

Prevalencia del virus de la hepatitis C en las unidades de hemodiálisis de la región occidental cubana

Hepatitis C virus present in hemodialysis units from Cuban western region

Rita Rosa Santana Hernández^I; Zuzet Martínez Córdova^{II}; María Teresa Martínez Echeverría^I; Jorge Mato Luis^{III}

^I Licenciada en Microbiología. Master en Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Licenciada en Bioquímica. Master en Bioquímica Clínica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III} Licenciado en Bioquímica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La población de hemodiálisis constituye un grupo de alto riesgo en el caso de la infección por el virus de la hepatitis C. Se realizó un análisis multicéntrico de la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en las unidades de diálisis de la región occidental aplicando las técnicas serológicas y moleculares, y se observó si existían diferencias significativas en cuanto a la aplicación de ambas técnicas. Se obtuvieron valores elevados de prevalencia de anticuerpos anti-VHC en todas las unidades de diálisis (76 %), así como la calculada aplicando la detección del ARN viral (55 %). No se hallaron diferencias significativas (k) en cuanto a la aplicación de ambas técnicas en la mayoría de las unidades de diálisis analizadas. La elevada prevalencia viral se asocia a la transmisión nosocomial provocada por el incumplimiento de las normas de precaución universal establecidas.

Palabras clave: Hepatitis C, hemodiálisis, prevalencia, diagnóstico molecular.

ABSTRACT

Hemodialysis population is a high risk group related to hepatitis C virus infection. Authors made a multicenter analysis on infection prevalence of hepatitis C virus in dialysis units of western region applying serologic and molecular techniques observing if there significant differences as regards the application of both techniques. We achieved high values of anti-CHV antibody prevalence in all dialysis units (76 %) as well as the estimated prevalence applying viral RNA detection (55 %). There were not significant differences (k) as regards application of both techniques in most of analyzed dialysis units. Viral high prevalence is associated with nosocomial transmission caused by no-fulfillment of established universal precaution standards.

Key words: C hepatitis, hemodialysis, prevalence, molecular diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es la pérdida lenta y progresiva de las funciones renales, de carácter irreversible, y la consecuencia de un grupo de nefropatías constituye, además, un importante problema de salud para el hombre desde épocas muy antiguas. Hasta hace algunas décadas, los facultativos que atendían a los enfermos con esta dolencia, tenían que conformarse con la aplicación de un tratamiento sintomático de dudosa eficacia, hasta que fallecían. El advenimiento de los métodos de depuración extrarrenal mejoró significativamente la supervivencia de estos pacientes. En la actualidad, esos métodos se han convertido en procedimientos eficaces y seguros que permiten a los enfermos con fallo renal agudo mantenerse vivos hasta recuperar la función de los riñones nativos, y a los crónicos, vivir largos períodos con una supervivencia de alrededor del 65 % a los 10 años y una buena calidad de vida en espera de un eventual trasplante renal.¹

Entre los métodos de depuración extrarrenal empleados en el tratamiento de esta afección están la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y otros métodos como la hemofiltración, la hemodiafiltración, hemoperfusión y la plasmaféresis.

En la actualidad, la hemodiálisis se ha convertido en el tratamiento estándar de la insuficiencia renal en la mayoría de los países del mundo. Es mucho más costosa que la diálisis peritoneal.²

La hemodiálisis tiene como objetivo suplir las funciones de excreción y regulación hidroelectrolítica del riñón enfermo, a través de ella se pone en contacto la sangre del enfermo con el líquido de diálisis mediante una membrana semipermeable que retiene las proteínas y los elementos formes de la sangre y permite sólo el intercambio de moléculas pequeñas. Se basa en la transferencia de masa por difusión y convección (ultrafiltración).

Entre las complicaciones que se pueden encontrar en este método extrarrenal están las infecciones virales y entre las más comunes se hallan los virus de la hepatitis C.³

MÉTODOS

La muestra del estudio comprende 274 pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentran en el programa de hemodiálisis en las unidades de diálisis de la región occidental del país: Hospital Clínicoquirúrgico (HCQ) "Comandante Pinares" de la provincia de Pinar del Río, las unidades de diálisis de los hospitales "Hermanos Ameijeiras", "Calixto García" y "Joaquín Albarrán" de Ciudad de La Habana; las de los hospitales "Ciro Redondo" (Artemisa) y "Piti Fajardo" (Güines) de la provincia La Habana y de la ciudad de Matanzas, los hospitales "Faustino Pérez" y el Ambulatorio de Cárdenas. El período analizado fue 2006-2008.

Toma de muestras

Se extraen 5 mL de sangre periférica colectadas en tubos de 10 mL. Esta muestra se procesará el mismo día de su obtención o se conservará a 4 °C durante 24-48 h, luego de haber sido centrifugada para obtener el suero.

Determinación de la presencia de anticuerpos contra el VHC

Se determinó la presencia de anticuerpos contra el VHC en el laboratorio de Microbiología de cada centro aplicando la técnica UMELISA HCV, suministrada por el Centro de Inmunoensayo.

Determinación de la presencia de ARN viral del VHC

Se determinó el ARN viral aplicando la técnica UMELOSA HCV, suministrada por el Centro de Inmunoensayo. Todos los datos serán incluidos en una matriz de cálculo por el sistema Access y analizados estadísticamente mediante el cálculo del coeficiente de coincidencia k empleando el programa SPSS.

Técnicas de recolección de datos

Se diseñó una base de datos con el fin de ingresar la información recolectada en la ficha correspondiente a cada muestra y su posterior análisis.

RESULTADOS

UMELOSA HCV cualitativo (reacción en cadena de la polimerasa)

La detección de ARN viral se realizó en 274 muestras de pacientes pertenecientes a las unidades de diálisis de la región occidental. La unidad de diálisis "Faustino Pérez", que había reportado un valor de 100 % de prevalencia de anticuerpos anti-VHC mostró 0 % de réplica viral cuando se realizó la reacción en cadena de la polimerasa. La unidad de diálisis "Comandante Pinares" mostró una prevalencia menor de replicación viral cuando se comparó con el resultado obtenido de los anticuerpos anti-VHC. De forma general los porcentajes de prevalencia en las diferentes unidades de diálisis calculados según la presencia de ARN viral fue elevado aunque ligeramente menor que la calculada según la presencia de anticuerpos anti-VHC. El porcentaje de prevalencia de ARN viral promedio fue del 55 % ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Prevalencia de anticuerpos anti-HCV y ARN viral en las unidades de diálisis de la región occidental

Centros	Prevalencia de anticuerpos anti-VHC (%)	Prevalencia de ARN viral (%)
"Hermanos Ameijeiras"	(69)	(50)
"Calixto García"	(60)	(51)
"Joaquín Albarrán"	(60)	(38)
"Piti Fajardo"	(81)	(19)
"Comandante Pinares"	(100)	(86)
"Ciro Redondo"	(67)	(67)
"Faustino Pérez"	(100)	(0)
"Ambulatorio de Cárdenas"	(82)	(85)
Total	(76)	(55)

Comparación multicéntrica entre la aplicación de la técnica serológica (UMELISA HCV) y de biología molecular (UMELOSA) en el diagnóstico del virus de la hepatitis C

Se calculó el coeficiente de coincidencia **k** en cada unidad de diálisis con el objetivo de analizar si existían diferencias significativas entre la aplicación del método serológico para la detección de anticuerpos anti-VHC y el método molecular PCR ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Resultados de coincidencia entre la aplicación de la técnica serológica (UMELISA HCV) y de biología molecular (UMELOSA) en el diagnóstico del virus de la hepatitis C

Centros	PCR (+) Ac (+)	PCR (-) Ac (-)	PCR (+) Ac (-)	PCR (-) Ac (+)	k	p
"Hermanos Ameijeiras"	15	8	3	10	0,278	0,070
"Calixto García"	19	13	8	13	0,204	0,130
"Joaquín Albarrán"	12	13	3	12	0,286	0,046
"Piti Fajardo"	5	5	0	17	0,098	0,238
"Comandante Pinares"	43	-	-	7	-	-
"Ciro Redondo"	12	5	2	2	0,571	0,009
"Faustino Pérez"	-	-	-	14	-	-
"Ambulatorio de Cárdenas"	25	3	3	2	0,455	0,008

- No calculable. k: Coincidencia. p: Significación estadística. Ac: Anticuerpos anti-VHC. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (detección de ARN viral).

En las unidades de hemodiálisis de los hospitales: "Hermanos Ameijeiras", "Calixto García", "Joaquín Albarrán" y "Piti Fajardo" no se hallaron diferencias significativas

en cuanto al diagnóstico de los pacientes positivos y los negativos al aplicar las técnicas serológicas y de biología molecular. En el caso de las unidades pertenecientes a las instituciones "Comandante Pinares" y "Faustino Pérez", el coeficiente de coincidencia no fue calculable, pues en el primer caso, las muestras de todos los pacientes resultaron positivas a la presencia de anticuerpos anti-VHC y, de todas las posibles combinaciones para el análisis estadístico, solo se pudo analizar la correspondencia PCR+/Ac+ y PCR-/Ac+, no obstante, de 50 pacientes analizados 43 coincidieron en cuanto a su diagnóstico positivo de la presencia viral utilizando ambos métodos y solo 7 positivos a los anticuerpos anti-VHC resultaron negativos al analizarse el ARN viral mediante el método PCR cualitativo. En el segundo caso ("Faustino Pérez") solo la combinación PCR-/Ac+ pudo ser analizada resultando no calculable el coeficiente de coincidencia. En este caso, todos los pacientes estudiados fueron reportados como positivos a la detección de anticuerpos anti-VHC mientras que el análisis molecular resultó negativo, no existió correspondencia entre los resultados obtenidos por ambos métodos.

DISCUSIÓN

Las pruebas inmunoenzimáticas pueden fallar en la detección de individuos con una infección activa causada por el virus VHC⁴. Durante la fase aguda de la enfermedad los anticuerpos anti-VHC no son detectados y los pacientes con enfermedad renal crónica poseen afectaciones del sistema inmune que hacen más largo el período de seronegatividad.⁵

Las pruebas moleculares que detectan el ARN viral permiten confirmar los resultados obtenidos por las pruebas serológicas. La detección de ARN viral puede emplearse para diagnosticar la fase aguda de la enfermedad, puesto que el ARN aparece de 1 a 2 sem después de la exposición al virus, mientras que los anticuerpos son detectados aproximadamente 8 sem más tarde.⁶ Esta prueba molecular también es útil para detectar la infección en personas con resultados negativos a la presencia de anticuerpos como resultado de condiciones asociadas a la disminución en la producción de anticuerpos, por ejemplo en el caso de los pacientes hemodializados⁷

Por todo lo anterior, proponemos aplicar en nuestros pacientes de hemodiálisis, como esquema diagnóstico para la infección por el VHC, las pruebas serológicas y como confirmación, las pruebas moleculares cualitativas.

Observamos correspondencia entre los resultados obtenidos por las pruebas serológicas y las moleculares a excepción de la unidad de diálisis "Faustino Pérez" donde ningún paciente resultó positivo al ARN viral a pesar de ser positivos a la detección de anticuerpos anti-VHC. El resultado anterior podría tener explicación por el hecho de que durante la transportación de las muestras fueron inadecuadas las condiciones de preservación y esto incidió en el resultado obtenido al aplicar la prueba molecular.

Aunque la prevalencia multicéntrica calculada aplicando ambos métodos de diagnóstico fue elevada, se obtuvo un porcentaje menor como resultado del cálculo realizado al aplicar la técnica molecular. Lo anterior demuestra que la mayor especificidad y sensibilidad de las técnicas moleculares permite emplearlas como confirmación de los resultados serológicos.^{8,9}

Las unidades de diálisis "Ciro Redondo" y "Ambulatorio de Cárdenas" mostraron diferencias significativas en cuanto a la aplicación de ambos métodos en el diagnóstico del virus de la hepatitis C. Entre las causas probables podríamos

mencionar los errores durante el diagnóstico serológico (debe realizarse 2 veces esta prueba cuando el resultado es positivo), la transportación y la conservación inadecuadas de las muestras, etc. Las diferencias también podrían estar asociadas con el estado inmune de los pacientes, el período de seronegatividad, la presencia de la enfermedad en fase aguda, etc.

Este estudio nos permite proponer un esquema de diagnóstico en el caso de nuestros pacientes hemodializados que se corresponda con lo reportado en la literatura y con nuestros resultados al aplicar ambas técnicas.^{10,11}

Aunque en la mayoría de las unidades se observó coincidencia entre los resultados serológicos y los moleculares, algunas unidades mostraron diferencias significativas en cuanto a la aplicación de ambas técnicas. Por ello debemos establecer uniformidad en el diagnóstico de esta infección viral y proponemos el esquema de detección viral que mostramos en la [figura](#). Esta propuesta es aplicable a todas las unidades de diálisis y se ha elaborado teniendo en cuenta nuestras limitaciones en cuanto a la confirmación de los resultados aplicando más de un examen serológico, y a la imposibilidad actual de contar con un ensayo molecular de sensibilidad igual o menor que 50 UI/mL que es lo recomendado por la FDA en cuanto a los ensayos moleculares cualitativos empleados en la confirmación de los resultados serológicos.^{12,13}

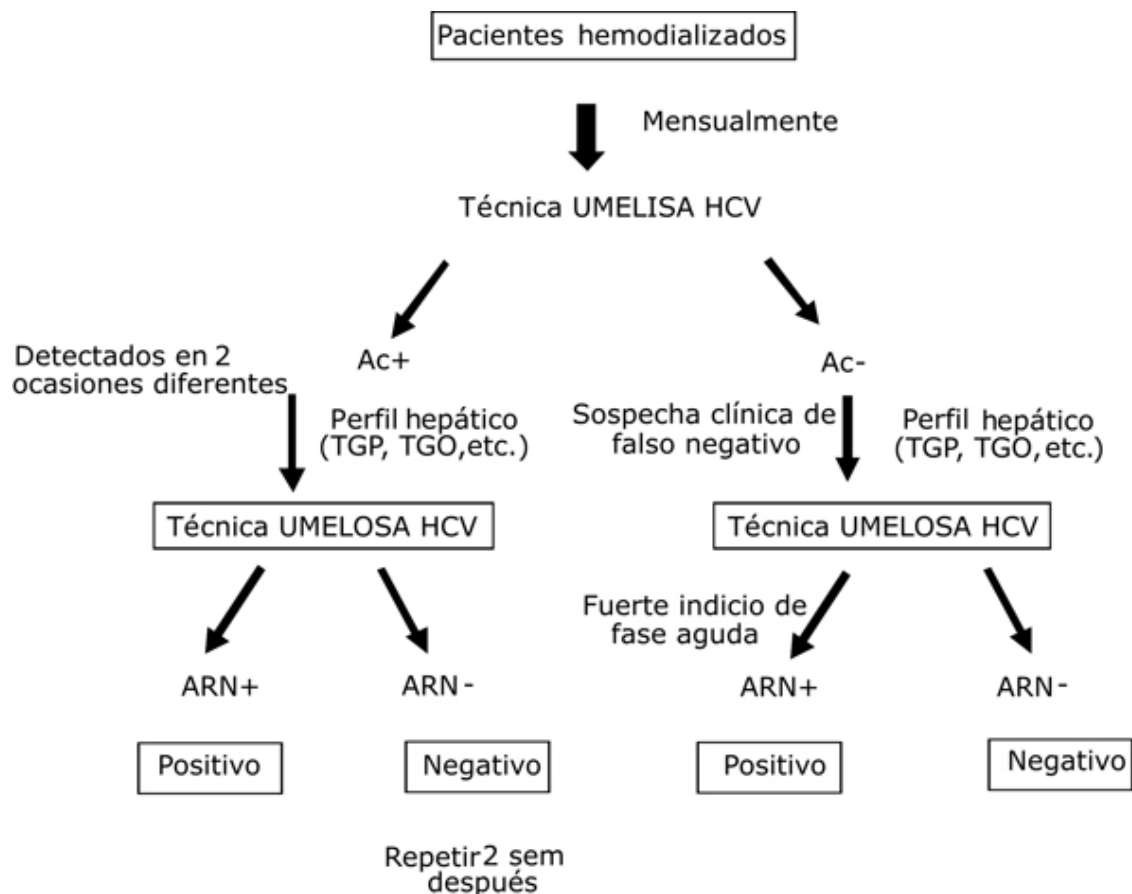


Fig. Esquema de diagnóstico propuesto para el diagnóstico del VHC en nuestras unidades de hemodiálisis.

Se concluye que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en cada unidad de diálisis fue superior al 50 % y la calculada según la detección del ARN viral fue alta en la

mayoría de las unidades de diálisis, excepto en la unidad "Faustino Pérez" donde todos los pacientes resultaron negativos a la presencia ARN viral. Una explicación posible para este comportamiento podría ser los serios problemas de transportación que sufrieron las muestras. La causa fundamental de la elevada prevalencia en nuestras unidades de diálisis se debe al incumplimiento de las normas de bioseguridad establecidas.¹⁴ Los resultados serológicos y moleculares coincidieron en la mayoría de las unidades de diálisis.

Las diferencias observadas en 2 de las unidades de diálisis analizadas ("Ciro Redondo" y "Ambulatorio de Cárdenas") en cuanto a la coincidencia de los resultados serológicos y los moleculares puede deberse a factores como: la inadecuada conservación de las muestras y la carencia de uniformidad en cuanto a un esquema de diagnóstico del VHC al nivel nacional, deficiencias técnicas en el diagnóstico serológico y otros factores asociados con el grado de inmunodepresión de los pacientes analizados, la carga viral, la fase de la enfermedad, etc.

El diagnóstico del virus de la hepatitis C en nuestros pacientes hemodializados debe combinar la detección de los anticuerpos anti-VHC y del ARN viral como confirmación de los resultados ([fig.](#)).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreira RC, Lemos FC, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(3):269-75.
2. Vagelli G, Calabrese G, Guaschino R, Gonella M. Effect of HCV+ patients isolation on HCV infection incidence in a dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;7:1070.
3. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1004.
4. Page Shafer KA, Busch MP. Acute-Phase Hepatitis C Virus Infection: Implications for research, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;40:959-61.
5. Pawlostsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(Suppl 1):S65-76.
6. Lavillete D. Human serum facilitates hepatitis C virus infection and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection, *J Virol.* 2005;79:6023-34.
7. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C. Non-injection drug use and Hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89:1-12.
8. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA. Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection in United States Blood Donors. *Hepatology.* 2000;31:756.
9. Ansaldi F, Bruzzone B, de Florentiis D, Marasso P, Gota F, et al. An outbreak of hepatitis C virus in a haemodialysis unit: molecular evidence of patient-to-patient transmission. *Ann Ig.* 2003;15:685-91.
10. Chevaliez S, Pawlostsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV related liver disease. *Int J Med Sci.* 2006;3:35-40.

11. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39: 1147-65.
12. Colin C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8: 87-95.
13. American Gastroenterological Association, American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C 2006; 130: 1-16.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36: S3-20.

Recibido: 11 de mayo de 2009.

Aprobado: 18 de julio de 2009.

Lic. *Rita Rosa Santana Hernández*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. Correo electrónico: ritarosa@infomed.sld.cu