

36
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**PREVALENCIA DE LA HEPATITIS B Y C EN
PACIENTES CON DIALISIS PERITONEAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A

MIRNA ESTHER IZETA MAYORGA

**ASESOR: Q.B.P. ANTONIO SANCHEZ ORTEGA
COASESORES: DR. GUILLERMO MARTINEZ LOPEZ
DR. JULIO MONTES ACOSTA**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

RECEBIDO
DIRECCIÓN DE
EXAMENES PROFESIONALES
CUAUTITLÁN
1997

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Prevalencia de la hepatitis B y C en pacientes con diálisis peritoneal

que presenta la pasante: Airna Esther Izeta Mayorga
con número de cuenta: 7318168-0 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 04 de septiembre de 1997

PRESIDENTE	<u>C.F.B. Ramón Condencio Ramírez</u>
VOCAL	<u>C.F.B. Idalia Avila Miyazawa</u>
SECRETARIO	<u>C.B.P. Antonio Sánchez Ortega</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>C.F.B. René Ramón Santos</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>C.F.B. Martha P. Cannos Peón</u>

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, por contar con su presencia todos los días de mi vida.
- A la FES, Cuautitlán, que me dio la oportunidad de estudiar esta carrera.
- A todos mis profesores de la facultad que contribuyeron a mi formación profesional.
- A mi asesor, Q.B.P. Antonio Sánchez Ortega por su orientación, apoyo y paciencia para la realización de este trabajo.
- A mis coasesores, Dr. Guillermo Martínez López y al Dr. Julio Montes Acosta, por el apoyo y facilidades brindadas en la realización de este trabajo.
- Al Ing. Juan R. Garibay Bermudez, por su asesoría en el análisis estadístico.
- Al Q.B.P. Miguel Ángel Vela Aguilar, por su tiempo, paciencia y su desinteresada ayuda en la realización de este trabajo.
- A Tania y Gina, por su gran ayuda en la elaboración gráfica y cómputo de este trabajo.

DEDICATORIAS

- A mis padres, Jesús y Ma, de Jesús. Quienes cultivaron en mí el deseo de superación, y me formaron para ser una persona responsable. gracias papas
- A Enrique Sergio Escalante Vázquez, (donde te encuentres) por haberme motivado al camino del saber.
- A mis hijos Ericka y Enrique, que me brindaron mucho de su tiempo ayudándome a llegar a esta meta y quienes fueron mi fuerza para realizarme profesionalmente.
- A mis hermanos, Ramón, Jesús, Martín, Jorge y Jaqueline por su comprensión, cariño, apoyo en todo momento y a su respectiva familia.
- A todas mis compañeras de incansables batallas escolares.

Indice

	Pag.
Abreviaturas.....	I
Figuras.....	II
Tablas.....	IV
Resumen.....	VI
1.0 Introducción.....	1
2.0 Generalidades.....	3
2.1 Fisiología renal.....	3
2.2 Insuficiencia renal.....	4
2.3 Insuficiencia renal aguda.....	5
2.4 Insuficiencia renal crónica.....	6
2.5 Tratamiento sustitutivo del riñón.....	7
2.6 Diálisis peritoneal.....	7
2.7 Diálisis peritoneal continua ambulatoria.....	9
2.8 Complicaciones de la diálisis peritoneal continua ambulatoria.....	9
2.9 Hepatitis viral.....	10
2.10 Hepatitis B.....	10
2.11 Hepatitis C.....	12
3.0 Objetivos.....	16
4.0 Planteamiento del problema.....	17
5.0 Hipótesis.....	18
6.0 Material y métodos.....	19
6.1 Lugar de muestreo.....	19
6.2 Historial clínico.....	19
6.3 Material biológico.....	19
6.4 Material de vidrio y equipo.....	20
6.5 Reactivos.....	20
6.6 Métodos.....	20

6.7 Determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)	21
6.8 Determinación cualitativa de anticuerpos contra el antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc)	23
6.9 Determinación cualitativa de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC)	25
6.10 Método estadístico	28
7.0 Resultados	29
8.0 Análisis estadístico de las variables	48
8.1 Algoritmo	48
8.2 Edad	49
8.3 Sexo	50
8.4 Número de transfusiones	51
8.5 Tiempo de Diálisis	52
8.6 Hemodiálisis	53
8.7 Trasplante renal	54
8.8 Cirugías	55
8.9 Tabla de variables	56
9.0 Discusión	57
10.0 Conclusiones	62
11.0 Referencias	64

Abreviaturas

anti-HBc... anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B.

anti-HBe... anticuerpo contra el antígeno e del virus de la hepatitis B.

anti-HBs... anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

anti-HBc: HRPO... anticuerpos totales contra el antígeno core del virus de la hepatitis B conjuntados con peroxidasa de rábano picante.

anti-HBs: HRPO... anticuerpo monoclonal de ratón contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B conjugado con peroxidasa de rábano picante.

anti-VHC... anticuerpo contra el virus de la hepatitis C.

DNA... ácido disoxirribonucleico

DP... Diálisis Peritoneal

DPCA... Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria

EIA ó ELISA... Ensayo inmunoenzimático

Ha... Hipótesis Aitema

HBcAg... antígeno central o core del virus de la hepatitis B.

HBeAg... antígeno e del virus de la hepatitis B.

HBsAg... antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

HGZ... Hospital General de Zona

Ho... Hipótesis nula

HTOLV... Hospital de Traumatología y Ortopedia Lomas Verdes

IMSS... Instituto Mexicano del Seguro Social

IRA... Insuficiencia Renal Aguda

IRC... Insuficiencia Renal Crónica

nm... nanómetros

OPD... o-fenilendiamina

PCR... Reacción en cadena de la Polimerasa

RIBA... Ensayo Inmunoblot Recombinante

RNA... Acido ribonucleico

VHA... Virus de la Hepatitis A

VHB... Virus de la Hepatitis B

VHC... Virus de la Hepatitis C

VHD... Virus de la Hepatitis D

VHE... Virus de la Hepatitis E

Figuras

	Pag.
1.0 Porcentaje de los marcadores serológicos de las hepatitis B y/o C en la población estudiada y casos negativos.	32
2.0 Prevalencia de los casos positivos de la hepatitis B y C y casos negativos en la población estudiada.	33
3.0 Porcentaje y comparación de los casos positivos de las hepatitis B y C y los casos negativos en relación al sexo	35
4.0 Figuras de tallo y hojas en relación a la edad separando los casos negativos (3.0) de los positivos (3.1). Se aprecia que en los pacientes negativos no hay diferencia en la sobrevivida, mientras que en los casos positivos se proyecta una reducción de casos con respecto a la edad.	37
5.0 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C y porcentajes negativos en relación al número de transfusiones sanguíneas	39
6.0 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C y porcentaje de los casos negativos en relación al tiempo de DPCA.	41

7.0	Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C y los casos negativos en relación a los pacientes que fueron sometidos a hemodiálisis.	42
8.0	Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C, y los casos negativos de los pacientes sometidos a trasplante renal.	43
9.0	Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C, y los casos negativos de los pacientes estudiados con antecedente de cirugías.	44
10.0	Porcentaje de casos positivos y negativos del dializado peritoneal en los pacientes que mostraron positividad a los marcadores serológicos de la hepatitis B y C.	45
11.0	Prevalencia de la hepatitis B y C en donadores de sangre en el periodo de febrero de 1996 a marzo de 1997.	46
12.0	Porcentajes comparativos de la prevalencia de la hepatitis viral determinada, en pacientes con DPCA y donadores de sangre.	47

Tablas

	Pag.
1.0 Relación de pacientes seronegativos y seropositivos estudiados.	30
2.0 Porcentaje asociado a la presencia del virus de la hepatitis B y/o C en los pacientes estudiados.	32
3.0 Prevalencia de los casos positivos y negativos del virus de la hepatitis B y C.	33
4.0 Correlación de sexo y porcentaje en los pacientes estudiados.	34
5.0 Distribución de frecuencias para la variable edad de los pacientes estudiados.	36
6.0 Distribución de frecuencias de la variable número de transfusiones sanguíneas, administradas en la población estudiada.	38
7.0 Distribución de frecuencias de la variable tiempo de la diálisis peritoneal continua ambulatoria, en los pacientes estudiados.	40
8.0 Distribución de frecuencias de la variable hemodiálisis en la población estudiada.	42
9.0 Distribución de frecuencias y porcentajes de la variable trasplante renal.	43
10.0 Distribución de frecuencias de la variable cirugías previas.	44

11.0	Distribución de frecuencias de los casos	45
	positivos y negativos en el líquido de	
	lavado peritoneal de los pacientes	
	seropositivos.	
12.0	Prevalencia de la hepatitis B y C en una	46
	población de sangre de HTOLV. Del	
	período febrero de 1996 a marzo de	
	1997.	
13.0	Análisis estadístico de variables.	56

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo y transversal para establecer la seroprevalencia de marcadores virales para hepatitis B y C en un grupo de pacientes con insuficiencia renal avanzada, sometidos a tratamiento sustitutivo de riñón mediante diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Con éste propósito se valoraron 112 pacientes incluidos en este programa en el Hospital General de Zona No. 58 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los participantes reportaron una edad promedio de 43 años (rango 16 a 74); 46 del sexo femenino y 66 del sexo masculino. En cada suero se determinó el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos contra el antígeno central o "core" del virus B de la hepatitis B y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), mediante el método de ELISA. Se practicó una minuciosa revisión de los expedientes clínicos de la población estudiada para documentar antecedentes transfusionales, de trasplante renal, hemodiálisis, quirúrgicos y tiempo de tratamiento con DPCA. También se investigó la presencia de marcadores serológicos en la solución de lavado peritoneal de los pacientes seropositivos. En paralelo se determinó la prevalencia de hepatitis B y C en una población de 3723 donadores de sangre empleando la misma metodología, 19 pacientes (16.9%) mostraron seropositividad; 6 (5.4%) para la hepatitis B; 8 (7.1%) para hepatitis C; y 5 (4.4%) coinfectados con B y C. La seroprevalencia en el grupo de pacientes con DPCA fue de 9.8% y 11.6% para la hepatitis B y C respectivamente (los 5 casos de coinfección se sumaron a las hepatitis B y C para definir de manera integral estos índices de seroprevalencia). El análisis comparativo de las cifras de seroprevalencia registradas en los enfermos renales y los porcentajes determinados en los donadores de sangre (4.7% para hepatitis B y 0.9% para hepatitis C), refleja una mayor incidencia de estas enfermedades virales en los pacientes con diálisis peritoneal; 2.08 veces mayor para la hepatitis B y 12.8 en el caso de la hepatitis C. Los resultados sugieren que la edad y el sexo no son factores predisponentes para la infección por estos virus ($p > 0.05$). El número de transfusiones administradas a los pacientes no mostraron relación directa con la seroprevalencia

determinada ($p > 0.05$). Los antecedentes quirúrgicos tampoco mostraron significación estadística ($p > 0.05$). En cambio, la hemodiálisis, el trasplante renal y el tiempo de tratamiento con diálisis peritoneal (DP) muestran una evidente significación estadística ($p < 0.05$) y una relación estrecha con el incremento de los índices de seroprevalencia determinados en los pacientes con DPCA: Los resultados confirman el riesgo de transmisión de la hepatitis B y C por el manejo de terapias sustitutivas de riñón, en particular la hemodiálisis y el trasplante renal, descritos por diversos autores. Cuestiona la participación del número de hemotransfusiones como vía de transmisión de hepatitis B y C, y promueve una revaloración del tiempo de tratamiento con DP, como un importante factor de riesgo para contraer estas infecciones virales en la población estudiada. Al encontrar marcadores virales en la solución de lavado peritoneal, demuestra el riesgo potencial de transmisión de estas entidades virales por la manipulación de los fluidos contaminados tanto para los pacientes en programa de diálisis peritoneal como para el personal de la salud que atiende a estos enfermos. Se proponen, como medidas profilácticas la vacunación y/o procedimientos asépticos en el manejo de estos pacientes; la detección oportuna de la seroconversión mediante el estudio serológico periódico y el aislamiento de los pacientes seropositivos para evitar la propagación de la infección.

1.0 Introducción

La insuficiencia renal es el fracaso de los riñones para realizar sus funciones normalmente; las causas que producen la insuficiencia renal son múltiples, pero el detenor orgánico que experimenta el paciente nefrótico disminuye sustancialmente su calidad de vida (1).

Las alternativas terapéuticas para el manejo del paciente con disfunción renal conllevan riesgos que van desde el rechazo huésped injerto, en el caso de trasplante de riñón, hasta la diseminación de infecciones severas que pueden desencadenar una sépsis abdominal, como en la aplicación de diálisis peritoneal (DP) (2).

La DP, siendo el tratamiento sustitutivo de la función renal más antiguo y el de mayor difusión entraña serias complicaciones ubicando a la peritonitis como la más reportada. La peritonitis bacteriana es uno de los procesos infecciosos más descrito en estos pacientes. Sin embargo, la virosis y en particular la hepatitis B y C también son un riesgo potencial de infección que ha sido valorado en diversas investigaciones (2,3).

Algunos trabajos encauzados a la determinación de la prevalencia de los marcadores serológicos de la hepatitis B y C en pacientes con trastorno renal, atribuyen la infección a factores relacionados con el manejo terapéutico de estos enfermos como la transfusión sanguínea (4).

El trasplante de riñón, el procedimiento de hemodiálisis y la hemoterapia han sido ampliamente estudiados para establecer su relación con estas infecciones virales, y las publicaciones refieren una elevada correlación causa-efecto entre estos procesos terapéuticos y la prevalencia estudiada (3,4).

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), que representa la alternativa más accesible para la mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal en etapa avanzada, ha sido valorada en forma discreta, pero existen evidencias experimentales que reconocen al procedimiento como un factor predisponente para adquirir las infecciones por los virus de la hepatitis B y C (5,6).

Adicionalmente, la demostración de partículas virales en el dializado peritoneal de pacientes infectados, y el riesgo potencial de contraer la infección a través de estos fluidos contaminados, justifican una revaloración del procedimiento de DPCA y su trascendencia en las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) en el enfermo sometido a esta terapia de sustitución renal (7,8,9).

El propósito de este trabajo además de determinar la seroprevalencia de la hepatitis B y C en un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados con el procedimiento de DPCA, pretende establecer las diversas causas que originan las infecciones virales precisando su impacto epidemiológico y las conductas terapéuticas para su prevención.

2.0 Generalidades

Los riñones tienen la responsabilidad y la capacidad de funcionar como órganos altamente especializados que pueden eliminar sustancias de desecho, regular el volumen sanguíneo, modular la presión arterial, estimular la eritropoyesis, participar en el metabolismo del calcio y fósforo y responder a hormonas que retienen sodio y agua (1).

2.1 Fisiología renal

El riñón es un órgano vital, después del cerebro y el corazón es el más irrigado. Cada cinco minutos recibe el total del volumen sanguíneo circulante (1).

Los riñones efectúan dos funciones principales: excretar los productos terminales del metabolismo y controlar las concentraciones de la mayor parte de los constituyentes de los líquidos corporales (1).

A través de sus microscópicas unidades funcionales, que son las nefronas, se filtran cada día 170 litros de plasma, el cual es sometido a procesos complejos de reabsorción y secreción a nivel tubular para seleccionar cuidadosamente aquello que debe ser retenido por ser esencial para el organismo y lo que debe ser excretado por la orina (2,3).

Sus mecanismo de dilución y concentración urinaria mantienen constante el agua total corporal, eliminando el exceso en condiciones de sobre-hidratación, o ahorrándola, en caso contrario con la participación de la hormona antidiurética.

De esta forma el riñón mantiene un delicado balance hidroelectrolítico, el equilibrio ácido-básico y elimina sustancias potencialmente tóxicas. Es así como éste órgano mantiene la integridad del medio interno; el riñón es algo más que un órgano de excreción. Es también una glándula de secreción interna que produce diferentes hormonas con funciones específicas indispensables para la vida (4).

2.2 Insuficiencia renal

Los riñones pueden ser asiento de numerosas enfermedades de diversas etiologías. Cuando el aparato excretor es incapaz de completar su misión depuradora se habla de una insuficiencia renal. Esto origina una retención de productos de desecho del metabolismo. El mal funcionamiento renal es un fenómeno mucho más complejo que atañe no sólo a las sustancias que han de excretarse, sino que produce además una perturbación en el sistema regulador de la composición del medio interno por el desequilibrio de todas las constantes humorales (1).

En el adulto el 90% de la eritropoyetina es producida por el riñón. Esta función endócrina se encuentra significativamente disminuida en el paciente con daño renal, siendo la causa principal de la anemia observada en los pacientes con insuficiencia renal (4). Los signos y síntomas que acusan los pacientes en nefropatías crónicas y agudas se agudizan con el síndrome anémico. La corrección de los niveles de hemoglobina en el enfermo renal se logra mediante la transfusión de sangre o la administración de eritropoyetina, mejorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal (6,7).

Cuando se presenta la insuficiencia renal, ésta puede ser aguda o crónica. La primera difícilmente pasará inadvertida. La insuficiencia renal crónica, por el contrario, puede no haber dado ningún síntoma previamente (1).

2.3 Insuficiencia renal aguda (IRA)

Se denomina insuficiencia renal aguda (IRA), al deterioro súbito pero potencialmente recuperable, de la mayoría de las funciones renales. Constituye uno de los problemas clínicos más frecuentes en nefrología, y se caracteriza por la disminución brusca en la cantidad de orina producida por los riñones, acompañada de la elevación de el nivel de los compuestos nitrogenados de la sangre, creatinina y urea (2).

Los problemas en la IRA se derivan de la destrucción de porciones extensas del epitelio de los túbulos renales (necrosis tubular aguda), la cual se produce por causas muy variadas como la hipotensión arterial y el estado de choque prolongado; infecciones severas generalizadas, como los casos de septicemia por gérmenes diversos, la destrucción de los glóbulos rojos como consecuencia de transfusiones incompatibles, o bien la destrucción traumática del tejido muscular. También puede producirse por exposición a sustancias nefrotóxicas, antibioticoterapia y quimioterapia (3).

El dato clínico más importante, además de la elevación de las cifras séricas de urea y creatinina, es la disminución del volumen urinario a menos de 400 ml por día (oliguria), aún cuando hasta 30% de los casos de IRA cursan con volúmenes urinarios más altos (2,3).

El tratamiento comprende el empleo de procedimiento de diálisis peritoneal o hemodiálisis para iniciar la terapia de recuperación (4).

2.4 Insuficiencia renal crónica

Bajo este nombre se agrupan una serie de enfermedades que desde su causa y el curso natural, o por tratamientos al principio inadecuados no pueden ser detenidos inicialmente o en fases intermedias y llegan a etapas avanzadas, es decir, a una incapacidad funcional total, o casi total del riñón (3).

Entre las principales causas de insuficiencia renal crónica (IRC) se encuentran, como primarias, la nefritis, cálculos renales, riñones poliquisticos y malformaciones del aparato urinario. Como causas secundarias se ubican a las infecciones renales repetidas, nefropatías secundaria a gota, amiloidosis renal, mieloma múltiple, hipertensión arterial, nefropatía diabética, manejo inadecuado de medicamentos potencialmente nefrotóxicos y el deterioro orgánico de la vejez (3,4).

El individuo con insuficiencia renal crónica presenta un cuadro clínico extraordinariamente variable, es decir, tiene manifestaciones graves en todo su organismo: corazón, pulmones, aparato digestivo, sistema nervioso, perfil hormonal, infecciones recurrentes, trastornos emocionales y depresión psicológica (4).

Las medidas terapéuticas buscan mantener el equilibrio hemodinámico y metabólico retrasando el deterioro renal, y llegado el momento sustituir artificialmente el riñón en su función excretora (4,5).

2.5 Tratamiento sustitutivo del riñón

Los programas de tratamiento sustitutivo renal que han demostrado su eficacia incluyen al trasplante renal, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal (1).

En el campo de la nefrología además de que se han alcanzado profundos conocimientos de la fisiología y el metabolismo renal, se han perfeccionado procedimientos como la diálisis peritoneal, se han diseñado aparatos conocidos como riñones artificiales, a través de los cuales se efectúa la hemodiálisis, y se puede acudir a los trasplantes de riñón; todo ello ha revertido el pronóstico de un padecimiento antes mortal en pocas semanas y se puede ahora ofrecer larga sobrevida y rehabilitación aceptable (1.6).

La diálisis peritoneal es el método más sencillo y más fácilmente aplicable en los pacientes que no tienen contraindicación (3), seguido por la hemodiálisis que requiere tecnología más compleja y por último, el programa de trasplante renal que exige donantes de órganos y una gran organización (1,2).

2.6 Diálisis peritoneal (DP).

La diálisis peritoneal (DP) es el tratamiento sustitutivo de la función renal más antiguo, y ha demostrado ser una alternativa terapéutica efectiva para el tratamiento de un considerable número de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (3). El 90% de los pacientes adultos con insuficiencia renal crónica cursan con cuadros anémicos y el 60% de ellos requieren de transfusiones repetidas. En comparación, casi todos los pacientes pediátricos son dependientes de transfusiones para mantener el 50% del normal del hematocrito para su edad (5).

Actualmente existen entre 450,000 y 500,000 pacientes con insuficiencia renal crónica en todo el mundo (1), que viven gracias a la diálisis, y no menos de 45.000 están usando su propio peritoneo como membrana de diálisis (1,3).

En América Latina la situación es muy variable de unos países a otros, pero hay que tener presente que en algunas regiones las dificultades geográficas o de infraestructura, hacen que esta terapéutica sea la única posible para tratar pacientes con insuficiencia renal. Por ejemplo, en México, más del 90% de los pacientes con insuficiencia renal crónica están tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), y en diversos países de Sudamérica esta forma terapéutica es la única posible de llevar a la práctica (2,3).

La DP es el paso de solutos y líquidos a través de una membrana semipermeable viva del compartimiento intravascular a la cavidad abdominal; esta membrana semipermeable es el peritoneo que recubre anatómicamente el abdomen por su parte interna (1,3).

En esencia, la diálisis es una técnica de depuración mediante la cual, las sustancias tóxicas se eliminan de la sangre, arrastradas hacia una solución dialítica. La solución de diálisis es muy parecida al plasma, pero con una osmolaridad superior, lo que provoca un gradiente de concentración que propicia la ultra-filtración, eliminando el exceso de líquido y la extracción del organismo de sustancias como urea, creatinina y potasio, que se acumulan en la sangre por la disfunción de los riñones (3).

Existen varios tipos de diálisis peritoneal entre las que se cuentan: la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la diálisis peritoneal continua cíclica nocturna y la diálisis peritoneal intermitente (3).

2.7 Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

La DPCA es el procedimiento de sustitución de la función renal que se practica con mayor frecuencia en nuestro medio; fué introducido en México por Treviño en 1978 (3).

Esta técnica consiste en hacer cuatro o cinco cambios de la solución de diálisis al día y se puede practicar en casa por el propio paciente o un familiar previamente adiestrado, la solución de diálisis se mantiene en la cavidad abdominal por un periodo variable (en promedio 4 horas).

Durante este tiempo esta solución cumple sus funciones de extraer los solutos (sustancias tóxicas), y el exceso del líquido del organismo. Al término de ese período se debe drenar la solución que estaba en la cavidad y cambiar por solución nueva (3).

2.8 DPCA complicaciones

El tratamiento de DP en cualquiera de sus formas requiere de la instalación quirúrgica de un cateter en la cavidad abdominal que permite tanto la entrada como la salida del líquido de diálisis.

La complicación más frecuente es la peritonitis infecciosa; generalmente se presenta cuando hay algún error al efectuar la técnica (3,4). La infección del sitio de salida del cateter y la presencia de hernias son también riesgos potenciales que pueden limitar los beneficios del tratamiento.

Investigaciones recientes, Giaddziwa y cols. (18), han establecido la prevalencia de la hepatitis viral en los pacientes tratados con DP, concluyendo que estas infecciones pueden adquirirse como una complicación del tratamiento.

2.9 Hepatitis viral.

La hepatitis es el término que denota inflamación de las células hepáticas. Existen diversas causas de hepatitis, sin embargo, la más frecuente es la infección viral (8,9). Las hepatitis virales constituyen un importante problema de salud pública mundial; afectan a millones de sujetos siendo causa importante de morbilidad y mortalidad (7,8).

La mayor parte de los casos de hepatitis viral observados en niños y adultos son provocados por los siguientes agentes: virus de la hepatitis A (VHA), también descrita como hepatitis infecciosa o hepatitis de incubación corta; virus de la hepatitis B (VHB), denominada hepatitis sérica o de incubación larga y los virus de la hepatitis C (VHC), cuyo descubrimiento es quizás uno de los avances más espectaculares en los últimos años (10,11).

Actualmente se reconocen otras entidades virales como agentes etiológicos de la hepatitis (VHD y VHE), pero la proporción más importante de enfermos ubica a los tres primeros agentes (VHA, VHB y VHC) como la causa principal de la infección (9,10).

2.10 Hepatitis B

La hepatitis B es provocada por un virus endémico en todo el mundo; al VHB completo se le conoce como partícula Dane, mide 42 nm y tiene forma circular, es un virus DNA que pertenece a la familia de los hepadnavirus (12,13).

Contiene tres antígenos principales: HBsAg (superficial), HBcAg (central o core) y HBeAg (antígeno e). El core o antígeno central mide 28 nm de diámetro; éste y el HBeAg son la parte infectante del virus (13).

El HBsAg que recubre la nucleocápside, puede encontrarse libre en el plasma en donde adopta una forma cilíndrica o tubular que mide 20 nm y no es infeccioso por sí sólo. (9).

En la fase prodrómica de la hepatitis, ya se detectan en el suero el HBsAg y el anticuerpo contra el HBeAg. El tiempo que permanece en el suero el antígeno de superficie es aproximadamente de 4 ó 5 meses y el anti core de 2 a 4. La persistencia en el suero de HBsAg por más de seis meses nos indica que el sujeto se ha convertido en un portador crónico del VHB (1,3,9).

El HBeAg se encuentra presente durante los tres primeros meses de la infección y siempre se asocia al HBsAg en suero; su presencia nos indica que el virus está en fase de replicación alta. Cuando desaparece el HBeAg se pueden detectar anticuerpos contra el antígeno e, inmediatamente o al cabo de algunas semanas (fase de ventana), lo que indica que el virus está en fase de replicación baja (9).

La transmisión del VHB se origina por vía parenteral principalmente, las vías de transmisión principales son: la transfusión sanguínea, por medio de jeringas, agujas o instrumental quirúrgico contaminado y contacto sexual; sin embargo el virus puede encontrarse en todos los líquidos corporales, incluyendo lágrimas, líquido pleural y de ascitis, orina, además de sangre, semen y saliva (7,9,10,11).

El período de incubación de la hepatitis B varía de 40 a 180 días. Los signos y síntomas de la enfermedad varían mucho, resultando la mayoría de las infecciones clínicamente inaparentes. Cuando la enfermedad hepática es aparente (hepatomegalia, ictericia, elevación persistente de los niveles séricos de alanina aminotransferasa y alanina glutámico pirúvica), el síndrome desaparece sin dejar lesión residual después de 2 a 7 días (10,11).

Si bien, la hepatitis B suele ser una enfermedad benigna autolimitada, en ciertas circunstancias se producen tasas de mortalidad relativamente elevadas. Se sabe que por lo

menos dos factores influyen en la gravedad de la hepatitis B: uno es la edad (individuos de más de 40 años), y la dosis del virus, cuando mayor es la dosis menor es el periodo de incubación y mayor la gravedad de la enfermedad (7,9). Se ha mencionado que la infección por el VHB, es un riesgo alto para el personal médico, químico y paramédico que puede adquirirla directa o indirectamente (11,12).

El tratamiento tradicional mediante la administración de glucocorticoides y prednisona ofrece resultados favorables. Actualmente el manejo de los pacientes con interferon propicia que el 42% eliminen completamente el virus, y que las posibilidades de reactivación o de recidiva sean mínimas.

Recientes descubrimientos sobre la serología del VHB han permitido establecer las primeras medidas eficaces de inmunoprofilaxis (7,10). La vacuna de la hepatitis B es altamente efectiva para prevenir las infecciones del VHB (11,12,13).

El diagnóstico por el laboratorio se establece mediante pruebas serológicas específicas para detectar el HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc y anti-HBe (11,12). Los politransfundidos con productos derivados de la sangre, los individuos con múltiples parejas sexuales, el personal del sector salud y los enfermos en programa de diálisis, se encuentran en mayor riesgo de adquirir la hepatitis B. El virus de la hepatitis B tiene una prevalencia considerable en la población con IRC e IRA bajo tratamiento en unidades de diálisis (16,17,18).

2.11 Hepatitis C

Antes de 1987 había resultado imposible detectar un virus específico causante de la mayor parte de las hepatitis post-transfusiones y de forma genérica como el agente causal de la hepatitis no-A no-B. En ese año, una pequeña pieza de ácido nucleico del virus se aisló por clonación molecular (8); el fragmento aislado contenía información genética sobre una

proteína viral que ha podido utilizarse mediante inmunoensayo para detectar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, en el suero de pacientes infectados. Hoy en día se sabe que el virus de la hepatitis C (VHC) es el agente causal de casi un tercio de las hepatitis agudas en países industrializados, progresando la mayoría de las infecciones hacia la cronicidad.

El VHC es de tipo RNA de cadena simple positiva semejante a los flavivirus y pestivirus, presenta un largo marco de lectura de alrededor de 10.000 nucleótidos, codifica para 3000 aminoácidos. Se conocen por lo menos cinco variantes, lo que puede tener importantes implicaciones en el diagnóstico y prevención (14).

El VHC es un virus pequeño cuyo tamaño oscila entre los 32 más menos 3nm y posee una cápsula lipídica (9). Su genoma codifica una única poliproteína precursora de aproximadamente 3000 aminoácidos que es posteriormente procesada por proteasas celulares y/o una proteasa viral, para dar lugar a diversos péptidos estructurales y no estructurales (9,15).

Una cuarta parte del genoma codifica proteínas estructurales y el resto proteínas no estructurales. La partícula vírica con su envoltura lipídica contiene una nucleocápside (core) de simetría desconocida formada por unidades idénticas de una proteína de origen viral: proteína c (9).

Las proteínas estructurales de la nucleocápside (c) y de la envoltura son E1/S y E2/NS1. Las proteínas no estructurales son: NS2, NS3 y NS5 (9).

Aunque el cuadro clínico de la hepatitis C es igual al de otras etiologías, frecuentemente es muy leve o asintomático. Una minoría de los pacientes presentan síntomas prodrómicos.

El período de incubación es variable de 2 a 26 semanas. La variación parece depender en parte de la vía de entrada, y la cantidad de inóculo (16,17).

La enfermedad se consideró originalmente como un padecimiento de adquisición post-transfusional; sin embargo actualmente se acepta que también se adquiere en forma comunitaria; el uso de drogas intravenosas, equipo contaminado, superficies ambientales o la manipulación por el equipo médico y paramédico; es probable que pequeñas heridas o escoriaciones que habitualmente pasan inadvertidas, sean la vía de entrada de la infección, no se descarta la vía sexual, aunque esto no se ha logrado demostrar en forma definitiva (5,7,8,15,16), y si se llegase a adquirir por transmisión sexual, sería con menor frecuencia que la hepatitis B (17,18). Los politransfundidos, los receptores de hemoderivados y los enfermos en programa de diálisis, se encuentran en mayor riesgo de adquirir la hepatitis C (18,17,18).

El VHC es altamente prevalente en la población de IRC e IRA bajo tratamiento en unidades de diálisis (19,20).

El diagnóstico serológico de la infección se basa en la determinación de anticuerpos contra el VHC mediante técnicas de ensayo inmunoenzimático (ELISA). Este método ha demostrado diferentes especificidades según se trate de pacientes con infección aguda o crónica, o de portadores asintomáticos (8). Se han desarrollado métodos de confirmación; los más utilizados se basan en pruebas de inmunoblot (RIBA), utilizando las mismas proteínas recombinantes de ELISA. El método RIBA que consta de materia de nitrocelulosa con las proteínas recombinantes 5.1.1, C-100-3 y C22-3, ha demostrado poseer una elevada especificidad (9,21).

La detección del RNA del VHC, tanto en sangre como en tejido hepático utilizando la técnica de amplificación genética conocida como reacción de la polimerasa en cadena (PCR), es útil para el diagnóstico temprano de la infección, en pacientes con hepatitis aguda que no presenten seroconversión, y para el estado de viremia de la infección, en pacientes con respuesta pobre de anticuerpos, como receptores de trasplante o pacientes con hemodiálisis (22).

El VHC es directamente citopático, a diferencia de VHB que media su daño por la respuesta inmunológica del huésped contra el virus.

El interferón alfa constituye el único tratamiento que ha demostrado buenos resultados en las hepatitis por los virus B y C. El interferón elimina al virus de la sangre pero este queda secuestrado a nivel extrahepático o en el interior de los hepatocitos (14,23).

La infección por el VHC se cronifica del 50 al 70% de los casos y una tercera parte de los pacientes evolucionan a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Después del tratamiento con interferón alfa, el virus puede quedar en la sangre en niveles tan bajos que puede resultar negativa la prueba de PCR (23).

Hay recidivas o reactivación de al menos un 50% después del tratamiento. Las perspectivas para el desarrollo de una vacuna a corto plazo son improbables. El problema es que el VHC presenta mutaciones frecuentes. Además de la amplia variación en los genotipos del VHC en todo el mundo, las secuencias aminoácidas del virus cambian con el tiempo en cada paciente (24).

El tratamiento de la hepatitis C sigue siendo frustrante y controvertido ya que las recurrencias son frecuentes en el 70 al 80% de los pacientes después de suspender el tratamiento (5,25).

Las nefropatías condicionan cuadros anémicos severos. Los pacientes sometidos a diálisis tienen un alto riesgo de adquirir infecciones como hepatitis B y C a través de hemotransfusiones (18,19,20). Sin embargo estudios que se han hecho a éstos pacientes aplicándoles eritropoyetina (5) para restaurar sus niveles de hemoglobina, mostraron que la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C, no sólo se debe a la transfusión sanguínea (4,6,18,19,21).

3.0 Objetivos

- 1.- Determinar la prevalencia de la hepatitis B y C en pacientes con disfunción renal sometidos al procedimiento de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).**
- 2.- Realizar una evaluación de los posibles factores de riesgo relacionados con estas infecciones virales en el grupo de pacientes estudiados.**

4.0 Planteamiento del problema

El paciente nefropata que recurre a la diálisis peritoneal (DP) como terapia renal sustitutiva, se expone a las complicaciones infecciosas propias del procedimiento.

La peritonitis bacteriana por gérmenes gram-negativos ha sido descrita ampliamente. Sin embargo, existe la evidencia de infección por los virus de la hepatitis B y C, circunstancia que deberá ser valorada para establecer su significación clínica y trascendencia epidemiológica.

5.0 Hipótesis

Ho. En los pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria la infección por los virus de la hepatitis B y C sólo es adquirida por transfusión sanguínea.

Ha. En los pacientes con DPCA la infección por los virus de la hepatitis B y C se adquiere por diversos factores de riesgo inherentes al procedimiento.

6.0 Material y métodos

6.1 Lugar de muestreo

Se realizó un estudio prospectivo transversal en 112 pacientes con enfermedad renal terminal, que participan en el programa regular del DPCA del servicio de Medicina Interna del HGZ No. 58 del IMSS.

El objetivo fue centrado en establecer la prevalencia de marcadores serológicos para los virus de la hepatitis B y C en el período que comprende de octubre de 1996 a junio de 1997.

6.2 Historia clínica

Se investigó en cada uno de los pacientes: sexo, edad, etiología de su disfunción renal, antecedentes de hemodiálisis, transfusiones sanguíneas, trasplante renal, cirugías previas y tiempo de tratamiento con DPCA.

Esta información fue extraída de los expedientes clínicos, utilizando como instrumento para la captura de datos un cuestionario de 20 reactivos, para la identificación de cada uno de los individuos sujetos a la investigación, concentrando la información señalada para conformar la ficha de inclusión en el estudio.

6.3 Material biológico.

A los pacientes que llenaron los requisitos de inclusión se les extrajo 5 ml de sangre venosa. Cada muestra fué centrifugada y almacenada en refrigeración (4-6°C) para su procesamiento en el módulo de pruebas especiales del Laboratorio de Análisis Clínicos del HTOLV del IMSS.

6.4 Material de Vidrio y equipo.

Jeringas de 5 ml para la toma de muestras, pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml, placas de reacción, folios adhesivos, tubos de ensayo de 13 x 100 sin anticoagulante, gradillas, pipetas de precisión para suministrar 5, 10, 50, 200, 300 y 400 micro litros, centrífuga, equipo COMMANDER, incubador dinámico COMMANDER.

6.5 Reactivos.

Conjugado de anticuerpo (ratón monoclonal), conjugado de anticuerpo (humano y cabra), OPD (o-fenilendiamina. 2 HCl), ácido sulfúrico 1N.

6.6 Métodos

Los marcadores serológicos para la hepatitis B se determinaron mediante el método enzimático EIA de acuerdo a los procedimientos que acompañan a los insertos para HBsAg (AUSZYME) y para anticuerpos totales para la porción central o "core" (anti-HBc, CORZYME).

Los correspondientes para la hepatitis C se investigaron por el método inmunoenzimático EIA que detecta anticuerpos anti-VHC contra los antígenos recombinantes del virus de la hepatitis C (HC-34, HC-43, c100-3 y NS5 ABBOTT, HVC, EIA 3.0).

El dializado peritoneal de los pacientes que resultaron positivos en el estudio de los marcadores serológicos de la hepatitis B y/o C también fué analizado para la detección de los marcadores virales, empleando la misma metodología para su investigación en suero.

6.7 Determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

Método: Auzyyme monoclonal (ABBOOTT).

Principio de la prueba

En el procedimiento de inmunoensayo enzimático auzyyme monoclonal esferas recubiertas con el anticuerpo monoclonal de ratón dirigidos contra el HBsAg (anti-HBs), se incuban con suero o plasma los controles apropiados y anti-HBs monoclonal de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (anti-HBs:HRPO). Durante el período de incubación el HBsAg presente se une al anticuerpo de la fase sólida (esfera) y simultáneamente se une al anti-HBs:HRPO. El material no unido se aspira y las esferas se lavan. A continuación se añade a las esferas una solución de o'fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno y después de la incubación se desarrolla un color amarillo-anaranjado que es proporcional a la cantidad de HBsAg que esta unida a la esfera. La reacción enzimática se suspende por adición de ácido sulfúrico.

Equipo: sistema COMMANDER PPC ABBOOTT y kit de reactivos.

Procedimiento

- 1) Distribuir 200 microlitros de cada control o muestra dentro del fondo de las cavidades de la placa de reacción.
- 2) Agregar 50 microlitros del conjugado a cada cavidad que contiene una muestra o control. Agitar ligeramente la placa para mezclar el conjugado con las muestras y controles.
- 3) Agregar una esfera dentro de cada cavidad que contiene muestra o control.
- 4) Cubrir con una hoja adhesiva las cavidades y agitar ligeramente para cubrir las esferas y eliminar burbujas de aire.
- 5) Incubar a 40°C la placa durante 75 minutos.
- 6) Retirar la cubierta adhesiva y lavar las esferas con agua destilada siguiendo las instrucciones del inserto.

- 7) Pipetear 300 microlitros de solución de OPD recién preparada dentro de los pocillos.
- 8) Cubrir la placa con una hoja adhesiva e incubar a temperatura ambiente 30 minutos.
- 9) Retirar la cubierta de la placa y agregar 1 mililitro de ácido sulfúrico 1N a cada uno de los pocillos.

Lectura

- 1) Se prepara una placa para blancos, colocando una esfera blanco reactivo en cada uno de los primeros 5 pocillos del A1 al A5 y se le agregan 300 microlitros de sustrato OPD y 2 mililitros de agua destilada.
- 2) Se ajusta el cero del instrumento con la placa blanco de reactivo descrita en el inciso anterior.
- 3) Determinar la absorbancia del blanco de reactivos ajustando el cero del instrumento con agua destilada.
- 4) Ajustar el cero del instrumento con el blanco de reactivos y determinar la absorbancia de los controles y las muestras.

Interpretación

La presencia o ausencia de HBsAg se determina por comparación de la absorción de las muestras con el valor límite.

El valor límite es la absorbancia del promedio de los controles negativos más el factor 0.05.

Valor límite: $Nc \times 0.05$

donde Nc = Absorbancia promedio de los controles

0.05 = factor

Para que el ensayo sea válido el valor de P-N deberá ser 0.400 ó mayor.

P = promedio de los controles positivos (PCx).

N = promedio de los controles negativos (NCx).

Las muestras con valores de absorbancia superiores al valor límite se consideran negativas. Las muestras con valores de absorbancia iguales o inferiores al valor límite se consideran positivas o reactivas para el anti-HBx y anti-HBc.

Antes de su interpretación final las muestras reactivas deberán reprocesarse para confirmar el resultado inicial. Si no se reproduce el resultado y el valor es superior al límite establecido, la muestra será considerada negativa o no reactiva.

6.8 Determinación cualitativa de los anticuerpos totales contra el antígeno core del virus de la hepatitis B (anti-HBc).

Método: antígeno del virus de la hepatitis B (recombinante) CORZYME ABBOTT.

Principio de la prueba.

CORZYME es un inmunoensayo enzimático competitivo. Esferas cubiertas con el antígeno core del virus de la hepatitis B (HBcAg) se incuban con suero plasma o controles apropiados y anticuerpos totales contra el antígeno core del virus de la hepatitis B conjugados con peroxidasa de rábano picante (anti-HBc:HRPO). La presencia de anti-HBc en la muestra competirá con el anti-HBc:HRPO por un número limitado de sitios de unión HBcAg en la esfera. Después de la incubación el material no unido se elimina por un lavado de las esferas. A continuación se agrega a la esfera solución de o-fenilendiamina que contiene peróxido de hidrógeno y después de la incubación se desarrolla color amarillo-anaranjado. La reacción enzimática se suspende por la adición de ácido sulfúrico 1N. Se mide la absorción de muestras y controles. Cuanto mayor sea la cantidad de anti-HBc en la muestra menor será la absorción.

Equipo: sistema COMMANDER PPC ABBOTT y kit de reactivos.

Procedimiento.

- 1) Pipetear 200 microlitros del conjugado en cada cavidad de la placa de reacción.**
- 2) Pipetear 100 microlitros de los controles y las muestras en las cavidades que contienen conjugado y mezclar suavemente.**

- 3) Agregar una esfera a cada cavidad.
- 4) Cubrir con una hoja adhesiva la placa de reacción y agitar ligeramente la placa para cubrir las esferas y eliminar burbujas de aire.
- 5) Incubar las placas a 40°C durante 75 minutos.
- 6) Retirar la cubierta adhesiva y lavar las esferas.
- 7) Pipetear 300 microlitros de la solución de sustrato OPD recientemente preparado en dos de las cavidades que contengan esferas.
- 8) Cubrir la placa nuevamente e incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 9) Agregar 1 mililitro de ácido sulfúrico 1N a cada pocillo y mezclar.

Lectura

- 1) Se prepara una placa para blancos, colocando una esfera blanco reactivo en cada uno de los primeros 5 pocillos del A1 al A5 y se le agregan 300 microlitros de sustrato de OPD y 2 mililitros de agua destilada.
- 2) Se ajusta el cero del instrumento con la placa blanco reactivo descrita en el inciso anterior.
- 3) Determinar la absorción del blanco de reactivos ajustando el cero del instrumento con agua destilada.
- 4) Ajustar el cero del instrumento con el blanco de reactivos y determinar la absorbancia de los controles y las muestras.

Interpretación

La presencia o ausencia de anti-HBc se determina comparando la absorción de la muestra con un valor límite.

Valor límite.

Se calcula a partir de la absorción promedio de los controles negativos (NCx) y la absorción promedio de los controles positivos (PCx) de acuerdo a la ecuación:

0.4 (NCx) + 0.5 (PCx) = valor límite.

Para que el ensayo sea válido el valor de N-P deberá ser mayor de 0.3, donde:

N = NCx y

P = PCx.

6.9 Detección cualitativa de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC).

Método: ABBOOTT HCV EIA 3.0.

Principio de la prueba.

El ensayo abboot HCV EIA 3.0 es un inmunoensayo enzimático (EIA) en fase sólida, compuesto de antígenos recombinantes codificados por el virus de la hepatitis C (VHC), unidos a la superficie de esferas de poliestireno. El EIA en fase sólida utiliza antígenos y/o anticuerpos que recubren una superficie para unir los analitos complementarios correspondientes. El analito unido se detecta a través de una serie de reacciones antígeno-anticuerpo. En la reacción final, una enzima acoplada a un antígeno o a un anticuerpo actúa sobre un sustrato cromógeno, originando un producto final coloreado. La intensidad de color producido se mide por la reacción enzimática y es proporcional a la cantidad del analito unido a la esfera.

Equipo: Sistema COMMANDER PPC ABBOOTT y kit de reactivos.

Procedimiento.

A) Dilución de muestras.

- 1) Colocar 5 microlitros de cada muestra en el fondo de los pocillos de la placa de reacción.**
- 2) Pipetear 5 microlitros de los controles positivo y negativo (por triplicado) en el fondo de los pocillos que siguen a las muestras.**
- 3) Agregar a cada pocillo 200 microlitros del diluyente de muestras, incluyendo a los controles.**
- 4) Mezclar bien sacudiendo ligeramente la placa.**

B) Primera incubación

- 1) **Añadir cuidadosamente una esfera a cada pocillo que contenga o muestra o control diluido.**
- 2) **Cubrir con una hoja adhesiva los pocillos de la placa y sacudir ligeramente.**
- 3) **Incubar la placa con el incubador dinámico COMMANDER en el modo de rotación a 40°C durante una hora.**
- 4) **Retirar la placa y desechar la hoja adhesiva, lavar cada esfera.**

C) Segunda incubación.

- 1) **Dispensar 200 microlitros de conjugado diluido (siguiendo las instrucciones del inserto), en cada pocillo que contenga una esfera.**
- 2) **Cubrir con una nueva hoja adhesiva sacudir ligeramente la placa.**
- 3) **Incubar en el incubador dinámico COMMANDER en el modo de rotación a 40°C durante 30 minutos.**
- 4) **Retirar y desechar la hoja adhesiva, lavar cada esfera.**

D) Desarrollo del color.

- 1) **Pipetear 300 microlitros de solución de sustrato OPD recién preparado en cada pocillo que contenga esfera.**
- 2) **Cubrir e incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.**
- 3) **Añadir 1 mililitro de ácido sulfúrico 1N a cada tubo. Sacudir la placa para mezclar.**

E) Lectura.

- 1) **Se prepara una placa para blancos, colocando una esfera blanco reactivo en cada uno de los primeros 5 pocillos del A1 al A5 y se le agregan 300 microlitros de sustrato OPD y 2 mililitros de agua destilada.**

- 2) Se ajusta el cero del instrumento con la placa blanco de reactivos descrita en el inciso anterior.
- 3) Determinar la absorbancia del blanco de reactivo ajustando el cero del instrumento con agua destilada.
- 4) Ajustar el cero del instrumento con el blanco de reactivos y determinar la absorbancia de los controles y las muestras.

F) Interpretación de los resultados.

- 1) Muestras con valores de absorbancia iguales o superiores a 0.005 pero inferiores al valor del punto de corte se consideran negativas.
- 2) Muestras con valores de absorbancia inferiores a 0.005 deben analizarse de nuevo para verificar el resultado del ensayo inicial. Si después de la repetición del análisis el valor de absorbancia de la muestra es inferior al punto de corte, la muestra puede considerarse como negativa.
- 3) Muestras con valores de absorbancia superiores o iguales al punto de corte se consideran inicialmente reactivas. Todas las muestras reactivas deberán reprocesarse para confirmar el resultado original. En caso de continuar mostrando reactividad, la muestra se considera positiva. En caso de resultar negativo el ensayo en la repetición la muestra será considerada como negativa.

G) Punto de corte.

Conocidas la sensibilidad y especificidad en las condiciones de calibración elegidas y fijadas se selecciona el título de corte de la prueba para el reactivo de condiciones usadas con un panel de sueros de referencia.

El título de corte debe estar en una zona intermedia entre aquellas donde se ubican los resultados reactivos (positivos) y los no-reactivos (negativos), de los sueros de referencia correspondientes. Habitualmente se calcula como: el valor promedio de los sueros negativos más 2 ó 3 desviaciones estándar de los mismos.

Punto de corte igual NCx más $(0.25) Pcx$

Donde : NCx = Abs promedio de los controles negativos

PCx = Abs promedio de los controles positivos.

6.10 Método estadístico

El sexo, la edad, el número de transfusiones sanguíneas, el tratamiento con hemodiálisis, el trasplante renal, las cirugías previas y el tiempo de aplicación del procedimiento de DP como terapia de depuración, fueron contempladas como potenciales factores de riesgo en la población estudiada, estableciendo su correlación con la prevalencia de la hepatitis viral B y C.

Finalmente se determinó la seroprevalencia de la hepatitis B y C en una población de donadores de sangre utilizando los mismos métodos empleados para los pacientes con DPCA, pretendiendo disponer de una muestra poblacional de control o referencia.

El análisis de datos se realizó mediante frecuencias y proporciones para determinar la seroprevalencia. Y para evaluar las diferencias entre los seropositivos y los seronegativos, se aplicó la prueba Ji cuadrada para datos nominales no paramétricos, estableciendo el grado de significación estadística.

RESULTADOS

Del total de expedientes clínicos revisados se seleccionaron todos aquellos que aportaron la información necesaria para desarrollar la investigación.

La población estudiada quedó conformada por 112 pacientes que llenaron los criterios de inclusión, encontrando pacientes con disfunción renal secundaria: a diabetes mellitus 42, hipertensión arterial 11, gota 7, riñón chico 13, glomerulo nefritis 20, quistes renales 4, cálculos renales 5, esclerosis 3, pielonefritis 1, infecciones renales causadas por amigdalitis 5 y 1 caso de salpingitis e hipotiroidismo; 66 del sexo masculino y 46 del sexo femenino cuyas edades oscilaron entre los 16 y 74 años de edad con una media de 43 años, relacionados en la tabla número 1.0.

Tabla 1.0 Relación de pacientes sero-negativo s y sero-positivos estudiados.

Num. y Sexo	Edad	Transf	SERONEGATIVOS					Num. y Sexo	Edad	Transf	Tras Hemo	DPCA meses	Cirug
			Tras Hemo	DPCA meses	Cirug								
1	f	36	4	no	50	no	41	m	48	1	no	28	no
2	m	31	40	no	51	no	42	m	54	0	no	24	si
3	m	27	31	no	60	no	43	m	61	3	no	6	si
4	f	69	6	si	69	no	44	m	26	3	no	30	no
5	m	45	10	si	60	no	45	f	35	4	no	10	no
6	m	28	17	no	51	no	46	m	33	8	no	11	no
7	f	38	15	no	24	no	47	m	80	1	no	5	no
8	m	58	3	no	38	no	48	f	16	6	no	16	no
9	m	54	8	no	87	no	49	f	18	8	no	25	no
10	f	67	2	no	15	si	50	m	59	18	no	7	no
11	m	48	3	no	11	no	51	m	21	2	no	23	no
12	f	26	21	no	53	no	52	f	17	10	si	28	no
13	m	23	24	no	48	no	53	m	63	1	no	8	no
14	m	67	2	no	5	no	54	f	33	4	no	10	no
15	m	20	15	no	35	no	55	f	52	17	no	23	no
16	m	71	2	no	43	no	56	f	33	1	no	22	no
17	m	34	3	no	9	no	57	f	46	4	no	17	no
18	f	26	2	no	7	no	58	f	51	6	no	18	no
19	m	57	0	no	13	no	59	m	24	2	no	4	no
20	f	28	2	no	4	no	60	m	51	6	no	30	no
21	m	29	3	no	2	no	61	m	38	1	no	3	no
22	f	64	5	no	38	no	62	f	23	9	no	21	no
23	f	17	8	no-t	17	si	63	m	31	3	si-t	17	si
24	m	58	14	no	23	si	64	f	35	12	no	11	no
25	f	60	5	no	5	no	65	f	64	2	no	17	no
26	m	50	5	no	41	si	66	m	66	6	no	18	no
27	m	54	6	no	34	si	67	m	56	0	no	12	no
28	f	50	1	no	4	no	68	f	48	6	si-t	11	si
29	m	74	4	no	30	no	69	f	37	0	no	13	no
30	f	62	5	no	5	no	70	m	63	4	no	12	no
31	m	66	2	no	30	no	71	f	40	7	no	14	no
32	m	45	5	no	37	si	72	m	17	2	si	10	no
33	m	42	2	no	29	no	73	m	20	5	no	16	no
34	m	64	0	no	20	no	74	m	61	0	no	9	no
35	m	67	38	no	29	si	75	f	24	10	no	6	no
36	f	19	5	no	3	no	76	f	66	2	no	24	no
37	m	20	1	no	6	no	77	f	21	0	no	9	no
38	m	63	2	no	26	no	78	m	27	8	si-t	16	no
39	m	47	18	no	29	no	79	f	64	0	no	8	si
40	f	27	13	no	8	si	80	m	59	1	no	8	no

Tabla 1.0 Relación de pacientes sero-negativos y sero-positivos estudiados.

Num. y Sexo	Edad	Transf.	Tras Hemo	DPCA meses	Cirug.	
81	f	49	5	no	10	no
82	m	25	4	no	10	no
83	f	21	2	no	7	no
84	f	38	2	no	7	no
85	f	63	2	no	3	si
86	f	44	25	no	33	no
87	m	36	18	no	10	no
88	m	45	2	no	3	si
89	m	56	1	no	3	no
90	m	17	3	si-t	38	no
91	m	44	8	no	2	no
92	m	49	5	no	1	no
93	f	67	3	no	2	si
SEROPOSITIVOS						
1	m	20	8	no	48	no
2	f	25	20	si	91	si
3	m	69	3	no	44	no
4	m	55	3	no	49	no
5	f	30	50	si-t	40	si
6	m	30	8	no	45	no
7	f	49	3	si-t	30	no
8	m	22	0	si	28	si
9	m	73	0	no	1	no
10	m	30	3	si	66	no
11	m	47	2	no	8	no
12	m	54	1	no	26	no
13	m	23	8	si	25	no
14	f	20	8	si-t	56	no
15	f	46	4	no	20	no
16	f	64	3	no	15	no
17	m	60	2	no	12	no
18	m	20	2	no	12	no
19	f	25	3	no	1	no

no-t: sin hemodialisis, con trasplante renal
 si-t: con hemodialisis y trasplante renal

Mediante la determinación HBsAg y anti-HBc hubo evidencia de exposición al VHB de 6 casos (5.38%); fueron positivos para el VHC 8 pacientes (7.14%); 5 individuos (4.48%) evidenciaron la presencia de marcadores serológicos para la hepatitis B y C, y 93 de los sujetos (83.04%) mostraron un resultado negativo en la investigación (tabla 1.1; figura 1.0).

Tabla 1.1. Porcentaje asociado a la presencia del virus de la hepatitis B y/o C en los pacientes estudiados.

Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	6	5.38
VHC	8	7.14
VHB+VHC	5	4.48
Negativo	93	83.04
Total Pacientes	112	100.00

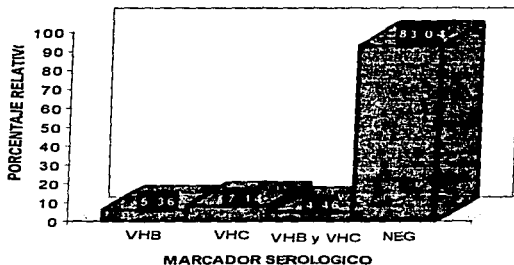


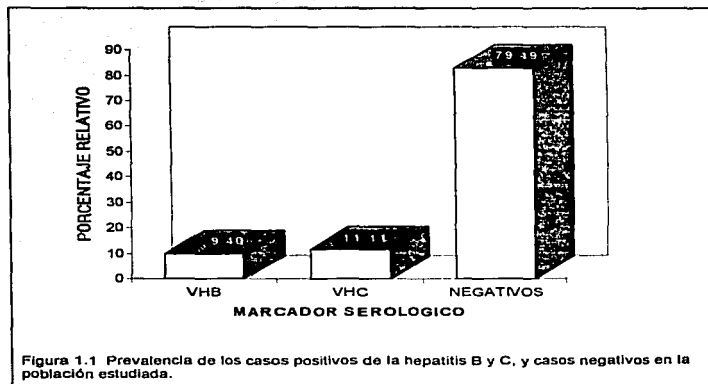
Figura 1.0 Porcentaje de los marcadores serológicos de las hepatitis B y/o C en la población estudiada y casos negativos

Los 5 casos positivos para ambos marcadores serológicos fueron integrados a la prevalencia de los marcadores tipo B y Tipo C para mostrar un reporte de resultados de mayor objetividad y acorde con la investigación. Estos ajustes en los datos de la prevalencia se aplicaron en el análisis de cada una de las variables evaluadas por razones prácticas (tabla 1.2; figura 1.1).

La prevalencia de ambos virus fue de 20.51%.

Tabla 1.2 Prevalencia de los casos positivos y negativos del virus de la hepatitis B y C

Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	11	9.40
VHC	13	11.11
Negativo	93	79.49
Total de casos	117	100.00



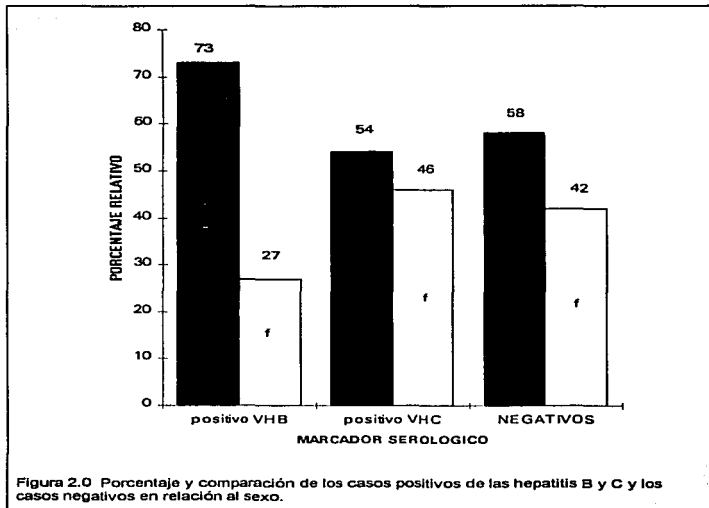
Como variables independientes se consideraron:

- a) Sexo.
- b) Edad.
- c) Número de transfusiones sanguíneas.
- d) Tiempo de DPCA.
- e) Tratamiento con hemodiálisis.
- f) Trasplante renal.
- g) Cirugías previas.

a) Sexo: La frecuencia de marcadores serológicos para la hepatitis B en hombres y mujeres se encontró en una relación de 8 hombres y 3 mujeres. Para la hepatitis C la frecuencia se mostró en una relación de 7 hombres y 6 mujeres. Resultaron negativos al estudio 54 hombres y 39 mujeres. Estos resultados se concentran en la tabla y figura 2.0.

Tabla 2.0 Correlación de sexo y porcentaje en los pacientes estudiados.

Marcador serológico	Sexo		Porcentaje relativo	
	m	f		
VHB	8	3	73	27
VHC	7	6	54	46
Negativo	54	39	58	42



b) Edad: La distribución de frecuencia de marcadores serológicos para la hepatitis B y C en relación a la edad de los pacientes estudiados se muestran en la tabla 3; se incluyen también los resultados negativos. Las edades se clasificaron por decenas creando 7 categorías por años con límites de 1 a 10, 11 a 20, 21 a 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60 y de más de 60 años, señalándose en cada uno de los grupos: frecuencia y porcentaje relativo. Se seleccionó un diseño gráfico de tallo y hojas para la interpretación más clara de los resultados obtenidos de esta variable y su análisis posterior en la discusión de resultados (figura 3.0 y 3.1).

Tabla 3.0 Distribución de frecuencias para la variable edad de los pacientes estudiados.

Edad (años)	Marcador serológico			frecuencia porcentaje relativo
	VHB	VHC	Negativo	
1 - 10	0	0	0	
11 - 20	2 1.71	2 1.71	11 9.40	
21 - 30	4 3.42	6 5.13	18 15.38	
31 - 40	0	0	13 11.11	
41 - 50	2 1.71	2 1.71	15 12.82	
51 - 60	1 0.85	2 1.71	15 12.82	
> 60	2 1.71	1 0.85	21 17.95	
Totales:	11	13	93	Gran Total 117

Figura 3.0 pacientes seronegativos

1	7	9	6	8	7	7	7	9													
2	7	8	6	3	0	6	8	9	0	7	6	1	4	3	0	4	1	7	5	1	
3	6	1	8	4	5	3	3	8	1	5	7	8	6								
4	5	8	5	2	7	8	6	8	0	9	4	5	4								
5	8	4	7	8	0	4	0	4	9	2	1	1	6	9	6						
6	9	7	7	4	0	2	6	4	7	3	1	0	3	4	6	3	1	6	4	3	7
7	1	4																			

EDAD:		
16	17	17
17	17	18
19	19	20
20	20	21
21	21	23
23	24	24
25	26	26
26	27	27
27	28	28
29	31	31
33	33	33
34	35	35
36	36	37
38	38	38
40	42	44
44	45	45
45	46	47
48	48	48
49	50	50
51	51	52
54	54	54
56	56	57
58	58	59
59	60	60
61	61	62
63	63	63
63	64	64
64	64	66
66	66	67
67	67	67
69	71	74

Figura 3.1 pacientes seropositivos

1							
2	0	5	2	3	0	0	5
3	0	0	0				
4	9	7	6				
5	5	4					
6	9	4	0				
7	3						

EDAD:		
20	20	20
22	23	25
25	30	30
30	46	47
49	54	55
60	64	69
73		

Figuras de "tallo y hojas" en relación a la edad separando los casos negativos (3.0) de los positivos (3.1). Se aprecia que en los pacientes negativos no hay diferencia en la sobrevida, mientras que en los casos positivos se proyecta una reducción de casos con respecto a la edad.

c) **Número de transfusiones sanguíneas:** Esta variable y su correlación con los marcadores serológicos para la hepatitis B y C se muestran en la tabla 4.0, incluidos los resultados negativos.

La evaluación de esta variable se realizó en 5 categorías en función del número de transfusiones documentadas que recibieron los pacientes durante la evolución de su padecimiento: cero transfusiones, 1 a 5, 6 a 10, 11 a 20, y más de 20 señalando frecuencia y porcentaje relativo para cada grupo (figura 4.0, 4.1 y 4.2).

Tabla 4.0 Distribución de frecuencias de la variable número de transfusiones sanguíneas, administradas a la población estudiada.

No. de Transfusiones	Marcadores serológicos			frecuencia porcentaje relativo
	VHB	VHC	Negativo	
0	1 0.85	0	9 7.69	
1 - 5	4 3.42	6 5.13	50 42.74	
6 - 10	4 3.42	5 4.27	20 17.09	
11 - 20	1 0.85	1 0.85	8 6.84	
> 20	1 0.85	1 0.85	6 5.13	
Totales:	11	13	93	Gran Total 117

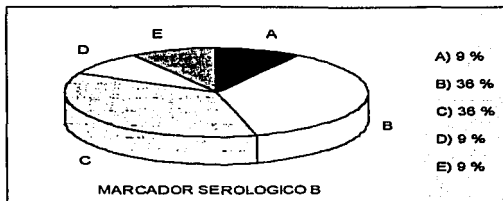
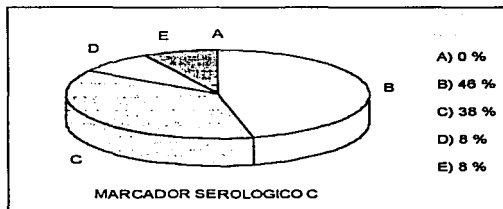


Figura 4.0 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B en relación al número de transfusiones sanguíneas.



TRANSFUSIONES SANGUINEAS

- A) 0
- B) 1 a 5
- C) 6 a 10
- D) 11 a 20
- E) más de 20

Figura 4.1 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis C en relación al número de transfusiones sanguíneas.

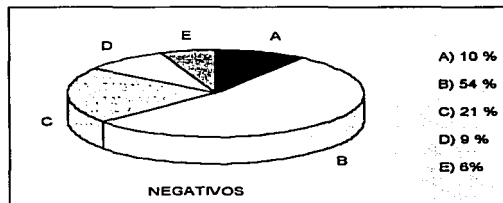


Figura 4.2 Porcentaje de los casos negativos de la hepatitis B y C en relación al número de transfusiones sanguíneas.

d) Tiempo de diálisis peritoneal continua ambulatoria: El periodo de tratamiento de los pacientes con DPCA fue distribuido en grupos por meses estableciéndose 5 categorías con límites de 0 a 12, 13 a 24, 25 a 36, 37 a 48, 49 a 60 y más de 60 (tabla 5.0) la información de esta variable y su correlación con la presencia de marcadores serológicos de hepatitis B y C fueron expresados como frecuencia y porcentaje relativo (figura 5.0, 5.1, 5.2).

Tabla 5.0 Distribución de frecuencias de la variable tiempo de diálisis peritoneal continua ambulatoria, en los pacientes estudiados.

Tiempo (meses)	Marcadores serológicos		
	VHB	VHC	Negativo
0 - 12	3	3	41
	2.56	2.56	35.04
13 - 24	1	1	22
	0.85	0.85	18.80
25 - 36	2	2	15
	1.71	1.71	12.82
37 - 48	3	3	7
	2.56	2.56	5.98
49 - 60	0	2	6
		1.71	5.13
> 60	2	2	2
	1.71	1.71	1.71
Totales:	11	13	93

frecuencia
porcentaje relativo

Gran Total 117

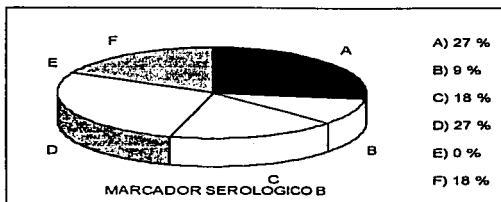
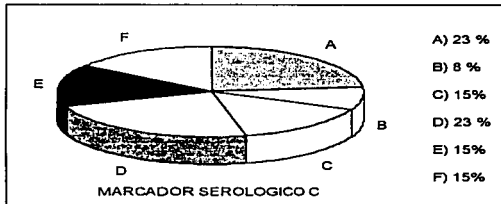


Figura 5.0 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B en relación al tiempo de DPCA.



MESES DE DPCA.

- A) 0 a 12
- B) 13 a 24
- C) 25 a 36
- D) 37 a 48
- E) 49 a 60
- F) más de 60

Figura 5.1 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis C en relación al tiempo de DPCA.

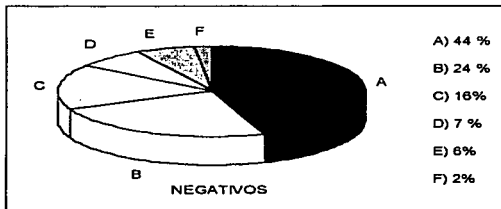
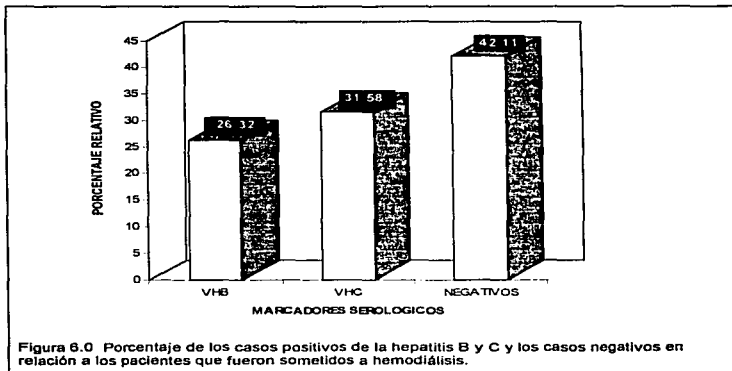


Figura 5.2 Porcentaje de los casos negativos de la hepatitis B y C en relación al tiempo de DPCA.

e) Tratamiento con hemodiálisis: 19 de los pacientes estudiados (16.2%) recibieron tratamiento con hemodiálisis, 5 de estos pacientes (26.32%) resultaron positivos para la hepatitis tipo B, 6 mostraron anticuerpos contra el virus de la hepatitis tipo C (31.48%) y de los casos negativos solo 8 (42.11%) fueron tratados con hemodiálisis (tabla y figura 6.0).

Tabla 6.0 Distribución de frecuencias de la variable hemodiálisis en la población estudiada

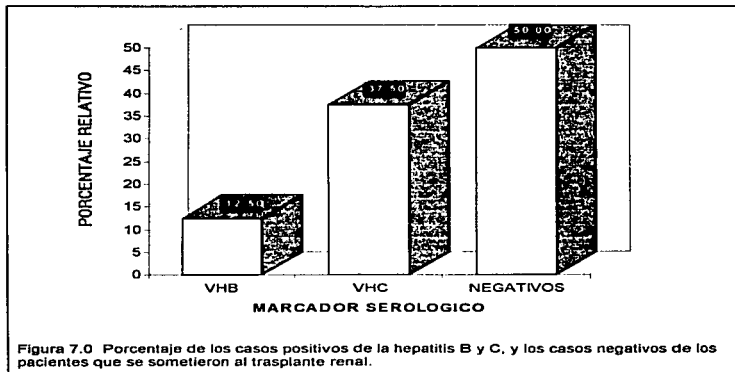
Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	5	26.32
VHC	6	31.58
Negativo	8	42.11
Total	19	100.00



f) **Trasplante renal:** Si bien solo un reducido número de la población estudiada (6.8%) manifestó antecedentes documentados de trasplante renal, la evaluación de esta variable dio por resultado la prevalencia de los marcadores serológicos para la hepatitis B y C que se detallan en la tabla 7.0 y se ilustran en la figura 7.0.

Tabla 7.0 Distribución de frecuencias y porcentaje de la variable trasplante renal en la población estudiada.

Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	1	12.50
VHC	3	37.50
Negativo	4	50.00
Total	8	100.00



g) Cirugías previas: 22.3% de la población sujeta a la investigación refirió antecedentes de cirugía. La prevalencia de los marcadores serológicos estudiados en la evaluación de esta variable se muestra en la tabla y figura 8.0.

Tabla 8.0 Distribución de frecuencias de la variable cirugías previas en la población estudiada.

Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	2	8.00
VHC	5	20.00
Negativo	18	72.00
Total	25	100.00

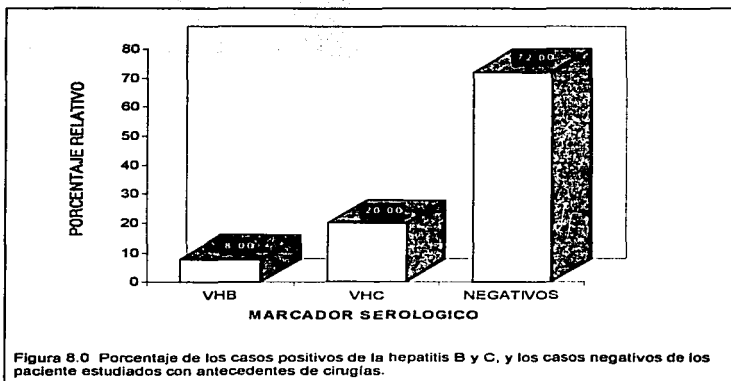


Figura 8.0 Porcentaje de los casos positivos de la hepatitis B y C, y los casos negativos de los paciente estudiados con antecedentes de cirugías.

En relación al estudio del dializado peritoneal, este se realizó en todos los pacientes que mostraron positividad con los marcadores serológicos de hepatitis B y C.

Se analizaron las 19 muestras correspondientes a los pacientes seropositivos, los resultados se detallan en la tabla y figura 9.0.

Tabla 9.0 Distribución de frecuencias de los casos positivos y negativos en el líquido de lavado peritoneal de los pacientes seropositivos.

Marcador viral en el dializado	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	3	15.79
VHC	7	36.84
Negativo	9	47.37
Total de Muestras Analizadas	19	100.00

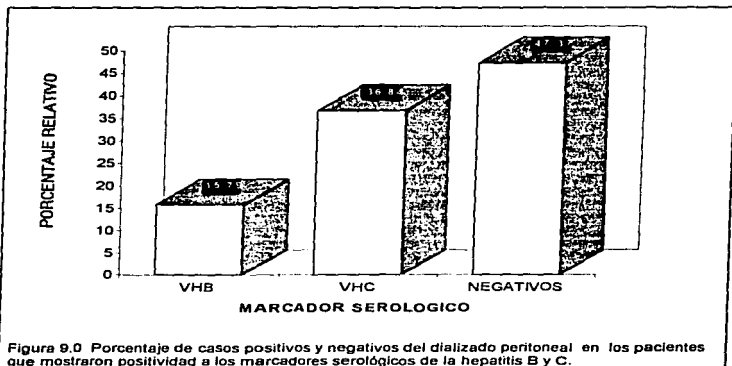
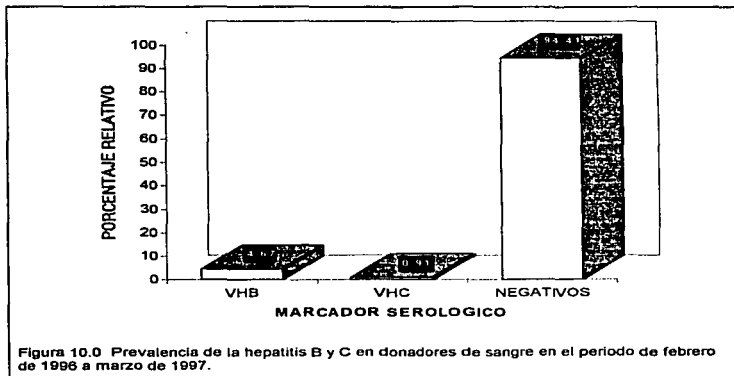


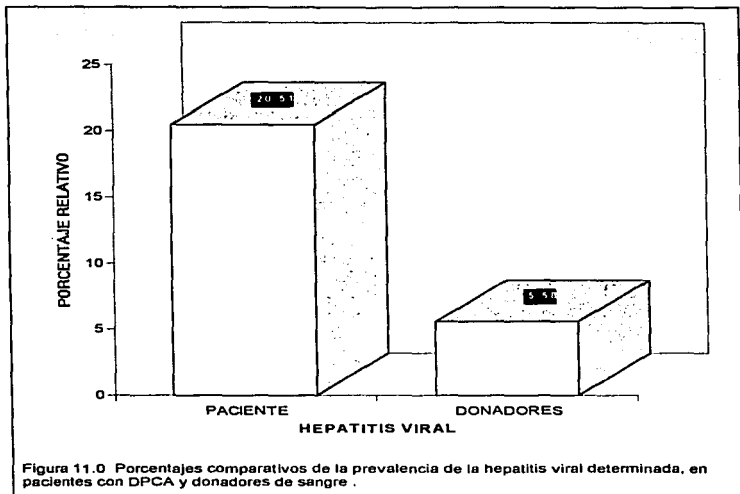
Figura 9.0 Porcentaje de casos positivos y negativos del dializado peritoneal en los pacientes que mostraron positividad a los marcadores serológicos de la hepatitis B y C.

Como muestra poblacional de referencia se determinaron los marcadores serológicos de hepatitis B y C en un grupo de 3723 donadores de sangre. 174 (4.67%) resultaron seropositivos para la hepatitis B; 34 (0.9%) mostraron positividad para la hepatitis C y 3515 (94.41%) resultaron negativos al estudio (tabla y figura 10.0).

Tabla 10.0 Prevalencia de hepatitis viral B y C en una población de donadores de sangre del Hospital de Traumatología y Ortopedia "Lomas Verdes" IMSS, del período febrero de 1996 a marzo de 1997.

Marcador serológico	Frecuencia	Porcentaje relativo
VHB	174	4.67
VHC	34	0.91
Negativo	3515	94.41
Total de Donadores	3723	100.00

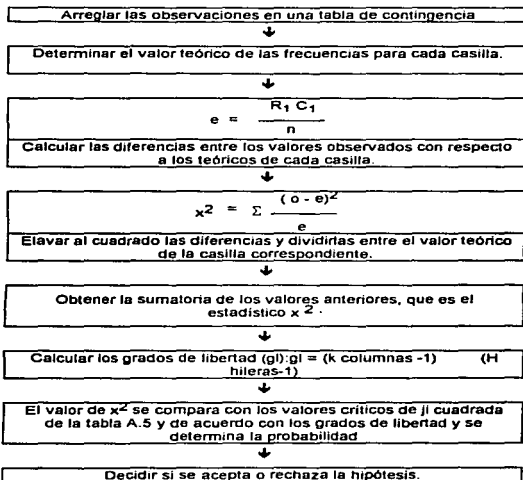




8.0 Análisis estadístico de las variables.

El análisis estadístico de los datos nominales no paramétricos, para evaluar las diferencias entre los seropositivos y los seronegativos se realizó mediante la prueba de Ji cuadrada, estableciendo el grado de significación estadística de las variables en estudio.

8.1 Algoritmo.



8.2 Sexo

Ha: La infección por los virus de la hepatitis B y C en los pacientes con DPCA se encuentra ligada al sexo.

Ho: El sexo no predispone a los pacientes con DPCA para ser más susceptibles a la infección por los virus de la hepatitis B y C.

Resultado:

$$g! = 2$$

$$x^2 = 1.029$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación

0.05	a	0.01
5.99		9.21

Valor de p: mayor de 0.05

Decisión:

El valor de x^2 tiene una probabilidad mayor que 0.05, cae en la zona de rechazo. Por lo que se rechaza H_a y se acepta H_o .

Interpretación:

El sexo de los pacientes con DPCA no los hace más o menos susceptibles para contraer las infecciones por los virus de la hepatitis B y C

8.3 Edad.

Ha: La edad de los pacientes con DPCA es un factor de riesgo que condiciona la transmisión de hepatitis B y C.

Ho. La edad de los pacientes con DPCA no es un factor de riesgo para la transmisión de hepatitis B y C.

Resultados:

$$gI = 12$$

$$x^2 = 6.89$$

Valores críticos de Ji cuadrada con niveles de significación

$$\frac{0.05}{21.0} \quad a \quad \frac{0.01}{26.2}$$

Valor de p: mayor de 0.05.

Decisión:

En virtud de que la probabilidad obtenida al calcular el valor de x^2 esta dentro de la región de rechazo se acepta H_0 . y se rechaza H_a .

Interpretación:

La edad de los pacientes en tratamiento con DPCA no se relaciona con la infección por los virus de la hepatitis B y C, y los resultados seropositivos obedecen al azar.

8.4 Número de transfusiones sanguíneas.

Ha: El número de transfusiones sanguíneas administradas a los pacientes con DPCA presenta una relación directamente proporcional con la infección por los virus B y C de la hepatitis.

Ho: El número de transfusiones sanguíneas aplicadas a los pacientes con DPCA no tiene relación directa con la infección por los virus de la hepatitis B y C.

Resultado:

$$gI = 8$$

$$\chi^2 = 5.12$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación

$$\begin{array}{ccc} 0.05 & & 0.01 \\ \hline & a & \hline 15.5 & & 20.1 \end{array}$$

Valor de p: mayor de 0.05.

Decisión:

La probabilidad obtenida al calcular χ^2 se ubica en la región de rechazo, por tanto se descarta H_a y se acepta H_o .

Interpretación:

El número de transfusiones sanguíneas en los pacientes de DEPCA no es un factor de riesgo para contraer las infecciones por los virus B y C de la hepatitis. Los casos seropositivos son producto del azar.

8.5 Tiempo de DPCA.

Ha: El tiempo de tratamiento con DPCA en el grupo de pacientes estudiados se relaciona con los elevados índices de seroprevalencia encontrados.

Ho: El tiempo de tratamiento con DPCA en los pacientes estudiados no tiene nada que ver con la seroprevalencia determinada.

Resultados:

$$gI = 10$$

$$x^2 = 19.45$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación:

<u>0.05</u>	a	<u>0.01</u>
18.3		23.2

Valor de p: menor de 0.05.

Decisión:

La probabilidad se encuentra dentro de los valores de significación estadística con una $x^2 = 19.45$. Se acepta H_a y se rechaza H_o .

Interpretación:

El tiempo de tratamiento de DPCA en el grupo de pacientes estudiados es un factor de riesgo para contraer las infecciones por los virus de la hepatitis B y C.

8.6 Hemodiálisis.

Ha : La hemodiálisis es un factor de riesgo para contraer las infecciones por los virus B y C de la hepatitis.

Ho: El antecedente de tratamiento con el procedimiento de hemodiálisis en los pacientes estudiados no se relaciona de modo alguno con los índices de seroprevalencia observados.

Resultados:

$$gI = 2$$

$$\chi^2 = 19.43$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación.

0.05	a	0.01
5.99		9.1

Valor de p: menor de 0.05.

Decisión:

La probabilidad obtenida muestra un elevado nivel de significación. Se rechaza Ho y se acepta Ha.

Interpretación:

El antecedente de tratamiento con hemodiálisis en los pacientes estudiados muestra una relación muy estrecha con los índices de seroprevalencia determinados y se constituye en un importante factor de riesgo para contraer las infecciones por los virus B y C de la hepatitis.

8.7 Trasplante renal

Ha: El trasplante renal se encuentra íntimamente relacionado con la transmisión de la hepatitis B y C.

Ho: El antecedente de trasplante renal en el grupo de pacientes estudiados no es un factor de riesgo para la infección por los virus de la hepatitis B y C.

Resultados:

$$g! = 2$$

$$x^2 = 6.39$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación.

0.05		0.01
5.99	a	9.21

Valor de p: menor de 0.05

Decisión:

La probabilidad obtenida con un valor de $x^2 = 6.39$ reporta un valor significativo, se rechaza H_0 y se acepta H_a .

Interpretación:

El trasplante renal en los pacientes estudiados se constituye un factor de riesgo para la transmisión de la hepatitis B y C

6.8 Cirugías previas.

Ha: Los antecedentes quirúrgicos en los pacientes con DPCA pueden relacionarse con los elevados índices de seroprevalencia de la hepatitis B y C determinados.

Ho.: Las cirugías practicadas a los pacientes con DPCA no tienen relación directa con la transmisión de hepatitis B y C.

Resultado:

$$gI = 2$$

$$x^2 = 2.54$$

Valores críticos de ji cuadrada con niveles de significación.

$$\frac{0.05}{5.99} \quad a \quad \frac{0.01}{9.21}$$

Valor de p: mayor de 0.05

Decisión:

La probabilidad obtenida con el valor de x^2 determinada no muestra niveles de significación.

Se rechaza Ha y se acepta Ho.

Interpretación:

Los antecedentes quirúrgicos en los pacientes con DPCA no son un riesgo para la transmisión de hepatitis B y C

8.9 Análisis estadístico de variables.

Variable	Grados de libertad (gl)	Valor de Ji cuadrada (χ^2)	Valores críticos de χ^2 (p)		Valor de p
			0.05	0.01	
Edad	12	6.89	21.0	26.2	NS
Sexo	2	1.029	5.99	9.21	NS
Núm.de transfusiones	6	5.12	15.5	20.1	NS
Tiempo de DPCA	10	19.45	18.3	23.2	p<0.05
Hemodiálisis	2	19.43	5.99	9.21	p<0.05
Trasplante renal	2	6.39	5.99	9.21	p<0.05
Cirugías previas	2	2.54	5.99	9.21	NS

9.0 Discusión de resultados.

La determinación de los marcadores serológicos, antígenos y anticuerpos del virus de la hepatitis B y C ha servido para conocer la prevalencia de esta infección en la mayoría de los estudios seroepidemiológicos reportados.

En México, en donadores voluntarios de sangre, la prevalencia de estos marcadores serológicos descrita en la literatura especializada no presenta diferencias significativas, aún cuando las muestras poblacionales estudiadas han variado. Estos valores se ubican alrededor de 0.32% para el VHB y 0.61% para el VHC (8, 11, 12, 17).

Estas cifras contrastan con lo reportado en estudios realizados en poblaciones específicas como el personal de Hospitales Generales (11, 12, 26), o en pacientes que cursan con enfermedades que de manera directa o indirecta los hacen susceptibles a contraer infecciones dentro de las que se encuentran la hepatitis B y C (8, 9, 10).

Numerosos trabajos valoran a la diálisis peritoneal como un procedimiento de riesgo para adquirir la infección por los virus de la hepatitis B y C (16, 18, 27). También la prevalencia publicada en estos estudios muestra variaciones importantes condicionadas por el lugar en que se realizó la investigación, las características raciales y culturales del grupo estudiado, la metodología empleada y los recursos técnicos disponibles.

Sin embargo, en la mayoría de estas publicaciones, los índices de prevalencia para los marcadores serológicos de la hepatitis B y C sugieren que el tratamiento de los pacientes con disfunción renal mediante la diálisis peritoneal da un incremento significativo de seropositividad.

Los resultados obtenidos en este trabajo fortalecen esta hipótesis. La seroprevalencia encontrada en los pacientes con DPCA estudiados, fue de 9.40% para VHB y 11.11% para el VHC. Estos valores contrastan significativamente con los resultados aportados por el estudio de la población de donadores de sangre en donde la prevalencia para los marcadores

serológicos de la hepatitis B y C se ubicó en 4.67% y 0.91% respectivamente, situación que resulta más evidente, evaluando la seroprevalencia de la hepatitis viral de forma global en ambas poblaciones (figura 11.0).

Sexo: Gladziwa y cols. (18) señalaron el hallazgo de una mayor susceptibilidad de los pacientes del sexo femenino a las infecciones por el virus de la hepatitis C. Sin embargo en la población que estudiamos el sexo no parece tener una relación directa con la seropositividad a los marcadores de la hepatitis B y C ($p>0.05$).

Edad: No encontramos relación de la edad con la prevalencia investigada. Los resultados obtenidos en nuestro estudio al analizar esta variable no mostraron significación estadística ($p>0.05$). No obstante al graficar este parámetro separando los casos seropositivos de los seronegativos se aprecia que mientras en los pacientes seronegativos el número de pacientes jóvenes (20 a 30 años) y viejos (60 a 70 años), no reflejan marcadas diferencias (figura 3.0) la figura de los pacientes seropositivos proyecta una evidente reducción de casos con respecto a la edad, existiendo más de un 100% de pacientes jóvenes que de pacientes de edad avanzada (figura 3.1). No es poco frecuente encontrar discrepancias entre la significación estadística y la significación clínica (28), y el hallazgo en nuestro estudio, de una franca reducción en el número de pacientes seropositivos viejos sugiere una complicación en el manejo de estos pacientes condicionada por la infección del virus de la hepatitis B y/o C que afecta de manera significativa el promedio de vida de estos pacientes.

Numero de transfusiones sanguíneas: La hepatitis postransfusional es una complicación ampliamente documentada (8, 9, 25, 31). Los primeros estudios prospectivos realizados a principio de la década de los sesenta permitieron el descubrimiento del antígeno Australia y la comprobación de su asociación con la hepatitis B. A mediados de los setenta se acuñó el término noA. noB. para referirse a la forma viral de la hepatitis más encontrada en las infecciones postransfusionales y que actualmente es clasificada como hepatitis C. Estos antecedentes se utilizaron como plataforma para evaluar la variable número de

transfusiones y su posible asociación con los índices de prevalencia de los marcadores serológicos estudiados en los pacientes con DPCA.

Los resultados observados no muestran una relación directa entre el número de transfusiones administradas a estos pacientes y las frecuencias de hepatitis B y C encontradas (6, 18, 29). La seroprevalencia obtenida no se manifiesta directamente proporcional al número de transfusiones aplicadas a los pacientes. Si bien, en principio la tendencia parecía responder a esta relación directa, finalmente se invirtió disminuyendo considerablemente la seropositividad en los pacientes con mayor número de transfusiones. Adicionalmente el estudio estadístico reporta un valor de $p > 0.05$ para anular la significación estadística de esta variable en estudio.

Tiempo de diálisis peritoneal continua ambulatoria: El tiempo de tratamiento con DPCA en los pacientes estudiados fue la primera variable que se mostró con significación estadística ($p < 0.05$). El estudio logra confirmar las observaciones de otros investigadores que señalan la trascendencia del tiempo de DPCA en los enfermos con insuficiencia renal, como un importante factor de riesgo para contraer la infección por los virus de la hepatitis B y C (18, 24). Existe una relación directamente proporcional entre esta variable y la seroprevalencia determinada. A mayor tiempo de manejo de los pacientes con DPCA, mayor es la prevalencia de los marcadores serológicos B y C en esta población (18, 29, 31, 32, 33).

Tratamiento con hemodiálisis: Diversas publicaciones consultadas correlacionan al procedimiento de hemodiálisis con un incremento de la seroprevalencia de la hepatitis B y C (18, 24, 29, 30). La investigación de esta variable en el grupo de pacientes estudiados ratifica estos reportes. El análisis matemático de los resultados para establecer la significación estadística es concluyente para considerar al proceso de hemodiálisis como un factor de riesgo en las infecciones por los virus de la hepatitis B y C ($p < 0.05$). Sin embargo, es preciso señalar los estudios que refieren la ausencia de marcadores estructurales del virus de la hepatitis C en el análisis de hemofiltrado de pacientes seropositivos, en tanto que el dializado peritoneal de pacientes infectados resulto positivo en la detección de RNA-VHC (25, 31, 32, 33). Estas observaciones justifican a nuestro juicio una revaloración de las

posibles alternativas de la infección por el VHB y VHC en los pacientes con disfunción renal y tratamiento sustitutivo (trasplante, hemodiálisis y diálisis peritoneal).

Trasplante renal: El trasplante renal exige donadores de órganos y una organización multidisciplinaria compleja (1, 2, 34). Esta circunstancia se refleja en el reducido número de los pacientes estudiados que refieren antecedentes de trasplante. No obstante y aún siendo pobre la muestra analizada, la variable en cuestión reporta resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) y se constituye en un factor de riesgo en las infecciones por los virus de la hepatitis B y C.

Cirugías previas: La inferencia estadística ($p > 0.05$), no destaca la participación de los antecedentes quirúrgicos como un factor de riesgo en este estudio.

En el desarrollo de la investigación se derivaron objetivos complementarios para definir la validez o nulidad de las hipótesis formuladas.

El análisis del dializado peritoneal de los pacientes que resultaron seropositivos, reportó la presencia de HBsAg y anti-HBc del VHB mientras que para el VHC, el anticuerpo correspondiente también fue determinado en algunos casos (16,18).

El tratamiento estadístico niega la significación ($p > 0.05$) y define la inconsistencia de la presencia de estos marcadores virales en el dializado.

Los trabajos publicados relacionados con el estudio del dializado peritoneal de pacientes seropositivos documentan el análisis de por lo menos 3 muestras del fluido, obtenidas en días diferentes (24, 31). La información relata el hallazgo de resultados negativos en una y hasta en 2 de 3 muestras analizadas, resultando positiva sólo una de las muestras estudiadas.

Las dificultades técnicas y de recursos humanos limitaron nuestra investigación al análisis de sólo una muestra por paciente. Existe la posibilidad de elevar la positividad de los resultados si se analizan un mayor número de muestras por cada paciente y en consecuencia también la probable modificación de la significación estadística; pero al margen de la presencia o ausencia de los marcadores virales en el fluido peritoneal, existe

franca evidencia de su capacidad para transmitir la infección por los virus de la hepatitis B y C a otros pacientes o al personal de la salud directamente relacionado con los pacientes infectados, y que mantienen contacto con estos líquidos (18, 24,26). Investigaciones recientes señalaron el hallazgo de RNA-VHC en el dializado peritoneal de pacientes seropositivos, y más aún la respuesta positiva que prevalece en estos fluidos después de 24 horas conservados a temperatura ambiente. (24, 27). Estas evidencias obligan a tomar toda clase de medidas profilácticas para eliminar el riesgo de infección.

Conclusiones.

- 1) La prevalencia de marcadores serológicos para la hepatitis viral en el grupo de pacientes con DPCA estudiados es de 20.51% (9.40% para el VHB Y 11.11% para el VHC).
- 2) La prevalencia de marcadores serológicos para la hepatitis viral en la población de donadores de sangre investigados es de 5.58% (4.67% para el VHB y 0.91% para el VHC).
- 3) La prevalencia de estos marcadores en el grupo de pacientes con DPCA resulta aproximadamente 4 veces mayor que la determinada en los donadores de sangre.
- 4) Los pacientes sometidos al procedimiento de DPCA son más susceptibles para adquirir los virus de la hepatitis B y C.
- 5) El sexo no tiene relación con la seroprevalencia observada en los pacientes con DPCA (18).
- 6) La edad de los pacientes estudiados no tiene significación estadística como factor de riesgo en la infección por los virus de la hepatitis B y C. Sin embargo, hay una evidente significación clínica (28).
- 7) No se encontró una relación directa entre el número de transfusiones sanguíneas administradas a los pacientes con DPCA y la transmisión de hepatitis B y C. Las infecciones por los virus de la hepatitis B y C por hemoterapia en el grupo de pacientes estudiados es producto del azar (6,8,9,18,25,29,31).

- 8) El tiempo de tratamiento de los pacientes con DPCA tiene un carácter directamente proporcional a la transmisión de las hepatitis B y C, constituyéndose en un importante factor de riesgo (18,24,29,31,32,33).
- 9) Se confirma la participación de la hemodiálisis como una terapia de sustitución renal potencialmente capaz de transmitir la hepatitis B y C (18,24,25,29,30,31,32,33).
- 10) El trasplante de riñón conlleva el riesgo de infectar a los pacientes por los virus B y C de la hepatitis (1,2,34).
- 11) Los antecedentes de cirugías previas en los pacientes estudiados no mostraron relación alguna con los índices de seroprevalencia determinados.
- 12) La prevalencia de marcadores virales en el dializado peritoneal de los pacientes seropositivos es de 52.5% (15.7% para el VHB y 36.8% para el VHC).
- 13) La presencia de marcadores virales para la hepatitis B y C en el dializado peritoneal de los pacientes seropositivos y los reportes del hallazgo de partículas virales en estos fluidos demostraron su carácter infeccioso (16,18,24,26,27,31).
- 14) La elevada seroprevalencia de las hepatitis B y C en los pacientes con DPCA nos obliga a revalorar las vías de transmisión de estas infecciones y la adopción de medidas profilácticas que permitan abatir estos índices.

Referencias.

- 1.- Cruz C. et al (eds). **Diálisis Peritoneal**. 1a. ed. Barcelona, España, Trillas. 1994.
- 2.- Nolph.K.D. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as long-term treatment for end-stagerenal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 17:154-157. 1991.
- 3.- Ilison J.D. et al (eds). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 12th ed. New York, McGraw-Hill. 1990.
- 4.- Navarro J. TeruelJ. Villafueta J. Ortuño J. Hepatitis-associated improvement of anemia in an anephric patient without elevation of serum erythropoietin level. *Nephron* 1993; 65:495-496.
- 5.- Agullar S. Mendoza L. Morales L. Gacia E. Treatment of anemia with recombinant humana erythropoietin in children with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nefrología Mexicana* 1995; 16(4): 141-143.
- 6.- Al-Kader A. Al-SulaimanM, Al-Rasheed A. Rakin D. McOmish F. Hepatitis C viremia is spread by dialysis te need for an isolation policy. *Nephron* 1994; 68: 514.
- 7.- Mhohammed, BazziN. Hepatitis o no. *Atención Médica* 1994; 10: 69-76.
- 8.- Sout C. Simón J. Pulido M.A. Hernández A. García I. del Río C. Prevalencia de marcadores para hepatitis A B y C en un hospital de México 1994; 36(3): 257-261.
- 9.- González A. Hepatitis postransfusional. *Sangre* 1994; 38(4): 193-203.

- 10.- Bush J. Krogsgaard K. Knudsen R. Pruceil R. Miller R. and te Copenhagen. Dialysis HCV study group. *The Journal of Infections Diseases* 1993; 168: 1343-1348.
- 11.- Lobato-Mendizábal. Prevalencia del antígeno de superficie del virus B de la hepatitis (HBsAg) en una población del Hospital Universitario de Puebla. *Investigación Clínica* 1990; 6 (1): 23-25.
- 12.- Flores J. Alvarez M. Bustamante M. Vázquez G. Reyes H. Prevalencia de marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B en personal de un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994; 51 (2): 99-104.
- 13.- Navarro J. Teruel J. Mateoa J. and Orduño J. Hepatitis B vaccine in hamodialysis patients. *Clinical Nephrology* 1994; 41 (2): 113-16.
- 14.- Aellicoff D. Ameigeiras R. Ojeda B. Isla E. Rodríguez M. Determinación del RNA genómico y replicativo del virus de la hepatitis C en pacientes tratados con interferón. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 1995; 25: 163-70.
- 15.- Zeilicoff R. Hepatitis C esporádica; enigma no resuelto. *Acta gastroenterológica Latinoamericana* 1994; 24 (2): 133-36.
- 16.- Caramelo C. Navas S. Alberola M. Bermejillo T. Evidence against transmission of hepatitis C virus through hemodialysis ultrafiltrate an peritoneal fluid. *Nephron* 1994; 66: 470-73.
- 17.- Hernandez R. Frías J. del Angel O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Central Militar. *Salud Pública de México* 1994; 36 (5): 538-40.

- 18.- Gladziwa U. Schlipkötter U. Lorbeer B. Cholmakw K. Roggendorf M. and Sieberth H. Prevalenci of antiboides to hepatitis C virus in paciente on peritoneal dialyisis a multicenter study. *Clinical Nephrology* 1993; 40 (1): 46-52.
- 19.- Mosley J. Stevens C. Aach R. Holliner F. Mimms L. Solomon L. Donor screening for antibody to hepatitis B core antigen an hepallitis B virus infection in transfusion recipients. *Transfusion* 1995; 35 (1): 5-12.
- 20.- Franceschini N. Goncalves L. Prompt C. Barros S. Cerski C. Costa C. Liver Histology in Hepatitis B and C co-infection on hemodialyisis pacientes. *Nephron* 1994; 68: 5115-16.
- 21.- Torres M. Tratamiento de la anemia con eritropoyetina en los pacientes urémicos con diálisis. *Nefrología Mexicana* 1994; 15 (2): 47-49.
- 22.- Bobadilla N. Gamboa B. Biología molecular en medician. *Rev Inv Clin* 1996; 48: 401-06.
- 23.- Figueroa G. Silva R. Uso del interferón en el tratamieno de las hepatitis crónicas. *Medicina Interna de México* 1989; 5: 46-48.
- 24.- Medin Ch. Allander T. Roll M. Jacobson S. Grillner L. Seroconversión to hepatitis C virus in dialysis patients: a retrospective and prospective study. *Nephron* 1993; 65: 40-45.
- 25.- Islas S. Revilla MC. Conceptos actuales en hepatitis por virus B (VHB) y virus C (VHC). *Médica IMSS (Méx)* 1994; 32: 219-22.

- 26.- Huerta M. Rivera I. Romero C. Accidentes laborales i incidencia de infección por VHI y hepatitis B h C en una institución mexicana. *Investigación Clínica* 1995; 47: 181-7.
- 27.- Krautzing S. Tillman H. Wrenger E. Hepatitis C virus (HCV) in peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 1994; 41 (2): 120.
- 28.-López F. Interpretación clínica de la significancia estadística. *Rev. Invest. Clin.* 1996; 48:231-8.
- 29.- Silva M, Koerner M. Epple S. Prevalence of HCV-RNA positive patients in a dialysis unit in Germany. *Nephron* 1994; 68: 517-18.
- 30.- Seme K. Poljak M. Suzek-Resek S. Avsic Zupanc T. High prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients from one dialysis unit in Slovenia. *Nephron* 1995; 71: 99-100.
- 31.- Gladziwa U. Sthlipkoter U. Evidence of hepatitis C virus infection in peritoneal fluid but not in dialysate and ultrafiltrate or hemofiltrate. *Nephron* 1995; 71-98.
- 32.- Yang Lin Ch. Yoo Lin J. Perng Chen W. Hepatitis C virus antibody and hepatitis C viremia in pediatric dialysis patients in Taiwan. *Nephron* 1993; 65: 654.
- 33.- Nir M. Coleman P. Alter M. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis staff members. *Negrología Mexicana* 1994; 15 (4): 143-44.

- 34.-Morán S. Carcaño M. Halabe J. Dhesa M. Aguirre J. Afección hepática por virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con transplante renal. *Revista médica IMSS (Méx)* 1994; 32: 313-16.
- 35.- Muñoz L. Interpretación de los marcadores virales de las hepatitis. *Gastroenterología Mexicana* 1994; 59 (25): 53-58.
- 36.- Brown E. A. Kawanshi H. Schiff. Hepatitis C y E. *Atención Médica* 1994; 10: 44-52.
- 37.- Schiff E. Greenberg N. El paciente con hepatitis crónica C. *Hospital Practice* 1994; 3 (7): 308-17.
- 38.- Hernández J. Transfusión de sangre e infecciones. *Sangre* 1993; 38 (3): 183-84
- 39.- Gimeno J. Franco E. Buñuel C. Marzo L. Giraldo P. Giralt M. Interes de la encuesta epidemiológica predonación para detección de donantes con riesgo de transmisión de VHC. *Sangre* 1994; 39 (3): 173-176.
- 40.- Guyton A. et al (eds). *Tratado de Fisiología Médica*. 5ta ed. Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C. V. 1977.
- 41.- Anderson S. Fedje L. Pulliam J. Insuficiencia renal crónica. *Atención Médica* 1994; 5: 12-30.
- 42.- Blajchman M. Bull S. Feinman S. Post-transfusión hepatitis impact non-A, non-B hepatitis surrogate tests. *The Lancet* 1995; 345 (7): 21-25.
- 43.- Mullis K. Reacción en cadena de la polimerasa. *Rev. Inv. Cin.* 1990; 36: 30-36.

- 44.- Prince A, Scheffel J, Moore B. A serach hepatitis C virus polymerase chain reaction-positive but seronegative subjets among blood donors with elevated alanine aminotferase. *Transfusion* 1997; 37: 211-13.
- 45.- Ponce de León S. Muñoz L. Beneficios de las diferentes terapias contra la hepatitis viral crónica. *Epidemiología* 1996; 47 (13): 8.
- 46.- Frider B. Sookoian. Silva Castaño G. Reborá. Prevalence of hepatitis C in health care workers in vestigated B y 2and generation enzyme-linked line immunoassays. *Acta Gast. Latinoamericana* 1994; 24(2): 71-75.
- 47.- Rivera M. Vómez a. Rodríguez R. Islas S. Comparación de dos métodos de ELISA para el diagnóstico de hepatitis C. *Rev Med. IMSS* 1995; 33: 331-34.
- 48.- Gallegos C. Poo J. Factores Pronósticos en hepatitis crónica viral B. *Medicina Interna de México* 1993; 9(2): 56-59.
- 49.- Hoepri P. et al (eds). *Tratado de Enfermedades Infecciosas*. 3a. ed. salvat editores S. A, 1993.
- 50.- Castilla Sema L. Cravioto J. *Estadistica simplificada*. 1a. ed. Editoral Trillas; 1991.
- 51.- Sampietro M. Badalamenti. Graziani G. Nosocomial hepatitis C in dialysis units. *Nephron* 1996; 74: 251-60.
- 52.-Cueto A. Poo J. Gamboa A. Quintanilla L. Lariva J. Correa R. Infección por virus de la hepatitis C y glomerulonefritis membranosas proliferativa. *Rev. Inv. Clin.* 1995; 47:189-96.

53.- Schettino M. Franco V. Rosas G. Flores R. Aguilar C. Inmunización para hepatitis B (HB) con vacuna (V) RDNA recombinante en pacientes en diálisis. *Nefrología Mexicana* 1994; 15 (3): 92.

54.- Castilla L. Cravioto J. *Estadística Simplificada*. Ed. Trillas.1991.