

Història natural de la hepatitis C en pacients en diàlisi

Lluís Roselló i Aubach

I S B N: 84-89727-64-3
Depósito Legal: 54-98

Servei de Publicacions
Universitat de Lleida

ÍNDIX GENERAL

Abreviatures

I. Introducció i objectius

II. Conceptes teòrics

1. Breu revisió històrica

2. Virus de l'hepatitis C

2.1. Diagnòstic de l'hepatitis C

2.2. Epidemiologia

2.3. Història Natural

2.4. Profilaxi

2.5. Tractament

3. Hepatitis per VHC i diàlisi

3.1. Introducció

3.2. Epidemiologia

3.3. Vies de transmissió

3.4. Característiques clíniques i analítiques

3.5. Mitjans de diagnòstic

3.6. Biòpsia transjugular

3.7. VHC i trasplantament renal

3.8. VHC en diàlisi i tractament

III. Material i mètodes

1. Disseny de l'estudi

1.1. Descripció de la població a estudiar

1.2. Grups de pacients

1.3. Selecció de pacients a qui es practica biòpsia hepàtica

2. Estudis realitzats

2.1. Anàlisi dels diferents factors de risc

2.1.1. 4. Lloc de tractament, tècnica de diàlisi, edat i sexe

2.1.5. Patologia associada

2.1.6. Temps en diàlisi

2.1.7. Transfusions rebudes

2.1.8. Trasplantament previ

2.1.9. Situació serològica respecte al VHB

2.2. Estudi de la transmissió intradiàlisi del virus C

2.3. Estudi de l'expressivitat clínica de la malaltia hepàtica en els malalts infectats

2.4. Valoració de la utilitat diagnòstica i seguretat de la biòpsia hepàtica transjugular

2.5. Estudi i definició dels patrons histològics associats a VHC a pacients de diàlisi

2.6. Estudi de l'evolució i pronòstic

2.7. Estudi de la influència del trasplantament renal en l'evolució de la malaltia hepàtica

3. Metodologia

3.1. Mètode per a la biòpsia hepàtica

3.2. Mètode per a l'estudi histològic del teixit hepàtic

3.3. Determinacions de laboratori

3.4. Anàlisi estadística

IV. Resultats

4.1. Anàlisi dels diferents factors de risc

4.1.1. Lloc de tractament

4.1.2. Tècnica de diàlisi

4.1.3. Sexe

4.1.4. Edat

4.1.5. Relació amb la patologia de base

4.1.6. Temps de permanència en diàlisi

4.1.7. Transfusions rebudes

4.1.8. Trasplantament previ

4.1.9. Marcadors del VHB

4.2. Estudi de la transmissió intradiàlisi del virus C

4.3. Expressivitat clínica de la malaltia hepàtica en els malalts infectats

4.4. Valoració de la utilitat diagnòstica i seguretat de la biòpsia hepàtica transjugular

[4.5. Estudi i definició dels patrons histològic associats a VHC en pacients de diàlisi](#)

[4.6. Estudi de l'evolució i pronòstic](#)

[4.7. Estudi de la influència del trasplantament renal en l'evolució de la malaltia hepàtica](#)

[V. Discussió](#)

[VI. Resum i conclusions](#)

[VII. Bibliografia](#)

Abreviatures

ALT: Alanina aminotransferasa (GPT).
CAPD: Diàlisi peritoneal continua ambulatoria.
CMV: Citomegalovirus.
EDTA: Associació Europea de Diàlisi i Trasplantament.
FVHP: Pressió hepàtica lliure.
HbcAg: Antigen del core de l'hepatitis B.
HbsAg: Antigen de superfície de l'hepatitis B.
HCA: Hepatitis crònica activa.
HCP: Hepatitis crònica persistent.
HD: Hemodiàlisi.
IFN: Interferó.
IRCT: Insuficiència Renal Crònica Terminal.
NTA: Necrosi Tubular Aguda.
PCR: Reacció en cadena de la polimerassa.
RIBA: Recombinant Immunoblot Assay
VEB: Virus Epstein Barr.
VHA: Virus de l'hepatitis A.
VHB: Virus de l'hepatitis B.
VHC: Virus de l'hepatitis C.
VIH: Virus de la Immunodeficiència Adquirida.
WHVP: Pressió venosa hepàtica enclavada.

I. Introducció i objectius

La història natural de la diàlisi com a tractament substitutiu per a la insuficiència renal és encara una història curta i recent.

L'aplicació sistemàtica de la tècnica en malalts amb insuficiència renal crònica terminal (IRCT) tan sols té 30 anys de vida(1). Al principi de la dècada dels 60 s'iniciaren els primers programes d'hemodiàlisi (HD) crònica(2) (3) (4).

En aquestes tres dècades, la tècnica de l'HD i de la diàlisi peritoneal crònica ambulatoria (CAPD) han experimentat notables avenços i s'ha aconseguit de millorar la qualitat i l'esperança de vida dels malalts en diàlisi.

En aquests pacients en diàlisi s'han reduït les infeccions bacterianes amb la millora de les mesures higièniques, les vacunacions i l'antibioteràpia, però, en contrapartida, com en altres pacients immunodeprimits, han aparegut noves malalties virals.

Tant en els pacients que es troben en diàlisi com en aquells que han rebut un trasplantament renal, les hepatitis víriques constitueixen un problema important.

Les hepatitis víriques, com la resta d'infeccions, augmenten la morbiditat i mortalitat d'aquests pacients i, a causa de les característiques del tractament, i en particular d'aquells que estan en HD, existeix un elevat risc de disseminació epidèmica, ja que estan sotmesos a fonts d'exposició més importants que la població general.

En els darrers 50 anys, per mitjà d'estudis epidemiològics i experimentals, s'ha demostrat que l'hepatitis és una malaltia transmissible d'etiologia vírica i que diferents virus produeixen malalties clínicament similars.

L'any 1947, Mc Callum proposà la substitució de les antigues denominacions d'hepatitis infecciosa i hepatitis sèrica, per hepatitis A i B. Quan no és possible la identificació de l'agent etiològic específic, es va convenir anomenar hepatitis noA noB a les hepatitis posttransfusionals.

La identificació del virus de l'hepatitis C (VHC) l'any 1988 i el desenvolupament de proves de detecció d'anticossos específics contra el virus, han suposat un gran avenç en el coneixement d'aquelles formes noA noB post-transfusionals.

L'aplicació d'aquestes noves tecnologies ha permès un millor coneixement d'aquesta malaltia i ha demostrat una elevada prevalença d'infecció per aquest virus en els pacients amb IRCT i sotmesos a tractament substitutiu per diàlisi.

La infecció pel VHC està distribuïda per tot el món amb una prevalença d'anti VHC que oscil·la entre el 0'4 i l'1'5 %(5) aproximadament, però en els pacients amb IRCT i sotmesos a tractament substitutiu, aquesta prevalença és significativament superior. A les unitats d'HD, i segons el darrer registre de l'Associació Europea de Diàlisi i Trasplantament (EDTA), la prevalença mitjana és del 19 %, i és Espanya, amb un 30 %, un dels països més afectats(6).

En la majoria de les ocasions la transmissió del VHC és per via parenteral mitjançant transfusions de sang contaminada, però no ha pogut ser descartada l'existència d'altres mecanismes de transmissió. La seroconversió de malalts no transfusos orienta a altres possibles fonts de transmissió com la sexual, punxions accidentals del personal sanitari, el fet compartir utensilis d'higiene personal, etcètera.

Des del punt de vista clínic, les hepatitis produïdes per virus C no són gaire diferenciables de les hepatitis virals A i B. En molts casos és anicèrica i asimptomàtica, però es dona una elevada tendència a evolucionar a la cronicitat. En pacients en diàlisi sol ser ben tolerada, però està molt poc matisada la història natural de la infecció per VHC en aquests pacients.

Els pacients anti-VHC tenen en major mesura anormalitats en els enzims hepàtics(7) (8) i evolucionen amb seguretat, cap a la cronicitat, encara que la morbiditat de la biòpsia hepàtica ha impedit conèixer el substracte histològic d'aquests pacients.

Per això es proposa, com a alternativa a la biòpsia percutània, la via transjugular. No hi ha cap estudi sobre pacients diagnosticats per aquest procediment en diàlisi.

L'hepatitis per virus C és una de les causes més freqüents de malaltia hepàtica en el trasplantament renal(9) (10). Els factors de risc i el seu significatiu pronòstic encara no han estat clarament establerts.

L'interès d'aquesta tesi es basa en l'estudi de la història natural de la infecció per virus C des de totes les seves vessants: exposició, transmissió, clínica, diagnòstic, histologia i evolució posttrasplantament.

S'ha estudiat una població àmplia i l'estudi anatomicopatològic per biòpsia transjugular ha permès d'obtenir una molt valuosa informació.

Per tot això, els objectius d'aquesta tesi són els següents:

- 1r. Estudiar la incidència i la prevalença de la infecció per VHC en els malalts en diàlisi.
- 2n. Investigar els factors de risc per infecció causada per VHC en aquesta població.
- 3r. Definir, en els malalts infectats, l'expressivitat clínica de la malaltia hepàtica.
- 4r. Estudiar la utilitat diagnòstica i la seguretat de la biòpsia transjugular en aquest grup de pacients.

- 5è. Definir els patrons histològics associats a VHC.
- 6è. Estudiar l'evolució i el pronòstic.
- 7è. Estudiar la influència del trasplantament renal en l'evolució de la malaltia hepàtica.

II. Conceptes teòrics

1. Breu revisió històrica

A l'inici dels anys 70 es va introduir el nom d'hepatitis noA noB a les hepatitis transmissibles a l'home i al ximpanzé que no podien ser atribuïdes als virus de les hepatitis A i B(11).

L'any 1979 es va demostrar que la transmissió podia presentar-se sense estar relacionada amb les transfusions sanguínies. Es va descriure l'hepatitis noA noB, però el seu diagnòstic es basava en l'exclusió dels altres tipus d'hepatitis viral(12) (13).

Era conegut que a prop del 10 % dels pacients que rebien una transfusió sanguínia desenvolupaven un tipus d'hepatitis que la majoria de vegades era asimptomàtica durant la fase aguda i tan sols detectable en moltes ocasions en realitzar una anàlisi de rutina de transaminases. Però, un 50 % d'aquests pacients evolucionaven a la cronicitat i, al cap de pocs anys, la histologia hepàtica mostrava lesions intenses d'hepatopatia crònica activa o cirrosi.

Això va estimular els científics a la recerca del o dels agents causals i dels sistemes de prevenció.

Amb estudis físico-químics el primer que es va afirmar és que el virus en qüestió devia tenir entre 30 i 50 nm. i que presentava un embolcall lipídic, però en un principi van fracassar els intents d'identificació del virus i de detecció dels anticossos específics.

Al principi de maig de l'any 1988, la Companyia Chiron va oferir una roda de premsa als mitjans informatius en la qual M.Houghton afirmà que després de 5 anys de treball havia clonat el virus C, i havia aconseguit expressar una proteïna capaç de detectar anticossos específics en els individus amb hepatitis noA noB(14) (15) (16).

El dia 1 de juny de 1989 sortia publicat en el Butlletí de l'Organització Mundial de la Propietat Intel·lectual la patent del virus C de l'hepatitis, agent responsable de la majoria de les hepatitis posttransfusionals anomenades fins en l'actualitat noA noB.

Com a descobridors hi figuren: el biòleg anglès MICHAEL HOUGHTON, QUI-LIM i GEORGE KUO, tots tres pertanyents a la companyia californiana Chiron.

2. Virus de l'hepatitis C

La identificació del virus C és, com ha estat dit, molt recent, però, de les seves característiques ja se'n saben moltes coses.

Per visualitzar el virus es va desenvolupar una estratègia innovadora. Els investigadors de la Chiron varen clonar a bacteries un elevat nombre de molècules diferents d'ADN complementari amb molècules d'ARN que havien estat extretes del plasma d'un ximpanzé amb hepatitis noA noB. Després, amb gran paciència, examinareu milers i milers de clones fins a trobar-ne una que produïa un material antigènic que reaccionava específicament amb anticossos presents en el sèrum de pacients amb hepatitis noA noB.

El pas següent era estudiar la seqüència de nucleòtids que constituïen el material ARN relacionat amb l'hepatitis noA noB fins que varen aconseguir construir el mapa del que havia de ser el genoma complet o gairebé complet d'un virus que varen anomenar virus de l'hepatitis C.

El genoma del VHC és un cadena lineal d'ARN amb polaritat positiva que està formada per uns 10000 nucleòtids. Conté un únic marc de lectura, que codifica per a una sola poliproteïna d'uns 3000 aminoàcids, de la qual, per l'acció de diferents enzims, s'escindeixen diferents proteïnes que el virus utilitza per a la seva pròpia estructura o per a realitzar les seves funcions biològiques.

L'estructura genòmica del VHC és similar a la dels Flaviviridae, grup taxonòmic en el qual amb el virus C s'inclouen els propis flavivirus (dengue, febre groga i d'altres) i altres pestivirus dels animals (13) (Figura 2-1 i Figura 2-2)

L'anàlisi de les seqüències de nucleòtids dels genomes del virus aïllats en diferents parts del món ha posat de manifest que posseeix una marcada variabilitat genètica, no solament entre diferents àrees geogràfiques, sinó, fins i tot, en un mateix malalt. La comparació de seqüències ha permès realitzar una classificació en, almenys, tres grans subtipus: VHC-I, VHC-II i VHC-III. Però aquesta variabilitat genètica no determina una gran variabilitat de la capacitat codificadora de les diferents regions del genoma.

El VHC-I només s'ha pogut identificar als Estats Units, mentre que, tant a Europa com al Japó, s'han identificat els tres subtipus. Hom desconeix si aquesta heterogeneïtat genètica del VHC té quelcom a veure amb la variabilitat evolutiva de l'hepatitis C i en la manera de resposta immune de l'hoste. Es potser això el que comporta dificultat en l'elaboració d'una vacuna contra aquest virus(17).

El mateix M. Houghton, en un recent simposi de malalties víriques (Valle Hebrón, Barcelona 1993), va aportar que ja s'ha experimentat la vacuna en ximpanzès.

2.1. Diagnòstic de l'hepatitis C

El diagnòstic de la infecció per virus C es basa fonamentalment en la detecció d'anticossos contra els pèptids sintètics o recombinants codificats per les diferents regions del virus.

La clonació d'una part del genoma del VHC va possibilitar l'obtenció d'un pèptid recombinant, el c-100-3, codificat per la regió NS3-NS4 de la zona no estructural del VHC. Aquest antigen c-100-3, incorporat a

una tècnica d'enzimoinmunoanàlisi, fou el que es va desenvolupar en primer lloc per detectar els anti VHC (ELISA de primera generació) (18) (19).

Però, molt aviat es van començar a conèixer alguns inconvenients d'aquest mètode. Així, la prova és poc útil en el diagnòstic de l'hepatitis aguda C, atès que els anti-c-100 no es positivitzen fins a les 4-24 setmanes des de l'inici dels símptomes. Altres inconvenients d'aquesta tècnica són els resultats falsament positius que presenta (especialment, quan s'examinen sèrums amb elevada concentració de gammaglobulines, com succeeix en l'hepatitis crònica autoimmunitària), i falsament negatius (al voltant del 15-20 %).

Per obviar aquests inconvenients s'han desenvolupat proves d'enzimoinmunoanàlisi que incorporen antigens codificats per altres regions del VHC, com l'antigen c-22 i c-33.

La incorporació d'aquests nous antigens ha permès desenvolupar proves de segona generació (ELISA 2).

Aquests tests són més sensibles i permeten avançar en unes quantes setmanes el diagnòstic de la infecció pel VHC, atès que els anticossos anti-c-33- i anti-c-22 apareixen abans que l'anti-c-100 (20).

Una tercera generació ELISA amb anticossos contra el core, antigens NS33 i NS5, augmenta l'habilitat per detectar els pacients infectats per VHC.

Per eliminar la possibilitat de resultats falsament positius de l'ELISA es disposa de proves de confirmació (RIBA 1 i 2: recombinant immunoblot assay), que consisteixen a observar els resultats de la incubació del sèrum problema anti VHC positiu per ELISA sobre una tira de paper de nitrocel·lulosa en què s'han fixat en bandes separades els diferents antigens del VHC, de manera que és possible veure directament la reacció determinada per la presència d'anticossos contra cadascun dels diferents antigens.

Així, es pot detectar anticossos contra quatre antigens del VHC: el c-22 i el c-33 emprats en l'ELISA de 2a. generació i el c-100 i el 5-1-1 de l'ELISA de 1a. generació.

Si apareix reacció positiva amb, almenys, dues de les bandes d'antigens es considera resultat positiu. Si només es comprova una reacció positiva enfront d'un sol antigen es considera indeterminat i si no hi ha cap reacció positiva el resultat es negatiu.

Darrerament, s'han incorporat dos nous immunoassajos automàtics, el MATRIX-VHC per a la detecció independent d'anticossos en la fase sòlida de nitrocel·lulosa que permet un estalvi en temps, menys car que el RIBA i que elimina reaccions inespecífiques en la variant NS4 en diferenciar entre el NS4 llevadura i el NS4 E. Coli, cosa que no fa el RIBA.

L'altre immunoassaig recent és l'INNOLIA que detecta el NS5 (Tabla 2-1 i 2-2).

ASSAIG	REGIO PROTEINA/CODI
<u>Test</u>	
ELISA de 1a. Generació	e-100-3 (NS4)
ELISA de 2a. Generació	c-22-c/c (SI)
	c-200 (NS3/NS4)
	e-33-c (NS3) + c-100-3 (NS4)
<u>ELISA de 3a. Generació</u>	NS3/NS5

Tabla 2-1. Regions proteïna/genoma utilitzades en els test anti VHC

RIBA de P. Generació	NS4
	5-1-1
	(proteïnes a partir de NS3/NS4)

RIBA de 2a. Generació	NS4
	5-1-1
	NS3
	S1 (core)
RIBA de 3a generació	Core
	NS3, NS4
	NS5
MATRIX	Core
	NS3
	NS4 (llevat)
	NS4 (E.colí)
INNOLIA	NS4
	NS5
	core 1-4

Tabla 2-2. Assaig de confirmació

També ha aparegut recentment l'anti VHC de tipus IgM. La seva positivitat es relaciona amb l'activitat de la malaltia i la negativització, en el curs del tractament amb interferó (IFN), amb resposta complerta i sostinguda(21). No es disposa encara de kits comercials.

A un grup de portadors però, no se'ls detecta els anti-VHC, probablement pel seu baix nivell d'anticossos circulants. La detecció de l'ARN del VHC del sèrum o del teixit hepàtic, que confirma l'existència de replicació viral, es pot fer amb tècniques d'amplificació genètica mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa (PCR).

Amb aquesta tècnica s'ha demostrat que el virus de l'hepatitis C pot afectar altres òrgans, però sembla que la replicació del VHC es dona exclusivament al fetge.

Entre tots els avantatges de la tècnica destaca el fet de poder detectar precoçment la infecció i determinar amb claredat l'estat infectiu del pacient. Es detecta en el sèrum de pràcticament tots els pacients amb infecció aguda i persisteix positiu en les hepatitis cròniques(22) (23) (24). Però és un tècnica molt complexa, no a la disposició de la majoria de laboratoris clínics, i la seva interpretació pot donar lloc a falsos positius per contaminació.

2.2. Epidemiologia

La infecció pel virus C està distribuïda per tot el món. Es creu que hi ha uns 100 milions de portadors crònics.

La prevalença d'anti-VHC difereix segons els grup. L'estudi més reeixit és el que s'ha fet amb els donadors voluntaris. D'aquesta manera, s'ha vist una prevalença del 0'4 % a Alemanya(25), 0'7 % a França(26), entre el 0'4 i 1'2 % a Espanya(27), 1'4 % al sud d'Itàlia(25) i entre l'1'2 i 1'4 % als Estats Units i al Japó(25).

La transmissió més evident sembla ser la parenteral i hi ha uns grups de risc específics com són els malalts politransfesos amb leucèmia o talassèmia en un 4-24 %(28), els hemofílics, que, en relació amb la quantitat de factors de coagulació, poden veure's afectats en el 64 al 85 %(27) (29), els drogoaddictes per via parenteral del 48 al 81 %(27) (29), xifres que són més altes si a més són positius al virus de la immunodeficiència humana (VIH) i en els que ja presenten una hepatopatia crònica (27) (30) (31). Un altre grup de risc són els pacients amb IRCT i sotmesos a HD, amb xifres entre el 10 i el 50 %(32) (33) (34).

Altres mecanismes de transmissió són encara desconeguts, però l'existència d'un nombre molt elevat de malalts amb hepatitis C aguda o crònica, en els quals no hi ha antecedents d'inoculació percutània, suggereix que hi ha altres vies de contagi.

La transmissió del virus C per via sexual és possible, però menys probable que la transmissió del virus de l'hepatitis B (VHB) o del VIH(35) (36).

En els contactes familiars amb persones anti VHC positiu la prevalença és del 3-15 %, percentatge que augmenta després de 30 anys de contacte domèstic(37) (38). El VHC també s'ha aïllat de la saliva de pacients ELISA positius i de ximpanzés infectats(39) (40).

La transmissió vertical (mare-fill) s'ha demostrat per PCR i més si nivells de virèmia elevada com en les hepatitis agudes o en portadors de HIV(41) (42).

Hi ha un grup important dels infectats dels quals no se'n coneixen factors de risc (43 %). El reservori de la infecció probablement ve constituït pels pacients amb infecció aguda o crònica per VHC.

2.3. Història Natural

No és coneguda amb precisió a causa de la recent identificació d'aquest virus.

Les hepatitis agudes tenen un període d'incubació molt variable, entre els 15 dies i els 6 mesos, no solen presentar un període prodròmic i els símptomes són comuns als d'altres hepatitis però amb major tendència a formes lleus anictèriques i asimptomàtiques. Això fa que en moltes ocasions aquestes hepatitis no es diagnostiquin fins arribar a la fase d'hepatitis crònica o cirrosi hepàtica(18) (43) (44) (Figura 2-3).

Analíticament, els augments de transaminases (pic alanino aminotransferasa (ALT) entre 200 i 600) solen ser inferiors als causats per altres virus (Figura 2-4).

Es molt característic el patró fluctuant del valor de les transaminases, on alternen períodes elevats amb xifres normals. La bilirrubinèmia també és moderada(45) (46).

Els patrons d'elevació de les transaminases poden ser de caràcter monofàsic, polifàsic o en replà(24) (Figura 2-5).

Histològicament s'ha assenyalat un menor dany hepatocel.lular i menys necrosi focal, destacant la presència de microvacúols de greix en els hepatòcits i augment de la cel.lularitat sinusoidal(47).

Les formes fulminants són molt rares i són més freqüents si s'associen a VHB, VIH o a malalts terminals(48) (49) (50). Les manifestacions extrahepàtiques també són rares, s'han descrit casos d'agranulocitosi, artritis, anèmia aplàsica, erupcions, glomerulonefritis i d'altres(51) (52).

L'hepatitis presenta una elevada tendència a evolucionar a la cronicitat, del 30 al 70 % en les formes post-transfusionals i del 20 al 40 % en les esporàdiques(53).

Una sèrie de factors estan associats a augment de risc de progressió a la forma crònica de l'hepatitis C.

- 1r. Exposició parenteral.
- 2n. Transfusions copioses.
- 3r. Receptors de transfusions comprades.
- 4r. Alts valors d'ALT durant la fase aguda.
- 5é. Elevació polifàsica de les ALT.
- 6é. Sexe varó.
- 7é. Positivitat anti VHC.

Tabla 2-3. Factors associats a progressió de l'hepatitis C

Habitualment, l'hepatitis crònica C cursa amb hipertransaminasèmia mantinguda durant molts anys i la major part dels malalts romanen asimptomàtics o amb poques molèsties inespecífiques (Figura 2-6)

Aquelles hepatitis C amb elevació de les transaminases de caràcter fluctuant o en replà en la fase inicial comporten més risc de cronicitat que les que presenten un sol pic d'elevació de les transaminases(54).

Però, malgrat la inexpressivitat clínica, l'evolució a cirrosi s'observa entre un 20 al 40 % dels casos(55) i també s'ha demostrat el desenvolupament de hepatocarcinoma (56) (57).

En un estudi japonès de 155 pacients que van evolucionar a la cronicitat entre 328 infectats per virus C, troben cirrosi en un 30 %, carcinoma hepatocel.lular en un 15 % i resolució espontània en un 2 %.

	hepatitis crònica C
	(n=155)
CIRROSI	30%

CARCINOMA	15%
HEPATOCEL·LULAR	
REMISSIO ESPONTANIA	2%

Tabla 2-4. Evolució de l'hepatitis C viral en 328 pacients després de 8 anys d'evolució (Yano et al.) (57).

Es desconeix, però, si el VHC posseeix acció oncogènica com el VHB(58).

S'ha detectat anti VHC en el 17-40 % de malalts que tenen hepatitis crònica antigèn de superfície a VHB (HBsAg) positiu. Es pensa que el virus C pot inhibir la replicació del virus B i pot ser un factor important en l'aparició d'hepatitis crònica en aquests pacients(59).

També s'ha confirmat la participació del VHC en l'etiologia de diverses malalties hepàtiques cròniques associades a altres factors, com ara l'alcoholisme(60) (61), hepatopatia autoimmune (62) (63), S. Sjögren(64) (65), crioglobulinèmia mixta essencial(66), porfíria cutània tarda(67) i fins i tot un estudi ha suggerit que el VHC podria ser causa de cirrosi i hepatitis crònica activa en pacients amb esquistosomiasi(67).

D'altra banda no sembla haver-hi cap element histològic patognomònic de les hepatitis cròniques per virus C, encara que una sèrie d'elements histològics suggereixen infecció per virus C com són la presència de fol·licles limfoides, augment de la cel·lularitat sinusoidal amb escasses necrosis hepatocel·lulars, microvesiculació grassa i displàsia de conductes biliars(24) (47).

La patogènia és pràcticament desconeguda per raó del poc temps des de la identificació del virus, encara que es pensa més en un mecanisme citopàtic directe del virus que en una reacció immunològica com passa en la infecció per VHB.

La cronicitat dels episodis aguts és més freqüent en les hepatitis agudes posttransfusionals, en les quals el volum de l'inòcul víric és més gran que en les hepatitis esporàdiques(24).

2.4. Profilaxi

Probablement el que ha suposat una millor mesura preventiva ha estat el fet de poder disposar de tests als bancs de sang per a detectar els donants potencialment transmissors d'aquesta malaltia. D'aquesta manera, s'ha reduït notablement la casuística d'hepatitis posttransfusionals fins a l'1'5-2'5 % sobre el 70-80% anterior(69) (70).

S'ha vist que el risc relatiu d'hepatitis post-transfusional augmenta si la sang de donants té ALT elevades o si l'anti-antigen del core (HBcAg) és positiu; i si ambdós estan elevats, el risc augmenta fins a 44 vegades.

També s'intenta limitar al màxim les indicacions de les transfusions sanguínies.

No és clara l'adopció de mesures específiques en els contactes familiars de persones infectades i la contracepció a les dones amb hepatitis C. Tampoc no hi ha prou raons per a recomanar l'ús de profilàctics en el cas de parelles estables(71).

Com ja s'ha dit, el desenvolupament d'una vacuna eficaç serà difícil per la variabilitat antigènica i la seva pobra immunogenicitat(72) malgrat l'experimentació en animals.

Es pot dir, en general, que la profilaxi de la transmissió del VHC passa per un millor coneixement de les vies de contagi, la qual cosa permetrà dictar normes profilàctiques higièniques adequades, en espera de la immunoprofilaxi activa.

2.5. Tractament

En l'hepatitis aguda no existeix cap tractament específic, i totes les mesures terapèutiques cal limitar-les al tractament simptomàtic i a evitar els factors de risc.

Els intents terapèutics amb interferó (IFN) no són prou convincents per recomanar la seva utilització en la pràctica clínica, encara que en alguns estudis preliminars s'hagi suggerit que disminueix el risc d'evolució a la cronicitat(73).

La tendència a la cronicitat de la infecció pel virus VHC i l'alt risc de desenvolupar hepatocarcinoma fan indispensable, en canvi, el tractament de l'hepatitis crònica. L'únic fàrmac antiviral del qual s'ha demostrat eficàcia és l'IFN, i dels tres tipus identificats, en l'actualitat, pràcticament tan sols s'utilitza l'alfa IFN.

L'any 1986, Hoofnagle i cols(74) ja van demostrar en un estudi pilot el valor de l'IFN en el tractament de l'hepatitis crònica noA noB. Des d'aleshores de les diferents experiències clíniques(75) (76) (77) s'extrau que el tractament amb IFN és preferible a l'abstenció terapèutica.

La dosi més utilitzada és de 3 MU, tres vegades a la setmana i durant 6 mesos, amb la qual s'aconsegueix una resposta completa (normalització de les transaminases) en un 40-50 % dels pacients, resposta que si no s'aconsegueix en els tres primers mesos de tractament ja és difícil que es produeixi(75) (78).

En el cas de recaiguda, es pot assajar una nova tanda durant 6 mesos més, però deixant passar 6 mesos des que va acabar la tanda inicial. Cal tenir en compte descartar una hepatitis crònica autoimmune ja que amb el tractament amb IFN pot haver-hi un fracàs hepàtic important(79).

Un altre fàrmac assajat en el tractament de l'hepatitis crònica és la ribavirina, fàrmac antivíric efectiu contra virus RNA i DNA, encara que no sembla modificar sensiblement la replicació viral ni la histologia hepàtica(80) (81).

En l'actualitat hi ha poques alternatives al tractament amb IFN, però cal dir, en tot cas, que la seva eficàcia a llarg termini encara no ha estat demostrada.

El tractament amb IFN tampoc no està disponible per a tots els afectats sinó que cal seleccionar els pacients (Tabla 2-5).

1. Pacients simptomàtics.
2. Edat inferior als 65 anys.
3. Valors de transaminases alts (cinc vegades els valors normals) durant més de sis mesos.
4. Els que ja pateixen cirrosi hepàtica no solen respondre.
5. Cal excloure una malaltia. autoimmune.

Tabla 2 5. Selecció de pacients amb possibilitat de ser tractats amb IFN

3. Hepatitis per VHC i diàlisi

3.1. Introducció

La insuficiència renal terminal és una de les malalties cròniques de major incidència i prevalença en el món occidental. Es una de les poques malalties en què es pot aplicar un tractament substitutiu, fonamentalment per HD, diàlisi peritoneal o trasplantament renal.

Més de 140.000 malalts amb IRCT reben tractament per diàlisi a Europa i més de 15.000 a Espanya, segons les dades de l'EDTA(82). I segons les dades del Registre de malalts renals de Catalunya de l'any 1991, tenim una incidència de 103'8 i una prevalença de 669'2 malalts catalans en diàlisi per milió de població (pmp) (83).

També cal dir que la supervivència global dels malalts en diàlisi ha anat en augment i l'any 1991 a Catalunya era del 89 % al primer any i del 69 % al quart(84).

Aquest augment en l'esperança de vida del malalt en diàlisi ha possibilitat l'aparició de complicacions secundàries a la IRCT o relacionades amb la mateixa tècnica de diàlisi.

Entre aquestes complicacions, i com a més importants, cal destacar les relacionades amb el metabolisme fosfo-càlcic, la intoxicació per alumini, l'anèmia crònica, l'amiloïdosi per dipòsit de Beta 2 microglobulina i les malalties infeccioses.

La urèmia es considera com un estat d'immunosupressió natural i com a manifestació més important cal destacar l'augment en la incidència d'infeccions. Aquesta susceptibilitat pot estar relacionada amb una objectivada disminució dels limfòcits T i B i a les alteracions funcionals descrites en els limfòcits T i en els neutròfils i monòcits(85) (86).

Les hepatitis víriques constitueixen un important problema tant en els pacients en diàlisi com en els que han rebut un trasplantament renal, i, tal com altres infeccions, provoquen un augment de la morbiditat i mortalitat d'aquests pacients amb un elevat risc de disseminació.

Des de l'any 1965 fins al 1975 les hepatitis amb major protagonisme en les unitats de diàlisi varen ser les produïdes pel virus B, però, a causa de la sèrie de mesures preventives com el despistatge sistemàtic de l'HBsAg, l'aïllament en unitats especials i mesures de neteja i desinfecció, així com l'aparició d'una vacuna eficaç ha anat disminuint en incidència. En poques ocasions unes mesures preventives s'han mostrat tan eficaces; així, el nombre de casos nous per any, per 1000 pacients en HD, va passar del 44 per mil l'any 1980 al 24 l'any 1982 i al 18'1 el 1985(87).

Però, encara que el problema de l'hepatitis B ha millorat en els països pertanyents a l'EDTA, hi ha grans diferències entre uns països i altres. En el centre i l'est d'Europa el VHB segueix constituint un problema sanitari de primera magnitud (la prevalença d'infecció és superior al 20 % dels malalts tractats en unitats d'HD a Polònia, Xecoslovàquia i Hongria)(82).

El 3'6 % dels malalts tractats en unitats d'HD a Espanya durant l'any 1990 era portador de l'HBsAg. Prevalença molt baixa, de tan sols el doble de la població general que oscil.la entre el 1'5 i el 2 %(88).

Amb aquesta disminució dels casos d'hepatitis B s'observa, en les unitats de diàlisi, un increment en el nombre de casos nous per any d'hepatitis noA noB que l'any 1980 era del 17 % i el 1985 del 34 %[\(87\)](#).

Com ja s'ha dit, fins l'any 1988 la Chiron Corporation no va publicar la clonació del virus C i amb això i les posteriors proves de detecció d'anticossos enfront del virus C de les hepatitis s'ha pogut aclarir l'etiologia de moltes de les hepatitis noA noB.

3.2. Epidemiologia

Amb la utilització de l'ELISA i test de confirmació s'ha pogut realitzar estudis de prevalença d'anti VHC en diferents col·lectius de pacients amb IRCT en diàlisi (Tabla 2-6).

Autor	Lloc	%VHC
Yamaguchi (100)	Japó	22'2
Schilopkter (101)	Alemanya	10'7
Courocé (102)	França	20
Pluvio (103)	Itàlia	27
O. Ortega (104)	H. Severo Ochoa (Madrid)	41
E. Gallego (104)	H. Albacete	26'3
J. Diaz (104)	Fundació Puigvert (Barcelona)	33'5
M.A. Bajo (104)	H. La Paz (Madrid)	44
P. García (104)	H. Gregorio Marañón (Madrid)	50
J.L. Teruel (105)	H. Ramón y Cajal (Madrid)	29

Tabla 2-6. Prevalença d'infecció per VHC a diferents unitats de diàlisi

Amb la disponibilitat dels mètodes de detecció es pot comprovar l'alta extensió de l'hepatitis per virus C en la població de diàlisi, significativament superior a la sana.

Unes dades publicades per l'EDTA en les quals es presentava la prevalença de la infecció per virus C en pacients amb IRCT i HD en les diferents comunitats espanyoles, es podia apreciar, l'any 1990, que el 8'6 % eren seropositius, xifra fins a 4-5 vegades superior a les corresponents per virus B abans esmentades[\(84\)](#).

Una darrera comunicació del Grup de Treball per virus C coordinat des de l'Hospital La Princesa de Madrid en què hi van participar 71 unitats de diàlisi amb 4208 pacients (41'88 % del total nacional) la prevalença era del 28'82 %[\(89\)](#).

3.3. Vies de transmissió

La majoria de casos d'hepatitis C no es presenten com a brot d'epidèmia, sinó de forma aïllada i relacionada amb una sèrie de factors de transmissió com són els que es mostren en la (Tabla 2-7)

- 1r. Permanència perllongada en diàlisi i antecedents de politransfusió sanguínia.
- 2n. Antecedents de cirurgia major o transplantament previ
- 3r. Contacte previ amb VHB
- 4r. Us de drogues intravenoses.
- 5è. Tipus de tractament substitutiu.
- 6è. Nosocomial

Tabla 2-7. Factors de transmissió del VHC en diàlisi

1r. La permanència perllongada en diàlisi(95) (96) (97) i els antecedents de politransfusió sanguínia(95) (98) són les vies de transmissió més reconegudes, probablement influenciats per la política de transfusions pre-trasplantament anterior i per la no-existència de mètodes de detecció del virus C en els bancs de sang.

2n. En estudis realitzats en donants de sang es demostra que en molts pacients portadors d'anti VHC l'únic antecedent és una cirurgia sense transfusió. Pereira i cols. descriuen la importància dels donants d'òrgans en la transmissió del virus C(99) (100) (101).

3r. Es dubtosa la major prevalença d'anti VHC en pacients amb marcadors serològics que indiquin contacte previ amb virus de l'hepatitis B(102).

4r. S'ha comprovat que la drogoaddicció per via parenteral constitueix un grup de risc per a la transmissió del virus C en pacients en diàlisi(103).

5è. S'ha assenyalat una major prevalença en pacients que reben tractament per HD que en els de CAPD, probablement degut a la menor taxa transfusional i a la curta permanència en aquest tractament(99) (104).

6è. Finalment, amb els actuals protocols per a la detecció de l'anticòs anti VHC en la sang de possibles donants, l'ús clínic de l'eritropoetina recombinant amb disminució de les necessitats transfusionals i l'ús de noves drogues immunosupressores com la ciclosporina, que ha fet pràcticament innecessària la política transfusional pre-trasplantament, la incidència global d'hepatitis ha anat disminuint i en aquests moments es creu que és la infecció nosocomial la principal responsable dels nous casos i que es pot realitzar a través de les mateixes màquines de diàlisi (transmissió vertical) o transmissió pacient-pacient (horizontal) (95) (105).

Però, degut al poc temps transcorregut des que es coneix l'existència del virus C i a la dificultat del seu diagnòstic, la contagiositat del VHC en diàlisi i la necessitat de mesures específiques per impedir la seva transmissió en les unitats on es realitza aquest tractament, és encara objecte de debat.

Alguns autors recomanen l'ús de sales de diàlisi separades pels pacients seropositius a virus C (96) (106) (107) (108), però aquest aïllament gairebé és impossible per a moltes unitats de diàlisi, atesa l'alta prevalença d'infecció i les limitacions d'espai físic.

El coneixement de la forma de transmissió té, en teoria, una gran importància per adoptar mesures preventives.

3.4. Característiques clíniques i analítiques

Clínicament els pacients solen romandre asimptomàtics o amb escassa expressió clínica i inespecífica: astènia, adinàmia, icterícia rara i generalment no detectable(109) (110).

Els paràmetres bioquímics no són massa valorables com a índex d'hepatopatia. El nivell de transaminases no se sol elevar per ser dialitzades i per a deficiències en piridoxina que limiten l'acció dels enzims sobre el substrat en la reacció de medicació de l'activitat transaminasa del sèrum en el laboratori.

De totes maneres, hi ha molta diversitat en els resultats trobats per les diferents unitats de diàlisi. Entre el 23 i el 60 % de pacients tenen les xifres d'ALT, com a valor de referència, normals, i en cas d'elevació pot ser de caràcter monofàsic, fluctuant o en replà, i les fluctuacions són considerades com a episodis de virèmia(111).

Altres modificacions analítiques com el proteïnograma o transtorns de la coagulació es troben en fases avançades d'hepatitis crònica activa o en fase de cirrosi hepàtica.

S'ha suggerit que l'hepatopatia per VHC en pacients en diàlisi no mostra diferències amb els pacients no urèmics(112). Però la informació disponible sobre l'evolució de l'hepatopatia VHC en pacients en diàlisi és molt escassa, probablement pel curt període de seguiment i, en moltes ocasions, sense dades histològiques que confirmin l'existència de mal hepàtic.

Es possible que l'immunosupressió del pacient urèmic amb coneguda disminució de la immunitat cel·lular T afavoreixi el manteniment de la infecció crònica VHC com assenyalava L.Mazzota(113).

3.5. Mitjans de diagnòstic

Amb la incorporació de l'ELISA de 2a. generació i els diferents tests de confirmació RIBA 2 i 4, MATRIX o INNOLIA i el PCR-RNA s'ha facilitat un acurat coneixement de la prevalença de l'hepatitis per virus C en pacients de diàlisi.

Darrerament s'han fet estudis amb RNA-PCR i anticòs anti-VHC tipus IgM c33 i s'ha comprovat que avança en 2 a 3 mesos la positivitat de l'anti VHC enfront del tipus IgG(114), però, com ja s'havia dit, el kit comercial no està disponible en l'actualitat.

De totes maneres, cap marcador serològic no permet reconèixer els pacients amb patologia hepàtica significativa, i només la biòpsia hepàtica l'única forma d'establir la magnitud del mal hepàtic. I, a més, s'ha demostrat l'existència de lesions hepàtiques en pacients portadors d'anti VHC amb absència d'alteracions

bioquímiques de la funció hepàtica.

Però, la pràctica de biòpsia hepàtica en aquests pacients i en especial per la via percutània, té risc elevat i queda per definir de manera clara quina és la millor tècnica per a abordar el teixit hepàtic i si cal donar aquest pas en tots els casos o solament en aquells pacients en diàlisi que, a la vegada, estan en llista de trasplantament renal i/o que tenen possibilitat d'esser tractats amb IFN o altres antivírics.

3.6. Biòpsia transjugular

Són diverses les vies per les quals es pot abordar el fetge per a biopsiar-lo: percutània, per laparoscòpia o laparotomia, sota guia d'ultrasonografia o tomografia axial computeritzada o per via transjugular.

La biòpsia percutània és la més simple, el procediment és ràpid i les complicacions menors són del 5'9 % i les majors amb mort del 0'05 % al 0'16 %. però està contraindicada en malaltia hepàtica avançada i complicada amb alteracions de la coagulació o en ascitis massiva(115).

L'any 1964 DOTTER va descriure la biòpsia transjugular i va utilitzar-la per primera vegada de manera experimental en un gos a l'Universitat d'Oregon(116). La primera sèrie important de casos en què es va utilitzar la biòpsia

hepàtica transjugular com a diagnòstic fou l'any 1973, en què Rösch i col. en descriuen 44, amb una obtenció d'espècimens de fetge del 85 % i sense complicacions majors(117).

Recentment, la mateixa Universitat d'Oregon va publicar la seva experiència en biòpsies transjugulars des de l'any 1971 fins al 1991, publicació en la qual es mostra la tècnica com a un procediment segur i eficaç en aquells casos en què la biòpsia percutània està contraindicada, amb una validesa diagnòstica del 81 al 97 % dels casos, del 0 al 20 % de complicacions menors i del 0 al 0'5 % de majors(118).

A més, cal destacar que aquesta tècnica permet, amb la cateterització de les venes suprahepàtiques, realitzar registres repetits de la pressió suprahepàtica enclavada i lliure i conèixer el gradient de la pressió portal.

Són molt poques les sèries publicades de pacients en programa de diàlisi als quals se'ls ha practicat biòpsia de fetge per a saber el grau de mal hepàtic per VHC, però en aquests s'ha fet per via percutània(119) (120) o per laparoscòpia(121).

Algunes particularitats del tractament dialític contribueixen al manteniment i a l'increment de trastorns hemostàtics, característics de la insuficiència renal, com són els trastorns d'agregació plaquetària, l'ús d'heparina de manera rutinària, les diferents característiques de la mateixa membrana de diàlisi com la seva biocompatibilitat i la freqüència en què aquests pacients estan sotmesos a tractaments anticoagulants. Tot això fa que es consideri el procediment de la biòpsia hepàtica com un procedir diagnòstic de risc potencial d'hemorràgia, la qual cosa fa limitar la seva pràctica.

L'ús de la biòpsia hepàtica transjugular en els pacients sotmesos a programa de diàlisi encara no ha estat establert.

Tampoc no s'han definit amb claredat els patrons histològics associats al VHC en diàlisi.

3.7. VHC i trasplantament renal

El trasplantament renal d'un ronyó d'un subjecte a un altre és un tractament complementari de la diàlisi crònica per als malalts que es troben en fase preterminal o terminal de la insuficiència renal.

Posttrasplantament són moltes les complicacions que podem trobar com les conseqüències de l'estat urèmic previ, la intervenció quirúrgica, la persistència de mecanismes patògens responsables de la nefropatia original, el rebuig de l'empelt, el tractament immunosupressor i, entre d'altres, les infeccions, les quals segueixen essent una de les causes més importants de morbiditat i mortalitat en el receptor d'un trasplantament renal(122) (123).

Les complicacions hepàtiques oscil·len entre el 4 i el 40 %(124) (125) i és l'hepatopatia la principal causa de mortalitat tardana en els receptors d'un trasplantament renal(126), i està en moltes ocasions en íntima relació amb la que s'adquireix prèviament en diàlisi.

L'hepatitis vírica és la malaltia hepàtica més freqüent en pacients que reben un trasplantament renal(124) (126) i entre les seves etiologies, la causada pel virus noA noB (VHC) ocupa el primer lloc, i la seva prevalença oscil·la entre el 6'5 i el 42 %, la mitad d'ells desenvoluparan una hepatopatia crònica progressiva i severa en un 20 %, en forma de cirrosi i/o hepatocarcinoma(126) (127) (128).

La majoria de pacients (60-70 %) són seropositius abans de la realització del trasplantament i això fa pensar que la presència d'anti VHC reflecteix més la situació clínica del pacient en diàlisi que no pas la transmissió de la malaltia per empelt. La resta de pacients poden infectar-se durant el trasplantament o després.

Cal recordar que la prevalença d'anti-VHC positius en donants d'òrgans és de l'1'8 %. Gomés i Rooth(100) (128) aporten diferents casos de pacients seroconvertits post-trasplantament i que havien rebut un òrgan de pacients VHC positius.

Un 20 % dels pacients amb anticossos en el moment del trasplantament els perden en els mesos següents al mateix, sense que es conegui amb exactitud el significat d'això.

L'epidemiologia de l'infecció per VHC als receptors d'un trasplantament renal es mostra en la següent taula (Tabla 2-8).

- 1r. Els mecanismes de transmissió són similars als del VHB, i són les transfusions sanguínies la principal causa de contaminació en aquest grup.

- 2n. S'observa en un 6'5 al 42 % dels pacients.

- 3r. Un 60-70 % d'ells adquireixen la infecció abans del trasplantament. La resta amb ell o després.

- 4r. Un 20 % dels pacients poden perdre l'anti-VHC en els mesos posteriors al trasplantament.

- 5è. La prevalença és similar a la dels pacients en diàlisi.

- 6è. Constitueix la principal causa d'hepatopatia crònica en els pacients trasplantats.

Tabla 2-8 Epidemiologia de la infecció per VHC a la població trasplantada

Actualment ja es prenen mesures que determinen els anti-VHC a tots els donants com a requisit previ indispensable abans d'utilitzar els seus òrgans. Però, a causa de la falta d'òrgans, s'han fet estudis que suggereixen que els ronyons dels donants VHC positius probablement poden ser trasplantats a receptors seropositius a VHC sense un risc major de malaltia hepàtica severa(129).

El pronòstic i els factors de risc en la seva evolució no han estat clarament establerts.

Roth(128) i Stempel(130) després d'un seguiment durant 3 i 5 anys no observen diferències entre els VHC positius i els negatius; en canvi, altres autors(129) (131) indiquen evolució clínica i histològica greu en els VHC positius, la qual cosa fa, en ocasions, necessari el trasplantament hepàtic.

Possiblement la política actual de supressió de protocols transfusionals, l'ús d'eritropoetina i ciclosporina i l'escurçament en el temps d'espera per a trasplantament renal anirà seguida de menys prevalença de la complicació hepàtica posttrasplantament.

3.8. VHC en diàlisi i tractament

Coneguda l'evolució a la cronicitat en més del 50 % dels casos de l'hepatitis per VHC i l'acceleració del mal hepàtic amb el trasplantament renal, es fa necessari el seu tractament.

De tots els fàrmacs assajats fins aquests moments, tan sols els interferons han mostrat certa eficàcia i teòricament seria el fàrmac ideal tant pels seus efectes immunomoduladors com per la seva acció antiviral i pels relatius efectes adversos.

Però, el tractament amb IFN planteja una sèrie de dificultats derivades, d'una banda, de la insuficient informació disponible de la història natural de la malaltia i de l'elevat nombre de pacients que la pateixen i, d'altra banda, de la seva eficàcia relativament limitada i de la poca experiència que es té en el tractament de la infecció per VHC en els pacients de diàlisi, sense haver estat investigada de forma sistemàtica ni saber-se les recomanacions segures.

Dels pocs casos publicats se n'extreu que l'IFN és eficaç en disminuir els nivells d'ALT i en inhibir la replicació del VHC en malalts en diàlisi, així com, en un 39 %, afavorir milloria de la lesió hepàtica per biòpsia(132) (133).

Però, són sèries de molt pocs pacients i l'evolució a llarg termini encara és desconeguda.

Potser el veritable sentit sobre el seu ús seria en el tractament d'aquells pacients que han de ser sotmesos a trasplantament renal per tal de reduir o evitar la progressivitat de la malaltia hepàtica posttrasplantament i per a reduir el risc de disseminació del VHC en les pròpies unitats de diàlisi a partir de pacients infectats.

Quant al seu ús en el tractament de l'hepatitis C en el trasplantament renal, tampoc no hi ha la suficient experiència sobre el seu efecte beneficiós. A més, cal pensar que l'IFN en els pacients trasplantats pot interferir l'acció dels agents immunosupressors i afavorir el desenvolupament de fenòmens de rebuig de l'empelt(134).

III. Material i mètodes

1. Disseny de l'estudi

1.1. Descripció de la població a estudiar

Des del juliol de l'any 1991 fins al juliol de l'any 1993, s'estudien un total de 134 pacients amb IRCT de diverses etiologies i en tractament substitutiu per diàlisi.

En conjunt es tracta de 89 homes i 45 dones, amb edat mitjana de 55'08 anys, amb desviació estàndard (DS) de +/- 15 (interval: 17-84 anys) i amb un temps de permanència en diàlisi de 72 mesos de mitjana i DS de +/- 3'57 (interval: 6-216 mesos).

Dels 134 pacients, 124 es dialitzen mitjançant HD i 10 per CAPD.

Els pacients en HD es dialitzen durant un període de 9 a 13 hores setmanals, en sessions de 4 hores, a dies alterns i a dues unitats diferents, corresponents a un Hospital Central (Hospital Arnau de Vilanova) i a un Centre Perifèric (Hospital de Santa Maria).

Els pacients s'han dialitzat en una sala única en cadascun dels centres, llevat de dos pacients HBsAg positius i una pacient VIH positiu que utilitzen llocs específics.

S'ha utilitzat sempre material d'un sol ús per a tot el circuit extracorpori, dialitzadors inclosos.

Els dialitzadors utilitzats són capil.lars i de membrana de cuprophan o poliacrilonitril.

Després de cada sessió d'HD, les màquines han estat desinfectades amb hipoclorit sòdic, i una vegada a la setmana són sotmeses a neteja addicional amb àcid acètic.

S'ha utilitzat també l'hipoclorit sòdic per a la neteja regular del terra i de les superfícies.

No s'ha pres cap mesura d'aïllament dels pacients amb seropositivitat al VHC. Al llarg dels dos anys de seguiment, totes les màquines de diàlisi han estat utilitzades per a pacients seropositius a VHC en algun moment. D'altra banda a causa d'avaries, revisions tècniques, canvis de torn i altres circumstàncies, cada pacient s'ha dialitzat com a mínim en dues màquines diferents.

A partir del juliol de 1992 es donen instruccions a infermeria per tal d'evitar la transmissió de la infecció intradiàlisi (Tabla 3-1).

- 1r. Durant la connexió, desconnexió i possibles maniobres del circuit extracorpori que puguin implicar risc d'esquitxades de sang, cal utilitzar material protector.
- 2n. Cal canviar-se els guants després del contacte amb cada pacient i rentar-se les mans immediatament amb sabó antisèptic.
- 3r. No s'ha de manipular objectes amb els guants utilitzats.
- 4r. A cap pacient no se li pot realitzar hemostàsia sense guants. I si és el propi pacient qui ho fa, aquest no ha de tocar cap objecte de la sala fins que no s'ha rentat les mans.
- 5è. Durant la col·locació de catèters cal separar els materials punxents per tal d'evitar accidents.
- 6è. No s'ha d'encapsular les agulles ni separar-les de les xeringues.
- 7è. Les taques de sang cal netejar-les immediatament amb lleixiu.
- 8è. Els objectes punxents cal tractar-los amb la màxima precaució i separar-los en contenidors rígids.
- 9è. En cas d'exposició accidental, cal rentar la zona cutània exposada amb aigua i sabó, les mucoses amb aigua abundant i a les ferides incisses procurar afavorir el sagnat.

Tabla 3-1. Mesures per tal d'evitar la transmissió del VHC intradiàlisi

Els pacients que es dialitzen per diàlisi peritoneal crònica ho fan tots per CAPD amb un recanvi de líquids entre 2000 i 2500 ml., 4 recanvis al dia, els 7 dies de la setmana.

Entre els pacients que utilitzen aquest mètode no hi ha cap tipus de contacte físic ni comparteixen material. Tots ho fan a casa seva excepte quan, per motius com poden ser controls periòdics o hospitalitzacions, ho fan a l'Hospital Arnau de Vilanova. En aquest cas, el recanvi el fa el propi pacient o la infermera si el pacient no pot, i s'apliquen les mesures abans esmentades.

1 2 Grups de pacients

Per valorar els resultats de l'estudi, s'han agrupat els pacients segons serologia a VHC, tècnica de diàlisi, grup de biopsiats i grup de pacients trasplantats, a qui es fa seguiment.

Grup I: n= 134

* correspon al total de pacients.

Grup II: n= 124

* pacients que es dialitzen per HD

- 44 d'aquests es dialitzen a l'Hospital Arnau de Vilanova.

- 80 a l'Hospital Santa Maria.

Grup III: n= 10

* pacients que es dialitzen per CAPD

Tots ells a domicili.

Grup IV: n= 54

* pacients anti VHC positius

- 51 es dialitzen per HD

- 3 per CAPD

Grup V: n= 25

* pacients escollits per a practicar-lo-hi biòpsia hepàtica per via transjugular al laboratori d'Hemodinàmica de Fetge de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Grup VI: n= 8

* correspon als pacients anti-VHC positius que han estat trasplantats i a qui se'ls ha fet seguiment posterior.

1.3. Selecció de pacients a qui es practica biòpsia hepàtica

Es segueixen els següents criteris:

1r. El principal és l'haver estat infectat pel VHC, diagnosticat per ELISA i confirmat per RIBA o MATRIX.

2n. Es valora la inclusió en llista de trasplantament renal.

3r. Es té en compte la possibilitat de ser tractats amb antivírics.

2. Estudis realitzats

2.1. Anàlisi dels diferents factors de risc

2.1.1-4. Lloc de tractament, tècnica de diàlisi, edat i sexe

Es comparen els valors mitjans entre els grups II-III i IV de pacients i s'estableixen diferències segons predominància.

2.1.5. Patologia associada

S'estudia la relació entre la causa de la IRCT i si algun tipus predomina en cadascun dels grups de seropositius i seronegatius a VHC.

2.1.6. Temps en diàlisi

Es comparen els temps d'estància es diàlisi entre els pacients seropositius i els seronegatius a VHC.

2.1.7. Transfusions rebudes

Seguint els criteris del Servei de Nefrologia, els pacients haurien rebut una transfusió sanguínia en cas d'anèmia simptomàtica i/o xifres d'hematocrit inferiors al 20 % i, fins fa tres anys, també haurien rebut transfusions de sang aquells pacients que estaven inclosos en llista de trasplantament renal, com a part del protocol transfusional previ. En aquest sentit, es transfundeixen un mínim de 5 unitats i un màxim de 10, cadascuna d'elles de 150 ml. de sang total, a efectes d'optimitzar l'evolució d'un possible trasplantament.

En l'actualitat s'ha abandonat aquest procediment.

S'estudia la correlació entre el nombre de transfusions i prevalença d'infecció per VHC.

Cal dir que a partir de l'any 1991 s'ha procedit igualment al control serològic del VHC per ELISA de segona generació al banc de sang de l'Hospital de referència.

2.1.8. Trasplantament previ

Es valora la presència d'anti-VHC post-trasplantament o en el seu defecte, l'observació d'elevació de les xifres d'ALT post-trasplantament, havent-se descartat exposició prèvia a VHB, virus de l'hepatitis A (VHA), virus Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV) i /o drogues hepatotòxiques.

2.1.9. Situació serològica respecte al VHB

Entre els pacients anti-VHC positius i els seus marcadors serològics respecte al virus B, s'estableix associació i es determina si hi ha major incidència o no d'anti-HBc, la qual cosa indicaria contacte previ amb el VHB.

2.2. Estudi de la transmissió intradiàlisi del virus C

Durant el període d'estudi no s'han adoptat mesures específiques d'aïllament entre els pacients anti-VHC positius i els negatius, compartint tots ells tots els monitors.

En els pacients en CAPD es valora l'haver estat en alguna ocasió tractats per HD i possibles contactes durant el tractament.

Es valoren les mesures aplicades per tal d'evitar la transmissió ([Tabla 2-8](#)) i si es donen seroconversions pre i post-aplicació de les esmentades mesures.

2.3. Estudi de l'expressivitat clínica de la malaltia hepàtica en els malalts infectats

Tots els pacients, excepte dos, tenien xifres de transaminases normals en el moment de la seva inclusió en programa de diàlisi.

Des d'aleshores i de manera sistemàtica i trimestral es fan determinacions de les xifres de transaminases, bilirrubina sèrica total, fosfatases alcalines, proteïnes totals i índex d'activitat de protrombina. A intervals d'1 a 6 mesos es realitza estudi serològic en front al VHA, VHB (un cop a l'any si vacunats amb resposta i cada tres mesos si no hi ha resposta), anualment es determinen els anticossos en front al VIH.

Es practiquen altres exploracions: ecografia, gammagrafia hepàtica, TAC o RMN en funció de l'evolució clínica del pacient.

D'acord amb els criteris de diferents autors(44) (95), s'estableix el diagnòstic de:

a/ Hepatitis aguda: si nivells d'ALT superiors a 5 vegades els valors normals, persistint aquests valors elevats durant, al menys, un mes.

b/ Hepatitis aguda resolta: si a l'any es normalitzen les xifres d'ALT.

c/ Hepatitis crònica: si persisteixen de manera aïllada o mantinguda les alteracions analítiques més de 6 mesos.

d/ Augment transitori de transaminases: si ALT > 1'5 vegades el seu valor normal en varies determinacions consecutives.

e/ Hepatitis noA noB: si no hi ha evidència serològica d'infecció per VHB, VHA, CMV o VEB, després d'exposició a fàrmacs o altres causes d'elevació de transaminases (enolisme > 80 g/dia).

f/ Hepatitis post-transfusional: si hi ha augment de transaminases en els dos mesos següents a una transfusió sanguínia en un pacient que tenia anàlisi de biologia hepàtica prèvia normals.

En aquests criteris s'exclouen els pacients HBsAg positius.

2.4. Valoració de la utilitat diagnòstica i seguretat de la biòpsia hepàtica transjugular

A un total de 25 pacients se'ls selecciona per practicar-los-hi biòpsia hepàtica transjugular amb cateterització sota control fluoroscòpic de les venes supra-hepàtiques amb un catèter introduït per punció de la vena jugular, que permet realitzar, a més, registres repetitius de la pressió supra-hepàtica i lliure i del gradient de la pressió portal, així com agafar el material histològic hepàtic.

La biòpsia es realitza, previ estudi de la coagulació, sense requeriments previs com protecció antibiòtica o diàlisi sense heparina, i amb caràcter ambulatori, al laboratori d'Hemodinàmica de Fetge de l'Hospital Clínic de Barcelona.

En tots els casos els pacients varen donar el seu consentiment una vegada conegudes les possibles complicacions.

Els efectes secundaris, majors o menors, són valorats durant 48 hores posteriors a la prova, per diferents nefròlegs.

2.5. Estudi i definició dels patrons histològics associats a VHC a pacients de diàlisi

Una vegada biopsiat el pacient i recollit el material histològic, l'estudia un patòleg que desconeix les dades clíniques dels pacients.

S'estableixen els diagnòstics de: normal, canvis mínims, hepatitis crònica persistent, hepatitis crònica activa, cirrosi i altres. Es quantifica la biòpsia mitjançant l'índex de Knodell, que considera la presència i la intensitat de la necrosi periportal, necrosi intralobular, inflamació portal i fibrosi(135). Es relaciona el grau de mal hepàtic amb marcadors serològics o bioquímics que permetin preveure la severitat histològica.

2.6. Estudi de l'evolució i pronòstic

Tant per criteris clínics, bioquímics o histopatològics, s'estudia el significat de la infecció per VHC als malalts per IRCT i en tractament substitutiu per diàlisi.

Es planteja la conveniència o no de tractament amb IFN o altres antivírics.

2.7. Estudi de la influència del trasplantament renal en l'evolució de la malaltia hepàtica

S'estudia un grup de 21 pacients trasplantats renals durant el període 1991-1993, amb un temps mig de seguiment post-trasplantament de 22'18 mesos.

Un total de 8 pacients eren seropositius al VHC pre-trasplantament i en ells s'estudia l'evolució dels anti-VHC, s'analitza la seva possible associació amb factors de risc i la relació amb el desenvolupament de malaltia hepàtica aguda i crònica. La revisió es fa en la consulta externa de la Unitat de Trasplantament Renal, cada mes el primer any, cada dos mesos el segon any i cada tres mesos el tercer any.

Cap dels pacients estudiats tenia antecedents d'hepatitis tòxica, HBsAg, ni addicció a drogues per via parenteral.

Als 6 i 12 mesos es practiquen: serologia a VHC per ELISA de 2a. generació (ELISA-2) (ORTHO HCV ELISA Test System 2nd. Genration, Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ) i el test RIBA de 2a. generació (RIBA-4) (CHIRON RIBA HCV Test System 2nd, Generation, Chiron Corporation, Emeryville, CA) amb seguiment de les instruccions i criteris de positivitat indicats pels laboratoris fabricants i del genoma viral PCR-RNA en alguns casos.

Els 8 pacients trasplantats anti-VHC positius, eren 6 homes i 2 dones, amb una edat mitja de 47 anys i DS de +/- 13'9 anys (interval: 19-65 anys) i el protocol d'immunosupressió és el exposat a la (Tabla 3-2)

<p>a/ PACIENTS SENSE RISC IMMUNITARI:</p> <p>a1. Diuresi conservada (sense necrosi tubular aguda (NTA)).</p> <p>* pacients > 55 anys: ciclosporina A en monoteràpia.</p> <p>* pacients < 55 anys: ciclosporina A i prednisona.</p> <p>a2. Anúrics (NTA)</p> <p>* triple teràpia: sèrum antilimfocitari + prednisona + azatioprina, posteriorment ciclosporina A</p>
<p>b/ PACIENTS AMB RISC IMMUNITARI: retrasplantament o hiperimmunitzats:</p>
<p>* quàdruple teràpia: sèrum antilimfocitari o OKT3 + prednisona + azatioprina + ciclosporina A</p>

Tabla 3-2. Protocol d'immunosupressió posttrasplantament

Es considera que hi ha hepatopatia o disfunció hepàtica si s'objectiva una elevació de transaminases per damunt del doble del seu valor normal en dos controls consecutius.

A dos pacients se'ls practica biòpsia hepàtica post-trasplantament.

3. Metodologia

3.1. Mètode per a la biòpsia hepàtica

La biòpsia hepàtica es realitza en un Laboratori d'Hemodinàmica de Fetge amb tècnica estrictament asèptica. La vena jugular interna és localitzada amb anestèsia local i puncionada per la tècnica de Seldinger, introduint un catèter 7 F (Medi-Tech, Cooper Sci Corp., Watertown, MA) que es guia, sota control fluoroscòpic, a vena cava superior, després a aurícula dreta i a vena cava inferior fins arribar a vena hepàtica dreta. En aquest punt es mesuren les pressions venoses hepàtiques enclavada (WHVP) i la lliure (FHVP) inflant i desinflant un globus.

Es mesura cada pressió almenys dos cops amb un mitjà electrònic i amb traçat permanent per cadascuna. La pressió portal es valora com el gradient entre les pressions WHVP i FHVP. El valor normal es considera entre 2 i 6 mm Hg.

El catèter es retira i es col.loca un 8 F fins a vena hepàtica, deixant relliscar una agulla pel catèter per a realitzar la biòpsia hepàtica (Ingenor Medical, Paris, França).

L'agulla es avançada fins a la punta del catèter i es fa neteja amb 20 ml. de solució salina. Es demana al pacient ue retingui la respiració i, mentre s'aplica una forta succió a la xeringa, s'introdueix ràpidament l'agulla uns 15 mm. més enllà de la punta del catèter i es retira.

Després de treure l'agulla, l'espècimen es neteja amb solució salina i es col.loca en fixador.

El catèter es canvia a una altra vena hepàtica per obtenir una segona biòpsia d'un lloc diferent [Figura 3-1](#), [Figura 3-2](#), [Figura 3-3](#)

El temps utilitzat per a la prova és des de 30 minuts fins a dues hores i es fa sota control electrocardiogràfic en previsió de possibles arrítmies induïdes en avançar el catèter.

3.2. Mètode per a l'estudi histològic del teixit hepàtic

Els espècimens de fetge són seccionats seriadament i tenyits amb hematoxilina-eosina i tricròmic de Masson.

Cada mostra és examinada per un mateix patòleg amb microscopi Reichert-Jung microstat (standard).

El diagnòstic histopatològic es realitza seguint els criteris convencionals i, a la fi de facilitar l'estudi

estadístic, la severitat de l'afectació hepàtica es quantifica mitjançant l'índex de Knodell (Tabla 3-3).

I	II	III	IV
Necrosi «piecemeal» periportal (NP) + / - ponts (Pt)	Citolisi lobular	Inflamació portal	Fibrosi
Absent 0	Absent 0	Absent 0	Absent 0
NP lleu 1	Lleu 1	Lleu 1	Lleu 1
NP moderada 3	Moderada 3	Moderada 3	Moderada 3
NP intensa 4	Intensa 4	Intensa 4	Intensa 4
NP moderada + Pt 5			
NP intensa + Pt 6			
NP multilobulillar 10			

Tabla 3-3. Índex d'activitat histològica de fetge (Knodell et al)

3.3 Determinacions de laboratori:

La detecció d'anticossos anti-VHC en sèrum s'ha realitzat segons ELISA HCV Test System de segona generació d'ORTHO Diagnostic inc., Jonhson Company Raritan, Nueva Jersey EEUU i el MONOLISA anti-VHC de Diagnostics Pasteur 3, Bd Raymond Poincase-BP 3.9243 Marnes-La Coquette, France.

Les mostres es consideren positives quan repetidament i, almenys, dos dels equips utilitzats, els resultats superaven el valor del ratio (R = absorbància del problema valor del tall).

Els positius s'han comprovat per la presència de, almenys, dues bandes reactives específiques amb el test de confirmació en bandes M.A.T.R.I.X. d'ABOTT (bandes de proteïnes core, NS3, NS4 yeast, NS4 E. Coli) ([Figura 3-4](#))

L'antigen de superfície del VHB (HBsAg) es determina per Aussia ABOTT Laboratoris i el MONOLISA de Pasteur, i el anti-HBcAg per Corat ABOTT Laboratoris i el MONOLISA de Pasteur

L'anàlisi genòmica i l'amplificació genètica es porta a terme seguint les instruccions dels fabricants BRL cDNA Synthesis kit i Perkin Elmer-Cetus PCR kit). Per analitzar els productes amplificats es practica Southern-blot i Slot-blot del material de cada mostra sotmesa a PCR. Per a la configuració de la doble amplificació seqüencial s'utilitzen parells d'iniciadors de la regió 5' no codificant.

La resta de determinacions bioquímiques: transaminases, fosfatases alcalines, bilirrubina, calci, fòfor, etc. es determina segons les tècniques habituals del nostre laboratori utilitzant un autoanalitzador HITACHI 717.

3.4. Anàlisi estadística

L'anàlisi estadística de les dades es realitza amb suport informàtic mitjançant els programes Microstat, R, SIGMA i EXCEL en Windows

Les dades s'expressen amb mitjanes i desviació standard (DS).

La comparació estadística es realitza mitjançant el test chi-quadrat i la "t" de Student-Fischer per a dades aparellades i no aparellades.

Es considera significatiu un valor de $p < 0'05$.

IV. Resultats

4.1. Anàlisi dels diferents factors de risc

4.1.1. Lloc de tractament

Dels 124 pacients que es dialitzen per HD, 44 d'ells reben tractament a l'Hospital Arnau de Vilanova (HAV) i els 80 restants al Centre Perifèric de l'Hospital de Santa Maria (HSM) ([Figura 4-1](#))

Dels 44 pacients de l'HAV, són seropositius al VHC 28 (63'6 %) i negatius 16 (36'3 %), mentre que a l'HSM els seropositius ho són 23 dels 80 (28'7 %) i seronegatius 57 (28'7 %). La diferència és estadísticament significativa ($p < 0'0001$) (Tabla 4-1) ([Figura 4-2](#))

	<u>HAV</u>		<u>HSM</u>	
	n	%	N	%
anti-VHC +	28/44	63'6	23/80	28'7
Anti-VHC -	16/44	36'3	57/80	71'2
		P < 0000'1		

Tabla 4-1. Prevalença anti-VHC. Relació amb el lloc de tractament

4.1.2. Tècnica de diàlisi

Dels 124 pacients que es dialitzen per HD, 51 d'ells són seropositius al VHC (41'12 %), la resta, 73 (58'87 %) són seronegatius. I, dels 10 pacients que es dialitzen per CAPD ho són 3 (30 %).

En aquest cas, la diferència no és significativa, però cal aclarir que els tres pacients de CAPD havien fet tractament amb HD en almenys una ocasió i eren malalts politransfosos. La resta de pacients en CAPD sempre s'han dialitzat per aquesta tècnica (Tabla 4-2) ([Figura 4-3](#)).

	<u>HD</u>		<u>CAPD</u>	
	n	%	n	%
anti-vhc +	51/124	41'12	3/10	30
anti-vhc -	73/124	58'87	7/10	70
		NS		

Tabla 4-2. Prevalença anti-VHC. Relació amb la tècnica de diàlisi

4.1.3. Sexe

Del grup I (n = 134), un total de 89 pacients són homes (66'4 %) i 45 són dones (33'5%).

Dels 89 pacients homes, 32 són seropositius al VHC (36'1 %) i la resta negatius (64 %). Entre les 45 dones, són seropositives 22 (49 %) i negatives 23 (51 %). La diferència és estadísticament no significativa (Tabla 4-3) ([Figura 4-4](#))

	<u>HOMES</u>		<u>DONES</u>	
	n	%	n	%
anti-vhc +	32/89			
anti-vhc -	57/89	64	23/45	51
		NS		

Tabla 4-3. Prevalença anti-VHC. Relació amb el sexe

4.1.4. Edat

L'edat mitjana de tots els pacients que es dialitzen és de 55'08 anys amb DS de +/- 15 (interval: 17-84). Entre els pacients anti-VHC+ (n=54) l'edat mitjana és de 52'98 anys, amb DS de +/- 16'09 (interval: 17-76) i entre els anti-VHC - la mitjana d'edat és de 60'21 anys, amb DS de +/- 14'32 (interval: 19-84) ([Figura 4-5](#)). La diferència és significativa per $p < 0'005$.

4.1.5. Relació amb la patologia de base

Per a un millor tractament estadístic s'agrupen les diferents etiologies d'IRCT en 8 grups i es determina si alguna d'elles predomina entre els seropositius a VHC.

El grup A: glomerulonefritis primàries, B: glomerulonefritis secundàries, C: nefropatia intersticial i pielonefritis, D: nefroangioesclerosi, E: nefropatia diabètica, F: poliquistosi hèpato-renal, G: altres (agrupa a malalties que també són causa d'IRCT i que afecten a un sol pacient) i H: causa desconeguda (malalties de què es sospita un diagnòstic, però no hi ha confirmació histològica).

Aplicant la variant estadística que relaciona diverses proporcions, s'aprecia que la distribució entre les diferents patologies no és la mateixa ($p < 0'0005$), destacant especialment els grups de nefroangioesclerosi (D) i nefropatia diabètica (E), amb menys freqüència de seropositivitat (Tabla 4-4) ([Figura 4-6](#))

	A	B	C	D	E	F	G	H
Anti-vhc +	9	5	9	4	2	7	5	13
Anti-vhc -	14	2	8	15	14	11	8	8

$P < 0'0005$

Tabla 4-4. Prevalença anti-VHC. Relació amb patologia de base

4.1.6. Temps de permanència en diàlisi

La mitjana de temps de permanència en diàlisi és de 102 mesos amb DS de +/- 52'8 en els pacients seropositius a VHC i de 40'8 mesos amb DS de +/- 31'4 entre els seronegatius al VHC amb diferència clarament significativa ($p < 0'00001$) (Tabla 4-5) ([Figura 4-7](#))

Temps en mesos	
anti-VHC +	102 +/- 52'8
anti-VHC -	40'8 +/- 31'4

$P < 0'00001$

Tabla 4-5. Prevalença a anti-VHC. Relació amb temps en diàlisi

4.1.7. Transfusions rebudes

De l'estudi de la possible relació entre nombre de transfusions de sang rebudes i seropositivitat a l'anti-VHC, es troba que aquests pacients (n = 54) han rebut un total de 588 transfusions, amb una mitjana de 10'5 i DS de +/- 5'26 transfusions per pacient, mentre que els seronegatius (n = 80) n'han rebut un total de 217, amb una mitjana de 2'17 per pacient i DS de +/- 4 ($p < 0'00001$) (Tabla 4-6) ([Figura 4-8](#)).

	Nombre de transfusions	
	N	mitjana
anti-VHC +	588	10'5 +/- 5'26
anti-VHC -	217	2'17 +/- 4
	p < 0'00001	

Tabla 4-6. Prevalença anti-VHC. Relació amb el nombre de transfusions

Dels pacients del grup III (n = 10) que són els que reben tractament per CAPD, les diferències quant al nombre de transfusions també són clarament significatives (p < 0'0001). Així, 3 pacients havien rebut en alguna ocasió alguna transfusió sanguínia i són, a la vegada, els seropositius a l'anti-VHC i els que en alguna ocasió havien rebut tractament per HD.

4.1.8. Trasplantament previ

Del total de pacients del grup I (n = 134), 29 han estat trasplantats en almenys una ocasió i, per rebuig la majoria dels casos, havien tornat a diàlisi. D'aquests 29 pacients, 19 (65'5 %) són seropositius.

De la resta de pacients no trasplantats (n = 105), 35 són seropositius (33%). S'estableix entre ells i els trasplantats seropositius una diferència clarament significativa, tal com es mostra en la Tabla 4-7 i [Figura 4-9](#)

	Totals	Anti-VHC +	
		N	%
Trasplantats	29	19	65'5
No trasplantats	105	35	33
	p < 0'00001		

Tabla 4-7. Prevalença anti-VHC. Relació amb trasplantament previ

4.1.9. Marcadors del VHB

Del total de pacients en diàlisi (n = 134), 2 són seropositius al HBsAg, ambdós es dialitzen en unitats específiques i 1 d'ells és, a la vegada, seropositiu a l'anti-VHC.

De la resta de pacients (n = 132), 12 dels seropositius al VHC tenen marcadors positius de contacte previ amb el VHB (22'6 %), 9 pacients presentaven conjuntament seropositivitat al anti-HBsAg i anti-HBcAg, i 3 al anti-HBcAg. Entre els seronegatius al VHC, tenen marcadors positius al VHB 26 (32'9 %). La resta de pacients (n = 94) han estat vacunats pel VHB i 20 d'ells no han positivitzat l'anti-HBsAg.

La diferència és no significativa (NS), tal com es mostra a la Tabla 4-8 i [Figura 4-10](#)

	<u>anti-VHB +</u>	<u>Anti-VHB -</u>
anti-VHC +	12	41
Anti-VHC -	26	53
	<u>NS</u>	

Tabla 4-8. Prevalença anti-VHC. Relació amb marcadors al VHB

4.2. Estudi de la transmissió intradiàlisi del virus C

Són 3 els pacients, 2 homes i una dona, que es dialitzen dos d'ells a l'HAV i l'altre a l'HSM, i tots per la tècnica de l'HD, que se seroconverteixen a anti-VHC positius durant el període d'estudi.

Els tres pacients eren ELISA 2 negatius prèviament i una vegada positivitzats, se'ls practica test de confirmació per MATRIX, essent també positiu.

Dos dels pacients seroconvertits ho fan durant el primer any de seguiment i abans de donar les

instruccions a infermeria, descrites a pacients i mètodes (Tabla 3-1), sobre mesures preventives de transmissió del virus C intradiàlisi. L'altre pacient després.

Els 3 pacients han compartit monitor d'HD amb altres pacients seropositius a anti-VHC i en la sala on es dialitzen hi ha altres pacients seropositius.

Un dels pacients seroconvertits té l'antecedent familiar d'un parent llunyà mort 1 any abans de detectar-se la seroconversió, per cirrosi hepàtica secundària a antiga hepatitis noA noB. Dels altres dos pacients se'n desconeixen antecedents familiars.

Dos dels pacients no havien rebut mai cap transfusió, mentre que l'altre n'havia rebut més de 10 en un període superior als tres anys previs a detectar-se la seroconversió.

Cap dels tres pacients havia presentat clínica d'hepatitis aguda ni elevació de transaminases que fes sospitar el moment de la seroconversió i la seropositivitat es detecta en fer controls periòdics de l'anti-VHC.

4.3. Expressivitat clínica de la malaltia hepàtica en els malalts infectats

Tots els pacients anti-VHC positius, excepte 5, tenien els valors de transaminases dins de la normalitat en el moment de la seva inclusió en programa de diàlisi.

Aquests 5 pacients que havien presentat augment de les xifres de transaminases, havien estat diagnosticats d'hepatitis noA noB, i havien rebut, almenys, una transfusió en el període mínim d'un any abans de rebre tractament substitutiu per diàlisi. La serologia a VHB era negativa i dos d'ells havien estat sotmesos a actes quirúrgics en una ocasió, per hernia inguinal un i per biòpsia renal l'altre.

Als 5 pacients se'ls descarta altres patologies que podrien ser causa d'elevació de les xifres de transaminases.

Entre tots els anti-VHC positius (n = 54), 38 (70'3 %) han presentat en alguna ocasió elevació de les xifres d'ALT. Dels anti-VHC negatius (n = 80), tan sols 7 (8'7 %). La diferència és clarament significativa (p < 0'005) (Tabla 4-9) (Figura 4-11)

	<u>ALT elevades</u>		<u>ALT normals</u>
	n	%	
anti-VHC +	38	70'3	16
anti-VHC -	7	8'7	73
		p < 0'005	

Tabla 4-9. Prevalença anti-VHC. Relació amb augment de les xifres d'ALT

Per saber si el nivell d'elevació de les transaminases pot tenir valor predictiu sobre l'evolució posterior de la malaltia, s'estudia el patró d'elevació als pacients anti-VHC positius, observant-se que en més del 50 % d'ocasions el comportament és monofàsic, en forma de pic únic i posterior normalització (Tabla 4-10) (Figura 4-12)

	n	%
ALT normals	16	29'6
ALT elevades	38	70'3
patró monofàsic	20	52'6
patró polifàsic	10	26'3
patró en replà	8	21

Tabla 4-10. Patró d'elevació de les xifres d'ALT a pacients anti-VHC positius

Dels 38 casos en què s'observa elevació de les xifres d'ALT, se sap antecedent transfusional de 30 (76'3 %) i els mesos transcorreguts entre la darrera transfusió i l'elevació d'ALT es dona entre els 2 i 5 mesos posteriors en 19 ocasions (63'3 %) 8 de les quals eran als 4 mesos (40 %).

S'estableixen els diagnòstics d'hepatitis aguda, hepatitis aguda resolta, hepatitis crònica o augment transitori de les xifres d'ALT segons s'explica a pacients i mètodes ([pag.48,49](#)), observant-se que a 15 dels pacients se'ls pot definir hepatitis aguda (39'4 %), a 20 pacients se'ls normalitzen les transaminases, mentre que 18 (47'3 %) mantenen xifres de transaminases elevades amb diferent patró i es defineixen com hepatitis crònica. A 5 pacients l'augment d'ALT es considera transitori.

A 33 dels 38 pacients (86'84 %) que en alguna vegada van presentar augment de les xifres d'ALT, aquesta elevació és una troballa casual en fer determinació bioquímica arran de controls trimestrals. Als altres 5 pacients se'ls detecta: a 4 d'ells per presentar clars símptomes d'astènia i adinàmia i l'altre pacient per coloració icterica de pell, el qual va ser diagnosticat, per biòpsia hepàtica, de cirrosi.

De les altres proves de funcionalisme hepàtic: índex de protrombina, proteinograma i bilirrubina, cal destacar que tan sols es modifiquen en aquells pacients en què la malaltia hepàtica es troba en fase avançada o terminal. Els valors de bilirrubina, però, es mantenen sempre inferiors a 2 mg/100 ml., excepte en el pacient que va presentar icterícia (cal recordar que la bilirrubina, a l'igual que les transaminases, es dialitza).

A l'exploració física a 5 pacients se'ls detecta algun dels estigmes d'hepatopatia crònica, un d'ells amb circulació col.lateral abdominal i tots ells diagnosticats posteriorment de cirrosi hepàtica.

Un pacient presentava fragilitat cutània i hipertricosi, i havia estat diagnosticat de porfíria cutània tarda, malaltia que s'ha relacionat amb l'hepatitis per VHC(137).

A la palpació abdominal, 9 pacients (16'6 %) presenten diferents graus d'hepatomegàlia, 3 (5'5 %) esplénomegàlia i a d'altres 3 líquid lliure intrabdominal.

De les proves complementàries la més utilitzada va ser la Ecografia abdominal, que es practica en alguna ocasió a un total de 25 pacients i amb els diagnòstics de normalitat en 6 casos, hepatopatia difusa en 5, hepatoesplénomegàlia en 4 i altres diagnòstics la resta.

A 6 pacients se'ls ha practicat Tomografia Axial Computeritzada per diferents motius, apreciand-se en 4 casos signes indirectes d'hepatopatia en grau avançat. A un pacient se le va practicar Resonància Magnètica Nuclear per a valorar la presència de sobrecàrrega fèrrica hepàtica, observant-se imatges de captació hipointensa a nivell hepato-esplènic compatible amb hemosiderosi.

En cap pacient es pot demostrar manifestacions extrahepàtiques com a alteracions cutànies, lesions vasculítiques o neurològiques que siguin clarament secundàries a la infecció per virus C.

4.4. Valoració de la utilitat diagnòstica i seguretat de la biòpsia hepàtica transjugular

Són 25 els pacients del grup V que han estat escollits, segons els criteris ja exposats ([pag.44](#)), per a ser biopsiats per via transjugular.

Es tracta de 19 homes i 6 dones, amb una edat mitjana de 51'25 anys +/- 16'94 (interval: 19-76). Amb un temps d'estància en diàlisi de 85'44 mesos +/- 52'4 (interval: 1-192). Havien rebut un promig de 11'16 +/- 5'53 transfusions per pacient i tots ells eren seropositius a l'anti-VHC per ELISA de segona generació i test de confirmació per MATRIX. En 5 casos se'ls va practicar PCR del RNA. Vuit pacients eren anti-HBc positius i tots menys 4 havien presentat elevació de transaminases en, almenys, una ocasió.

Un total de 24 pacients es dialitzaven per HD i 1 pacient per CAPD.

S'ha procurat realitzar la biòpsia el dia següent a la diàlisi i amb caràcter ambulatori. Prèviament a la biòpsia cap pacient estava afecte d'infecció aguda simptomàtica de cap tipus. Un pacient tenia l'antecedent d'haver estat tractat en els darrers dos anys amb aztioprina.

La duració de la prova ha oscil.lat entre la 1/2 hora i les dues hores.

A 23 pacients se'ls aconsegueix abordar la vena jugular per practicar-los-hi biòpsia hepàtica. A 2 pacients resulta impossible, per trombosi de la vena jugular en un cas i per hematoma local en l'altre.

A tots 23 pacients se'ls aconsegueix els objectius de realitzar registres repetits de lapressió venosa hepàtica enclavada (WHVP) i la lliure (FHVP) i conèixer el gradient de la pressió portal, així com agafar el material histològic hepàtic.

La mostra hepàtica va ser suficient en tots els casos i. després de la tinció i conservació, arriben en bon estat per poder-s'hi definir els patrons histològics.

Del resultat, cal destacar que en cap cas s'ha observat complicacions majors com colangitis o hemorràgia intraperitoneal, que si s'han descrit en biòpsies hepàtiques per altres vies([7](#)) ([137](#)) ([138](#)).

De complicacions menors se n'observa en 6 casos: 4 pacients es queixen de dolor al lloc d'epunció de la vena jugular i a 2 pacients se'ls aprecia hematoma local; complicacions que es resolen sense tractament i de manera espontània (Tabla 4-11).

Total de pacients a biopsiar	25
Biòpsies efectives, amb obtenció de material	23 (96%)
Impossibilitat per aplicar la tècnica	2
Complicacions majors	0
Complicacions menors	6 (24%)
* dolor local	4
* hematoma local	2

Tabla 4-11. Biòpsia transjugular. Complicacions majors i menors

Tots els pacients van estar monitoritzats durant la prova i a cap d'ells es va haver de suspendre per presentació d'arítmies.

4.5. Estudi i definició dels patrons histològics associats a VHC en pacients de diàlisi

Analitzades les biòpsies hepàtiques dels 23 pacients anti-VHC positius, el diagnòstic histològic era de: normal en set casos, sis pacients presentaven canvis mínims, un pacient fibrosi portal i sinusoidal, hemosiderosi com a troballa única a dos pacients i associada a altra histologia a dos pacients més.

Un pacient presentava hepatitis crònica persistent (HCP), quatre pacients hepatitis crònica activa (HCA), un d'ells amb caràcter sever i ponts de necrosi. Cinc pacients presentaven cirrosi (Tabla 4-12). En les figures següents es mostra la distribució de pacients segons histologia i algunes mostres histològiques ([Figura 4-13](#), [Figura 4-14](#), [Figura 4-15](#), [Figura 4-16](#), [Figura 4-17](#), [Figura 4-18](#))

Diagnòstic	Nombre
Normal	6
Canvis mínims	4
Fibrosi portal i sinusoidal	1
Hemosiderosi	2
Hemosiderosi associada	2
Hepatitis crònica persistent	1
Hepatitis crònica activa lleu	3
Hepatitis crònica i ponts	1
Cirrosi	5

Tabla 4-12. Diagnòstic histopatològic de 23 pacients en HD i anti-VHC positius

La distribució de l'índex de Knodell es mostra en la següent figura ([Figura 4-19](#)).

Al relacionar la patologia amb el patró d'elevació de transaminases s'aprecia que els pacients en els que les xifres de transaminases eren sempre normals, també presentaven normalitat a la biòpsia hepàtica. El patró d'elevació en replà predomina en els pacients diagnosticats de cirrosi i HCA (Tabla 4-13) ([Figura 4-20](#)), ([Figura 4-21](#)), ([Figura 4-22](#))

	replà	polifàsic	Monofàsic	no elevat
Cirrosi	3		2	
HCA	2	1	1	
HCP	1		1	
Hemosiderosi		2	2	
Canvis mínims			3	3
Normal			1	
Fibrosi		1		
TOTAL	6	4	10	3

Tabla 4-13. Patologia hepàtica segons el patró de transaminases

Al establir correlació entre l'índex de Knodell i els paràmetres clínics i bioquímics, aquesta correlació és no significativa al relacionar-la amb l'edat, el temps de permanència en diàlisi, el temps des del primer pic de transaminases, el trasplantament previ o el patró d'elevació de transaminases (encara que en aquest cas la diferència és mínima), és casi significativa en la relació amb presència de marcadors positius al VHB ($p < 0'075$) ([Figura 4-23](#)) i clàrament significativa en relació amb el nombre de transfusions ($p < 0'01$) ([Tabla 4-14](#)) ([Figura 4-24](#)).

	< 3	3-8	> 9	P
Edat	51+/-17	49+/-17'4	66+/-14'8	NS
Temps en diàlisi (anys)	7'5+/-4'9	4'5+/-5'3	5+/-2'1	NS
VHD +/-	1/9	4/4	3/2	NS
Temps des del 1r. Pic transaminases	4+/-3'1	4+/-3'7	4+/-1	NS
Trasplantament previ (si/no)	3/7	2/6	1/4	NS
Transfusions	6'5+/-3'7	8+/-4'2	13+/-2'3	< 0'01
Patró transaminases (monof/polif/replà)	5/1/1	3/2/2	2/0/3	NS

Tabla 4-14. Correlació entre índex de Knodell i paràmetres clínics i bioquímics

Entre els pacients que presentaven marcadors positius al VHB, s'ha valorat la presència dels dos marcadors anti-HBsAg i anti-HBcAg o si tan sols el anti-HBcAg i el grau de l'índex de Knodell. Dels resultats cal destacar que els tres pacients amb Knodell superior a 9 tenien ambdós marcadors, mentre que els que tenien un Knodell de 3-8, dos presentaven ambdós marcadors i els altres dos tan sols el anti-HBcAg. El pacient amb Knodell baix presentava positivitats d'ambdós marcadors.

4.6. Estudi de l'evolució i pronòstic

Durant el període de dos anys en que s'ha realitzat l'estudi, dels 54 pacient anti-VHC positius, 8 han estat trasplantats, l'evolució dels quals es analitza en el següent apartat([4](#)) ([7](#)). 1 pacient ha canviat d'unitat de diàlisi per motius familiars i 7 (12'9 %) han mort.

Els pacients que han mort durant l'estudi eren 4 homes i 4 dones, d'edat mitjana de 65'4 anys i DS +/- 6'6 (interval: 62-73) i presentaven IRCT i tractament substitutiu per diàlisi degut en 3 casos a poliquistosi hepato-renal, 1 per nefropatia intersticial, 1 nefropatia diabètica i 1 de causa desconeguda.

El motiu de la seva mort va ser en 2 casos per infart agut de miocardi, 1 per accident vascular cerebral, 1 per taponament pericàrdic, 1 mort súbita i 2 per cirrosi hepàtica.

Els dos pacients que van morir per cirrosi hepàtica eren dos homes, d'edats: 69 i 60 anys, en tractament

per diàlisi des de feia 6 i 3 anys, per IRCT deguda a nefropatia intersticial i poliquistosi hèpato-renal. Ambdós havien rebut més de 10 transfusions, eren HBsAg negatius i havien estat vacunats pel VHB amb posterior resposta a antiHBs a la tercera dosi. El primer d'ells tenia antecedents d'enolisme (> 80 gr/dia). Del segon pacient cal destacar que, prèviament a patir IRCT i requerir tractament per diàlisi, ja presentava hipertransaminèmia i havia estat diagnosticat d'hepatitis noA noB.

Ambdós havien estat biopsiats per via transjugular amb índex de Knodell > 9 en els dos casos.

Una pacient de 51 anys, que estava en diàlisi per IRCT secundària a poliquistosi hèpato-renal des de feia 5 anys, amb antecedent de marcadors positius a VHB i que havia rebut més de 10 transfusions, va presentar brot d'hepatitis aguda 2 anys avans de l'inici de l'estudi amb manteniment de xifres elevades per damunt de 2-3 vegades els valors normals i en patró de replà. Va ser biopsiada per via transjugular amb el diagnòstic d'hepatitis crònica en fase evolucionada amb índex de Knodell superior a 8 i hipertensió portal.

Va ser inclosa en programa de trasplantament doble hèpato-renal i trasplantada amb èxit.

De la resta de pacients cal destacar que tots continuen sent seropositius a VHC en els diferents controls. Tan sols una pacient va requerir ser transfosa durant el període d'estudi per anèmia intensa, malgrat estar tractada amb eritropoetina, i era una de les pacients que posteriorment va morir per taponament cardíac.

En cap pacient s'ha apreciat cap manifestació extrahepàtica i la major part dels malalts romanen asimptomàtics o només presenten molèsties inespecífiques.

Però, malgrat aquesta inexpressivitat clínica l'evolució a hepatitis crònica i a cirrosi es dona en una alta proporció tal com ja s'ha dit.

4.7. Estudi de la influència del trasplantament renal en l'evolució de la malaltia hepàtica

L'anti VHC va resultar positiu a 8 dels pacients que van ser trasplantats durant el període de seguiment. Tots ells ho eren ja previ trasplantament.

El trasplantament es va fer a tres Unitats diferents de Trasplantament Renal, les quals seguien les mateixes pautes en quan a controls posteriors i immunosupressió.

Cap pacient era portador de l'antigen de superfície del VHB. Un 37'5 % presentaven anticossos VHB positius (superfície o core) sense antigen de superfície, indicant previ contacte amb el VHB. La resta havien estat vacunats.

El temps promig d'estància en diàlisi era de 82'8 mesos, amb DS de +/- 34'8 i el nombre de transfusions de 11'5 de mitjana, +/- DS de 2'82. La malaltia renal prèvia era poliquistosi hèpato-renal en 3 casos, GMN segmentària i focal en 1 cas, GMN IgA en un altre, per refluxe en 1 pacient i de causa desconeguda en 2 casos més.

Previ al trasplantament 3 pacients havien presentat en alguna ocasió augment del seu nivell de transaminases, 2 de caràcter monofàsic i una altre pacient en replà.

Dos pacients havien estat trasplantats en altres ocasions prèvies al temps d'estudi, amb rebuig posterior. Ells, i la resta de pacients, es dialitzaven per HD.

Dels 8 pacients estudiats, 4 havien estat biopsiats per via transjugular amb els diagnòstics de normal en dos pacients, hemosiderosi i esclerosi portal en un altre i de HCA en fase avançada en l'altre cas (amb Knodell superior a 8).

En el moment del trasplantament només un pacient presentava criteris de malaltia hepàtica crònica, amb elevació de les xifres de transaminases per damunt de 1'5 vegades els valors normals i era la pacient que havia estat diagnosticada d'HCA.

Va requerir doble trasplantament de fetge i ronyó.

La resta de pacients presentaven xifres d'ALT normal pretrasplantament o elevades menys de 1'5 vegades els valors normals i sense símptomes d'hepatopatia.

A cap pacient es va constatar abús d'alcohol ni contacte amb drogues hepatotòxiques ni parenterals.

Del posttrasplantament immediat mereix especial atenció la pacient del doble trasplantament hepàtic i renal. Era una dona de 51 anys d'edat, temps d'estància en diàlisi de 48 mesos, havia rebut més de 10 transfusions, no havia rebut cap trasplantament previ, marcadors a serologia a VHB negatius i que estava en diàlisi degut a poliquistosi hèpato-renal.

Va rebre un doble trasplantament amb òrgans compatibles i cross match negatiu. El tractament immunosupressor va ser de sèrum antilimfocitari, prednisona i ciclosporina.

Durant la intervenció se li va practicar hemodiàlisi i fou especialment difícil per la grandària del fetge (6 Kg.), però malgrat patir una complicació pulmonar posterior que va requerir ventilació mecànica durant un mes i estància en UVI, la funció d'ambdós empelts va ser immediata.

Durant el temps de seguiment tots els pacients van continuar amb seropositivitat al VHC per ELISA i assaig de confirmació RIBA-1.

Cap dels 8 pacients va presentar elevació de les transaminases immediatament després del trasplantament renal. Però dos pacients van patir un episodi d'hepatitis aguda en el transcurs del primer any

postrasplantament.

Una pacient era la que va requerir doble trasplantament de fetge i ronyó i que ja presentava signes d'hepatopatia crònica previ trasplant. La pacient va presentar elevació de transaminases per damunt de dos vegades els valors normals als nou mesos del trasplantament. Se li va practicar biòpsia hepàtica per via percutània amb el diagnòstic de canvis mínims i Knodell de 3.

L'altre pacient era una dona de 59 anys d'edat, en diàlisi des de feia 9 anys, amb patologia de base desconeguda i que no havia presentat mai signes d'hepatopatia, amb tan sols discreta elevació de transaminases en patró monofàsic 6 anys abans del trasplantament.

El posttrasplantament immediat va transcorre sense incidències amb recuperació de la funció renal i en tractament amb ciclosporina i prednisona. Dos anys després del trasplantament va patir un quadre agut d'astènia intensa, mialgies generalitzades i icterícia cutàneo-mucosa amb xifres de transaminases per damunt de 10 vegades els valors normals i hiperglucèmia desconeguda fins aleshores ([Figura 4-25](#)).

La biòpsia hepàtica per via percutània va mostrar signes d'hepatopatia aguda i de cronicitat incipients.

De la resta de pacients, tan sols destacar petites elevacions de bilirrubina o ALT secundàries al tractament citostàtic.

V. Discussió

L'hepatitis constitueix encara un problema important a les unitats de diàlisi per la seva elevada incidència, així com per la morbiditat i mortalitat associada.

La detecció de portadors del VHB i el desenvolupament de mesures preventives en front a la infecció per aquest virus, ha portat a una reducció molt important de la seva incidència en els darrers anys, actualment l'hepatitis per virus C representa la forma d'hepatopatia més freqüent en els centres de diàlisi.

La disponibilitat d'assajos comercials per a determinar anticossos en front al VHC ha permès tindre un millor coneixement de l'hepatopatia per aquest virus, però encara no hi ha dades concluints sobre la història

natural de l'infecció per virus C en pacients en diàlisi, així com tampoc existeix cap marcador serològic que permeti conèixer els pacients amb patologia hepàtica significativa sense necessitat de recórrer a la biòpsia hepàtica i és aquest procediment diagnòstic l'única forma de valorar la magnitud del mal hepàtic.

Es conegut que cada vegada és major la supervivència dels pacients amb IRcT, i donat que l'hepatopatia per VHC evoluciona a cirrosi i mort, i el principal determinant de la severitat del mal hepàtic sembla ser el temps d'evolució de la infecció, es imposa buscar terapèutiques per a aquests pacients i mentres no es pugui tindre perfectament filiada l'hepatopatia no es pot parlar de la conveniència o no de cap tipus de tractament.

L'interès d'aquesta tesi es basa en que l'estudi es realitza en una població ampla de pacients, el que ha permès conèixer la història natural de l'infecció per VHC des de totes les seves vessants: exposició, transmissió i factors de risc, clínica, diagnòstic, histologia i evolució posttrasplantament.

L'estudi anatomicopatològic per biòpsia transjugular ha permès obtenir una molt valuosa informació.

Els pacients dialitzats i especialment per hemodiàlisi constitueixen un grup d'alt risc d'infecció per VHC. En aquesta tesi es reflexa l'alta prevalença de seropositivitat al VHC en la nostra població de diàlisi, similar, però, al d'altres unitats de diàlisi, que oscil·la entre el 10 i el 50 % [\(90\)](#) [\(91\)](#) [\(92\)](#) [\(93\)](#) [\(94\)](#) [\(95\)](#), prevalença molt superior a la de la població general, que és del revoltant de l'1 % [\(25\)](#) [\(26\)](#) [\(27\)](#).

L'estudi mostra associació significativa entre el ser portador d'anticossos anti-VHC i el major temps de permanència en diàlisi, així com el haber rebut més quantitat de transfusions. Resultats que coincideixen amb els d'altres sèries [\(95\)](#) [\(96\)](#) [\(97\)](#) [\(98\)](#), assenyalant-se com els principals mecanismes de transmissió del virus.

No es mostra, a diferència d'altres grups [\(99\)](#) [\(104\)](#), relació amb la tècnica de diàlisi, encara que probablement vindria donat pel fet de que els pacients seropositius al VHC i que estan en CPAD habien estat prèviament en HD i eren també els més transfosos, la qual cosa resta significància als resultats.

Encara que la via clàssica de transmissió sembla ser la transfusional, no és la única, doncs el nombre de transfusions ha disminuït i continuen apareixen nous casos de pacients amb anticossos anti-VHC.

En aquesta tesi es mostra, també, que no es poden descartar altres vies per a la infecció viral com són la transmissió horitzontal o vertical, a través del monitor o entre els pacients mateixos.

Dels tres pacients que es seroconverteixen no s'en pot determinar amb seguretat l'origen, malgrat que a un d'ells si que hi ha antecedent transfusional i pot ser que la detecció per ELISA-2 fos en un principi negativa per trobar-se en període finestra i en un altre hi ha l'antecedent d'un familiar afecte, però en cap dels tres casos es pot descartar infecció nosocomial per ús del mateix monitor de diàlisi, transport del virus C en els guants o roba del personal sanitari, taques de sang, etcètera.

Aquesta via de transmissió ja ha estat assenyalada per altres autors [\(95\)](#) [\(105\)](#) i la taxa de seroconversió trobada és similar a la de treballs publicats [\(95\)](#).

Cal destacar, però, que la taxa de seroconversió en pacients no transfosos ha estat de l'1 %, xifra similar a la descrita en la població general, independentment del temps de permanència en diàlisi, la qual cosa estaria en contra d'una transmissió del virus a través de la diàlisi. Però, i a la vista dels resultats, sembla convenient el extremer les mesures de vigilància en totes aquelles manipulacions susceptibles de contagi, tal com recomanen també altres autors [\(96\)](#) [\(106\)](#) [\(107\)](#) [\(108\)](#).

Dels resultats també s'extrau l'existència d'una clara correlació entre seropositivitat a l'anti-VHC i història d'hepatitis noA noB aguda o crònica, encara que el paper real del VHC com a agent causal d'hepatitis en diàlisi resulta difícil d'establir basant-se en criteris exclusivament serològics.

Es significatiu, però, en els pacients estudiats, el fet d'haber presentat en alguna ocasió elevació de les xifres d'ALT i seropositivitat al VHC, fet ja observat en altres treballs [\(111\)](#) [\(41\)](#) [\(42\)](#), i la majoria (76'3 %) presentaven antecedent transfusional amb un període des de la transfusió darrera fins a l'elevació de les xifres d'ALT entre els dos i els cinc mesos en el 63'3 % dels casos.

En més de la mitat dels casos de pacients amb elevació de les xifres d'ALT, aquesta s'ha comportat de manera monofàsica, es a dir, elevació en pic i posterior normalització, el que significaria milloria al menys espontània de la malaltia, tal com refereix Di Besceglie (143). No s'ha observat en cap cas desaparició d'anticòs anti-VHC.

Però no es coneix realment el significat de la situació clínica de pacients en diàlisi i portadors asimptomàtics d'anticossos anti-VHC amb nivells d'ALT normals, i la presència d'hepatopatia tan sols es pot objectivar histològicament o per la positivitat al VHC-RNA determinat per PCR tal com refereix Alberti i cols. (144), els quals afirmen que tots aquells pacients portadors d'anticossos anti-VHC per ELISA-2 amb xifres d'ALT normals i PCR negatiu, no presenten hepatopatia.

Un dels objectius d'aquesta tesi era valorar l'hepatopatia per estudi histològic i que, fins ara, la morbilitat de la biòpsia hepàtica havia impedit conèixer.

La limitació venia donada per l'alta freqüència de complicacions que feien de la biòpsia hepàtica en els pacients en diàlisi un procediment d'alt risc [\(7\)](#) [\(137\)](#) [\(138\)](#).

Amb la biòpsia transjugular i pels resultats de la sèrie que es presenta, es mostra a aquesta tècnica com

a segura, útil i d'alt rendiment diagnòstic.

Així, a un total de 18 pacients que representen el 47'3 % dels pacients amb xifres d'ALT elevades i el 32'4 % del total de pacients seropositius al VHC mantenien crònicament augment d'ALT i d'ells es sospitava evolució a la cronicitat, i amb la biòpsia transjugular es demostra aquesta evolució en més del 50 % dels pacients i també es de remarcar el fet de que el nivell de transaminases no guarda relació amb la severitat de la lesió.

En l'estudi realitzat s'aprecia que a tres pacients les quals xifres d'ALT eren normals en el moment de la biòpsia, es demostra lesió hepàtica greu o evolucionada, en canvi, altres tres pacients que habien presentat elevació del nivell d'ALT en forma monofàsica d'iguals característiques que els anteriors, la biòpsia era normal.

Dels resultats histològics trobats en els 23 pacients anti-VHC positius, un 17'1 % mostren canvis d'hepatitis crònica activa i el 21'7 % cirrosi. Altres autors com Espinosa i cols. (145) i Alfurayh i cols. (119) troven, respectivament, un 52'9 % i 46 % de pacients en HD i hepatopatia crònica a la biòpsia hepàtica.

Aquestes dades confirmen l'alta evolució a la cronicitat dels pacients en diàlisi que amb les dades clíniques o bioquímiques tan sols es pot sospitar.

La raó d'aquesta tendència a la cronicitat no es coneguda.

En aquesta tesi s'han estudiat diferents paràmetres clínics i bioquímics i se'ls ha relacionat amb la gravetat histològica mesurada per l'índex de Knodell, trobant-se correlació significativa amb el nombre de transfusions i casi significativa amb el fet d'haber estat en contacte amb el VHB, sense destacar el fet de presentar tan sols el anti-HBcAg, que podria indicar infecció en curs. o positivitat a ambdós marcadors anti-HBsAg i anti-HBcAg.

La raó de la major tendència a la cronicitat per aquests dos factors podria ser per un major inòcul víric en el primer cas i per coinfecció en el segon.

Tot faria pensar, doncs, en que el motiu més important de la tendència a la cronicitat radiqui més en el virus en si que en les característiques del propi hoste.

De l'evolució dels pacients seropositius al VHC és de destacar la relativa bona tolerància i la inexpressivitat clínica i bioquímica de la majoria de pacients, fins i tot en algun pacient diagnosticat de cirrosi i malgrat que dos pacients van morir per insuficiència hepàtica i una altre pacient va requerir doble trasplantament de fetge i ronyó.

De l'evolució clínica postrasplantament dels pacients anti-VHC positius es de destacar la persistència de la seropositivitat i que aquells que no presentaven evidència de malaltia hepàtica pretrasplantament continuen sense presentar alteracions analítiques significatives, excepte la pacient que va presentar brot d'hepatitis aguda autolimitat.

Aquests resultats estan en concordança amb els d'altres autors(9) (128) (130) i anirien en contra del que afirmava Pereira(101) aconsellant l'exclusió dels pacients amb anticossos anti-VHC positius del trasplantament renal amb la fia d'evitar l'efecte perjudicial de l'immunosupressió en el curs de la malaltia hepàtica.

Un molt recent estudi (146) suggereix també que el fet de ser anti-VHC positiu no contradiu el trasplantament renal i a més recomana que en l'evolució pretrasplantament del pacient anti-VHC positiu s'incloueixi la biòpsia hepàtica per a saber amb seguretat l'estat real de la malaltia hepàtica.

Aquest mateix estudi, al igual que d'altres(9), (147) aconsellen iniciar tractament amb interferó als pacients en diàlisi, amb anticossos anti-VHC i amb evidència d'infecció viral abans de rebre un trasplantament renal.

Finalment destacar el fet de la recurrència de l'hepatitis C en el fetge trasplantat de manera precoç i severa, amb ja lesions als set mesos posttrasplantament.

Aquesta evolució també s'ha descrit en pacients amb trasplantament hepàtic sense trasplantament renal (148).

Es positiu en aquesta pacient el fet de l'indemnitat de l'empelt renal. Aquest és un fet que ja s'ha constatat en altres casos (149) i evidencia que el fetge protegeix des del punt de vista immunològic, per mecanismes desconeguts, amb altres trasplantaments realitzats simultaniament.

Resultat malalt tipus:

- * Pacient que es dialitza per HD.
- * Fa més de 5 anys que rep tractament substitutiu.
- * Ha rebut transfusions en diverses ocasions.
- * Presenta augment monofàsic d'ALT.
- * Histologia alterada, amd evolució a hepatitis crònica o cirrosi hepàtica i possibilitat de desenvolupar insuficiència hepàtica.
- * En cas d'ésser trasplantat, la infecció per VHC persisteix, no empitjora a curt termini i no interfereix en la funció de l'empelt.

HISTORIA NATURAL:

[Figura 5-1](#)
[Figura 5-2](#)

VI. Resum i conclusions

En aquesta tesi s'estudia una població de pacients seropositius al VHC i en ells se'ls ha investigat els factors de risc que poden afavorir el patir aquesta infecció i a un grup se'ls ha practicat biòpsia hepàtica per via transjugular amb estidi posterior dels paràmetres histològics i factors que es relacionen amb un major mal hepàtic.

S'estudia també l'evolució i pronòstic de la infecció pel VHC en aquests pacients, així com l'evolució de la malaltia hepàtica en el posttrasplantament.

El 41'1 % de pacients en diàlisi presenten l'anticòs anti-VHC. Aquesta infecció està en relació amb el temps en diàlisi, el nombre de transfusions, l'edat i el haber estat trasplantat en alguna ocasió.

La presència de seroconversions ha fet pensar en altres vies de contaminació com són la vertical i l'horizontal i d'altres desconegudes.

El VHC s'ha mostrat com el principal responsable de l'hepatopatia crònica en els malalts en diàlisi i l'estat real del mal hepàtic s'ha pogut establir per mitjà de la biòpsia hepàtica, que per al via transjugular és exenta de complicacions.

L'estudi anatomicopatològic i la valoració de la cronicitat amb l'índex de Knodell ha permès aclarir quines són les circumstàncies que es relacionen amb el pas a la cronicitat.

La mala evolució observada en tres pacients fa necessari la busqueda de mesures terapèutiques ja sigui per evitar la transmissió entre els propis pacients com per fer que el pacient arribi amb les millors condicions al trasplantament.

Amb el seguiment posttrasplantament renal s'ha pogut observar que el ser seropositiu a l'anti-VHC no contradiu en principi el trasplantament en aquests pacients, però potser caldrà un seguiment a més llarg plaç.

Tot això ens ha permès arribar a les següents conclusions:

1er. En el nostre entorn existeix una alta prevalença d'infecció per VHC.

2on. Presenten percentatge més gran de seropositivitat al VHC els malalts que es dialitzen en un Hospital Central, els que porten més temps en diàlisi i els que han rebut major nombre de transfusions. Així com el haber estat sotmés a trasplantament previ.

3er. Es pot comprovar la existència de transmissió nosocomial de la infecció per VHC en unitats de diàlisi donada la seroconversió de pacients que no han rebut transfusions o trasplantament previ.

4art. La infecció per VHC és laprincipal causa d'elevació de transaminases en malalts en diàlisi.

5è. El patró d'elevació de transaminases és monofàsic en la majoria de casos.

6è. Unes xifres de transaminases normals no descarten la existència de malaltia hepàtica per VHC, que pot, inclús, arribar a ser greu.

7è. La expressivitat clínica de la malaltia hepàtica per VHC és escassa en la majoria de casos fins a fases molt avançades.

8è. La biòpsia hepàtica transjugular és una tècnica diagnòstica útil, fiable i desprovista de complicacions serioses.

9è. Els patrons histològics més freqüents són el normal., canvis mínims i l'hepatitis crònica activa, encara que no hi ha rés específic dels pacients en diàlisi.

10è. La lesió hepàtica més severa mesurada per l'índex de Knodell es relaciona amb el nombre de transfusions.

11è. Pràcticament més de la mitat dels casos d'infecció per VHC evolucionen a la cronicitat i un 20 % evolucionen a cirrosi.

12è. Dos malalts han mort d'insuficiència hepàtica i un ha precisat un doble trasplantament renal i hepàtic.

13è. En els nostres 8 casos trasplantats anti-VHC positius, la virèmia persisteix després dels trasplantament i no s'ha observat un empitjorament clínicament significatiu de la malaltia hepàtica.

VII. Bibliografía

1. Sanz D y Botella J. Tratamiento de la Insuficiencia renal crónica con HD. Lach F, Valderrábano F. Ed. Madrid. Ediciones Norma, 1989.
2. Kolff WJ. Le rein artificiel: un dialyseur a grande surface. *Presse Med* 1944; 52: 103.
3. Murray G. Development of an artificial kidney. *Arch Surg* 1947; 55: 505.
4. Kolff WJ. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 1965; 62: 608.
5. Alter HJ. Descartes before the horse. I clone, therefore I am. The hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 1991; 115: 644-649.
6. Repport on Management of Renal Failure in Europe XXII 1991. *Nephron Dial Transplant* 1992; Suppl, 2: 7-35.
7. Alfurayh O, Sobh M, Buali et al. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients, a clinicopathologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 327-332.
8. Mondelli MU, Cristina G, Filice G et al. Anti-HCV positive patients in dialysis units. *Lancet* 1990; 335: 243-244.
9. Ponz E, Campistol JM, Barrera JM, Gil C, Pinto J, Andreu J, Bruguera M. Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1371-1372.
10. Otero J, Rodriguez M, Escudero D et al. Kidney transplants with positive anti hepatitis Cvirus donors. *Transplantation* 1990; 50: 1086-1087.
11. Knodell RG, Conrad ME, Dienstag JL, Bbell CJ. Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 1278-1285.
12. Hollinger FB, Morley JW, Szmenns W, Aach RD, Peters RL, Stevens C. Transfusion-transmitted virus study: experimental evidence for two non-A non-B hepatitis agent. *J Infect Dis* 1980; 142: 400-407.
13. Dienstag JL. Non A nonB hepatitis. I Recognition, Epidemiology and Clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-462.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne nonA-nonB viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-361.
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: 362-364.
16. Houghthon M, Weiner A, Han J et al. Molecular biology of hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-388.
17. Lunel F. Virus de l'hépatite C: le virus responsable de la plupart des hépatites non A nonB. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 518-525.
18. Gerlich WH, Thomssen A. Terminology, structure, and laboratory diagnosis of hepatitis viruses. In: Mc Intyre N, Benhamon JP, Birecher J, Rizzetto M, Rodés J. Eds. *Oxford Texbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press 1991; 537-565.
19. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-1500.
20. Aach RD, Stevens CE, Hollinger et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
21. Brillanti S, Marci C, Ricci P, Migliogli M, Barbara L. Significance of IgM antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 998-1001.
22. Garson JA, Jedder RS, Brigg M et al. Deteccion of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990; 335: 1419-1422.
23. Farzi P, Alter HJ, Wong D et al. A long term study of hepatitis C replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
24. Bruguera M. Hepatitis. *Monografies mèdiques*. Ed. Doyma. 1993.
25. Hepatitis C virus updating (editorial). *Lancet* 1990; 1431.
26. Janot C, Courocé AM, Maniez M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989; 2: 796-797.
27. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-296.
28. Murphy MI, Waters AH, Grint PC, Hardiman AE, Listes TA. Hhepatitis C infection in multitransfused patients with acute leukaemia. *Lancet* 1990; 335: 58-59.
29. Roggendorf M, Deinhart F, Rasshofer R, Schramm W, Rommel F. Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet* 1989; 2: 324-325.
30. Sánchez Tapias JM, Barrera JM, Costa J et al. Hepatitis C virus infection in non-alcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1990; 112: 921-924.
31. Hnemer HP, Prodinger WM, Larcher C, Most J, Dierich MP. Correlation of hepatitis C virus antibodies with HIV-1 seropositivity in intravenous drug addicts *Infection* 1990; 18: 122.

32. Jadoul M, Cornu CH, Lany ME, Van Ypersele de Strihou C. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5: 705.
33. Kallinowski B, Theilmann L, Gmelin H et al. Prevalence of HCV antibodies in haemodialysis and kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5: 706.
34. Teruel JL, Maren R, Gámez C et al. Antibody to hepatitis C virus in patients on haemodialysis and after kidney transplantation. *Nephron Dial Transpl* 1990; 5: 714.
35. Tor J, Llibre JM, Carbonell M et al. Sexual transmission of hepatitis C virus and relation with hepatitis B and HIV. *BR J Med* 1990; 301: 1130-1133.
36. Opolon P. Transmission sexuelle du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 903-905.
37. Ideo G, Bellati G, Pedraglio E et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1990; 335: 353.
38. Everhat JE, Di Besceglie AM, Murray LM et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Int Med* 1990; 112: 544-545.
39. Takamatsu K, Koyanagi Y, Okita K, Yamamoto N. Hepatitis C virus RNA in saliva. *Lancet* 1990; 336: 1515.
40. Abe K, Inchauspe G. Transmission of hepatitis C by saliva. *Lancet* 1991; 337: 248.
41. Ercilla MG, Fortuny C, Celis R et al. Perinatal transmission of chronic documented by specific PCR in a prospective study. *J Hepatol* 1991; 13 (Supl): S26.
42. Giovannini M, Tagger A, Ribero ML et al. Maternal infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet* 1990; 335: 1166.
43. Dienstag JL, Alter HJ. Non-A, non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinical perspective. *Semin Live Dis* 1986; 6: 67-81.
44. Alter HJ. The hepatitis C virus and its relationship to the clinical spectrum of non-A, non-B hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5 (1 Supl): 78-84.
45. Alberti A, Realdi G. Parenterally acquired non-A, non-B (type C) hepatitis. In Mc Intyre N, Benhamon JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. *Oxford Textbook of clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press 1991; 605-617.
46. Feinmann SV, Berris B, Bojanski S. Post-transfusion hepatitis in Toronto, Canada. *Gastroenterology* 1988; 95: 464-469.
47. Scheuer PJ, Ashrafzadelch P, Sherlock S et al. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 567-571.
48. Martin P, Di Besceglie AM, Kassanides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97: 1559-1561.
49. Yanagi M, Kaneko S, Unoura M et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 1895.
50. Liang TJ, Jeffers L, Findor A et al. Lack of evidence for hepatitis C virus in non-A, non-B fulminant and late onset hepatic failure. *Hepatology* 1991; 14: 68A.
51. Perrillo RP, Pohl DA, Rodman ST et al. Acute non-A, non-B hepatitis with serum sickness-like syndrome and aplastic anemia. *JAMA* 1981; 245: 494-496.
52. Boix V, Perez Mateo M, Siller C, Cuesta A. Anemia hemolítica en hepatitis aguda noA, noB. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 15.
53. Bortolotti T, Tagger A, Ladrobbi P et al. Antibodies to hepatitis C virus in community-acquired non A, non B hepatitis. *J Hepatol* 1991; 12: 176-180.
54. Hoff V, Möller B, Küther D et al. Long term follow-up of chronic NANB hepatitis and frequency of antibodies to hepatitis C virus. *J Hepatol* 1990; 10: 69-76.
55. Titó LL, Sánchez Tápías JM, Costa J et al. Long term follow-up of chronic NANB hepatitis. *J Hepatol* 1990; 1(2): 61S.
56. Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Belouqui O, Riezer-Boj JI, Herrero J and Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-641.
57. Yano M, Yatsushashi H, Inone O, Koga M. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan: role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; Supl 1: 31-35.
58. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S et al. A high prevalence of antibodies to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1991; 67: 429-433.
59. Fattovich G, Tagger A, Brollo L et al. Liver disease in anti-HBe positive chronic HBsAg carriers and hepatitis C virus. *Lancet* 1989; 2: 797-798.
60. Parés A, Barrera JM, Caballeria J et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 1990; 12: 1295-1299.
61. Shujiro Takase. The alcohol altered liver membrane antibody and hepatitis C virus infection in the progression of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1993, 17: 39-43.
62. Buti M. Hepatitis crónica autoinmune y virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 522-524.
63. Lenzi M, Ballardini G, Fusconi M et al. Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet*

1990; 335: 258-259.

64. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialoadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-323.
65. Aceti A, Taliani G, Sorice M, Amendolea MA. HCV and Sjögren's syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1425-1426.
66. Casato M, Taliani G, Pucillo LP et al. Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus (letter). *Lancet* 1991; 337: 1047-1048.
67. Herrero C, Vicente A, Bruguera M et al. ¿Desencadena la infección por el virus de la hepatitis C una porfiria cutánea tarda?. *Lancet* 1993; 23: 23-24.
68. Koshy A, Al-Nakib B. Schistosomiasis associated with anti-HCV positive cirrhosis (Abst). *Hepatology* 1992; 16: 557.
69. Barrera JM, Burguera M, Ercilla MG et al. Incidence of non A non B hepatitis after screening blood donors for antibodies to hepatitis C virus and surrogate markers. *Ann Intern Med* 1991; 115: 596-600.
70. Aach MD, Stevens CE, Hollinger FB et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
71. Realdi G. Prophylaxis of viral hepatitis. En: J Rodés, Arroyo V. *Therapy in liver disease*. Barcelona. Ed. Doyma 1991; 11-15.
72. Farci P, Alter MJ, Wong DA et al. Attempts neutralize hepatitis virus in vitro with plasma from a chronically infected patients: Evaluation in chimpanzes. *Hepatology* 1992; 16: 105A.
73. Viladomiu LL, Genescà J, Esteban JL et al. Interferon alpha in acute posttransfusion hepatitis C: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 1992; 15: 767-769.
74. Hoofnagle JH, Muller KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non A, non B hepatitis with recombinant human alpha-interferon. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-1578.
75. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506.
76. Di Bescioglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alpha therapy of chronic hepatitis C. Randomized double blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506-1510.
77. Marcellin P, Boyer N, Giostra E et al. Recombinant alpha interferon in patients with chronic non A non B hepatitis: A multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology* 1991; 13: 393-397.
78. Causse X, Godinot H, Chevallier M et al. Comparaison of 1 or 3 MU of interferon alpha 2b and placebo in patients with chronic non A non B hepatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 497-502.
79. Pappot T, Marcellin P, Durand F, Poynard T, Banhamon JP. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1992; 116: 51-53.
80. Reichard O, Andersson J, Schawrz R, Weilland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 1: 1058-1061.
81. Di Bescioglie AM, Shindo M, Fong TL et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 16: 649-654.
82. Fassbinder W, Geersling W, Tufveson G et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (supl): 6-29.
83. Registre de malalts renals de Catalunya. Informe estadístic 1991.
84. Informe preliminar del Comité de Registre de diàlisi i trasplantament de la SEN. XXIV Reunió Nacional de la SEN. Octubre 1993. La Corunya.
85. Goldblum SE, Red WP. Hose defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 597.
86. Koured P, Husberg BS. The immunosuppressive effect of experimentally induced uremic. *Nephron* 1984; 38: 183.
87. Broyer M, Brunner FP, Fassbinder W, Guillon PJ, Oules R, Rizzoni G, Selwood NH, Wing AL. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XVI, 1985; 16: 50-52.
88. Mayoral Cortés JM y Fernández de la Mora E. Immunoprofilaxis frente al virus B. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 624-626.
89. Grupo de trabajo-Virus C. Valoración de la prevalencia de marcadores del virus C en pacientes y personal sanitario de diálisis. Estudio multicéntrico nacional. I Congress de Nefrologia Hispano-Americà. Barcelona 1992.
90. Yamaguchi K, Nishimura Y, Fuknoka N. Hepatitis C virus antibodies in hemodialysis patients. *Lancet* 1990; 1: 1409.
91. Schliptoker V, Roggendorf M, Rasshofer R. Prevalence of anti-HVC in hemodialysis patients in South hern Germany. *Proceeding International Symposium on viral hepatitis*. Houston 1990; 149.
92. Courocé AM, Chauveau P, Simon N, Naret C, Delors S, Kuntzigert H. Antibodies to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Proceeding International Symposium on viral hepatitis*. Houston 1990; 149.

93. Pluvio M, Saggese A, Cirillo D et al. Hepatitis C virus-related acute and chronic hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 61: 322-323.
94. Comunicaciones en el Seminario sobre problemática del virus C en Nefrología. Hospital la Princesa. UA Madrid. 1991.
95. Teruel JL, Pascual J, Mateo M et al. Incidencia y prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en una unidad de diálisis. Experiencia de dos años de seguimiento. *Nefrología* 1992; 7: 346-350.
96. Pérez García A y Diego M. Hepatitis C en las unidades de hemodiálisis. *Nefrología* 1991; 11: 305-306.
97. Yamagushi K, Nishimura Y, Futnoka N et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409-1410.
98. Schipkoter U, Roggendorf M, Ernst G et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. *Lancet* 1990; 335: 1409.
99. Pérez Fontán M, Moncalión J, Rodríguez-Carmona A et al. Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes tratados con DPCA y hemodiálisis. *Nefrología* 1992; 11: 256-258.
100. Gómez E, Aguado S, de Oña M et al. Hepatitis C virus antibodies in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 748-749.
101. Pereira RJG, Milford EL, Kirkman RL et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med* 1992; 24: 910-915.
102. Esforzado N, Cases A, Barrera JM, Bergadà E, Feliz T, López Pedret J, Revert L. Prevalencia y factores de riesgo de hemodiálisis. *Nefrología* 1991; 11: 345-348.
103. Jeffers LJ, Perez GO, De Medina MD et al. Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int* 1990; 38: 320-322.
104. Chan TM, Lok AS, Chenk IK. Hepatitis C infection among dialysis patients: a comparison between patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 944-947.
105. Courocé AM, Chauveau P, Le Marrec N, Naret C, Delors S. Infection par le virus de l'hépatite C dans une unité d'hémodialyse parisienne. *Presse Méd* 1991; 20: 609.
106. Arici C, Gregis GP, Marchesi D, Mingardi G, Mecca G, Bellavista P. Effectiveness of a preventive programme for non A, non B hepatitis in a large dialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 902-903.
107. Garci-Valdecasas J. Hepatitis at HD. Preventive protocol throughout three years. *Communications XXX Congress of the EDTA-ERA, Glasgow, 1993.*
108. Barril G. ¿El aislamiento en monitores de pacientes en HD con anticuerpos anti-VHC positivos es útil para evitar la transmisión del virus C?. Comunicación a la XXIV Reunión de la SEN. La Coruña. Octubre 1993.
109. Alonso MC, Novoa D, Romero R et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients on hemodialysis. *Nephron* 1991; 57: 247.
110. Bruguera M, Vidal L, Sánchez Tápias JM et al. Incidence and features of liver disease in patients on chronic hemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 298-302.
111. Oliva JA. Hepatitis C y hemodiálisis. Seminario problemática del virus C en Nefrología. H. La Princesa, Madrid. UA Madrid, 1991.
112. Vandelli L, Medici G, Savazzi AM, Lusvaggi E. Emergency of hepatitis C virus infections in haemodialysis units: must the patients be dialysed in segregated sections?. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 380.
113. Mazzotta L, Menicagli V, Carlini A et al. Clinical features of HCV infection in uremic patients in replacement dialytic therapy. *XXX Congress of the EDTA-ERA (Abstracts). Glasgow, Scotland. September 1993.*
114. Oliva JA, Maymó RM, Ercilla MG et al. Early detection of HCV infection by an IgM anti-HCV test. *XXX Congress of the EDTA-ERA (Abstracts). Glasgow, Scotland. September 1993.*
115. Perrault J, Mc Gill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 patients. *Gastroenterology* 1978; 74: 103-106.
116. Dotter CT. Catheter biopsy: experimental technique for transvenous liver biopsy. *Radiology* 1964; 82: 312-314.
117. Rösch J, Lakin PC, Antonvich R, Dotter CT. Transjugular approach to liver biopsy and transhepatic cholangiography. *N Engl J Med* 1973; 289: 227-231.
118. Mc Afee JH, Keeffe EB, Lee RG and Rösch J. Transjugular liver biopsy. Special article. *Hepatology* 1992; 15: 726-732.
119. Alfuragh O, Sohh M, Rahman Buali A et al. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patient. A clinicopathologic study. *N Dial Transplant* 1992; 7: 327-332.
120. Gilli P. Histological features of non A, non B hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1992; 61: 296-297.
121. Fulquet X, Cuevas M, Chiner M et al. Histopatología hepática de pacientes en HD. I Congreso Hispanoamericano de Nefrología (Abstracts). Barcelona. Octubre 1992.

122. Rubin RH, Wolfson JS, Cosini A, Tolckoff-Rubin N. Infection in the renal transplant recipients. *Am J Med* 1981; 70: 405-411.
123. Washer G, Schoter P, Strazl E, Weil E. Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983; 250: 49-54.
124. Bruguera M, Sola S, Llovera J et al. Complicaciones hepáticas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 1984; 4: 227-232.
125. Matthew R, Weir MR, Kirkman RL, Strom TB, Tilney NL. Liver disease in recipients of long-term renal allograft. *Kid Int* 1985; 28: 893-842.
126. Bruguera M. Complicaciones hepáticas después del trasplante renal. Ediciones Toray. Barcelona 1983: 476-483.
127. Pol S, Legardre L, Saltiel C et al. Hepatitis C virus in kidney recipients. Epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 1992; 15: 202-206.
128. Roth D, Fernandez JA, Burke GW, Esquenazi V, Miller J. Detección de anticuerpo a hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 396-400.
129. Morales JM, Campistol JM, Andrea A et al. Trasplante renal en receptores con anticuerpos anti-hepatitis C positivos (HVC) usando riñones de donantes HCV positivos. Un estudio retrospectivo. *Nefrología XII (suppl.1) 1993 (abstract):73*.
130. Stempel CA, Lake JR, Vicenti FG. Hepatitis C: Prevalence in endstage renal failure patients and course after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 772-774.
131. Alamo C, Castellano G, Colina F et al. Correlación clínica, serológica e histológica de la hepatitis C de los pacientes en diálisis que reciben un trasplante renal. *Nefrología XII (suppl.1) 1993 (abstract): 74*.
132. Espinosa M, González R, de la Mata M et al. Eficacia y tolerancia del alfa-interferón en pacientes en hemodiálisis con hepatopatía crónica C. *Nefrología XII (suppl.1) 1993 (abstract): 43*.
133. Alfurayh O, Ellis M, Qunibi W et al. Chronic hepatitis C treated by recombinant interferon alfa in patients on haemodialysis. *Riyad. Arabia Saudi*.
134. Jimenez del Cerro JA. *Nefrología* 1992, 12: 276-277.
135. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological changes in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
136. Herrero C, Vicente A, Bruguera M et al. ¿Desencadena la infección por el virus de la hepatitis C una porfiria cutánea tarda?. *Lancet (Ed Esp)* 1993; 23: 23-24.
137. Espinosa M. Seminario sobre la problemática del virus C en *Nefrología*. H. De La Princesa. U.A. Madrid. Diciembre 1991.
138. Gòrriz JL. Hidrotórax masivo secundario a punción biopsia ciega hepática en un paciente al iniciar diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología* 1992; 4: 368-369.