-RNA en el ultrafiltrado

La detección del RNA- VHC mediante PCR fue negativa en todas las muestras de ultrafiltrado.

DISCUSIÓN

Se describe la aparición de 21 casos claramente documentados de infección por VHC en 50 pacientes en hemodiálisis. Se encontró una alta concordancia entre la detección del RNA-VHC por técnica de PCR y la detección de anticuerpos por técnicas serológicas de 3ª generación. Sólo dos pacientes que fueron testados como RNA-VHC negativos por PCR mostraron Ac-VHC en suero por la técnicas serológicas y ningún paciente sin anticuerpos mostró el RNA viral en sangre. Esto demuestra que es posible la detección de anticuerpos en muestras de suero sin RNA detectable en suero^{2,9} y esto puede ser debido a diferentes circunstancias: el RNA viral podría haber sido degradado,

aclarado o haber sido secuestrado en otros lugares distintos al torrente sanguíneo, como el hígado o las células mononucleares periféricas. Otra posibilidad es que la viremia fuera intermitente y el RNA viral no estuviera presente en el plasma en el momento de la determinación analítica, el número de copias podría estar por debajo de los límites de detección y los anticuerpos podrían persistir incluso después de que el RNA viral hubiera desaparecido¹⁰. Los dos pacientes que mostraron discordancia entre la detección de anticuerpos y el RNA viral (Ac-VHC positivos y PCR negativa) habían presentado elevación previa de las aminotransferasas, por lo que estas reacciones no se consideraron inespecíficas o falsos negativos.

Ninguno de los pacientes con Ac-VHC negativos mostró el RNA viral en sangre. Esto contrasta con los resultados derivados de otros estudios¹¹ que muestran una elevada prevalencia de RNA viral positivo en pacientes con Ac-VHC negativos (28,2%), es posible que el uso de técnicas serológicas más avanzadas para la detección de anticuerpos haya mejorado la eficacia y haya reducido el número de pacientes infradiagnosticados.

No encontramos infección múltiple por varios genotipos, quizá debido al corto intervalo entre la seroconversión y la determinación del RNA viral. Habría que determinar el número de superinfecciones tras un período de tiempo más prolongado y hacer un estudio filogenético con secuenciación de nucleótidos para detectar infecciones por diferentes secuencias del mismo genotipo.

El genotipo 1b fue dominante en nuestra cohorte de pacientes. Nuestros resultados son similares a los descritos por otros autores^{12,13}, quienes observaron una alta prevalencia de genotipo 1b en Corea y Francia, pero difieren de los encontrados por otros estudios en que predomina el genotipo 1a y 2a^{14,15}. La distribución de los subtipos del VHC en hemodiálisis es diferente según las áreas geográficas y esto justificaría las diferencias encontradas con otras unidades. Sería interesante conocer el mapa de distribución de los genotipos del VHC en la población de hemodiálisis de nuestra área geográfica y ver si los genotipos encontrados en los pacientes de hemodiálisis son similares a la población general o, por el contrario la población de diálisis presenta una mayor prevalencia de determinados genotipos, como sucede con los adictos a drogas vías parenteral. El descubrimiento de un genotipo «raro» en pacientes hemodializados no siempre es sinónimo de transmisión nosocomial¹⁶ ya que la prevalencia de estos genotipos puede no ser totalmente explicada por esta vía de transmisión.

De los 19 pacientes con Ac-VHC, 11 se consideraron casos incidentes porque presentaban Ac-VHC

Tabla V. Asociación estadística entre genotipo 1b, turnos y monitores

Turnos	Incidencia 1b	RR (IC)	p
Turno 1	50% (3/6)	4,5 (1,33-15,2)	0,04
Turno 3	12,5% (1/8)	0,7 (0,10-5)	1,0
Turno 5	33,3% (3/9)	2,8 (0,8-10,1)	0,16
Turno 6	33,3% (2/6)	2,4 (0,6-9,6)	0,2
Monitor 2	25% (2/8)	1,7 (0,4-7,2)	0,6
Monitor 3	16% (1/6)	1 (0,14-6,9)	1,0
Monitor 4	12,5% (1/8)	0,7 (0,10-5)	1,0
Monitor 5	11,1% (1/9)	0,6 (0,08-4,4)	1,0
Monitor 7	33,3% (2/6)	2,4 (0,6-9,6)	0,2
Monitor 8	40% (2/5)	2,9 (0,77-11,39)	0,18

Tabla VI. Asociación estadística entre genotipo 3, turnos y monitores

Turnos	Incidencia 3	RR (IC)	p
Turno 2	25% (2/8)	2,8 (0,8-10,1)	0,03

Tabla VII. Asociación estadística entre genotipo 1a, turnos y monitores

Turnos	Incidencia 1a	RR (IC)	p
Turno 1	16% (1/6)	6 (0,4-83,5)	0,2
Turno 4	12,5% (1/8)	4,2 (0,3-60)	0,3
Monitor 1	40% (2/5)	Incalculable	0,01
Monitor 4	12,5% (1/8)	4,2 (0,3-60)	0,3

negativos a su entrada en la unidad y no tenían transfusiones sanguíneas que pudieran justificar la seroconversión. Ocho pacientes se consideraron casos prevalentes. Los pacientes en hemodiálisis que mostraron infección por el VHC y no habían recibido transfusiones sanguíneas, indicaban que el tratamiento de hemodiálisis en sí mismo podía ser un factor de riesgo para la infección por el VHC. Cuando analizamos en estos pacientes las dos posibles vías de transmisión en la unidad (turnos a través del personal y monitores de hemodiálisis) encontramos que los pacientes con genotipo 3 y 1b se agrupaban en determinados turnos, mientras en otros turnos no existía ningún caso, y esta agrupación mostró asociación estadística y una clara secuenciación temporal, ya que todos los casos fueron apareciendo sucesivamente a lo largo de 17 meses. Todos los casos incidentes de los genotipos 1b y 3 estaban justificados por casos prevalentes previos que actuaban como caso índice en el contagio. Varios estudios han encontrado una alta incidencia de infección por VHC en pacientes que compartían monitores de hemodiálisis^{27,28}. Teóricamente, el paso de VHC a través del dializador intacto parece improbable ya que las partículas virales miden unos 35 nm de diámetro, y son mucho mayores que los poros de las membranas más permeables. Sin embargo, no se podría descartar el paso del virus accidental al compartimento del dializado como consecuencia de una alteración en el tamaño del poro o roturas en la membrana. Los intentos de aislar el virus en el ultrafiltrado han sido infructuosos en nuestro estudio al igual que en otros ya publicados^{29,30}. Sólo algunos autores han descrito la presencia de partículas virales en el ultrafiltrado^{31,32} pero la detección del RNA-VHC por PCR en el dializado puede significar solamente la presencia de fragmentos de RNA viral y no del virus con capacidad de infectar. Por otra parte, el VHC es rápidamente degradado a temperatura ambiente y es improbable que se pueda mantener activo durante mucho tiempo en el interior de la máquina. En nuestro estudio solo encontramos asociación estadística entre un genotipo y un monitor de diálisis (el genotipo 1a y el monitor 1), pero la asociación epidemiológica con secuenciación temporal y la identificación de los casos índice no fue posible, probablemente porque de los seis casos del genotipo 1a, sólo dos eran casos incidentes. En un estudio previo, en el que no se había determinado aún el RNA-PCR ni los genotipos, se encontró asociación entre la infección por el VHC y algunos monitores de hemodiálisis²⁶, pero al analizar los diferentes genotipos y la aparición en el tiempo de los casos incidentes, nuestro estudio confirma una mayor importancia de la transmisión paciente-pa-

ciente, bien directa o indirectamente a través de superficies contaminadas. Es necesario encontrar una correlación epidemiológica y una asociación temporal entre los pacientes que comparten el mismo genotipo, para poder justificar que ha existido transmisión nosocomial.

No se disponía de datos acerca de la serología vírica del personal sanitario de la unidad por lo que no se pudo estudiar la posibilidad de contagio desde el personal sanitario a los pacientes por manipulaciones incorrectas de una determinada persona, aunque esta posibilidad parecía menos probable, dado que existía infección por diferentes genotipos y todos los casos incidentes estaban justificados por casos prevalentes previos que actuaban como caso índice en el contagio. La transmisión del VHC probablemente se realizó de paciente a paciente dentro de un mismo turno, vehiculizada por el personal sanitario y asociada con un fallo en la aplicación de precauciones universales básicas, tales como el lavado de manos y el uso de guantes³³, ya que aunque el personal estaba informado sobre la necesidad de cumplir estas normas, un estudio realizado en la misma unidad demostró un alto grado de incumplimiento por parte de este³⁴.

Las técnicas de biología molecular se han utilizado recientemente para proporcionar evidencia a favor o en contra de la transmisión nosocomial del VHC en las unidades de hemodiálisis¹⁷. Stuyver y cols.¹⁸ mostraron que existía infección por la misma secuencia de nucleótidos del VHC en los pacientes que se dializaban en una unidad de hemodiálisis de Bélgica, y al igual que otros, apoyan la existencia de una vía de transmisión nosocomial en las unidades de diálisis¹⁹⁻²¹. En contraste, otro estudio usando las mismas técnicas encontró que la transmisión paciente a paciente fue infrecuente²². También se han publicado trabajos que muestran diferentes tendencias en lo que respecta a la dedicación de salas y monitores separados para los pacientes infectados por el VHC en hemodiálisis, como medida preventiva para la transmisión del VHC²³⁻²⁵, lo que sugiere que siguen existiendo dudas al respecto.

En conclusión, el genotipo 1b fue predominante en nuestra cohorte de pacientes. Existe un alto grado de concordancia entre la detección de RNA viral mediante PCR y la detección de anticuerpos frente al genoma viral, por lo que la determinación de Ac-VHC. Según nuestro estudio epidemiológico basado en la aparición temporal de los nuevos casos de VHC y la distribución de los genotipos por turnos, los pacientes en diálisis tienen un alto riesgo de infección por vía nosocomial-horizontal paciente a paciente, bien de forma directa o indirecta a través de

superficies contaminadas y manipulaciones incorrectas por parte del personal sanitario. Esta es, probablemente, la vía más importante de infección por el VHC en esta población. Es fundamental la aplicación rigurosa de las precauciones estándar en las unidades de hemodiálisis, así como la valoración frecuente de si estas precauciones se están poniendo en práctica. La infección a través de los monitores de hemodiálisis parece una improbable vía de diseminación del VHC como un hecho accidental y aislado.

BIBLIOGRAFÍA

- Natov SN, Lau JY, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ: Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 31 (6): 920-927, 1998.
- Pereira BJG, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51 (4): 981-999, 1997.
- Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, Sesso RC, Gaspar AM, Ajzen H: Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 10: 240-246, 1995.
- Dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJ: Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 11 (10): 2017-2022, 1996.
- Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele C for de UCL Corporative Group: Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *Kidney Int* 44: 1322-1326, 1993.
- Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA: Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients non sharing equipment. *J Med Virol* 43: 415-419, 1994.
- Recommendations for prevention and Control of hepatitis C virus infection and HCV- related chronic disease. Morbidity and mortality weekly report, 17, oct 16, 1998.
- Barril G, Traver JA: Grupo español del VHC en diálisis. Seguimiento epidemiológico del VHC en las unidades de diálisis de España a lo largo de siete años de estudio. *Nefrología* 19: 55, 1999 (abstract).
- Galán F, Pérez-García MT, Lozano A, Benavides B, Fernández-Ruiz E, Rodríguez Iglesias M: A 3-year follow-up of HCV-RNA viraemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1: 1211-1214, 1998.
- Kenner L, El Shabrawi Y, Wirmsberger G, Horina JH: Polymerase chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis C in clinical medicine. *Nephron* 69: 180, 1995.
- Caramelo C, Bartolomé J, Albalade M, De Sequera P, Navas S, Bermejillo T, Oliva H, Marriotti E, Ortiz A, Ruiz Tuñón C, Casado S, Carreño V: Undiagnosed hepatitis C virus in hemodialysis patients: value of HCV RNA determination and liver enzyme levels in HCV antibody negative patients. *Kidney Int* 50: 2027-2031, 1996.
- Lee DS, Sung YC, Whang YS: Distribution of HCV genotypes among blood donors, patients with chronic liver disease, hepatocellular carcinoma, and patients in maintenance hemodialysis in Korea. *J Med Virol* 49: 55-60, 1996.
- Bouchardeau F, Chaveau P, Courouze AM, Poignet JL: Genotype distribution and transmission of hepatitis C virus (HCV) in French haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2250-2252, 1995.
- Hadiwandowo S, Tsuda F, Okamoto H, Wang Y, Tanaka T, Mikayawa Y, Mayumi M: Hepatitis virus subtypes and hepatitis C virus genotypes in patients with chronic liver disease or in maintenance hemodialysis in Indonesia. *J Med Virol* 43: 182-186, 1994.
- Fabrizi F, Lunghi G, Pagliari B, Mangano S, Faranna P, Pagano A, Locatelli F: Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Nephron* 77: 190-196, 1997.
- Goessens C, Jadoul M, Walon C, Burtonboy G, Cornu C: Hepatitis C virus genotypes in hemodialyzed patients: a multicentric study. *Clin Nephrol* 47 (6): 367-371, 1997.
- Iwasaki Y, Esumi M, Hosokawa N, Yanai M, Kawano K: Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *Journal of Hospital Infection* 45: 54-61, 2000.
- Stuyvers L, Claeys H, Wyseur A, Van Arnhem W, De Beenhouwer H, Uytendaele S, Beckers J, Matthijs D, Leroux-Roels G, Maertens G, De Paepe M: Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 49 (3): 889-895, 1996.
- Seme K, Poljak M, Zuzek-Resek S, Debeljak M, Dove P, Koren S: Molecular evidence for nosocomial spread of two different hepatitis C virus strains in one hemodialysis unit. *Nephron* 77 (3): 273-278, 1997.
- Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Puel J, Rostaing L: Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 58 (2): 139-144, 1999.
- Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, Arvanitis D, Karayiannis P, Hadjiconstantiou V, Hatzakis A: Molecular epidemiology of a hepatitis C outbreak in a hemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 14 (5): 1188-1194, 1999.
- Zeuzem S, Scheuermann E, Waschik D y cols.: Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. *Transplantation* 49: 896, 1996.
- Izopet J, Rostaing L, Ton That H y cols. Incidence of HCV infection in hemodialysis units with or without patients isolation. *J Am Soc Nephrol* 6: 537, 1995.
- Sampietro M, Badalamenti S, Graziani G: Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 74: 251-260, 1996.
- Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C. The Universitaires Cliniques StLuc(UCL)collaborative group. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* 53: 1022-1025, 1998.
- Arenas MD, González C, Enríquez R, Cabezuolo JB, Lacueva J, Antolín A, Reyes A: Eficacia del aislamiento de pacientes anti-VI-C positivos en hemodiálisis. *Nefrología* 15: 141-147, 1995.
- Brugnano R, Francisci D, Quintaliani G, Gaburri M, Nori G, Verdura C, Giombini L, Buoncristiani U: Antibodies against hepatitis C virus in hemodialysis patients in the central Italian region of Umbria: Evaluation of some risk factors. *Nephron* 61: 263-265, 1992.
- Mitwalli A, Al-Mohaya S, Al-Wakeel J y cols.: Hepatitis C in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 12: 288, 1992.
- Caramelo C, Navas S, Alberola ML, Bermejillo T, Reyero A, Carreño V: Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate and peritoneal fluid. *Nephron* 66: 470-473, 1994.
- Hubmann R, Zazgornik J, Gabriel C, Garbeis B, Blauhut B: Hepatitis C virus-does it penetrate the haemodialysis mem-

- brane? PCR analysis of haemodialysis ultrafiltrate and whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 10 (4): 541-542, 1995.
31. Valtuille R, Fernández M, Berridi J, Moretto H, Del Pino N, Rendo P, Lef L: Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane. *Nephron* 80 (2): 194-196, 1998.
 32. García Valdecasas J, Bernal MC, García F, Cerezo S: ¿Es la diálisis un factor de riesgo involucrado en la infección por el virus de la hepatitis C? *Nefrología* 15: 610-612, 1995.
 33. Arenas MD, Sánchez-Payá J: Standard precautions in haemodialysis- The gap between theory and practice. *Nephrol Dial Transplant* 14: 823-825, 1999.
 34. Arenas MD, Sánchez-Payá J, González C, Rivera F, Antolín A: Audit on the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1001-1003, 1999.