

Hepatitis C en unidades de diálisis

Rolando José Ortega Quiroz, MD.¹

¹ Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la salud. Universidad de San Buenaventura. Director del Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva. Clínica Cartagena del Mar. Universidad del Sinú. Cartagena de Indias, Colombia.

Fecha recibido: 23-02-10

Fecha aceptado: 09-03-10

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo con hemodiálisis tienen una mayor prevalencia de infección por el virus de hepatitis C que la población general. En países desarrollados la prevalencia es baja: en Holanda (4%), Reino Unido (4%), Alemania (7%), Bélgica (7%), Suecia (10%); y un poco más alta en USA (14%), Francia (15%), España (22%) e Italia (22%). En países en vías de desarrollo la prevalencia es más alta siendo en Brasil (18%), Turquía (21%), Sudán (22%), Túnez (24%), Arabia (45%), Moldavia (74%), Marruecos (78%) y Egipto (80%). A pesar de la clara disminución de la incidencia en los últimos años, relacionada con la implementación de medidas de bioseguridad, la hepatitis C continúa siendo un problema importante en esta población (1, 2).

El principal factor de riesgo para adquirir la infección por el virus de hepatitis C es el tiempo de permanencia en unidades de hemodiálisis. El tamizaje para anticuerpos en las bolsas de sangre y el uso de eritropoyetina, han permitido una disminución significativa en la transmisión por hemoderivados. La transmisión nosocomial entre pacientes representa en la actualidad la principal vía de adquisición de la infección y es favorecida por la falla en la estricta adherencia a las recomendaciones universales para el control de las infecciones. Entre las medidas más importantes a tener en cuenta están:

- a. La preparación de medicamentos en áreas separadas.
- b. Evitar el uso de viales para varios pacientes (Ej. heparina).
- c. La desinfección de las superficies, equipos y circuitos después de cada paciente.
- d. El lavado de manos y cambio de guantes entre pacientes. No es claro que el aislamiento de pacientes, el uso de máquinas independientes o la reutilización de filtros, tengan alguna relación con la prevención o riesgo de transmisión de la hepatitis C (3, 4).

El diagnóstico de la hepatitis C se establece con el uso de anticuerpos, y se emplean pruebas de Elisa de 3ª generación, las cuales tienen una tasa muy baja de falsos negativos, cercana al 0,23%. La confirmación de la infección se establece por medio del empleo de la TR-PCR, que permite la detección de menos de 43 UI de carga viral. Es recomendable que la muestra de sangre para la PCR se tome antes de la hemodiálisis para evitar errores en la técnica relacionados con la heparinización, el secuestro y la destrucción de partículas virales en la superficie interna de los dializadores, ocasionada por la presión hidráulica ejercida por la sangre durante la diálisis. Los niveles de aminotransferasas son menores en los hemodializados que en la población general y, aunque en los pacientes con hepatitis C tienden a ser más elevados, no sobrepasan el límite superior de la nor-

malidad, lo que restringe su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad (5-7).

La historia natural de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica ha sido compleja de evaluar debido a diferentes factores que afectan el pronóstico en estos pacientes, como la edad y la presencia de comorbilidades (diabetes, enfermedad vascular y coinfección con VIH). Un metanálisis que incluyó 11.589 pacientes en programa de hemodiálisis, confirmó que la infección por el virus de hepatitis C aumenta el riesgo relativo (RR) de mortalidad global en un 1,34 (95% IC, 1,13-1,59) y la mortalidad por enfermedad hepática en un RR de 5,89 (95% IC, 1,93-17,99). También se ha encontrado una asociación reciente con mortalidad cardiovascular con un RR de 1,8 (95% IC, 1,1-2,95). La sobrevida del paciente y del injerto después del trasplante renal es menor a largo plazo (10 años) en pacientes con hepatitis C, al ser comparada con controles no infectados (65% vs. 85% para sobrevida del paciente y 49% vs. 69% para sobrevida del injerto). Lo anterior guarda relación con una mayor incidencia de diabetes de novo, enfermedad arteriosclerótica y de glomerulonefritis membrano-proliferativa en el injerto (8, 9).

Por el contrario, no se demostró en un reciente estudio, que incluyó 13.384 pacientes con anticuerpos positivos, asociación alguna entre la hepatitis C y el riesgo de desarrollar una enfermedad renal terminal, comparado con controles sin infección (5,3% vs. 5,1%) (10).

La biopsia hepática está indicada en los pacientes con hepatitis C para graduar (inflamación) y estadificar (fibrosis) la enfermedad y de esta manera definir la necesidad de tratamiento antiviral. Sin embargo, este procedimiento no está libre de complicaciones, principalmente hemorrágicas. Al paciente con insuficiencia renal crónica, se le suma la disfunción plaquetaria relacionada con medicamentos y uremia, la disfunción hepatocelular asociada con una hepatopatía avanzada. Un punto de interés relacionado con la biopsia es la presencia de cirrosis, ya que el paciente puede requerir un doble trasplante hígado-riñón. Las recomendaciones actuales son que la presencia de una cirrosis compensada (Child A) no constituye una indicación obligada para trasplante hepático, y se puede realizar el trasplante renal en solitario. Queda por definir el papel de los estudios no invasivos de fibrosis como el Fibrotest y el Fibroscan en pacientes renales crónicos (11).

El tratamiento de la hepatitis C está basado en el uso de los interferones pegilados y la ribavirina. En los pacientes con insuficiencia renal terminal, la tasa de filtración glomerular se encuentra reducida y aumenta la vida media de los dos antivirales, lo que predispone a un mayor número de eventos adversos. Un reciente metanálisis de 24 estudios con interferón convencional, que incluyó un total de 429 pacientes en hemodiálisis, mostró una respuesta sos-

tenida de 39%, con una retirada (drop-out) por eventos adversos de 19%. Esta respuesta es superior a la observada en pacientes de la población general (7% a 16%) y quizá está relacionada con una menor carga viral, la disminución del aclaramiento del interferón (vida media de 9,6 horas en pacientes de hemodiálisis vs. 5,3 horas en la población general), el aumento de la liberación de interferón endógeno y el aumento de la producción de factor de crecimiento de hepatocitos (12).

La ribavirina es poco removida por la diálisis y la tendencia a su acumulación predispone a la hemólisis en estos pacientes. En la actualidad, no se recomienda su uso extendido, sino en protocolos con bajas dosis (200 mg día o tres veces por semana), con monitoreo semanal de hemoglobina, altas dosis de eritropoyetina y manteniendo unos niveles séricos entre 10 y 15 $\mu\text{mol/L}$ (solo se miden en centros especializados) (13).

El uso de pegilados aumenta la vida media de los interferones y permite su aplicación semanal. Los pocos estudios realizados con estas moléculas no evidencian superioridad comparados con los interferones convencionales, aunque la tolerancia es buena con raros eventos adversos que ponen en riesgo la vida del paciente (sepsis, pancreatitis aguda). La mayoría de los estudios han sido realizados con PEG-IFN alfa 2a solo o combinado con bajas dosis de ribavirina y, en este caso, la combinación pareciera tener una tasa de respuesta sostenida más alta, que alcanza en algunas series entre un 50 y un 90%, pero con mortalidad relacionada con la anemia (14, 15).

No está indicado el tratamiento en pacientes con trasplante renal por el mayor riesgo de rechazo del injerto, excepto los casos poco usuales de hepatitis colestásica fibrosante (16, 17).

Las recomendaciones más importantes de las guías prácticas para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de hepatitis C en pacientes renales crónicos (KDIGO) se resumen a continuación.

1. Todo paciente en hemodiálisis debe tener antiHCV cada 6 meses
2. Todo paciente con elevación inexplicada de ALT debe tener antiHCV
3. Todo paciente con hepatitis C en diálisis debe evaluarse para terapia antiviral
4. Los pacientes con hepatitis C aguda deben ser tratados sin retrasos
5. Todo paciente en lista de espera de trasplante renal debe recibir antivirales
6. No deben tratarse pacientes con trasplante renal por riesgo de rechazo
7. El PEG-IFN es la medicación de elección
8. Debe evitarse el uso de ribavirina por el riesgo de hemólisis

9. El aislamiento de pacientes infectados no es necesario
10. Los pacientes con cirrosis compensada deben ser evaluados para trasplante renal

El estudio presentado en esta revista, sobre la prevalencia de anticuerpos en unidades de diálisis en Cali, representa, quizá, la mayor inclusión de pacientes realizada en nuestro país (999 pacientes). Es importante la baja prevalencia (2,9%) de infección en las unidades evaluadas, lo que permite concluir las buenas prácticas de bioseguridad para evitar la transmisión de infecciones. Esta tasa es similar a la encontrada en 99 pacientes de dos unidades en la ciudad de Cartagena estudiados en el año 2004, con 2 casos positivos para anticuerpos y PCR, para una prevalencia de 2,4% (datos no publicados).

La tasa de falsos positivos (pacientes con anticuerpos positivos y PCR negativa) fue baja pero llamativa, ya que no es usual el aclaramiento espontáneo del virus en estos pacientes. No se presentaron falsos negativos (pacientes con anticuerpos negativos y PCR positiva), descritos hasta en el 0,23% de pacientes en estudios grandes de población. La PCR utilizada en este trabajo (amplicor monitor 2) es la más empleada en la práctica diaria y superior a las PCR "caseras" descritas en estudios previos realizados en nuestro país. La permanencia en las unidades de diálisis fue variable y el 58% de los pacientes con hepatitis C no tenía antecedentes trasfusionales, lo que favorece la transmisión nosocomial como modo de contaminación. Un 34% de los pacientes había visitado más de una unidad, lo que podría aumentar el riesgo de exposición a las infecciones por virus de hepatitis.

Sin duda, este estudio permitirá referenciarlos en los mapas internacionales de prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en las unidades de diálisis.

REFERENCIAS

1. Thompson N, Perz J, Moorman A, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission. *Ann Intern Med* 2009; 150: 33-39.
2. Fabrizi F, Martin P. Health care associated transmission of hepatitis B and C viruses in hemodialysis units. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 49-60.
3. Alavian S. A shield against a monster: hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2009; 14: 641-46.
4. KDIGO Guidelines. Preventing HCV transmission in hemodialysis units. *Kidney Intern* 2008; 109: S46-S52.
5. Ortega R. Hepatitis C en hemodiálisis. *Rev Colombiana de Gastroenterología* 2005; 20: 32-42.
6. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008; 49: 613-24.
7. KDIGO Guidelines. Detection and evaluation of HCV in CKD. *Kidney Intern* 2008; 109: S10-S19.
8. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 697-703.
9. Butt A, Skanderson M, McGinnis K, et al. Impact of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 688-96.
10. Asrani S, Buchanan P, Pinski B, et al. Lack of association between hepatitis C infection and chronic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 79-84.
11. KDIGO Guidelines. Liver Biopsy in patients with CKD. *Kidney Intern* 2008; 73: S78-S79.
12. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 79-88.
13. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008; 48: 1690-99.
14. Okoh E, Bucci J, Simon J, et al. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2123-34.
15. KDIGO Guidelines. Treatment of HCV infection in patients with CKD. *Kidney Intern* 2008; 73: S20-S45.
16. Bloom R, Lake J. Emerging issues in hepatitis C virus positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 2232-37.
17. KDIGO Guidelines. Management of HCV infected patients before and after kidney transplantation. *Kidney Intern* 2008; 73: S53-S68.