

Alteraciones hepáticas y marcadores virales en pacientes en hemodiálisis portadores de HbsAg

S. Andrade, J. Silva, F. Carrera, J. Simões*

Resumen

Hemos estudiado 26 pacientes afectos de insuficiencia renal crónica portadores de HbsAg, en HD periódica en una Unidad especialmente dedicada a estos pacientes.

La función hepática fue evaluada clínica y bioquímicamente todos los meses. Los tests de la función hepática utilizados fueron: GOT, GPT, GammaGT, bilirrubina total y directa, tiempo de protrombina y proteinograma. Hemos verificado la prevalencia de marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, hepatitis B y Agente Delta.

En el examen regular de los pacientes, observamos la presencia de hepatomegalia en el 50 % y alteraciones persistentes de las pruebas de la función hepática en el 30,7 %.

Todos los enfermos presentaban evidencia de infección antigua por el virus de la hepatitis A.

Hemos establecido la relación entre los varios patrones de marcadores del virus de la hepatitis B con las alteraciones hepáticas observadas.

Hemos comprobado la inexistencia de marcadores serológicos de infección antigua o reciente por el Agente Delta.

PALABRAS CLAVE: Hemodiálisis. HbsAg. Hepatopatía. Marcadores.

Hepatic irregularities and viral markers in HbsAg carrying hemodialysis patients

A study has been made of 26 patients with chronic renal failure who are carriers of HbsAg, on periodical HD in a Unit specially intended for these patients.

The hepatic function was clinically and biochemically evaluated every month.

The hepatic function tests used were: GOT, GPT, GammaGT, total and direct bilirrubine, protrombine and protei-

nogramme. The prevalence of serological markers of the viruses of hepatitis A, hepatitis B and Delta Agent have been established.

In the regular examination of the patients, the presence of hepatomegalia was observed in 50 % and persistent irregularities of the tests of hepatic function in 30.7 %.

All the patients showed evidence of former infection by the hepatitis A virus.

A relationship has been established between the several patterns of markers of the hepatitis B virus with the hepatic irregularities observed.

The non-existence of serological markers of former or recent infection by the Delta Agent has been proved.

KEY WORDS: Hemodialysis. HbsAg. Hepatopathy. Markers.

Introducción

En 1977, Rizetto describió un minúsculo virus presente en enfermos con infección por el virus de la hepatitis B, presentando alta patogenicidad mediada por acción citopática directa (1). Los estudios publicados, no considerando enfermos renales, refieren que la presencia de este agente se asocia a situaciones de más grave evolución, concretamente bajo la forma de hepatitis fulminante (2, 3, 4). Con todo, la superinfección por el Agente Delta no siempre se presenta con este cuadro fulminante, evolucionando en el 70 al 90 % de los casos, a una forma de hepatitis crónica activa, con progresión rápida hacia la cirrosis (5).

Su prevalencia en las distintas regiones del mundo es sobreponible a la del virus de la hepatitis B, debido a necesitar de ésta para su multiplicación. No se conocen aún estudios sobre la prevalencia del Agente Delta en Portugal.

En el presente estudio, procuramos determinar la incidencia de alteraciones hepáticas en pacien-

* Unidad de Nefrología. Centro Médico Nacional. Lisboa. Portugal.

Servicio de Nefrología. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide. Portugal.

tes en HD, portadores crónicos de HbsAg. Quisi- mos establecer, también, la prevalencia de la su- perinfección por el Agente Delta y si ésta podría constituir un factor de mal pronóstico. Procura- mos también evaluar el papel de otros posibles factores importantes en la incidencia y pronóstico de la enfermedad hepática, tales como agentes he- patotóxicos (6), infecciones virales (7) y transfusio- nes (8, 9, 10, 11).

Material y métodos

El estudio se realizó en 26 pacientes afectos de insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento en una Unidad de hemodiálisis especialmente dedica- da a portadores crónicos de HbsAg y el segui- miento fue de 12 meses. Las características de la población objeto del estudio se presentan en el cuadro I.

CUADRO I

Características de la población (n = 26)

<i>Sexos</i>	
Masculino	- 21 (80,8 %)
Femenino	- 5 (19,2 %)
<i>Medias</i>	
Edad (años)	- 47,3 (± 10,3)
Tiempo en HD (meses)	- 68,6 (± 34,8)
Tiempo de portador Hb _s -Ag (meses)	53,8 (± 31,7)
<i>Etiología IRC</i>	
GNC	- 10
Nefritis intersticial	- 4
Nefroangiosclerosis	- 2
Alport	- 1
Diabetes	- 1
Desconocida	- 8

La función hepática fue evaluada por examen clínico y bioquímico mensual. Se han considerado todas las transfusiones, así como la evolución de los niveles séricos de ferritina.

El protocolo de análisis de la función hepática incluía: GOT, GPT, gammaGT, bilirrubinas, pro- teínograma y tiempo de protrombina. Fue deter- minada por RIA, la prevalencia de los marcadores virales de la Hepatitis A (IgG e IgM), de la Hepa- titis B (HbsAg, anti-Hbs, HbeAg, anti-Hbe y anti- Hbc) y Agente Delta (IgG e IgM).

Se ha revisado la medicación habitual de los enfermos, procurando detectar la presencia de he- patotóxicos.

Para establecer la incidencia de alteraciones hepáticas, utilizamos los siguientes criterios:

- Pruebas de función hepática presentando eleva- ciones superiores al 50 % del límite superior de la normalidad, en un mínimo de 2 meses conse- cutivos;
- Presencia de estigmas clínicos de insuficiencia hepática, valorándose la hepatomegalia cuando era superior a 2 cm, palpable en la línea me- dio-clavicular en, por lo menos, dos observacio- nes consecutivas postdiálisis inmediata.

Para evaluar la incidencia de hepatomegalia se utilizó un grupo control de 50 pacientes, no por- tadores de HbsAg, con características similares al grupo objeto de estudio en lo que se refiere a edad, sexo, tiempo de permanencia en HD y etio- logía de la IRC.

Para apreciación de los resultados fueron utili- zados los tests "t" de Student, correlación lineal de Pearson, χ^2 y probabilidad exacta de Fisher.

Resultados

La incidencia de alteraciones hepáticas se pre- senta en el cuadro II. Todos los enfermos referi- dos como teniendo alteraciones analíticas presenta- ban elevación de transaminasas. En los 13 enfer-

CUADRO II

Incidencia de alteraciones hepática

Alteraciones persistentes de:	
Pruebas de función hepática	- 8 casos (30,8 %)
Presencia de signos clínicos	- 13 casos (50 %)
Presencia de alteraciones clínicas y/o bioquímicas	15 casos (57,7 %)

CUADRO III

Prevalencia de marcadores virales

<i>Hepatitis A</i>	
Ac IgM	- 0
Ac IgG	- 26 - 100 %
<i>Hepatitis B</i>	
Hb _s Ag	- 26 - 100 %
Anti-Hb _s	- 1 - 3,8 %
HbeAg	- 4 - 15,3 %
Anti-Hbe	- 16 - 61,5 %
Anti-Hbc	- 26 - 100 %
<i>Agente Delta</i>	
Ac totales	- 0

CUADRO IV

Patrones de marcadores HBV

A - Hb _s Ag anti-Hbc anti-Hbe	16 (61,5 %)
B - Hb _s Ag anti-Hbc	6 (23,2 %)
C - Hb _s Ag anti-Hbc HbeAg	3 (11,5 %)
D - Hb _s Ag anti-Hb _s anti-Hbc HbeAg	1 (3,8 %)

mos (50 %) con signos clínicos de hepatopatía, la hepatomegalia fue un hallazgo constante; únicamente 2 de éstos presentaban hepatopatía grave.

vas incidencias (cuadro IV). La asociación más frecuente, que denominamos tipo A, demostrada en el 61,5 % de los enfermos, consistía en la presencia de HbsAg, anti-Hbc y anti-Hbe.

El tipo B, presente en el 23,2 % de los casos, se distinguía del anterior por la ausencia de anti-Hbe.

Las dos últimas asociaciones engloban los 4 enfermos con el antígeno "e".

Fue considerado separadamente 1 caso de asociación de cuatro marcadores, en el que existe la presencia simultánea de antígeno y anticuerpo de superficie.

La población fue distribuida en dos grupos, de acuerdo con la presencia (grupo I) o ausencia (grupo II) de alteraciones hepáticas, presentándose las respectivas particularidades en el cuadro V. Asimismo, en el sistema Ag-Ac "e", considerado separadamente, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia, del antígeno o del anticuerpo, en ambos grupos (cuadro VI).

CUADRO V

Comparación de grupos con y sin alteraciones hepáticas

	<i>Grupo I</i> (n = 15)	<i>Grupo II</i> (n = 11)
Sexos		
Masculino (21)	11	10
Femenino (5)	4	1
Medias		
Edad (años)	49,7 (± 11,4)	44 (± 7,9) N.S.
Tiempo en HD (meses)	72,1 (± 34,2)	67,4 (± 28,9) N.S.
Transfusiones (U/mes)	0,19 (± 0,29)	0,07 (± 0,10) N.S.
Ferritina sérica (ng/ml)	645 (±1.212,1)	646 (±948,4) N.S.

La incidencia de hepatomegalia en el grupo control fue del 15 %, utilizando los mismos criterios.

En relación a los marcadores virales (cuadro III) observamos, en lo que a la Hepatitis A respecta, presencia de anticuerpos tipo IgG en la totalidad de la población, evidenciando contacto antiguo con el virus.

En el mismo cuadro III se presentan la incidencia de los varios marcadores de la Hepatitis B.

Constatamos también que ninguno de nuestros enfermos presentaba evidencia de contacto, antiguo o reciente, con el Agente Delta.

Se han considerado las diversas asociaciones de marcadores del virus de la Hepatitis B y respecti-

CUADRO VI

Comparación de grupos con y sin alteraciones hepáticas

	<i>Grupo I</i> (n = 15)	<i>Grupo II</i> (n = 11)
HbeAg		
Ausente (22)	12	10
Presente (4)	3	1 N.S.
Anti-Hbe		
Ausente (10)	6	4
Presente (16)	9	7 N.S.

Discusión

Ha sido ampliamente referido que el sexo masculino es altamente preponderante, no sólo en la situación de riesto aumentado para la infección por el virus de la hepatitis B, sino también en la de portador crónico asintomático del antígeno de superficie (12); presenta también tasas de seroconversión postvacuna inferiores al sexo femenino (13). Nuestro estudio confirma estos hallazgos, en lo que al estado de portador se refiere, también en los enfermos en hemodiálisis crónica. En esta población, a pesar de la menor incidencia del sexo femenino, comprobamos alteraciones hepáticas importantes en 4 de 5 enfermas estudiadas.

De acuerdo con los criterios referidos, se han encontrado alteraciones clínicas y analíticas sugestivas de enfermedad hepática en el 58 % de los enfermos. Esta incidencia fue significativamente superior a la del grupo control (15 %).

Sin embargo, a pesar de la elevada incidencia de alteraciones hepáticas, éstas son, en la mayoría de los casos, de carácter moderado, atendiendo al tiempo medio del estado de portador HbsAg (5 años); únicamente 2 enfermos presentaban hepatopatía grave.

En relación a la hepatitis A, la totalidad de los enfermos presentaban evidencia de contacto antiguo, tal como está descrito en Portugal para este grupo étnico (14).

Del estudio de los diversos marcadores de la hepatitis B, nos parece importante destacar:

- presencia de anti-Hbc en todos los enfermos;
- el patrón más frecuente presenta anticuerpos en dos sistemas: "c" y "e";
- relativamente baja incidencia de antígeno "e";
- presencia simultánea de Hbs y anti-Hbs en el mismo paciente.

En nuestro estudio se observa una clara diferencia en la capacidad de respuesta de formación de anticuerpos a los diferentes antígenos, observándose que la gran mayoría de los pacientes presenta anti-Hbc y anti-Hbe.

Considerando la presencia de HbeAg como indicador de replicación viral e infecciosidad, su baja prevalencia en esta población sugeriría buen pronóstico de la enfermedad hepática y baja infecciosidad global.

Se observa la asociación rara de HbsAg y anti-HbsAg, en la cual han sido descritos inmunocomplejos circulantes implicados en la patogenia de la periarteritis nodosa en pacientes en hemodiálisis (15).

En relación con el Agente Delta, todos nuestros enfermos demostraban ausencia de contacto con el virus. Pensamos que ello es debido a la probable baja incidencia del referido agente en

Portugal, pues nada sugiere que la población en hemodiálisis sea menos susceptible para esta sobreinfección.

Al considerar la distribución de los enfermos, de acuerdo con la presencia o ausencia de alteraciones hepáticas, se observa una distribución equilibrada del sexo masculino, pero hay un claro predominio del sexo femenino en el grupo con alteraciones. Este hecho no ha sido referido en otros estudios, que suelen atribuir mejor pronóstico al sexo femenino.

A pesar de que el grupo de enfermos con disfunción hepática presenta medias transfusionales y de ferritina sérica más elevadas, esta diferencia no es significativa.

Ha sido descrito que la persistencia de HbeAg parece indicar progresión para la enfermedad hepática crónica, mientras que la presencia de anti-Hbe se observa más frecuentemente en los portadores crónicos que no presentan aquella evolución (16, 17). En nuestro estudio, de acuerdo con la distribución de los enfermos según los marcadores del sistema Hbe, no pudimos confirmar aquellas conclusiones. Por el contrario, en el grupo con alteraciones hepáticas el HbeAg estaba ausente y el anti-Hbe presente en la mayoría de los pacientes, aunque esta diferencia no era significativa.

La ausencia de correlación entre las alteraciones hepáticas y los varios parámetros estudiados, marcadores virales, transfusiones, ferritina, edad, tiempo de positividad del HbsAg y medicación hepatotóxica, nos hacen pensar que esas alteraciones pueden estar relacionadas con otros factores como automedicación o exposición a tóxicos, infecciones virales diversas, variaciones de la respuesta inmunitaria u otros desconocidos (18, 19, 20).

Bibliografía

1. Rizzeto, M.; Canese, M. G.; Aricò, S.; Crivelli, O.; Bonino, F.; Trepo, C. G.; Verme, G.: Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (Delta/anti-Delta) associated to the hepatitis B virus in the liver and in serum of HbsAg carriers. *Gut*, 18: 997, 1977.
2. Rizzeto, M.; Smedile, A.; Verme, G.; Cargnel, A.; Dentico, P.; Opolon, P.; Vergano, D.; Farci, P.; Carelda, F.; Caporaso, N.; Trepo, C.; Gimson, A.; Williams R.: Influence of Delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 2: 945, 1982.
3. Hadler, S. C.; Monzon, M.; Ponzetto, A.; Anzola, E.; Rivero, D.; Mondolfi, A.; Bracho, A.; Francis, D. P.; Gerber, M. A.; Thung, S.; Gerin, J.; Maynard, J. E.; Popper, H.; Purcell, R. H.: Delta virus infection and severe hepatitis. *Ann. Int. Med.*, 100: 339, 1984.
4. Raimondo, G.; Craxi, A.; Longo, G.; Giannuoli, G.; Caltagirone, M.; Aragona, M.; Pecoraro, G.; Squadrito, G.; Pagliaro, L.: Delta infection in hepatocellular carcinoma positive for hepatitis B surface antigen. *Ann. Int. Med.*, 101: 343, 1984.

5. Kanel, G. C.; Givindarajan, S.; Peters, R. L.: Chronic Delta infection and liver biopsy changes in chronic active hepatitis B. *Ann. Int. Med.*, 101: 51, 1984.
6. Simon, P.; Meyrier, A.; Menault, M.; Bombail, D.: Hépatites non A-non B chez les hémodialysés: étiologie médicamenteuse. *La Nouvelle Presse Médicale*, 8: 1.186, 1979.
7. Harvey, J. A.; Holland, P. V.: Indirect tests to detect the non-A, non-B hepatitis carrier state. *Ann. Int. Med.*, 101: 859, 1984.
8. Nishioka, N. S.; Dienstag, J. L.: Delta Hepatitis. A new scourge? *N. Engl. J. Med.*, 312: 1.515, 1985.
9. Rosina, F.; Saracco, G.; Rizzetto, M.: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus. A multicenter study. *N. Engl. J. Med.*, 312: 488, 1985.
10. Holland, P. V.; Bancroft, W.; Zimmerman, H.: Post-transfusion viral hepatitis and the TTVS. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1.033, 1981.
11. Khuroo, M. S.; Saleem, M.; Teli, M. R.; Sofi, M. A.: Failure to detect chronic liver disease after epidemic non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 2: 97, 1980.
12. Weissberg, J. I.; Andres, L. L.; Smith, C. I.; Weick, S.; Nichols, J. E.; García, G.; Robinson, W. S.; Merigan, T. C.; Gregory, P. B.: Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Ann. Int. Med.*, 101: 613, 1984.
13. Andrade, S.; Silva, J.; Bruges, M.; Negrão, P.; Mateus, M.; Simões, J.: Ensaio de vacina contra a hepatite B nos urémicos em tratamento conservador. VI Simposium Português de Nefrologia. Porto, 15-17 diciembre, 1984.
14. Lecour, H.; Ribeiro, A.; Amaral, I.; Rodrigues, A.: Epidemiology of hepatitis A and B in Portugal. "I curso avançado de hepatologia sobre hepatites víricas". Lisboa, 7-9 abril 1983 (Abstract).
15. Druke, T.; Barbanel, C.; Jungers, P.; Digeon, M.; Poisson, M.; Brivet, F.; Treca, G.; Feldmann, G.; Crosnier, J.; Bach, J.: Hepatitis B antigen-associated periarteritis nodosa in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am. J. Med.*, 68: 86, 1980.
16. Treppe, C. G.; Magnius, L. O.; Schaefer, R. A.; Prince, A. M.: Detection of "e" antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology*, 71: 804, 1976.
17. Nielsen, J.; Dietrichson, O.; Juhl, E.: Incidence and meaning of the "e" determinant among hepatitis-B-antigen positive patients with acute and chronic liver diseases. *Lancet*, 2: 913, 1974.
18. Shusterman, N.; London, W.: Hepatitis B and immune-complex disease. Editorial retrospective. *N. Engl. J. Med.*, 310: 43, 1984.
19. Dudley, F.; Fox, R.; Sherlock, S.: Cellular immunity and hepatitis associated, Australia antigen liver disease. *Lancet*, 1: 723, 1972.
20. Thomas, H. C.: Immunological abnormalities in chronic HBV infection - An overview. "I curso avançado de hepatologia sobre hepatites víricas". Lisboa, 7-9 abril, 1983 (abstract).