

# Anticuerpos antiviral de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

E. Garrigós\*, M. Diago\*\*, C. Tuset\*\*\*, E. Ajenjo\*, E. Roma\*, M. Giménez\*, C. González\*\* y A. Pérez\*.

\* Servicio de Nefrología; \*\* Sec.Hepatología; \*\*\* Unidad de Inmunología.  
Hospital General Universitario. Valencia.

## RESUMEN

Se ha procedido a un estudio de prevalencia de anticuerpos antiviral de la hepatitis C en un grupo de 183 pacientes en hemodiálisis.

La detección de anticuerpos se realizó por enzimoimmunoanálisis con antígenos recombinantes con las técnicas ELISA HCV Test y RIBA HCV Test.

Se encontraron anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en el 17,4 % del total de pacientes: en el 11,1 % (6/54) del grupo de pacientes no transfundidos y en el 20,1 % (26/129) del grupo de transfundidos.

Las transfusiones y el mayor tiempo en programa de hemodiálisis se relacionaron con una mayor prevalencia de positividad de anticuerpos frente al virus C.

Entre los pacientes con antecedentes de hepatitis aguda, el marcador vírico de mayor prevalencia fue el de la hepatitis C, quedando una tercera parte de casos con negatividad de todos los marcadores de infección vírica.

Menos de la mitad de las hepatitis sufridas por nuestros pacientes tenían antecedentes de transfusión.

La aplicación de estos tests diagnósticos en los donantes de sangre así como medidas profilácticas durante la diálisis presumiblemente conllevarían una reducción significativa de la hepatitis en hemodiálisis.

Palabras claves: **Hemodiálisis. Hepatitis C. Transfusiones.**

## ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

### SUMMARY

We carried out a study of the prevalence of antibodies to hepatitis C virus in a group of 183 patients undergoing regular hemodialysis. Antibodies were detected by reaction with bioengineered antigens in the ELISA VCH Test and RIBA VCH Test.

We found antibodies to hepatitis C in 17.4 % of all patients, in 11.1 % (6/54) of non-transfused patients and in 20.1 % (26/129) of the transfused group. The number of transfusions, the length of time on the hemodialysis program and the positivity of hepatitis B markers were each associated with a greater prevalence of positivity of antibodies to hepatitis C.

Recibido: 1-X-90  
En versión definitiva: 20-I-91  
Aceptado: 24-I-91

Correspondencia: Dr. E. Garrigós Almerich.  
Servicio Nefrología.  
Hospital General de Valencia.  
Avda. Tres Cruces s/n. Valencia. España.

*Among the patients with a history of acute hepatitis the commonest virus marker was antibody to hepatitis C. In one third of the cases there were no markers of infection by any of the hepatitis viruses. Less than half of the patients who suffered an attack of acute hepatitis had received blood transfusions.*

*The application of these diagnostic tests in the blood donors and prophylactic measures against cross infection during dialysis probably would contribute to a significant reduction in the incidence of hepatitis in dialysis patients.*

**Key words:** *Hemodialysis. Hepatitis C. Blood transfusions.*

## Introducción

Los pacientes en hemodiálisis (HD) constituyen un grupo de riesgo importante para las infecciones de transmisión parenteral debido a las frecuentes punciones y requerimientos trasfusionales.

La infección por virus B (HBV) ha ido disminuyendo su incidencia en el último decenio, al disponer de técnicas para identificar los sujetos con capacidad de contagiar y ponerse en práctica diversas medidas preventivas.

La hepatitis postransfusional tiene una incidencia evaluada entre 7% - 12% en 1980 en EE.UU.<sup>1</sup> y en un estudio más reciente realizado en nuestro país por Esteban y colaboradores<sup>2</sup> la cifran en un 10%.

En los últimos años la mayoría de hepatitis de los pacientes en HD son las consideradas no A no B (NANB)<sup>3</sup>, al no disponer de ningún método diagnóstico que permitiera el control de los donantes portadores de alguno de los virus responsables de estas hepatitis.

La detección en el suero de pacientes con hepatitis postransfusional NANB de un virus RNA formado por más de 10.000 nucleótidos al que se ha denominado virus de la hepatitis C (HCV)<sup>4,5</sup>, ha permitido el desarrollo de un enzimoimmunoanálisis que detecta anticuerpo anti-virus C (ORTO HCV ELISA) y posteriormente un test de confirmación mediante tres antígenos recombinantes (RIBA HCV Test), constituyendo los primeros pasos en la profilaxis de este tipo de hepatitis postransfusionales.

Los estudios seroepidemiológicos iniciales con el ORTO HCV ELISA sugieren que el HCV es el responsable de gran número de hepatitis postransfusionales y más de la mitad del total de hepatitis NANB<sup>6-10</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar la prevalencia de anticuerpos frente al HCV en nuestros pacientes en HD y su posible responsabilidad en la etiología de las hepatitis hasta ahora clasificadas como NANB, así como su relación con las transfusiones.

## Material y método

Se han estudiado 183 pacientes afectos de insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, de ellos 120 varones y 63 mujeres con una edad media de 54,4 años (20-81), con un tiempo medio en HD de 61,5 me-

ses (2-190). Se han transfundido a 129 pacientes, un total de 1.139 unidades de sangre (US) con una media de 8,82 US (1-64).

En cada paciente se determinó: A) número de transfusiones recibidas, B) tiempo en programa de HD, C) antecedentes de hepatitis aguda, considerando como tal la elevación de transaminasas más de tres veces sus valores normales (GOT 11-39 UI/l; GPT 7-43 UI/l) durante más de dos meses con o sin sintomatología acompañante. Para detectar los episodios de hepatitis se determinan a todos los pacientes las cifras de GOT, GPT cada dos meses, D) antecedentes de hepatitis postransfusional, definida como aquella que se produce entre dos y veintiséis semanas tras una transfusión, E) se ha considerado por virus B aquellos episodios de hepatitis aguda con positividad de alguno de los marcadores de hepatitis B por enzimoimmunoanálisis convencionales y negatividad para los demás marcadores víricos y F) la detección de Ac anti HCV se realizó a todos los pacientes mediante el test ORTO HCV ELISA y posterior repetición con el RIBA HCV Test de los casos en que el HCV fue positivo; como test de confirmación este último test utiliza tres antígenos recombinantes de los que dos son específicos de HCV (c100-3 y 5-1-1) y uno inespecífico SOD, siendo necesaria la reacción frente a los dos antígenos específicos para considerar el test positivo, mientras que la reacción frente al SOD anula la prueba.

Los sueros se mantuvieron congelados a -20 °C y se descongelaron sólo una vez para realizar la técnica. En aquellos pacientes que fueron RIBA Test positivo, se realizó una segunda determinación con suero fresco.

Se consideró hepatitis NANB aquella en la que no existían marcadores de hepatitis A, hepatitis B, ni de infección por citomegalovirus o virus de Epstein Barr, así como ausencia de factores hepatotóxicos (alcohol y fármacos). Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de drogadicción parenteral ni de homosexualidad. En todos ellos los Ac frente al VIH fueron negativos.

Se calculó el porcentaje de positividad de HCV globalmente; según se hubiesen transfundido o no, y su relación con la presencia o ausencia de marcadores de hepatitis B. Se determinó el número de transfusiones recibidas y el tiempo de permanencia en HD en el grupo antiHCV positivo comparándolos con el grupo antiHCV negativo. Se clasificaron los pacientes con antecedentes

de hepatitis aguda según sus marcadores serológicos B y C; de igual forma se clasificaron las hepatitis postransfusionales.

Se determinaron los pacientes que reunían criterios biológicos e histológicos de hepatitis crónica.

Para el cálculo comparativo de los grupos utilizamos la prueba del chi cuadrado.

**Resultados**

De los 183 pacientes, 34 (18,57 %) presentaron Ac positivos frente al HCV con la técnica ELISA. Al realizar el RIBA Test se confirmó la positividad en 26 de ellos, otros seis reaccionaron frente a uno de los Ag de HCV (5-1-1 o c-100-3) y dos fueron negativos. Excluyendo los dos falsos positivos tenemos una prevalencia de antiHCV de 32/183 (17,48 %).

La prevalencia de antiHCV positivo en el grupo de pacientes no transfundidos fue de 11,1 % (6/54) y de 20,1 % (26/129) en los que han recibido transfusiones. El número de transfusiones en el grupo antiHCV positivo fue de 307 con una media de  $9,59 \pm 11,2$  unidades de sangre (US) y en el grupo de antiHVC negativo de 832, con una media de  $5,50 \pm 8,7$  US, siendo la diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) entre ambos grupos, como se recoge en la figura 1.

El tiempo de permanencia en HD fue de  $77,4 \pm 60$  meses en los pacientes antiHCV positivo y de  $42,3 \pm 40$  meses en los antiHCV negativos, siendo la diferencia significativa entre ambos grupos, ( $p < 0,001$ ), (fig. 2).

De los 183 pacientes en HD se objetivó hepatitis aguda en 32, que inicialmente se clasificaron en: HVB 11 (34,3 %); HNANB 21 (64,7 %).

Con la aplicación del ELISA y RIBA Test, podemos clasificar estas hepatitis en:

HVB 6 (18,75) (HBcAc+/HCV -)

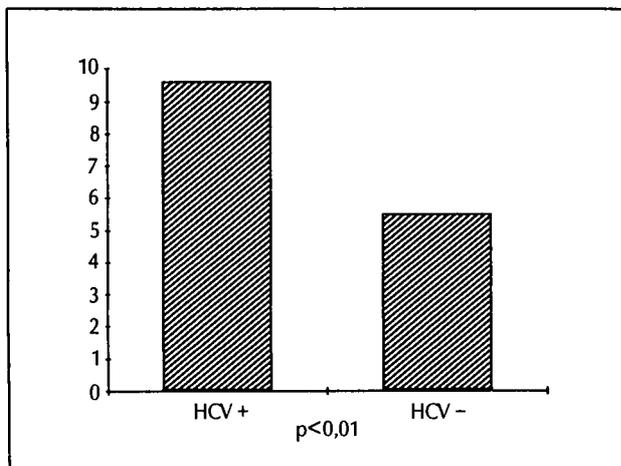


Fig. 1.—Media de tranfusiones recibidas por los pacientes HCV+ (9,59 US) y HCV- (5,50 US).  $p < 0,01$ .

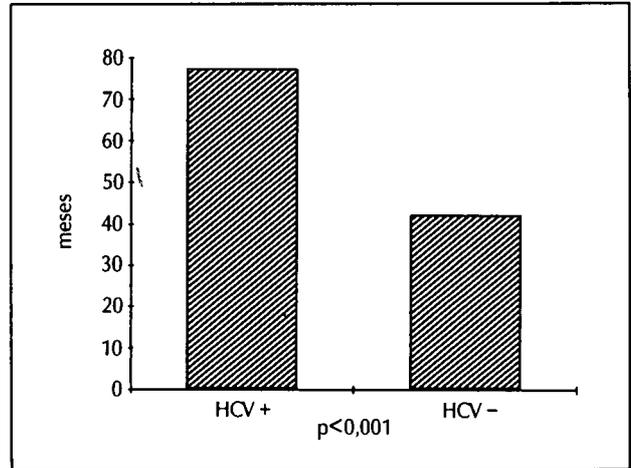


Fig. 2.—Tiempo de permanencia en hemodiálisis (meses) de los pacientes HCV+ (77,4) y HC- (42,3).  $p < 0,001$ .

HVB + HVC 5 (15,62 %) (HBcAc+/HCV +)  
 HVC 10 (31,25 %) (HBcAc-/HVC +)  
 HNANBNC 11 (34,37 %) (HBcAc-/HCV -)  
 según se representa en la figura 3.

En nuestra serie el 47,6 % (10/21) de las hepatitis consideradas hasta ahora como noA noB, han sido presumiblemente producidas por el virus C.

De los 32 pacientes con antiHCV positivo, 15 han padecido hepatitis (10 HCV+ y 5 HCV+/HBV+) con una media de 12,3 US por paciente.

Los 17 pacientes HCV positivo sin antecedentes de hepatitis recibieron una media de 7,6 US.

De las 32 hepatitis agudas detectadas, reunían criterios de hepatitis postransfusional 15 (46,9 %), que según los marcadores serológicos se clasificaron en: 4HVB (26,6 %); 4 HVC (26,6 %); 7 HNANBNC (46,6 %), según se representa en la figura 4.

De los diez casos de hepatitis aguda HVC+/HVB-, 4 tenían criterios de hepatitis postransfusional, mientras

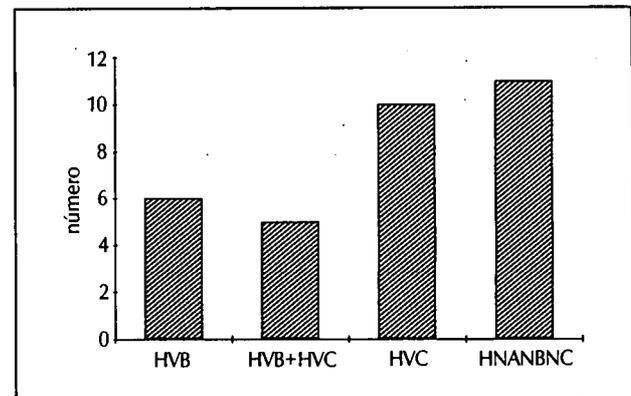


Fig. 3.—Distribución de las hepatitis agudas en hemodiálisis según sus marcadores serológicos.

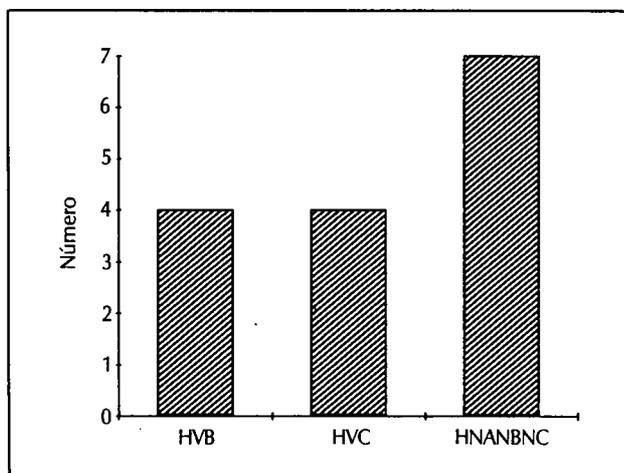


Fig. 4.—Distribución de las hepatitis postransfusionales en hemodiálisis según sus marcadores serológicos.  
 HCV + : presencia de anticuerpos anti virus C.  
 HCV - : ausencia de anticuerpos anti virus C.  
 número US

que en los otros seis, la hepatitis se produjo entre uno y siete años tras la transfusión.

En 69 de los 183 pacientes (37,7 %) existían marcadores de infección pasada o presente por virus B, de estos 16 eran antiHCV positivo (23,1 %).

En los 114 pacientes (62,3 %) con marcadores de hepatitis B negativos, se detectó antiHCV en 16 casos (14,03 %), sin que la diferencia entre ambos grupos sea estadísticamente significativa (tabla I).

Reunían criterios clínicos e histológicos de hepatitis crónica cuatro pacientes de los que uno era anti HBC+HVC+; otro anti HBC-HVC+ y dos anti HBC- HVC-.

### Discusión

Los enfermos en hemodiálisis por el requerimiento transfusional y las punciones intravenosas reiteradas, constituyen uno de los grupos de riesgo de infección por virus de transmisión parenteral, entre los que se encuentra el virus de la hepatitis C.

Tabla I. Correlación de marcadores serológicos HBV y HCV

|       | HCV + | HCV - |
|-------|-------|-------|
| HBV + | 16    | 53    |
| HBV - | 16    | 98    |

HCV + : presencia de anticuerpos antivirales de la hepatitis C.  
 HCV - : ausencia de anticuerpos antivirales de la hepatitis C.  
 HBV + : presencia de marcadores de infección por virus B.  
 HBV - : ausencia de marcadores de infección por virus B.

En nuestro grupo de enfermos en HD la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C ha sido de 18,57 % según el ELISA Test y de 17,48 % según el RIBA Test, resultados similares a los comunicados en otras series de pacientes de nuestro país. Así Esteban y cols.<sup>6</sup> comunican una incidencia del 20 % con el ELISA Test y Teruel y cols.<sup>11</sup> un 17 %. Manlli<sup>12</sup> en Italia comunica una incidencia del 28 %. Schlipkoter<sup>13</sup> en Alemania comunica en su serie un 10,7 % de antiHCV positivos. Courocé<sup>14</sup> y Ouzan<sup>15</sup> en Francia tiene una prevalencia de 30 y 28 %, respectivamente; en Japón, Yamuguchi<sup>16</sup> comunica un 22,2 %, siendo el método diagnóstico empleado por todos ellos el ELISA Test.

La prevalencia de antiHCV en los pacientes en HD es muy superior a la de la población general (1,3 %) y más baja que la de otros grupos de riesgo, hemofílicos (70 %), ADPV (70 %)<sup>6</sup>.

El ELISA Test en nuestra experiencia ha tenido dos falsos positivos de los cuales uno puede atribuirse a que la muestra estaba parcialmente hemolizada y en el otro caso no se ha encontrado una explicación; de confirmarse esta proporción la fiabilidad del test podría considerarse como buena.

Los seis casos que en nuestra serie reaccionan frente a uno solo de los antígenos del virus C, no muestran rasgos diferenciales respecto del grupo de antiHCV positivos, ni en número de transfusiones, número de hepatitis ni conservación de los sueros, no encontrando otra explicación que la hipótesis de fases evolutivas distintas de la infección por virus C o títulos de anticuerpos bajos no detectables por los métodos actuales, habiendo excluido que se encontrasen en el período ventana, ya que el RIBA Test se ha repetido a los tres meses de la primera determinación.

La diferente incidencia de antiHCV positivo en los pacientes según hubiesen sido transfundidos o no, guarda relación con la difusión hemática del virus. Pero las transfusiones no son el único factor, ya que seis (18,6 %) de los HCV positivos no habían recibido transfusión y la prevalencia en los no transfundidos en HD es significativamente mayor que en la población general<sup>6</sup>.

El mayor tiempo en programa de HD, con un mayor número de punciones, coincide también con una mayor prevalencia de antiHCV, como han señalado otros autores<sup>13</sup>.

Los dos últimos factores así como el hecho de que sólo cuatro de las diez hepatitis agudas presumiblemente producidas por el virus C, puedan considerarse postransfusionales, nos hace coincidir con otros autores<sup>17</sup>, en que menos de la mitad de las hepatitis en HD tienen antecedentes de transfusión.

La alta prevalencia de antiHCV positivo en los pacientes hemodializados que han sufrido hepatitis (15/32) supone que el virus C es el de mayor difusión entre nuestro grupo de pacientes.

El 47 % de las hepatitis consideradas hasta ahora noA-noB lo han sido presumiblemente por virus C, quedan-

do un tercio de los casos de hepatitis con negatividad de todos los marcadores conocidos de infección vírica, que constituirán el nuevo grupo de las hepatitis noA-noB-noC.

Alguna de estas hepatitis podría haberlo sido por virus C cuyos antiHCV hubieran desaparecido tras un tiempo de normalización de las transaminasas, como han definido Alter y colaboradores<sup>18</sup> o por otros virus no definidos hasta ahora.

El 53 % de los antiHCV positivos no han tenido hepatitis clínica ni biológicamente detectable, lo que podría deberse a elevaciones de transaminasas muy fugaces o la posibilidad de portadores de virus C sin lesión hepática, similar a los portadores sanos de virus B.

La mayor incidencia de antiHCV positivo en los pacientes con infección pasada por virus B, que también ha sido señalada por Ouzan<sup>15</sup>, podría estar en relación con una vía de transmisión y reservorio común para estos dos virus.

Señalemos como conclusiones que la prevalencia de antiHCV positivo en nuestros pacientes en HD es similar a la de nuestra área geográfica; está en relación con el mayor número de transfusiones y el mayor tiempo de permanencia en HD.

El antiHCV es el marcador serológico más frecuente en los pacientes en HD con antecedentes de hepatitis.

El descubrimiento del virus C no aclara completamente las hepatitis de causa desconocida, ya que las noA-noB-noC siguen constituyendo un tercio de nuestra serie.

La prueba ELISA Test se muestra tras la confirmación con el RIBA Test, como una prueba fiable de detección de anticuerpos antiHCV.

Es de esperar que la aplicación de estos test diagnósticos de forma sistemática a los donantes de sangre, así como extremar las medidas profilácticas durante la diálisis, dado el alto porcentaje de hepatitis C esporádicas (sin relación transfusional), conlleve una reducción significativa de las hepatitis en hemodiálisis.

## Bibliografía

1. Dienstag JL: Non A non B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 85:439-462, 1983.
2. Esteban JL: Hepatitis posttransfusional. Una asignatura pendiente. *Med Clin* 89:782-784, 1987.
3. Barcem L Suárez: Incidencia de hepatitis posttransfusional noA-noB. *Gastroenterol y Hepatol* 10:229-230, 1987.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW y Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne nonA-nonB viral hepatitis genome. *Science* 244:359-361, 1989.
5. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton, Vandervelde EM, Bassendine MF, Brind AM y Hambling MH: Hepatitis C virus antibody. *Lancet* 2:798, 1989.
6. Esteban JL, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, Vargas V, Ganesca J, Buti M y Guardia J: Hepatitis C virus antibodies among risk group in Spain. *Lancet* 2:294-296, 1989.
7. Pastore G, Rumi MG, Monno L, Romeo R, Oldani S, Millella M, De Stasio G y Colombo M: Hepatitis C virus is the major etiologic agent of posttransfusion hepatitis in Italy. *Proceeding International Symposium of hepatitis C virus, Roma, Sept 1989.* (Datos no publicados.)
8. Tamura I, Kobayashi Y, Koda T, Ichinura H, Kumimura O, Takasugi T y Kurimura T: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1:1409, 1990.
9. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo QL y Houthton M: *Lancet* 1:1-3, 1990.
10. Contreras M y Barbara JA: Screening for hepatitis C virus antibody. *Lancet* 2:505, 1990.
11. Teruel JL, Fernández Muñoz R, Gámez C, Marcen C, Celma ML, Llaño F y Ortuño J: Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodiálisis. *Med Clin* 95:81-83, 1990.
12. Mondelli MU, Cristina G y Rondanelli EG: High prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients: Possible relationship with liver disease. *Proceedings International Symposium on viral hepatitis. Houston 149, 1990.*
13. Schlipkoter U, Roggendorf M y Rasshofer R: Prevalence of anti-HCV in HemodialysisPatients in Southern Germany. *Proceedings International Symposium on viral hepatitis. Houston 149, 1990.*
14. Courocé AM, Chauveau P, Simon N, Naret C, Delons S y Kuntziger H: Antibodies to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Proceedings International Symposium on viral hepatitis. Houston 149, 1990.*
15. Ouzan D, Chanas M, Eugen M, Bouverie A, Balarac N, Tirtaine C, Follana R y Salvadori JM: Prevalence of antiHCV and antiHbc in hemodialysis patients and staff members of a french dialysis center. *Proceedings International Symposiumk on viral hepatitis. Houston 150, 1990.*
16. Yamaguchi K, Nishimura Y y Fukuoka N: Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1:1409, 1990.
17. Simon N, Courocé AM y Kunziger H: Development and evolution of antiHCV antibodies in hemodialysis patients. *Proceedings International Symposium on viral hepatitis. Houston 150, 1990.*
18. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpode JC, Houghton M, Choo QL y Kuo G: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic nonA nonB hepatitis. *N Engl J Med* 321:1494-1500, 1989.