

Hepatitis C en pacientes hemofílicos en Maracaibo - Venezuela.

*Melvis Arteaga-Vizcaino**, *Linda Blitz-Dorfman***,
*José Manuel Echeverría****, *Pilar León****, *Jesús Weir-Medina**,
*María Díez-Ewald**, *Gilberto Vizcaino,**, *Enrique Torres* y*
*Leticia Porto-Espinoza***.

*Instituto de Investigaciones Clínicas y Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela, **Laboratorio Regional de Referencia Viroológica, Maracaibo, Venezuela y ***Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, España.

Palabras claves: Hepatitis C, Hemofilia.

Resumen. Las infecciones por virus de Hepatitis C (VHC) son frecuentes entre los receptores de hemoderivados. Al respecto, en Venezuela existen escasos datos y no suficientemente estudiados desde el punto de vista técnico. Con el objeto de profundizar el conocimiento de esta infección, se estudió la prevalencia de anticuerpos contra el VHC en 56 pacientes hemofílicos en el Estado Zulia, región Noroccidental de Venezuela. Treinta y seis (64%) habían recibido crioprecipitado o plasma fresco. Catorce (25%) además recibieron concentrados comerciales de factores VIII o Complejo de Protrombina y 6 (10%) nunca fueron transfundidos. Las muestras reactivas para anti VHC (EIA recombinante de 2da generación) se confirmaron mediante el estudio por RIBA-2. De los pacientes estudiados, 22 (39%) fueron positivos para VHC. La prevalencia varió en función del número de unidades biológicas del factor transfundido. De estos pacientes, el 94,1% había recibido más de 10.000 U del factor deficiente y el 92,8% recibió liofilizados comerciales. Se observó además que 4 casos positivos para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) también tenían anticuerpos anti-VHC. Aunque los datos sugieren que en Venezuela este tipo de paciente presenta un claro riesgo de infección por VHC, la prevalencia es baja comparada a la de otros países y muy relacionada con el número de unidades del factor recibido.

Recibido: 25-06-93. Aceptado: 08-11-93.

INTRODUCCION

Las transfusiones sanguíneas constituyen una forma importante de transmisión de los virus de hepatitis; en efecto, se ha reportado una alta frecuencia de hepatitis NoA-NoB en hemofílicos politransfundidos, particularmente en aquellos tratados con concentrados comerciales de factores de la coagulación preparados antes del desarrollo de métodos de inactivación de estos virus (2, 6, 10, 11, 16).

Durante la década de los años 70, se demostró que la hepatitis se presentaba como una seria complicación entre el 5% y el 12% de los receptores de sangre o derivados y aproximadamente el 90% de estos correspondía a hepatitis NoA-NoB (1). A partir de 1986 se notó un descenso de la enfermedad, explicado por la utilización en Bancos de Sangre de marcadores séricos como la alanina amino transferasa y anticuerpos contra la proteína del nucleocápsido del virus de la hepatitis B (anti-core), que permite desechar la sangre con riesgo de transmisión de este tipo de hepatitis (1, 7). En 1989 se identificó el genoma del virus de hepatitis C (VHC) por técnicas de biología molecular y se confirmó como el mayor agente causal de hepatitis NoA-NoB. A partir de ese momento, se comenzaron a desarrollar diferentes ensayos inmunológicos para detectar la presencia de este virus (1, 2, 3).

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer la prevalencia de anticuerpos frente al virus de hepatitis C en pacientes hemofílicos del occidente de Venezuela.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 56 pacientes hemofílicos, 46 con hemofilia A (16 leve, 28 moderada y 2 severa) y 10 con hemofilia B (2 leve, 6 moderada y 2 severa), de edades comprendidas entre 2 y 31 años y quienes no presentaban otra enfermedad aparente, atendidos en el Instituto Hematológico de Occidente - Banco de Sangre del Estado Zulia.

En 20 pacientes con hemofilia A se administró crioprecipitado como única terapia de reemplazo y 13 recibieron terapia combinada de crioprecipitado y liofilizado comercial de factor VIII. Ocho pacientes hemofílicos B sólo recibieron plasma fresco congelado, un paciente recibió terapia combinada de plasma fresco y complejo de protrombina. Los liofilizados comerciales de factores de la coagulación utilizados correspondieron a los años anteriores a 1986. En todos ellos se calculó el promedio anual de unidades biológicas del factor deficiente transfundidos. Seis pacientes (5 hemofílicos A y 1 hemofílico B) no habían recibido transfusión con sangre o sus derivados.

A cada individuo se le extrajeron 10 ml de sangre venosa que se colocaron en un tubo seco y limpio para obtener suero. Las muestras fueron conservadas a -20°C hasta su procesamiento.

Se utilizó el método de Elisa (EIA recombinante 2da. generación. Ortho Diagnostic Systems) para la determinación de anticuerpos contra el VHC. Los sueros positivos fueron confirmados mediante Immunoblot recombinante (RIBA 2, Ortho Diagnostic Systems).

Los cálculos estadísticos consistieron en la determinación de P mediante la prueba de X^2 .

RESULTADOS

En la Tabla I se presenta la frecuencia de positividad de anticuerpos contra el VHC en pacientes hemofílicos politransfundidos. Puede observarse que ésta fue de 39,2%, de los cuales el mayor número de casos correspondió a hemofílicos A.

Cuando se comparó la presencia de anti-VHC con el número de unidades del factor deficiente transfundido, se observó que aquellos pacientes que recibieron más de 10.000 unidades presentaron un 94,1% de positividad, como se demuestra en la Tabla II. Ninguno de los pacientes que recibió menos de 10.000 unidades presentó positividad para VHC.

En la Tabla III se relaciona la presencia de anticuerpo para el VHC con el tipo de terapia transfusional y el número de unidades del factor deficiente recibido. No se encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibieron terapia combinada y aquellos con crioprecipitado y/o plasma fresco.

DISCUSION

La alta prevalencia de anticuerpos frente al virus de hepatitis C reportada en pacientes hemofílicos, ha sido asociada con el número de unidades del factor deficiente administradas y el uso de concentrados comerciales de factores de la coagulación (4, 10). En Venezuela no se conocen datos al respecto. En el presente estudio se observa una preva-

lencia de 39,2% de anti-VHC, más baja que la encontrada por otros autores, quienes reportaron valores entre 50% y 90% (4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17). Esta menor prevalencia puede ser explicada por el escaso uso en nuestro medio, de los concentrados comerciales, debido a su costo elevado para una población de pocos recursos económicos.

Por otro lado, los casos positivos para VHC solo se encontraron en pacientes que habían recibido más de 10.000 unidades del factor deficiente, independientemente del tipo de terapia sustitutiva administrada. De éstos, uno era hemofílico B y había recibido complejo de protrombina. Aunque fueron muy pocos los pacientes con hemofilia B estudiados, es importante esta observación, que pudiera ser explicada porque estos pacientes reciben menos transfusiones que los hemofílicos A y generalmente se les administra plasma fresco.

Seis de los pacientes investigados que nunca habían recibido derivados sanguíneos, fueron seronegativos para VHC, lo que evidencia la importancia de este marcador serológico en las pruebas de laboratorio que se realizan en hemofílicos politransfundidos.

También se pudo observar la coexistencia del VHC con otros virus como el de hepatitis B (VHB) y de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se encontró que 8 pacientes fueron seropositivos para VHC y VHB y de estos 4 también lo fueron para VIH (datos en vías de publicación).

Los resultados indican una baja prevalencia de VHC en hemofílicos politransfundidos en el Occidente de Venezuela y se demuestra una relación entre la positividad y el número

TABLA I
PRESENCIA DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS
HEPATITIS C EN PACIENTES HEMOFILICOS

Diagnóstico	No. de Casos	Presencia de Anticuerpos ANTI-VHC (%)
Hemofilia A	46	21 (45,6)*
Hemofilia B	10	1 (10,0)
Total	56	22 (39,2)

* p < 0,05

TABLA II
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DE HEPATITIS C EN
PACIENTES HEMOFILICOS RELACIONADOS CON EL NUMERO DE
UNIDADES DEL FACTOR DEFICIENTE RECIBIDO

No. de Unidades	No. de Casos	Presencia de Anticuerpos ANTI-VHC
0	6	0
≤ 10.000	24	0
> 10.000	26	22*

* p < 0,001

TABLA III
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DE HEPATITIS C EN
PACIENTES HEMOFILICOS SEGUN EL TIPO DE TERAPIA
TRANSFUSIONAL Y EL NUMERO DE UNIDADES DE FACTOR DEFICIENTE
RECIBIDOS

	Unidades del Factor Deficiente Administradas				p
	≤ 10.000		> 10.000		
	Nº de casos	VHC Positivos	Nº de casos	VHC Positivos	
Criopecipitado y/o Plasma	24	0	12	9	<0,001
Terapia combinada	0	0	14	13	<0,01
Ninguna	6	0	0	0	

de unidades del factor deficiente administradas.

ABSTRACT

Hepatitis C in hemophilic patients from Maracaibo, Venezuela.

Arteaga-Vizcaino, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Blitz-Dorfman, L.; Echeverría, J.M.; León, P.; Weir, J.; Diez-Ewald, M.; Vizcaino, G.; Torres, E.; Porto-Espinoza, L. *Invest Clin* 34(3): 113-118, 1993.

Infection with the hepatitis C virus is one of the risks of transfusion therapy. Considering that in Venezuela, there are not enough data that permit one to establish the frequency of hepatitis C in transfused patients, the purpose of this work was to investigate the presence of anti hepatitis C virus (HCV) antibodies in 56 hemophilic patients from Zulia State, Venezuela. Thirty six (64%) had received fresh frozen plasma and/or cryoprecipitate. Another fourteen (25%) also received lyophilized F VIII or prothrombin complex; six patients (10%) were never transfused. The positive samples (EIA 2nd. generation) were reconfirmed by RIBA-2. Twenty two of the patients were positive for HCV. The presence of anti-HCV antibodies was mainly detected in patients that received more than 10.000 U of the deficient factor. Four of the patients with HCV were also positive for the Human Immunodeficiency Virus (HIV). The results suggest that although the transfusion of blood derivatives carries the risk of HCV transmission, our patients show a low

prevalence of this disease, probably due to the infrequent use of clotting factors lyophilizates.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AACH R.D., STEVENS C.E., HOLLINGER F.B., MOSLEY J., PETERSON D., TAYLOR P.: Hepatitis C virus infection in post-transfusion. An analysis with first and second-generation assays. *N Engl J Med* 325:1325-1329, 1991.
- 2- ALTER H.J., PURCELL R.H., SHIH J.W.: Detection of an antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non A non B hepatitis. *N Engl J Med* 321:1494-1500, 1989.
- 3- CHOO Q.L., KUO G., WEINER A.J., OVERBY C.R., BRADLEY D.W., HOUGHTON M.: Isolation of ac DNA clone derived from a blood borne non A non B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-362, 1989.
- 4- EBELING F., RASI V., NAUKKARINEN R., LEIKOLA J.: Antibodies to hepatitis C Virus and chronic liver disease among Finnish patients with haemophilia. *Ann Med* 22(6):393-396, 1990.
- 5- ESTEBAN J.I., ESTEBAN R., VILADOMIU L.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 2:294-296, 1989.
- 6- FLETCHER M.L., TROWELL J.M., CRASKE J., PAVIER K., RIZZA C.R.: Non A - Non B hepatitis after transfusion of factor VIII in infrequently treated patients. *Br Med J* 287:1754-1757, 1983.
- 7- KOZIOL D.E., HOLLAND P.V., ALLING D.W.: Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for Non A - Non B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med* 104:488-495, 1986.

- 8- LEE C.A., KENOFF P.B.A.: Viral hepatitis and haemophilia. *Br Med Bull* 46(2):408-422, 1992.
- 9- LEE S.D., CHAN C.Y., WANG Y.J., WU J.C., LAI K.H., TSAI Y.T.: Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 13(5):830-833, 1991.
- 10- MAKRIS M., PRESTON F.E., TRIGER D., UNDERWOOD J.C.E., CHOO Q.L., KUO G.: Hepatitis C antibody and Chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 335:1117-1119, 1990.
- 11- MANNUCCI P.M., SCHIMPF K., BRETTLER D.B., CIOVARELLA N., COLOMBO M., HASCHKE F.: Low Risk for hepatitis C in hemophiliacs given a high purity, pasteurized factor VIII concentrate. *Ann Intern Med* 113:27-32, 1990.
- 12- NOEL L., GUEROIS C., MAISONNEUVE P., VERROUST F., LAURIAN Y.: Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* ii:560, 1980.
- 13- PISTELLO M., CECCHERINI-NELLI L., CECCONI N., BENDINELLI M., PANICUCCI F.: Hepatitis C virus seroprevalence in Italian Haemophiliacs injected with virus inactivated concentrates: five years follow-up and correlation with antibodies to other virus. *J Med Virol* 33(1):43-46, 1991.
- 14- POLYWKA S., LAUFS R.: Hepatitis C virus antibodies among different groups at risk and patients with suspected non A, non B hepatitis. *Infection* 19(2):81-84, 1991.
- 15- ROGGENDORF M., DIENHARDT F., RASSHOFER R.: Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet* 2:324-325, 1989.
- 16- SIMMONDS P., ZHANG L.Q., WATSON H.G., REBUS S., FERGUNSON E.D., BALFE P.: Hepatitis C quantification and sequencing in blood products, haemophiliacs and drugs users. *Lancet* 336 (8729):1469-1472, 1990.
- 17- WIDELL A., HANSSON B.G., BERNTORP E., MIESTRUP T., JOHANSSON H.P., HANSSON H.: Antibody to a hepatitis C virus related protein among patients at risk for hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 23(1):19-24, 1991.