

Virus oculto de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

Guillermina Barril-Cuadrado

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):22-6

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12076

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de cadena simple identificado en 1989. Forma parte de la familia *Flaviviridae*, con seis genotipos diferentes (*Hepacivirus*) sin inmunidad cruzada y con diferentes subtipos cada uno¹. Esta diversidad hace que tanto epidemiológicamente como en la historia natural de la enfermedad podamos encontrar diferencias².

Al menos 170 millones de individuos en el mundo (más del 3 % de la población) son sintómicamente infectados en la actualidad por el VHC. Dependiendo de las características del huésped, hasta ahora no bien conocidas, posiblemente inmunitarias, y de las características del virus, en más del 35 % de los casos el ARN viral es erradicado espontáneamente a lo largo de los seis meses posteriores a la infección aguda. En el resto de los casos el virus permanece desarrollando una hepatopatía crónica por VHC donde el virus replica aparentemente de forma indefinida².

La replicación se produce mediante la síntesis de la cadena de ARN complementaria llamada cadena negativa o antígenómica^{3,4}.

En su evolución a lo largo de los años, la hepatopatía por VHC puede evolucionar a la fibrosis hepática y en porcentaje bajo al carcinoma hepatocelular⁵, lo cual justifica el tratamiento de la hepatopatía, y la forma más evolucionada de esta, la consideración de candidato a lista de espera de trasplante hepático⁶. Dado que no existe aún vacuna para este virus y que el tratamiento no es eficaz, en un porcentaje considerable de los casos no parece probable que la carga socioeconómica y epidemiológica disminuya en los próximos años.

El diagnóstico de la infección por VHC se hace usualmente con la detección de anticuerpos anti-VHC o encon-

trando en suero el ARN del VHC⁷. En general, si se desarrolla la hepatopatía crónica puede valorarse el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, y en casos seleccionados añadir alguno de los inhibidores de la proteasa para obtener mayor tasa de respuesta. Según el genotipo, los 2 y 3 reciben 24 semanas de tratamiento y el 1 y 4 precisan en general 48 semanas de tratamiento. Si en la determinación se aprecia en suero ARN indetectable y enzimas normales, se considera *respuesta virológica al tratamiento*. Si perdura en el tiempo por encima de los seis meses posteriores, en los que la recidiva es más frecuente, se habla de *respuesta virológica sostenida al tratamiento*. En estos clásicamente se puede pensar que se ha aclarado el virus. Esto está descrito en entre el 45-55 % en el genotipo 1 y en más del 90 % en los genotipos 2 y 3. Menos precisa es la tasa de respuesta en el genotipo 4⁷⁻⁹.

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) el VHC tiene importancia, ya que se encuentra involucrado en diferentes campos:

1. Puede encontrarse como agente etiológico en algunas patologías glomerulares, sobre todo glomerulonefritis membranoproliferativa¹⁰.
2. Mayor prevalencia asociado a diabetes melitus¹¹ y como coinfección en el virus de la inmunodeficiencia humana¹².
3. En pacientes en diálisis, con preferencia en hemodiálisis, controlando los pacientes potencialmente infectivos para evitar la infección nosocomial¹³.

CONCEPTO DE INFECCIÓN OCULTA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

En el año 2004 se describe una nueva forma de hepatitis por el VHC que se denomina «**infección oculta por el VHC**»¹⁴. Se describió esta forma en pacientes hasta entonces diagnosticados de hepatitis criptogénica, ya que tienen enzimas hepáticas alteradas sin causa conocida que lo justifique y anti-VHC y ARN del VHC negativos en suero pero positivos en células mononucleares en sangre periférica (CMSP), y de ellos en el 57 % se encuentra ARN del VHC en el tejido hepático¹⁴. Antes de hacer el diagnóstico de infección oculta por VHC deben excluirse

Correspondencia: Guillermina Barril Cuadrado

Unidad de Nefrología.

Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62.

28006 Madrid.

gbarril43@gmail.com

causas no virales de enfermedad hepática (tóxicas, metabólicas, inmunitarias, fármacos)^{15,16}.

El que se pueda comprobar replicación viral en células hepáticas o CMSP determinará la potencial infectividad e identificará la presencia de virus en pacientes con anti-VHC-negativos y ARN-negativos o con anti-VHC positivos pero ARN-negativos después del tratamiento antiviral¹⁷⁻¹⁹.

Asimismo, posteriormente se identificó el ARN del VHC en cantidades mínimas en el suero de pacientes con infección oculta por VHC diagnosticada por ARN y replicación viral en CMSP o en tejido hepático, utilizando una técnica de ultracentrifugación e identificación posterior del ARN en suero mediante una técnica muy sensible de *real time PCR* (*polimerase chain reaction*) que permite detectar cantidades mínimas de ARN viral de las mismas características que el detectado en CMSP o tejido hepático²⁰. La posibilidad de combinar las técnicas de CMSP y ultracentrifugación aumenta el índice de detección del 70 % al 87 %²⁰. Más aumenta el porcentaje de cadena antigénica detectada en hígado cuando la ultracentrifugación es positiva en relación con los pacientes negativos, por lo que podría considerarse la ultracentrifugación como representante de la replicación viral hepática²⁰. Se evaluó también el daño hepático en relación con la elevación de enzimas. No se encontraron diferencias entre las enzimas hepáticas o daño hepático respecto a la positividad por ultracentrifugación, como ocurre con la infección clásica por el VHC, en la que el daño hepático no depende de los niveles séricos del ARN del VHC²⁰.

Este método podría considerarse como una alternativa metodológica más para detectar ARN-VHC en suero después de ultracentrifugación en pacientes serológicamente negativos para la infección por el VHC por los medios clásicos de detección. También puede ser de utilidad el método de ultracentrifugación en pacientes que han recibido tratamiento, en los que el ARN del VHC en suero es negativo por los medios habituales, para ver si existe viremia en títulos bajos que pudiera predecir la reactivación en pacientes con respuesta virológica sostenida. Comparando el tiempo de aparición del ARN en CMSP y por ultracentrifugación en suero, aparece más precozmente en la ultracentrifugación y si permanece positiva a lo largo del tiempo puede ser índice de reactivación tardía postratamiento. Todo ello confirma la actuación del hígado como posible reservorio del VHC postratamiento en un considerable número de casos en pacientes con respuesta virológica sostenida²¹. Serían necesarios más estudios para ver la utilidad de esta técnica, que actualmente no es de rutina.

En el año 2009, Quiroga et al. describieron un método de detección de anticuerpos IgG al VHC *core* para detectar infección oculta por el VHC en pacientes con marcadores serológicos en suero negativos, incluidos PCR del VHC. Sobre 145 pacientes estudiados, el 40,7 % con infección oculta por el VHC (ARN en tejido hepático, con serología negativa y PCR negativa en

suero) muestran en algún momento del estudio evolutivo anticuerpos anti-VHC *core* positivo²².

La lesión hepática en la infección oculta por el VHC, aunque en general es más benigna, presenta valores más bajos de hierro, enzimas hepáticas y alfafetoproteína con mayor hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia que la forma clásica. Pacientes con hepatopatía crónica por el VHC presentan mayor actividad necroinflamatoria (96 %) y fibrosis (75 %) que los que presentan infección oculta por el VHC, con 31 % y 15 %, respectivamente, si bien se han evidenciado casos de cirrosis (4,4 % frente a 7,2 % en forma clásica) e incluso hepatocarcinoma²³.

En un trabajo realizado con pacientes con infección oculta por el VHC con biopsia hepática y ARN en CMSP con seguimiento a 50 meses, se pone de manifiesto que la detección de la viremia en la forma oculta de VHC, si bien puede ser intermitente a lo largo del tiempo, en una parte importante es mantenida, aunque se detecte ARN en título bajo, lo que implicaría una infección permanente, como se ha evidenciado en pacientes con ARN en CMSP después del tratamiento con ARN en suero por PCR negativa^{17,23}.

Existe evidencia de distintos genotipos en la infección oculta por el VHC, diferentes al 1, fruto de los diferentes patrones epidemiológicos de los países en los que se han realizado los estudios²³.

Una reciente publicación ha puesto de manifiesto en individuos sanos sin afectación hepática la presencia de VHC oculto, detectando ARN en CMSP en un 3,3 % de la población italiana estudiada con enzimas hepáticas normales, ARN por PCR y anticuerpos anti-VHC en suero negativos¹⁵. La prevalencia del VHC en la población italiana es del 2,7 % si se consideran los anticuerpos anti-VHC positivos. Este hallazgo podría implicar una mayor prevalencia de infección oculta por el VHC que la descrita hasta ahora, ya que los pacientes siempre, salvo en el caso de los que habían recibido el tratamiento y presentaban anti-VHC positivos, tenían enzimas hepáticas elevadas.

Son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y el seguimiento de la historia natural de la infección oculta por el VHC para poder valorar su trascendencia epidemiológica.

Infección oculta por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

En el año 2008 se analizó la prevalencia de VHC oculto en 109 pacientes de diez unidades de hemodiálisis²⁴, detectando la existencia de cadena genómica ARN-VHC en CMSP en los que, habiendo excluido otras causas de enfermedad hepática, aparecen glutamilpiruvictransaminasa (GPT) superior a 28 UI/l o gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) elevada (mayor de 45 UI/l).

Además, se evaluó si el virus replica dentro de las células, para lo que se determinó ARN de cadena antigenómica del VHC²⁴. También se determinó la presencia de ARN del VHC (cadena genómica) específica por *real time* en CMSP, apareciendo 49 positivos sobre 109 pacientes en hemodiálisis estudiados, lo que constituye un 45 % de prevalencia²⁴.

Para comprobar la replicación del VHC en las CMSP se determinó cadena antigenómica por cadena específica *real time PCR*, encontrándose en 26/49 pacientes, lo que constituye el 53 % y sirve para demostrar la replicación. Esto hace a los pacientes portadores como potencialmente infecciosos. La replicación viral se confirmó por fluorescencia e hibridación *in situ*²⁴.

En la tabla 1 se describen las diferencias entre los grupos VHC ocultos positivos y negativos. Considerando las medias de GPT y GGT en los seis meses previos, la media de GPT fue significativamente mayor en los pacientes con VHC oculto positivos frente a los VHC oculto negativos²⁴. Los valores que se observaron como punto de corte en las enzimas hepáticas estarían dentro del límite de la normalidad para pacientes sin insuficiencia renal, pero, dado que en este colectivo se da hipotransaminasemia, los valores superiores ya se consideraron de interés²⁵.

Por otra parte, se analizó la evolución de los pacientes del estudio apareciendo por regresión logística la mortalidad asociada a edad > 60 años, *odds ratio* (OR) 3,30 (intervalo de confianza [IC] al 95 % 1,95-10,33), e infección oculta por VHC, OR 3,84 (IC 95 % 1,29-11,43). Ningún paciente fallece de enfermedad hepática, pero los que fallecen con VHC oculto tienen niveles de GPT más altos que los que no tienen VHC oculto positivo. En una biopsia hepática realizada se aprecia cadena genómica y antigenómica en el hígado. Respecto a los genotipos, son predominantemente 1b²⁴.

Con ello se deduce que la población de pacientes en hemodiálisis, que es población de riesgo para la infección clásica por VHC (con marcadores serológicos positivos por las técnicas habituales), es también de riesgo para la infección oculta por VHC²⁴.

Los niveles de aminotrasferasas, signos clínicos y anticuerpos anti-VHC en suero tienen una limitada correlación con la actividad de la enfermedad hepática y no predicen la erradicación frente a la persistencia del virus en pacientes en hemodiálisis. Si bien la persistencia o ausencia de ARN del VHC parece relacionarse con la curación de la infección, no se conoce el valor predictivo de viremias aisladas en título bajo²⁶.

En pacientes en hemodiálisis se pueden identificar distintos patrones de viremia para los infectados si realizamos un seguimiento a lo largo del tiempo.

Las técnicas de ultracentrifugación y anticuerpos anti-VHC *core* podrían ser de utilidad para completar en el caso de la ultracentrifugación y como cribado si se comprueba su utilidad para pacientes en hemodiálisis para identificar la verdadera prevalencia de infección oculta por VHC y, con ello, adecuar las medidas o ajustar las medicaciones si corresponde.

En pacientes en hemodiálisis también podría existir infección oculta por VHC con enzimas normales¹⁵, cuya evaluación será útil a fin de analizar las posibles implicaciones en la transmisión nosocomial, la necesidad o no de vigilancia en tratamientos con inmunosupresores y conocer si esta infección puede influir o no en la mortalidad a largo plazo, como se puso de manifiesto en el primer trabajo publicado.

La importancia que este hallazgo puede tener en pacientes con ERC en hemodiálisis es grande, por lo que merece ser abordado desde distintos puntos de vista:

Tabla 1. Características de pacientes con virus de la hepatitis C oculto positivo y negativo

	RNA-VHC positivo 49 pacientes	RNA-VHC negativo 60 pacientes	p
Sexo (% varones)	59,1 ± 14,2	63,7 ± 15,2	0,24
Edad (< 60 años)	27 pacientes (55 %)	21 pacientes (35 %)	0,04
Tiempo en HD (meses)	63,9 ± 62,1	41,4 ± 34,1	0,03
Tiempo enzimas hepáticas elevadas (meses)	27,5 ± 24,8	21 ± 24,1	0,17
Historia de transfusiones	28 (51 %)	31 (52 %)	0,66
GPT UI/l día toma de muestra	35,9 ± 19	32,6 ± 22,9	0,421
GGT UI/l día toma de muestra	109,7 ± 99,2	90,9 ± 64,4	0,235
GPT UI/l 6 meses previos	29 ± 15,5	23 ± 14,4	0,041
GGT UI/l 6 meses previos	88,1 ± 85,3	73,3 ± 53,2	0,27

GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; GPT: glutamilpiruvictransaminasa; HD: hemodiálisis; VHC: virus de la hepatitis C.

1. Epidemiológico de transmisión nosocomial, si se detecta, según hemos visto, que los pacientes son potencialmente infectivos; luego habría que considerarlos como tales en las unidades de hemodiálisis, como los VHC clásicos.
2. Conocer su existencia puede ser interesante si los pacientes van a recibir cualquier tipo de inmunosupresión que pudiera favorecer la replicación viral.
3. Si son pacientes con VHC oculto positivo pero con anti-VHC positivos, segunda acepción de esta patología, no pueden considerarse negativos si aparece ARN en CMSP, aunque en suero el ARN sea indetectable.
4. Si aparece un brote epidémico de seroconversiones, esta posibilidad debe ser valorada.

A pesar de que según el Estudio de Vigilancia Epidemiológica del VHC en unidades de hemodiálisis españolas se ha conseguido reducir la prevalencia del VHC, que era elevada, con la concienciación de la necesidad de prevenir la transmisión, detectarlo precozmente y medidas de aislamiento dentro de las unidades para evitar la transmisión nosocomial²⁷, no debemos olvidar que pueden existir virus o diferentes gérmenes en un futuro cuya transmisión haya que evitar, por lo que las precauciones universales que se describen en las guías de la Sociedad Española de Nefrología deben ser siempre de obligado cumplimiento²⁸.

Son necesarios, al igual que en pacientes sin insuficiencia renal, estudios más amplios para poder establecer la prevalencia de la infección oculta por el VHC.

Conflictos de interés

La autora declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 2000;81:1631-48.
2. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver Int* 2010;30(4):502-11.
3. Poenisch M, Bartenschlager R. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2010;30:333-47.
4. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2012;18(23):2887-94.
5. Seff IR. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 Suppl 1:S35-46.
6. Alberti A, Chemello L, Benvenuto I. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:17-24.
7. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
9. Seef LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002;36:S1-S2.
10. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol* 2012;176:10-23.
11. Liu JL, Chen JY, Chen CT, Wang JH, Lin CY, Chen PF, et al. Community-based cross-sectional study: the association of lipids with hepatitis C seropositivity and diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(11):1688-94.
12. Praga M, Gutiérrez E, Morales E. Hepatitis C induced renal disease in patients with AIDS: An emergent problem. *Contrib Nephrol* 2012;176:24-34.
13. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in hemodialysis: Epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol* 2012;176:35-41.
14. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Íñigo 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.
15. De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, Ronco G, Krogh V, Pvineis D, et al. Occult HCV infection. An unexpected finding in a population unselected for hepatic disease. *PLoS One* 2009;4(12):e8128.
16. Carreño V. Occult hepatitis C virus: A new form of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:6922-5.
17. Radkowski M, Horban A, Gallegos-Orozco JF, Pawelczyk A, Jablonska J, Wilkinson J, et al. Evidence for viral persistence in patients who test positive for anti-hepatitis C virus antibodies and have normal alanine aminotransferase levels. *J Infect Dis* 2005;15:1730-3.
18. Falcón V, Acosta-Rivero N, Shibayama M, Luna-Muñoz J, Miranda-Sánchez M, de la Rosa MC, et al. Evidences of hepatitis C virus replication in hepatocytes and peripheral blood mononuclear cells from patients negative for viral RNA in serum. *Am J Infect Dis* 2005;1:34-42.
19. Carreño V, Pardo M, López-Alcorocho JM, Rodríguez-Íñigo E, Bartolomé J, Castillo I. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the liver of healthy anti-HCV antibody-positive, serum HCV-RNA negative patients with normal alanine aminotransferase levels. *J Infect Dis* 2006;194:53-60.
20. Bartolomé J, López Alcorocho JM, Castillo I, Rodríguez-Íñigo E, Quiroga JA, Palacios R, et al. Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C. *J Virol* 2007;81(14):7710-5.
21. Castillo I, Bartolomé J, Quiroga JA, Barril G, Carreño V. Presence of HCV-RNA after ultracentrifugation of serum samples during follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response may predict reactivation of hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:477-86.

22. Quiroga JA, Castillo I, Llorente S, Bartolomé J, Barril G, Carreño V. Identification of serologically silent occult hepatitis C virus infection by detecting immunoglobulin G antibody to a dominant HCV core peptide epitope. *J Hepatol* 2009;50:256-63.
23. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2012;18(23):2887-94.
24. Barril G, Castillo I, Arenas MD, Espinosa M, García-Valdecasas J, García-Fernández N, et al. Occult hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(12):2288-92.
25. 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. *Clin Nephrol* 2000;54:151-6.
26. Dzekova-Vidimliski P, Asani A, Selim G, Gelev S, Polenakovic M, Sikole A. Patterns of viraemia in haemodialysis patients with hepatitis C. *Prilozi* 2008;29(2):201-11.
27. Barril G, Traver JA, HCV Spanish multicenter Study Group. Decrease in the HCV prevalence in HD patients in Spain: Effect of the time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. *Antiviral Res* 2003;60(2):129-34.
28. Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Sociedad Española de Nefrología. Guía sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. *Nefrología* 2004;24(Suppl 2):43-66.

Enviado a Revisar: 22 Abr. 2013 | Aceptado el: 23 Abr. 2013