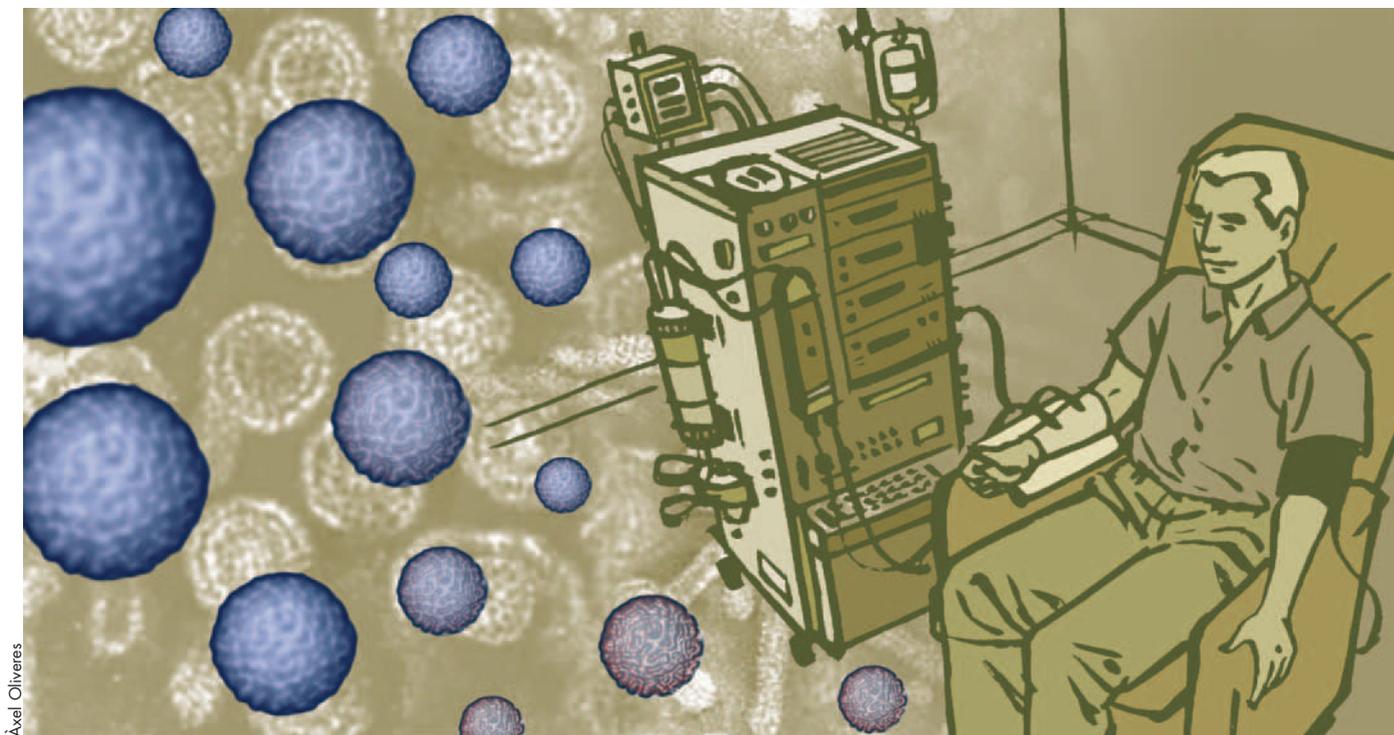


## Hepatitis virales en pacientes en hemodiálisis

GUILLERMINA BARRIL

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.



Áxel Olivares

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) constituyen un grupo de riesgo para ser infectados por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC). La aparición de la vacuna contra el VHB y la determinación del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) en los bancos de sangre ha supuesto que en la actualidad la incidencia de hepatitis B sea muy baja.

Evitar la transmisión nosocomial del VHC en las unidades de HD es uno de los objetivos más importantes.

Las precauciones universales deben ser de obligado cumplimiento en las unidades de HD para evitar la transmisión nosocomial.

Las medidas de aislamiento en las sesiones de HD son diferentes según el tipo de virus.

### Puntos clave

● La vacunación contra el VHB debe realizarse a todos los pacientes con ERC lo más precozmente posible para obtener una mayor tasa de respuesta.

● La elevación de GPT y/o GGT en pacientes en HD puede ser el marcador más precoz de infección por virus hepatotropos.

● En las unidades de HD es necesario el estricto cumplimiento de las precauciones universales para evitar la transmisión nosocomial de infecciones virales.

● Los pacientes en HD con infección por el VHB (AgHBs+) deben dializarse aislados en una unidad especial.

● Para los pacientes en HD con infección por el VHC (anti-VHC+ y ARN-VHC+) se recomienda adoptar algún tipo de aislamiento (concentración en una zona de la unidad con personal específico durante la sesión, por turnos o en una unidad especial) según la disponibilidad del centro.

Existe una elevada prevalencia de infección por virus hepatotropos en los pacientes con ERC en terapia sustitutiva en HD<sup>1</sup>. Se ha observado, además, una amplia variación en los valores de prevalencia a nivel mundial y concretamente en Europa, y en relación con la infección por el VHC se han detectado áreas geográficas con diferente prevalencia e incidencia<sup>2,3</sup>.

Los VHB y VHC son el mayor foco de atención de las infecciones por virus hepatotropos, si bien la prevalencia de infección por los virus de la hepatitis G, E, TTV y SEN es mayor en los pacientes con ERC en hemodiálisis que en la población sana, aunque estos últimos no tienen una gran trascendencia desde el punto de vista hepático<sup>4-6</sup>. Aun así, es importante considerar la posibilidad de coinfecciones, sobre todo con el VHC.

La fuente más común de infección por VHB y VHC es la parenteral, y en pacientes en HD las transfusiones fueron históricamente una de las vías más frecuentes.

En la actualidad esta vía ha disminuido drásticamente por varios motivos:

- Desde 1986, los programas de vacunación contra el VHB han contribuido a prevenir la infección, si bien la tasa de respuesta a la vacuna es menor a medida que avanza la enfermedad renal, y es necesaria la administración de dosis doble de vacuna y en ocasiones 4 dosis para desarrollar anticuerpos.

- La determinación obligatoria del AgHBs y de los anticuerpos (Ac) frente al VHC en los bancos de sangre ha supuesto una drástica disminución de las posibilidades de transmisión de estos virus, aunque aún existe un riesgo, aunque sea muy bajo.

- La aparición de la eritropoyetina humana recombinante ha disminuido espectacularmente la necesidad de transfusiones, que antes era una constante en estos pacientes. No obstante, hay que destacar que en la actualidad cuando un paciente en HD necesita una transfusión de sangre, suele requerir varias unidades y en ocasiones pueden llegar a la politransfusión.

Las coinfecciones por VHB y VHC dependen de la zona geográfica; por ejemplo, son muy frecuentes en algunos países como Perú, y no son frecuentes en España, si bien en la actualidad encontramos algunas coinfecciones por VHB y VHC en España en pacientes con ERC y con el VIH que se encuentran en terapia sustitutiva, gracias al mejor pronóstico de estos pacientes desde que se introdujo la terapia antirretroviral de alta eficacia.

## Virus de la hepatitis B

El genoma del VHB es una molécula de ADN circular de cadena doble no completa de aproximadamente 3,2 kb de longitud. Este virus y otros virus animales relacionados se integran en la familia de los hepadnavirus<sup>7</sup>.

La principal vía de transmisión es la parenteral, si bien debe considerarse la vía sexual, por lo que la vacunación de parejas de pacientes con el VHB es preceptiva. También es posible la transmisión perinatal.

La prevalencia de hepatitis B en pacientes en HD era elevada en las décadas de los sesenta y setenta, llegándose a prevalencias en HD del 5-10% en Europa y hasta del 16% en Estados Unidos<sup>8</sup>. Hoy en día es del 0,1% en países desarrollados.

En la actualidad, la infección por el VHB es excepcional en los pacientes en HD en España, y el hecho de que sea obliga-

torio dializarlos en una unidad especial hace prácticamente imposible la infección nosocomial, a no ser que se produjera una seroconversión en la unidad general de negativos, lo que es muy poco frecuente.

En las unidades de HD un porcentaje elevado de pacientes está vacunado para el VHB, si bien la tasa de respuesta es variable y en algunos casos se han utilizado algunos fármacos como coadyuvantes para mejorar la eficacia<sup>9,10</sup>.

Al igual que en otras guías, como las de los CDC y las europeas<sup>11-13</sup>, en las que se recomienda la vacunación para el VHB, en las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)<sup>14</sup> se refleja la indicación de la vacunación a los pacientes con ERC antes de llegar a la terapia sustitutiva, y lo antes posible, ya que a medida que progresa la enfermedad renal, la tasa de respuesta es menor.

En estos pacientes se recomienda utilizar una pauta de vacunación consistente en 3 dosis (0, 1 y 6 meses) de 40 µg por vía intramuscular en el deltoides. A los 2 meses se miden los anticuerpos anti-HBs en el suero, considerando a los pacientes con valores de anticuerpos inferiores a 10 mU/ml como no respondedores, y se les puede dar una cuarta dosis repitiendo posteriormente la determinación de anticuerpos. Si aún no responden se administrará una segunda pauta de vacunación y si todavía no responden, se les considerará definitivamente como no respondedores<sup>14</sup>.

Si en algún momento la concentración sérica de anticuerpos anti-HBs es < 10 mU/ml se puede inyectar una dosis de recuerdo para comprobar que existe memoria inmunológica.

Es muy importante identificar a los no respondedores, ya que esta población constituirá el grupo de riesgo para posibles infecciones por VHB ante posibles contactos futuros.

Respecto al aislamiento de los pacientes con hepatitis B en HD, se contempla en las guías europeas y en la de la SEN la obligatoriedad de aislamiento en salas especiales durante la sesión de HD<sup>11</sup>, considerando su material desechable como residuo bio-sanitario que debe de tratarse según la normativa vigente.

El VHB se considera más contagioso que el VHC, ya que los pacientes con hepatitis B presentan una mayor carga viral en sangre que los pacientes con hepatitis C y, además, el VHB puede sobrevivir mejor que el VHC en las superficies contaminadas con sangre seca, lo que obliga a tener cuidados especiales y limpiar rápidamente y a conciencia las zonas donde se manipule o haya salpicado sangre de pacientes con hepatitis B.

En el caso de pinchazo y/o salpicadura con sangre de pacientes con el VHB en un no respondedor a la vacuna anti-VHB, debe de administrarse la gammaglobulina específica y hacer un seguimiento analítico<sup>14</sup>.

## Virus de la hepatitis C

En 1989, Kuo et al describieron la secuencia genética del VHC, y lo identificaron como causante de las hepatitis no-A no-B postransfusionales. También se estableció el primer método de detección de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC)<sup>15</sup>. La prevalencia e incidencia de la infección por el VHC en HD es más elevada que la del VHB, y tiene unas connotaciones que en muchos casos hacen más difícil su detección:

- No existe un marcador de infección como el AgHBs, y puede haber un período ventana de hasta 1 año desde la infec-

ción hasta la aparición de anti-VHC, por lo que la detección del ARN del VHC por una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la prueba de referencia para determinar la infectividad.

- La técnica de PCR más sensible es la cualitativa, ya que es una técnica que tiene dificultades de estandarización, así como problemas de contaminación que es necesario evitar. La forma cuantitativa nos informa de la carga viral de los pacientes pero es menos sensible que la cualitativa e implica un coste más elevado, por lo que en la actualidad no está disponible en muchas unidades españolas de HD de forma habitual.

- Dado que los pacientes con ERC tienen hipotransaminasemia, una elevación de transaminasas de 1,5 a 2 veces su nivel basal, o elevaciones de GGT sin causa que lo justifique, debe hacernos alertar sobre la posibilidad de infección crónica por VHC<sup>16,17</sup>.

La prevalencia de la infección crónica por el VHC varía ampliamente dependiendo de la población y del área geográfica estudiada. Se estima en un 1,2% en la población de donantes de sangre de España, del 1,5% en Japón y Norteamérica, y alcanza el 6% en África. Las vías de transmisión de la infección por el VHC por orden decreciente de frecuencia son: la vía parenteral, la vía sexual y la transmisión materno-fetal o vertical. Hay que tener en cuenta, no obstante, que en un 40% de los casos de infección por el VHC no se consigue identificar una vía potencial de transmisión<sup>18</sup>.

En las unidades de HD, la vía de transmisión más frecuente es la transmisión nosocomial horizontal<sup>19-21</sup> y por ello es obligado el estricto cumplimiento de las medidas de precaución universales<sup>12,14,22</sup>. El hecho de que pueda producirse la transmisión de la infección por el VHC a partir de pacientes que se encuentren en el "período de ventana" (ARN del VHC por PCR positivo y anti-VHC negativo) hace que las precauciones universales deban extremarse, especialmente en las unidades de HD donde no haya una política de aislamiento de los pacientes con infección por el VHC. En cualquier caso, aún no se ha llegado a un consenso mundial sobre la necesidad o no de aislamiento de estos pacientes.

Entre los factores de riesgo en las unidades de HD para la infección por VHC se encuentran el tiempo de estancia en HD, el número de transfusiones recibidas, el número de ingresos hospitalarios, la tasa de prevalencia del VHC en el centro y la presencia o ausencia de medidas de aislamiento en la unidad de HD<sup>23</sup>.

Desde hace poco tiempo se ha empezado a hablar de la importancia del personal sanitario como posible vector de transmisión horizontal y se habla de aumento de riesgo cuando la relación entre pacientes y enfermera es elevada.

En las guías españolas se identifican las posibilidades de aislamiento con orden creciente de seguridad y que dependen del número de pacientes con infección crónica por el VHC y de las condiciones del centro<sup>14</sup>. En la actualidad se recomienda la concentración de los pacientes anti-VHC+ en un área determinada de la sala, con personal específico para él durante la sesión, con el fin de reducir el riesgo de transmisión. Otras alternativas son concentrar en turnos sólo a los anti-VHC+ (requieren un número mínimo de positivos y puestos adecuados) e incluso el aislamiento en una sala especial para pacientes anti-VHC+.

A modo de conclusión general, debemos considerar que las infecciones por virus hepatotropos constituyen un riesgo en las unidades de HD y que la identificación de formas ocultas de infección por los virus B y C<sup>24,25</sup>, y la aparición o detección de nuevos virus obligan a una observación lo más estricta posible de las precauciones universales. Una amplia difusión de las guías de prevención de las enfermedades virales en HD resulta fundamental para lograr disminuir al mínimo el riesgo de transmisión.

## Bibliografía



1. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Aucella F, Martin P. Epidemiology and clinical significance of hepatotropic infections in dialysis patients. Recent evidence. *Minerva Urol Nefrol.* 2004;56:249-57.
2. Fissel RB, Brugg-Greshan JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65:2335-42.
3. Jadoul M, Poinnet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M, et al. HCV Collaborative Group. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:904-9.
4. López-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolomé J, Sanz P, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients. *J Med Virol.* 2001;63:103-7.
5. Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, et al. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs.* 2004;27:842-7.
6. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Turkyilmaz AR, Sengerer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol.* 2004;149:2115-29.
7. Kodama K, Ogasawara N, Yoshikawa H, Mukami S. Nucleotide sequence of a cloned woodchuck hepatitis virus genome: evolutionary relationship between hepadnaviruses. *J Virol.* 1988;56:978-86.
8. Marmion BP, Tonkin RE. Control of hepatitis in dialysis units. *Br Med Bull.* 1972;28:169.
9. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine.* 2004;22:3963-7.
10. Pérez-García R, Pérez-García A, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Álvarez-Mon M. AM3 (Immunoforon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;61:1845-52.
11. CDC. Hepatitis: control measures for hepatitis B in dialysis centers. Atlanta, GA: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Services, CDC, 1977. HEW publication no (CDC) 78-8358 (Viral Hepatitis Investigations and Control Series).
12. European best practice guidelines for haemodialysis. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:72-87.
13. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. Atlanta Centers for Diseases Control and Prevention, 2001. *MMWR.* 2001;50:RR-5.
14. Barril G, Glez Parra E, Alcazar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guías sobre enfermedades víricas en Hemodiálisis. *Nefrología.* 2004;XXIV:43-66.
15. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989;244:362-4.
16. Gouveia EC, Lopes EP, Moura I, Cruz M, Kosminsky L, Pernambuco JR. Identification of the cutoff value for serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:18-21.
17. Espinosa M, Martín Malo A, Álvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High GPT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of GPT is applied. *Clinical Nephrol.* 2000;54:151-6.
18. Barril G, Castro M, Rincon B, Sánchez Tomero JA, Bernis C, Naya T, et al. Epidemiología del virus C. *Nefrología.* 1993;12:435-9.
19. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 4:36-8.
20. Barril G. Trasmisión de la hepatitis por virus C en las Unidades de Diálisis. *Nefrología.* 1998;XVIII Supl 1:46-52.
21. Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:584-90.
22. Arenas MD, Sánchez-Payá J, González C, Rivera F, Antolin A. Audit on the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1001-3.
23. Barril G, Traver JA. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. *Antiviral Research.* 2003;60:129-34.
24. Cabrerizo M, Bartolomé J, Caramelo C, Barril G, Carreño V. Molecular analysis of Hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from hepatitis B surface antigen-negative cases. *Hepatology.* 2000;32:116-22.
25. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Inigo E, De Lucas S, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *J Infect Dis.* 2004;189:7-14.