

# Prevalencia de anticuerpos para hepatitis C virus (anti-HCV) y control en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD)

M. A. Acosta, M. S. Chaves y S. E. Prudkin

Centro de Enfermedades Renales y Hemodiálisis, Paraná, Entre Ríos (República Argentina).

## Introducción

En el transcurso de agosto de 1988 a julio de 1989, en un turno de la unidad de HD, ocho pacientes presentaron elevación del test de transaminasas a más de dos veces el valor normal; estos pacientes eran HAV, HBV, CMV y Epstein-Barr virus negativos. Todos ellos fueron interpretados como hepatitis no-A, no-B (NANBH). Desde comienzos de la década de 1970, la NANBH ha sido atribuida a las transfusiones sanguíneas (TS)<sup>1</sup>. El antecedente de TS existía en cuatro de ellos, pero sólo uno había sido transfundido en los seis meses previos; los tres restantes hacía más de 30 meses que no recibían TS.

Se ha publicado que la transmisión de la NANBH en las unidades de HD podría ocurrir sin relacionarse a las TS<sup>2</sup>.

El descubrimiento de partes esenciales del genoma del virus causal de la HCV ha permitido la introducción de un test serológico, anti-HCV<sup>3,4</sup>; este test demostró que la HVC es el mayor agente etiológico de la NANBH<sup>5,6</sup>.

En la República Argentina, el 70 % aproximadamente, de los pacientes sometidos a HD en algún momento del tratamiento recibieron TS; y la prevalencia de anti-HCV promediaría el 55 % por comunicaciones nacionales (años 1990-91).

La HCV es bien reconocida como un factor de riesgo en las unidades de HD<sup>7-10</sup>; por ello nos propusimos evaluar: 1) Factores que pudieran favorecer la HCV. 2) Prevalencia, utilizando distintos tests anti-HCV que precisaran más el diagnóstico. 3) Implementar una estrategia de prevención para que la HCV no se convierta en un mal mayor en las unidades de HD, tal cual lo fue la HBV.

## Material y métodos

El estudio de la HCV lo iniciamos con el ingreso oficial al país de los primeros equipos para anti-HCV por enzimoinmunoensayo (EIA).

En mayo de 1991 se realizó anti-HCV a los 82 pacientes (100 %) de la unidad de HD con un EIA de primera generación (EIA-I) de Lab. Abbot; utiliza una proteína recombinante no estructural, C-100-3; muestras repetidamente reactivas eran consideradas como tal. En noviembre de 1991, el screening se realizó a los 85 pacientes (100 %) con un EIA de segunda generación (EIA-II) de Lab. Abbot, que utiliza dos proteínas recombinantes no estructurales: la C-100-3 y la 33C y una proteína estructural del core, la C-22; y una EIA de tercera generación (EIA-III) de Lab. Organon Teknika que utiliza epítopes antigénicos logrados por péptidos sintéticos; este último se utilizó como test suplementario del anterior, siendo considerados reactivos aquellos que lo fueron por EIA-II y confirmados por EIA-III. En febrero de 1992, a los 94 pacientes (100 %) se les realizó anti-HCV por EIA-III y a los pacientes reactivos un test confirmatorio LIA (Linear Inmuno Ensayo) de Lab. Organon Teknika, conceptualmente semejante al RIBA-4, pero que reemplaza las tres proteínas recombinantes por las epítopes de las mismas (una para el C-100-3, una para el 33C y cuatro para el 22C) obtenidos sintéticamente y bloteados sobre nilón en lugar de nitrocelulosa; se informó resultado reactivo-indeterminado y negativo, siendo aislados los pacientes reactivos e indeterminados (considerados «grupo reactivo»).

A la población investigada en el último screening, 94 pacientes, se les consideró sexo, edad, antecedente de TS, tiempo de permanencia en HD y elevación del test de transaminasas a más de dos veces el valor normal.

En la Unidad de HD se cumplen desde el año 1986 las normas de la Asociación Americana para la Implementación Médica (AAMI) para tratamiento de agua, sanitización de máquinas y procesamiento de dializadores.

Todo el material utilizado se descarta, a excepción del hemodializador, que se reprocesa automáticamente.

Desde el primer screening, realizado en mayo de 1991,

Correspondencia: Miguel Angel Acosta.  
Artigas, 793.  
CP 3100 Paraná (Entre Ríos).  
República Argentina.

los pacientes anti-HCV reactivos se aíslan en sala común, y desde el segundo screening en sala especial bajo estrictas normas de bioseguridad. Se trabaja entre 6 y 23 horas en turnos de HD, se les realiza sanitizado entre turnos a las máquinas con una solución de hipoclorito de sodio y durante la noche (23 a 5 h) se las deja con una solución esterilizante de formol.

A los hemodializadores de pacientes reactivos se los re-procesa en forma manual y se los almacena con una solución esterilizante de formol.

El instrumental utilizado durante la sesión de HD se esteriliza por medios químicos o físicos en concentraciones y tiempo que se sabe destruyen el virus de la HBV.

El protocolo para control de HCV indica que a todo paciente nuevo que ingresa a HD se le investigue anti-HCV y los screening se realizarán trimestralmente a toda la población.

### Resultados

En el screening realizado en mayo de 1991 con un EIA-I se encontró una prevalencia de anti-HCV del 19,5 % (16/82 pacientes). Los pacientes reactivos incluían a seis de los ocho diagnosticados como NANBH en 1988-89, uno había muerto y el restante fue negativo.

En junio de 1991, un paciente que ingresó de otra unidad de HD se detectó ser reactivo por EIA-II. En julio del mismo año, una paciente negativa por EIA-I en mayo presentó elevación del test de transaminasas y el anti-HCV por EIA-II fue reactivo: tenía antecedente de haber recibido 2 TS nueve meses antes.

En el screening de noviembre de 1991 se encontraron 28 pacientes reactivos con EIA-II; a esas muestras se les realizó anti-HCV por EIA-III como test suplementario, sien-

do 24 pacientes reactivos fuerte, dos reactivos débil y dos negativos. Se consideró una prevalencia del 30,6 % (26/85 pacientes), que incluía 15 pacientes reactivos del primer screening y 11 pacientes reactivos nuevos (dos detectados en junio-julio). De los 11 casos nuevos, el antecedente de TS existía en cinco pacientes.

En enero de 1992 ingresaron dos pacientes a HD que fueron reactivos por EIA-III, una paciente proveniente de otra unidad de HD y un paciente que estuvo con un injerto renal funcionando durante tres años; ambos tenían en su historia antecedente de TS.

En febrero de 1992 se realizó un nuevo screening con EIA-III, que arrojó 26 pacientes reactivos fuerte y cinco pacientes reactivos débil. Al efectuar a las 31 muestras el test confirmatorio LIA resultaron 24 reactivos, dos indeterminados y cinco negativos. La prevalencia fue del 27,6 % (26/94 pacientes), que incluye a los dos indeterminados. La evolución de la prevalencia se puede observar en la figura 1.

El grupo denominado reactivo (26 pacientes) incluye 16 hombres y 10 mujeres; la edad promedio fue de  $48,5 \pm 9,6$  años; el tiempo de permanencia en HD fue de  $4,7 \pm 2,3$  años; el antecedente de TS existía en el 69,2 y elevación de transaminasas en el 73 %.

El grupo no reactivo (68 pacientes) era integrado por 46 hombres y 26 mujeres; la edad promedio fue de  $48,1 \pm 5,9$  años; el tiempo en HD fue de  $2,39 \pm 0,8$  años; el antecedente de TS existía en el 27,9 % y elevación de transaminasas en el 7,35 %.

No se encontró entre los dos grupos diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en relación a edad y sexo. Sí la hubo para una  $p < 0,01$ , relacionada al tiempo de permanencia en HD (fig. 2), antecedente de TS (fig. 3) y elevación de transaminasas (fig. 4).

De los 26 pacientes reactivos en febrero de 1992, 23

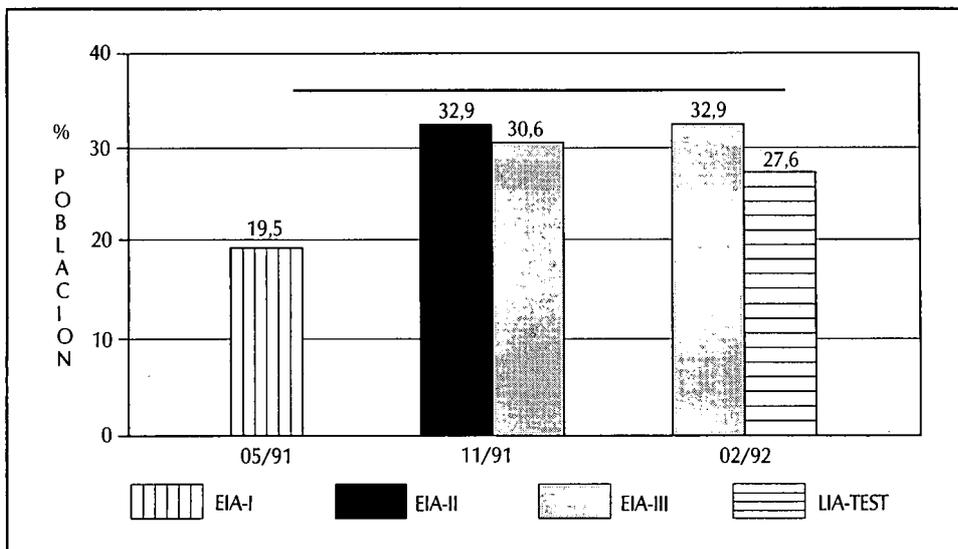


Fig. 1.—Prevalencia de HCV en CÉR y HD.

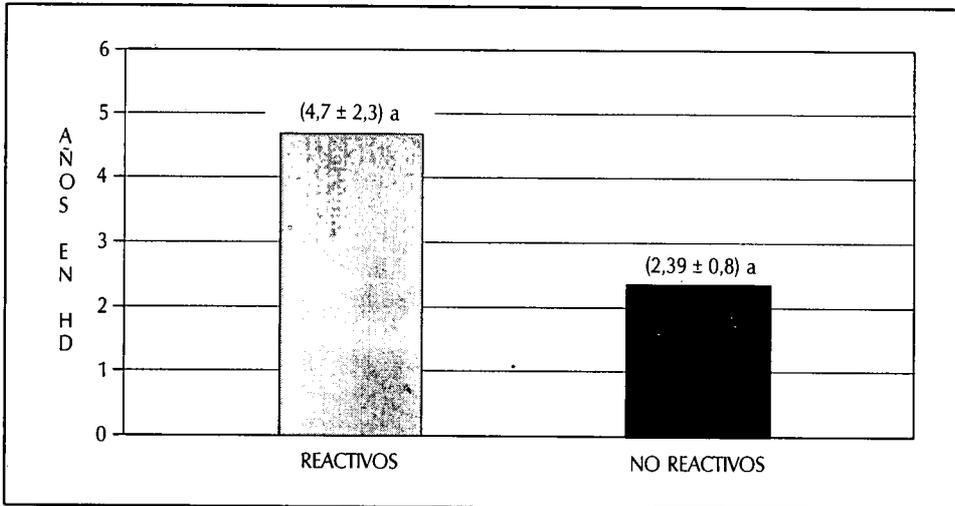


Fig. 2.—Permanencia en hemodiálisis ( $p < 0,01$ ).

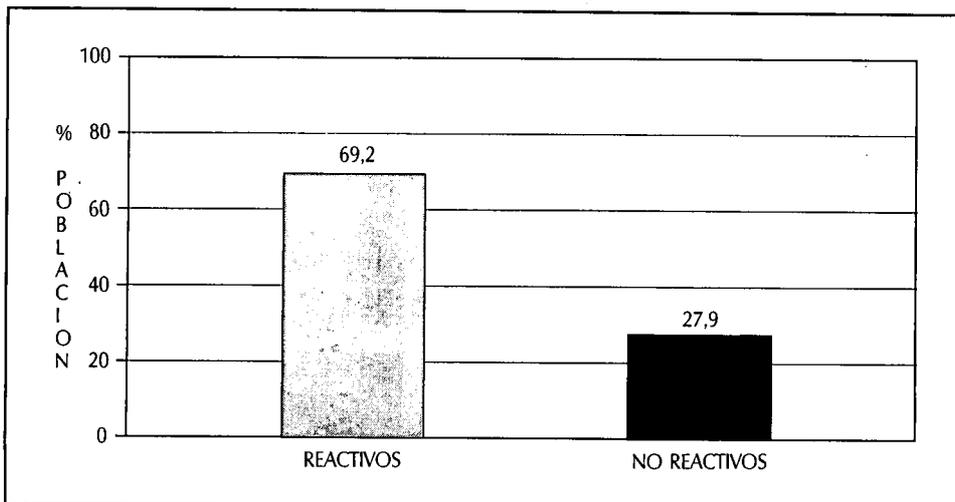


Fig. 3.—Antecedentes de transfusiones sanguíneas ( $p < 0,01$ ).

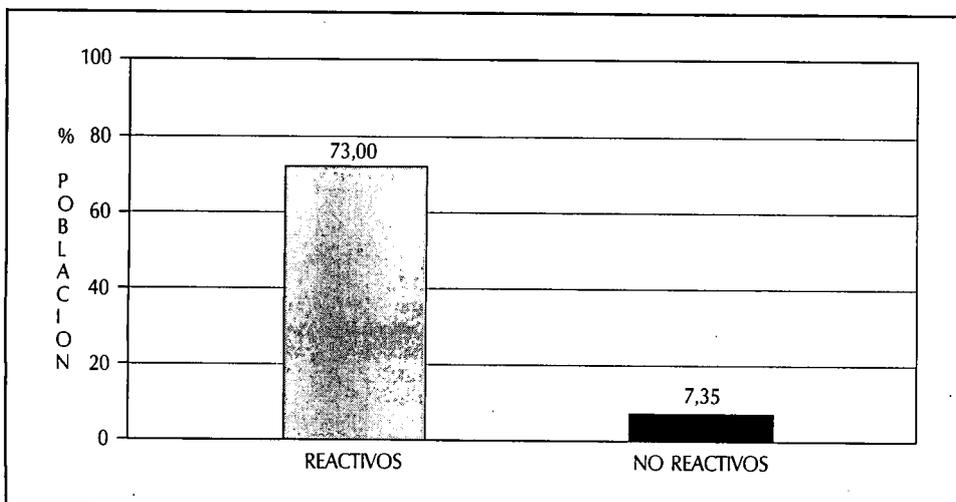


Fig. 4.—Test de transaminasas elevado ( $p < 0,01$ ).

pacientes ya estaban en el screening de mayo del 91; los tres restantes fueron incorporaciones ya indicadas y posteriores al primer screening.

## Discusión

Numerosos trabajos hacen referencia a la relación TS y HCV en HD<sup>11,12</sup>. Nosotros observamos que el grupo anti-HCV reactivo había sido significativamente más transfundido que el grupo no reactivo.

En nuestra unidad de HD ha sido una preocupación permanente lograr la diálisis biocompatible; es por ello que, entre otras medidas, hemos adoptado el cumplimiento de normas AAMI para tratamiento de agua, reprocesamiento de hemodializadores y sanitizado de máquinas; con una experiencia de seis años en esa práctica se puede ver que se disminuyen contaminantes como aluminio, cobre, plomo, cloro, formol, etc., causales de numerosas reacciones adversas en el paciente que recibe tratamiento de HD, entre ellas contribuir a la anemia del insuficiente renal crónico.

Se observó en el tiempo que, cumpliendo con estas normas, el requerimiento de TS disminuye. De nuestra población de pacientes en HD, el 37,6 % ha recibido TS; de ellos, el 40 % no lo hizo en los últimos cuatro años. Interpretamos que es una importante forma de disminuir la necesidad de TS fisiológica y de esta manera disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades que lo hacen a través de ellas.

En los años 1988-89, con la pequeña epidemia de NANBH que ocurrió en la unidad de HD, debíamos plantearnos que hubo una manera de diseminación relacionada a la práctica de la HD. Hubo ocho casos de hepatitis aguda, solamente cuatro pacientes tenían antecedente de TS y en sólo uno de ellos había sido en los seis meses previos. Al realizar las determinaciones de anti-HCV, los pacientes reactivos hacía más tiempo que recibían tratamiento de HD que los no reactivos, y existía un porcentaje que nunca recibió TS. Todos estos elementos nos hacen suponer que existe otra forma de contagio que no son las TS y sí hay algo en común, que es el tratamiento, la HD y todo lo inherente a ella, como son: técnicos, médicos, algún instrumental, máquinas, reprocesadora de hemodializadores, etc.; es por ello que se hicieron más estrictas las normas de bioseguridad en toda la institución y se elaboró un estricto protocolo de aislamiento para pacientes reactivos. En la literatura se ha citado la sospecha de otro modo de transmisión de la HCV en HD que no sean las TS<sup>12,13</sup>.

Nuestro protocolo de control de la HCV, que se inicia con el primer screening en mayo de 1991, establece que a todo paciente, a su ingreso a tratamiento dialítico, se le debe determinar el anti-HCV. Consideramos muy útil esta medida, que en un tiempo de nueve meses de práctica nos permitió detectar tres pacientes y destinarlos a aislamiento.

Al comienzo del estudio de HCV establecimos el screening con una periodicidad de seis meses, pues ése era el tiempo de seroconversión con el EIA-I<sup>4</sup>, con el ingreso del EIA-II y EIA-III, el protocolo estableció los tests de screening cada tres meses, ya que ése sería el período de seroconversión con esos nuevos equipos<sup>14</sup>. Ante las ventajas que ofrecía el EIA-III<sup>15,16</sup>, de mayor sensibilidad y mayor especificidad que el EIA-II, lo utilizamos primero como suplementario del EIA-II (noviembre 1991) y luego se adoptó como test de screening en forma definitiva al observar la correlación con el test-confirmatorio LIA.

La correlación EIA-III con el test confirmatorio LIA fue absoluta cuando los valores de absorbancia fueron superiores a 1.500 (EIA-III reactivo fuerte, en cuyo caso siempre fue LIA reactivo); cuando los valores de absorbancia fueron 1.000 a 1.500, el test de LIA fue indeterminado, y cuando la absorbancia del EIA-III fue menor de 1.000, el LIA fue negativo.

Atribuimos nuestra relativa baja prevalencia de anti-HCV a las medidas de prevención adoptadas, con las cuales desde noviembre de 1991 a 10 meses posteriores no se han observado nuevos casos genuinos.

Concluimos: 1) Las TS y el tiempo en HD son factores de riesgo para la HCV; 1-1) cumplir normas AAMI para tratamiento de agua, reprocesamiento de dializadores y sanitizado de máquinas para disminuir requerimiento de TS; 1-2) normas de aislamiento para pacientes anti-HCV reactivos, evitando de esta manera la posibilidad de diseminación en el ambiente de la práctica de la HD, como lo sugiere el tiempo de permanencia en HD. 2) Valorando prevalencia con los distintos EIA sugerimos: 2-1) la determinación de anti-HCV debe realizarse al ingreso a HD y con una periodicidad determinada por el tiempo de detección de la seroconversión del EIA utilizado; nosotros lo hacemos con EIA-III por ser más sensible y más específico, con una periodicidad trimestral; 2-2) por lo observado por nosotros, creemos que cuando se utiliza un EIA-III como test de screening el test confirmatorio LIA debe utilizarse sólo cuando el primero es reactivo débil, pues cuando es reactivo fuerte la correlación parece ser absoluta.

## Bibliografía

1. Dienstag JL: Non-A, non-B hepatitis. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology*, 85:439-462, 1983.
2. Avram MM, Feinfeld DA y Gan AC: Non-A, non-B hepatitis: a new syndrome in uraemic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 16:141-147, 1979.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR y Bradley DW: Isolation of a c-DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244:359-361, 1989.
4. Kuo G, Choo QL, Alter HJ y cols.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244:362-364, 1989.
5. Van der Poel CL, Lelie PN y Choo QL: Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet*, II:297-298, 1989.

6. Weiner AJ, Kuo G y Bradley DW: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 335:1-3, 1990.
7. Zeldis JB, Depnert TA y cols.: The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Int Med*, 112: 958-960, 1990.
8. Esteban R, Esteban J, Viladomíu L, López Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, Vargas V, Genesca J, Buti M, Guardia J, Houghton M, Choo QL y Kuog: Hepatitis C virus antibodies among risk group in Spain. *Lancet*, 1:294-297, 1989.
9. Jeffers LJ, Pérez GO, Medina MD, Ortiz Interian CJ, Schiff ER, Reddy RR, Jiménez M, Duncan R, Houghton M, Vaamonde CA, Choo QL y Kuo G: Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int*, 38:320-322, 1990.
10. Mondelli M y cols.: Anti-HCV positive patients in dialysis units? *Lancet*, 1:236-244, 1990.
11. Polesky HF y Hanson MR: Transfusion-associated hepatitis C virus (non-A, non-B) infection. *Arch Pathol Lab Med*, 113:232-235, 1989.
12. Muller GY, Zabaleta ME, Arminio A, Colmenares C, Capriles F, Bianco N y Machado I: Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int*, 41:1055-1058, 1992.
13. Almroth G, Ekermo B, Franzen L y Hed J: Antibody responses to hepatitis C virus and its modes of transmission in dialysis patients. *Nephron*, 59:232-235, 1991.
14. Chang YW y Ding SCh: Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Taiwan evaluated by recombinant and synthetic peptide based immuno assay and polymerasa chain reaction for hepatitis C virus. III International Symposium on HCV. Strasbourg, France. September 1991.
15. Van der Ven ET, Schneeberger PM, Hatton J y Dijk WC: Comparison of assays using synthetic o recombinant hepatitis C virus (HCV) epitopes. III International Symposium on HCV. Strasbourg, France. September 1991.
16. Chang JW, Ding SCh: Hepatitis C virus infection in volunteer blood donors in Taiwan evaluated by hepatitis C antibody assays and polymerase chain reaction. III International Symposium on HCV. Strasbourg, France. September 1991.