

# HEPATITIS Y MÉTODOS DIALÍTICOS

*Autora*

Dr. Pedro Augusto Ponce Pérez

*Colaboradores*

Dra. Evangelina Barranco Hernández, Dr. Gerardo Borroto Díaz, Dr. Carlos Guerrero Díaz, Dra. Martha González Álvarez, Dra. Famet Alfonso Sat, Dr. Amaury Lorenzo Clemente, Lic. Teresa Torres Torres. Lic. Magalys Pacheco Fuentes, Dr. Guillermo Guerra Bustillo, Dra. Mirosłaba Dalas Guiber, Dra. Asela Infante Suárez

*Participan*

Gastroenterología, Laboratorio Clínico, Microbiología, Genética, Anatomía Patológica, Epidemiología

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones inciden en la morbilidad los pacientes en las unidades de hemodiálisis (HD), y por ello son uno de los focos de atención de los nefrólogos encargados de las mismas. Dentro de ellas, las infecciones víricas despiertan especial interés, ya que las mismas unidades, a través de la transmisión nosocomial, pueden favorecer o impedir su transmisión, y prevenir accidentes en su personal que pudieran conducir a infecciones por estos virus.

Vamos a enfocar nuestra atención en la las hepatitis virales y en específico a la tipo C (HvC), ya que la B (HvB), con el adecuado despistaje de los hemoderivados y la vacunación, que ha resultado muy eficaz, ha dejado de ser un problema en nuestras unidades con muy baja incidencia y prevalencia, a pesar de considerarse actualmente dentro de las zonas de mayor riesgo.

A finales del siglo XX se ha asistido a incrementos alarmantes del número de casos de hepatitis C en la población mundial y en las unidades de HD, considerándose como la epidemia del siglo XXI; incluso algunos estudiosos pronostican un problema de salud superior, inclusive, al HIV.

Todo esto debido a la existencia 11 genotipos virales mayores y una serie de subtipos identificados con letras minúsculas (a, b, c), y transmisión no identificada en más de 40 % de la población general, marcadores no suficientemente resolutivos como para estar seguros de que el paciente, en algunos casos, no pueda ser potencialmente infectivo, o presenten seroconversión en brotes y aisladas a pesar de cumplirse las precauciones universales; la imposibilidad actual de obtener una vacuna por la gran diversidad de cepas del virus, la potencial coexistencia de coinfección por otra cepa en el mismo paciente, con mutaciones frecuentes, hacen de la infección por el virus de la hepatitis C un gran problema.

Por ejemplo, en nuestro medio, es la primera causa de no aptitud para el trasplante renal como terapia curativa de la enfermedad renal crónica. El genotipo viral más frecuente es el 1b, considerado a su vez el más patogénico.

El virus C, virus de RNA con cadena única de ácidos nucleicos, con características comunes a los flavivirus, de 40-60 nm de tamaño, con envoltura lipídica exterior, y genoma de 9400 nucleótidos, posee una extremidad N-terminal, donde se encuentra la codificación del **core** (c) o núcleo central y envoltura o regiones estructurales del virus (E1, E2, Ns1).

En la extremidad C-terminal se encuentran las regiones no estructurales (Ns del 2 al 5), 11 genotipos, cada uno con tres subtipos con diferencias en el material genético y capacidad antigénica. Las regiones no estructurales Ns2 y 4 del extremo C-terminal es la misma para todas las cepas; las regiones estructurales E1, E2 y Ns1 del extremo N-terminal son variables y los test dirigidos a estas regiones permiten distinguir las diferentes cepas.

Clínicamente se caracterizan por escasa sintomatología, predominando la astenia, 25 % desarrolla íctero. Contrastando con esta aparente benignidad en la fase inicial, la progresión a la cronicidad afecta 50 % de los infectados, de los cuales 20 % evoluciona a cirrosis; en la uremia la casi totalidad de los infectados evoluciona a la cronicidad con alteraciones fluctuantes de las transaminasas, aunque la GGT se mantiene persistentemente elevada.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Protocolizar medidas preventivas, diagnóstica y terapéuticas para la enfermedad renal crónica con positividad al virus de la hepatitis C.

### **Específicos**

- Orientar medidas preventivas a enfermos y personal de las unidades de HD con vistas a disminuir la incidencia y transmisión del virus de la hepatitis C.
- Definir el diagnóstico de la Hepatitis C en la enfermedad renal crónica mediante algoritmo.
- Pormenorizar medidas terapéuticas en la Hepatitis C y el enfermo renal crónico.

## **DESARROLLO**

### **Guías para prevenir la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en las unidades de HD**

- Todo enfermo programado debe tener hecha determinación de anticuerpos frente al VHC (exigible).
- Pacientes permanentes con anticuerpos (Ac) para VHC positivos (+), realizar PCR (reacción en cadena de la polimerasa para el RNA del VHC) cualitativa para determinar infectividad.
- Al paciente que entra no programado realizar de urgencia Ac para el VHC (exigible).
- Si tiene PCR cualitativa (+), y es candidato a tratamiento, medir carga viral (PCR cuantitativa) y genotipo del VHC.

## **Vigilancia enzimática y serológica**

- Determinación mensual de TGP, TGO y GGT.
- Determinación trimestral de Ac frente al VHC mediante ELISA de 3<sup>ra</sup> generación; bimensual en unidades de riesgo aumentado y elevación de las transaminasas.
- Ante toda seroconversión frente al VHC, determinar enzimas hepáticas, Ac y PCR cualitativa a todos los pacientes de la unidad con prioridad a los del mismo turno y no cambios de turno hasta descartar epidemia.
- En caso de enzimas hepáticas extremas, diligencia en el diagnóstico según el algoritmo mostrado en la figura 1.

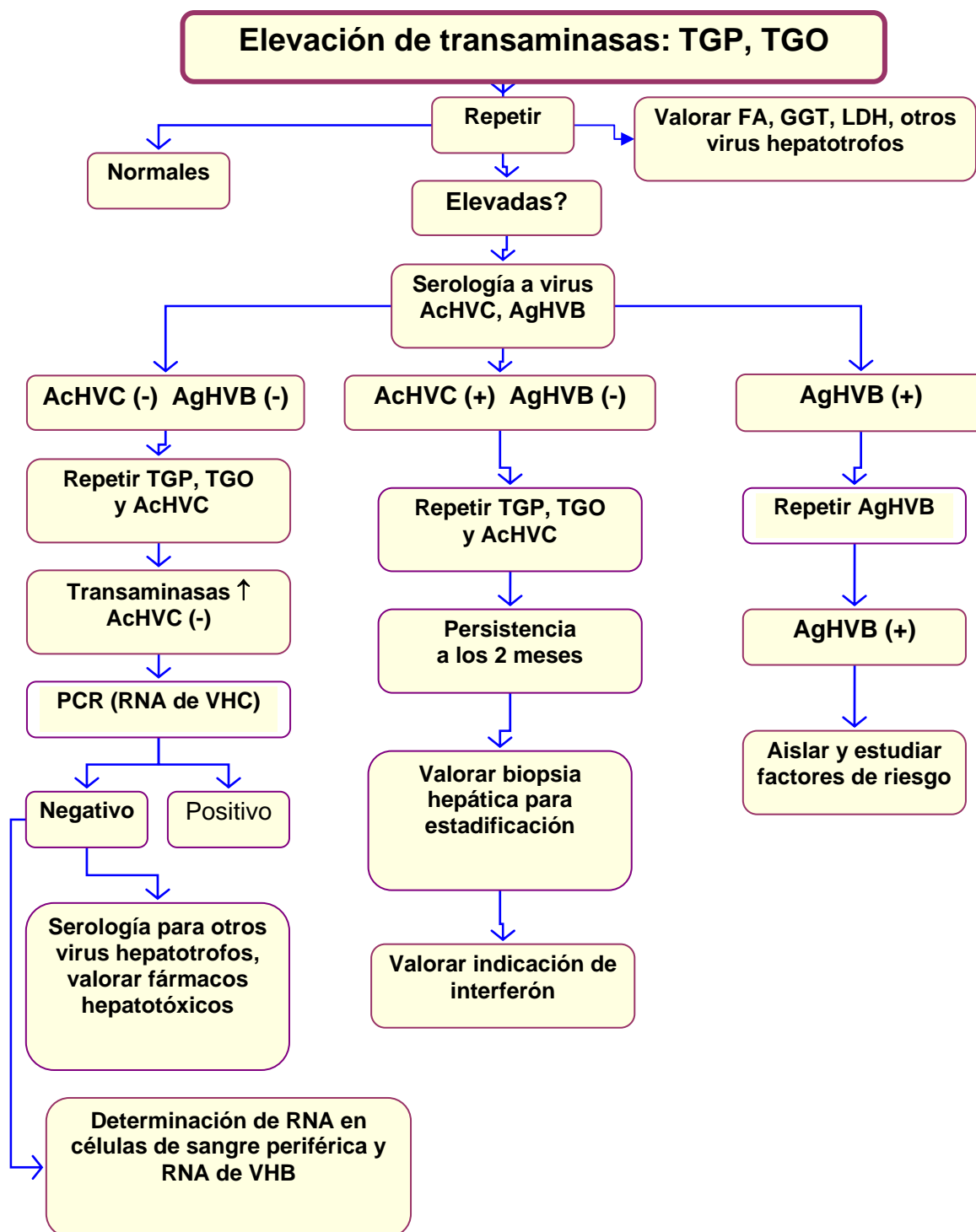
## **Medidas de aislamiento**

- Concentración de pacientes infectivos o potencialmente infectivos en una zona claramente delimitada de la unidad, con personal dedicado exclusivamente a ellos durante la sesión.
- Los riñones artificiales de pacientes VHC (+) podrán utilizarse en pacientes VHC (-) siempre que se sigan las normas correctas de desinfección y limpieza externa e interna.

Otros tipos de aislamiento a considerar con grado creciente de seguridad y en función de la prevalencia del VHC y de la disponibilidad de cada centro:

- En la misma sala, con algún tipo de separación física añadida.
- En la misma sala, pero por turnos, cumpliendo las normas de desinfección y limpieza externa tras cada turno.
- Salas separadas con personal exclusivo en cada sesión para los pacientes.

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico



## Infectividad

- **No infecciosos**
  - ⊕ Ac HVC (-), PCR (-) y enzimas hepáticas negativas.
- **Infecciosos**
  - ⊕ Ac HVC (+), PCR (+), independientemente de las enzimas hepáticas.
  - ⊕ Ac HVC (-), PCR (+), infeccioso independientemente enzimas hepáticas.

- **Potencialmente infecciosos**

- ⊕ Ac HVC (+) confirmado y PCR (-) en suero.
- ⊕ Elevación crónica persistente de las enzimas hepáticas con Ac HVC (-) y PCR (-) confirmados.

- **Unidad de riesgo aumentado**

- ⊕ Prevalencia > 20 % del total.
- ⊕ Relación enfermera/paciente < a 1/4 en unidades sin aislamiento por salas o por turnos.
- ⊕ Unidad con tres o más turnos
- ⊕ Unidad en la que se detecta una seroconversión al VHC.

### **Test de identificación del VHC**

- Determinación de anticuerpos mediante los test de ELISA (inmuno enzimático) y RIBA (immunoblot recombinante) utilizados actualmente los de 3<sup>ra</sup> generación.
- A pesar del extraordinario progreso en el diagnóstico, es importante tener presente que los anticuerpos detectados no son neutralizantes y no confieren protección frente a la reinfección por el VHC de la misma o diferente cepa.
  - ⊕ No permiten distinguir entre infección con replicación activa o infección pasada.
- La presencia de Ac IgM contra el HVC parece ser un indicador de hepatitis en actividad o enfermedad hepática avanzada, positiva en 65 % con los test de 3<sup>ra</sup> generación.
- La búsqueda del RNA del VHC por el método de la transcriptasa reversa (PCR) es el método utilizado actualmente como regla de oro en el diagnóstico de la infección por el VHC. Este método permite el diagnóstico precoz, incluso antes de surjan Ac, o existan pruebas cualitativas y cuantitativas y tienen un alto valor pronóstico y terapéutico.

### **Terapéutica de la hepatopatía por VHC en Hemodiálisis**

- Indicación de tratamiento con Interferón en aquellos pacientes de HD con una aceptable esperanza de vida, que presenten elevación de transaminasas y RNA del VHC positivo.
- Dudosa la indicación del tratamiento en pacientes con transaminasas persistentemente normales y viremia positiva, aunque parece razonable tratar a los pacientes n lista de espera de trasplante renal, ya que una vez trasplantados el uso de interferón está contraindicado.
- En pacientes de HD, el uso de interferón produce una respuesta sostenida a largo plazo de 20-62 %, superior a la obtenida en la población no urémica con interferón en monoterapia.

- Contraindicación temporal del trasplante durante el tratamiento (6-12 meses) y esperar un tiempo prudencial de 6 meses posterior al término del mismo par evaluar recaídas y tener la oportunidad de repetirlo.
- ⊕ **Interferón-α**: 3 millones de UI 3 veces/semana (6-12 meses)
- ⊕ **Interferón pegilado**: subcutáneo 1 vez/semana:
  - **α-2b** (peguitron): 1,5 µg/kg
  - **α-2a** (pegassys): 135 µg
- ⊕ **Ribavirina**: considerando que la tasa de respuesta en monoterapia con interferón para los pacientes en hemodiálisis es aceptable, sumado a los efectos secundarios sobre todo la anemia; se reserva la ribavirina a dosis bajas para los pacientes que no respondan o tengan recaídas.

### Esquema de duración del tratamiento con interferón

- La mayoría de los pacientes que responden inhiben la replicación viral antes de los 3 meses
- Si viremia negativa a los 3 meses, proseguir con el tratamiento durante 6 meses si el genotipo es diferente de 1, ó 12 meses para los pacientes con el genotipo 1
- En los pacientes que no responden y persisten con RNA positivo, se puede asociar ribavirina, la dosis utilizadas en hemodiálisis son de 200-400 mg / día.

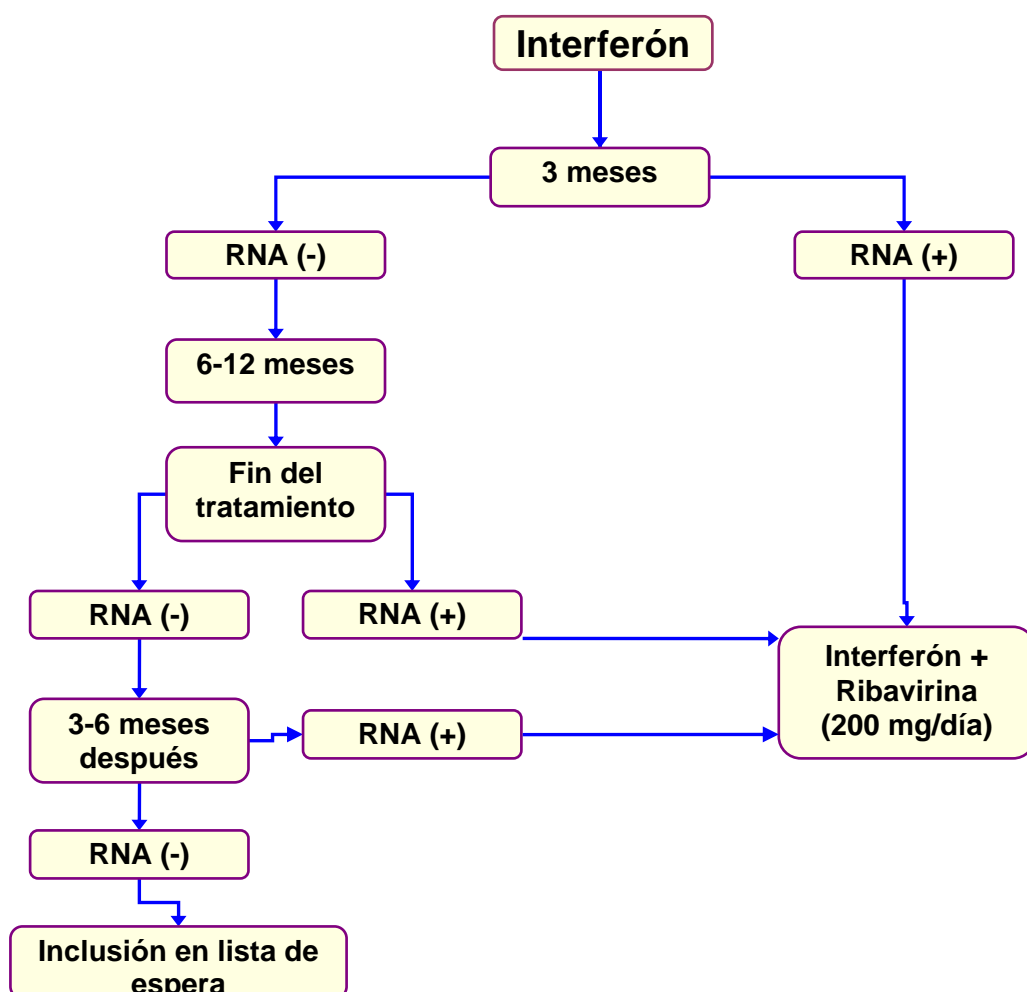
### Biopsia hepática (BH)

Aporta información valiosa, pero no es imprescindible. La realización de BH pretratamiento es controvertida dado el riesgo elevado de complicaciones en los enfermos en diálisis. Podría plantearse en aquellos pacientes con transaminasas persistentemente elevadas o para decidir inclusión en lista de espera de trasplante renal.

### Protocolo de realización de BH

- Dializar al paciente el día anterior a la BH.
- Recomendable que esté recibiendo tratamiento con EPOhur y no biopsiar a nadie con Hto < 30 %.
- Suspender ASA, AINE y antiagregantes plaquetarios 1 semana antes del procedimiento.
- Ecografía para determinar punto de punción.
- Estudio de coagulación y Hto previos.
- Realizar tiempo de sangramiento o su equivalente *in vitro*. Si > 10 min, administrar 0,4 µg/kg de desmopresina en 100 cc de suero salino fisiológico endovenoso.
- Informe a paciente y familiares de las razones para realizar la BH, posible morbimortalidad y firma de la hoja de consentimiento informado.

**Figura 2.** Algoritmo terapéutico



## EVALUACIÓN Y CONTROL

<b>Indicadores de Estructura</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
Recursos humanos	Personal médico y paramédico a los diferentes niveles atención según lo expuesto en el PA	95-100	95-100	90-94	< 90
	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
Recursos materiales	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	--	< 80
Organiza-tivos	Disponibilidad diseño orga-nizativo para aplicar el PA	95	95	--	< 80
	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100

	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
<b>Indicadores de Proceso</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con identificaciones de hepatitis en la unidad de hemodiálisis		100	100	95-100	<94
% pacientes con clasificación histológica		≥ 35	≥ 35	30-35	<30
% pacientes del programa de crónicos con estudios de perfil hepático y serológico sistemáticos		≥95	≥95	90-95	< 90
% pacientes con criterios que se le realiza la biopsia hepática		≥90	≥90	-	< 90
% pacientes con identificaciones de hepatitis en la unidad de hemodiálisis		100	100	95-100	<94
<b>Indicadores de Resultados</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con remisión en un período menor de 6 meses de tratamiento por PA		>50	>50	20-50	< 20
% pacientes con remisión en un período de 6 meses a 1 año de tratamiento por PA		>40	>40	20-40	< 20
% pacientes con complicaciones post biopsia hepática		<28	<28	28-40	>40
% pacientes no respondedores al tratamiento por PA		≥65	≥65	65-70	>70
% de pacientes con hepatopatía aptos para trasplante renal		≥35	≥35	20-35	< 20
% de pacientes que progresan a la hepatopatía crónica (indicador centinela)		<50	<50	50-70	>70

### Información a pacientes y familiares

A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento se le hará el consentimiento informado por escrito, el cual se adjuntará a la historia clínica del paciente.

### Bibliografía

1. Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, Yauchi T. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 80:51-6, 1998.
2. Hanrotel C, Toupance O, Laraud S, Thieffin G, Brodard V. Virological and histological responses to one year Alpha-Interferon-2a in hemodialyzed patient with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Trasplant* 88: 120-12, 2001.
3. Barril G, Sanchez JA, García-buey L. Response to Alpha 2b interferon treatment in one hemodiálisis patient with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Trasplant* 9; 1354-5, 1994.
4. Barril G. Hepatitis virus-induced liver disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Trasplant* 15; 8: 42-5, 2000.
5. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S. Liver disease patterns in hemodiálisis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 22: 822- 8 1999.



6. Arenas MD, Sánchez-Payá J, González C. audit. On the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Trasplant* 1999, 14; 1001-3.
7. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schuarcz R. Rivabirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a pilot study. *J Viral Hepat* Jul; 8(4): 287-92 2001.