

Título: HEPATOPATÍA POR VIRUS C EN MÉTODOS DIALÍTICOS

Autores:

Dr. Dagoberto Semanat Vaillant. Especialista de 1er. Grado en MGI y 1er. Grado en Nefrología. Profesor Asistente.

Dra. Famet Alfonso Sat. Especialista de 1er. Grado en MGI y de 1er. Grado en Nefrología. Instructora.

Dr. Randolpho Torres Martínez. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en MGI y Nefrología. Instructor.

Servicio de Nefrología
Email: nefro@hha.sld.cu

Introducción

Pese al decursar del tiempo, a los avances en la tecnología y la toma de conciencia en el personal que labora en centros nefrológicos, las hepatopatías vírales continúan siendo en una de las causas más importantes de morbimortalidad en diálisis. Ha existido una tendencia a disminuir tanto la prevalencia como la incidencia de las hepatitis B y C en las unidades de diálisis a nivel mundial, no obstante, estas despiertan especial interés porque la transmisión del virus se produce por prácticas inadecuadas para el control de las infecciones (transmisión nosocomial). La enfermedad hepática de etiología viral en el paciente renal crónico requiere una atención primordial de los nefrólogos, en específico las provocadas por el virus C, las cuales constituyen un factor predictivo de mayor mortalidad que incrementa el riesgo de muerte de 1,62 a 2,39 veces.

Los pacientes en hemodiálisis constituyen un grupo de alto riesgo donde las cifras de prevalencia varían entre 2 y 70 % siendo diez veces más frecuentes que en la población general. La mayoría de los estudios coinciden en que el tiempo de permanencia en hemodiálisis constituye el principal factor de riesgo para adquirir el virus de hepatitis C sobre todo si se trata de unidades de alto riesgo. La transmisión

percutánea, el pasaje de sangre hacia el líquido dialítico, la manipulación durante el proceder dialítico, las transfusiones y el trasplante renal han sido los factores de riesgo implicados que han disminuido su repercusión.

En Cuba en el período 2005 a 2008 la prevalencia e incidencia de hepatitis C se mantuvo elevada con un incremento de 43 a 56,4 % y 14,7 a 18,1 % respectivamente. En el quinquenio 2011-2015 luego de un grupo de acciones se logró disminuir estas cifras terminando el 2015 con una prevalencia de 34,5 %. En nuestra unidad la infección por el VHC es la primera causa de no aptitud para el trasplante renal, similar comportamiento se reporta a nivel mundial, en tanto la prevalencia igual se ha logrado disminuir en igual rango de fecha de 41,03 % reportada en 2011 a 25,7 % hacia el 2015. Las tasas de seroconversión en nuestro centro se han mantenido con niveles bien bajos o nulos anualmente, pese a ello, la entrada de pacientes nuevos ya con diagnóstico de VHC (por traslado desde otros centros, por pérdida de la función del injerto renal, incidentes en programas de diálisis siendo positivos de VHC) contribuyen de manera negativa en una mayor disminución de las tasas de prevalencia.

La infección por virus de hepatitis C es la más común y severa causa de enfermedad hepática en estos pacientes y en hemodiálisis es debida a transmisión nosocomial, con un impacto negativo para los resultados para los pacientes tanto en métodos dialíticos como de cara al trasplante renal por lo que se impone un diagnóstico precoz y medidas terapéuticas oportunas. Los últimos avances alcanzados con los nuevos tratamientos de las hepatopatías crónicas permiten avizorar la ELIMINACION DE LA HEPATOPATIA CRONICA POR VIRUS C EN HEMODIALISIS motivación fundamental, para mantener y actualizar este protocolo teniendo en cuenta individualizar cada acción efectuada sobre el paciente como única forma de evitar transmisiones cruzadas, protegiendo al enfermo y al colectivo de trabajo.

Objetivos

1. Protocolizar la actividad asistencial, en el manejo preventivo, diagnóstico y terapéutico de la hepatopatía por virus C en los pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a procedimientos dialíticos
2. Disminuir la incidencia y prevalencia del virus de la hepatitis C en la población de pacientes en procedimientos dialíticos.
3. Estandarizar los aspectos relacionados con la evaluación inicial y monitoreo periódico de marcadores virales para el diagnóstico.
4. Definir los criterios para comenzar la evaluación, diagnóstico y manejo terapéutico.

Desarrollo

Criterios diagnósticos

- Presencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (ELISA) en suero. Se detectan de 8-12 sem. después de la exposición. Diagnóstico de exposición al virus. (Participa laboratorio de microbiología, servicio de nefrología)
- Presencia de ARN viral en suero (PCR cualitativo o cuantitativo). Generalmente aparece a la 2da. semana después de la exposición al virus. Marcador directo de replicación viral, confirma el diagnóstico de infección. (Se requiere su implementación por laboratorio de microbiología y departamento de genética)
- Ensayos para genotipage. Muy poco difundido en nuestro país. (Sólo disponible en Instituto de gastroenterología)

- Estudios morfológicos (Biopsia Hepática). Diagnóstico positivo de la hepatitis crónica. Utilizar técnicas de inmunohistoquímica, para detectar antígenos virales. Disponible por departamento de anatomía patológica)

Interpretación de los ensayos.

Anti HVC	RNA-VHC	Transaminasas	Interpretación
Positivo	Positivo	Elevadas o no indistintamente	Infección aguda o crónica según contexto clínico.
Negativo	Positivo		Infección aguda temprana (ventana). Infección Crónica en inmunosuprimidos. Desaparición de los anticuerpos.
Positivo	Negativo		Possible resolución de la infección, pero considerados infecciosos. Secuestro del virus en sitios diferentes a la circulación sanguínea. Número de copias por debajo de los límites de detección. Adquisición de anticuerpos pasivos (postranfución) o activos (vacunas)
Negativo	Negativo	Elevadas	Potencialmente infecciosos. Realizar Biopsia con determinación tisular de ARN-VHC
Negativo	Negativo	Normales	Ausencia de infección. No infeccioso.

Algoritmo diagnóstico y terapéutico

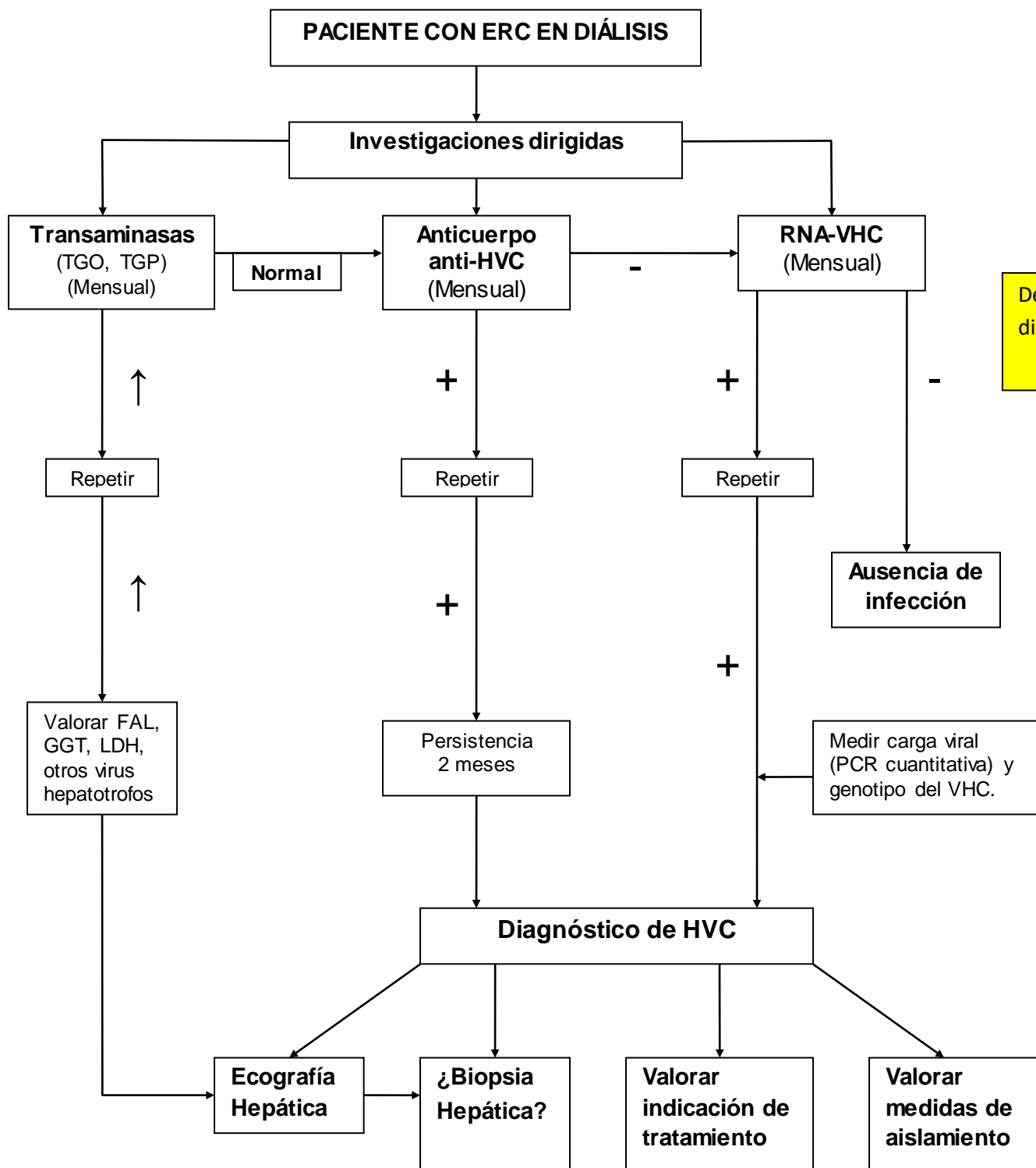
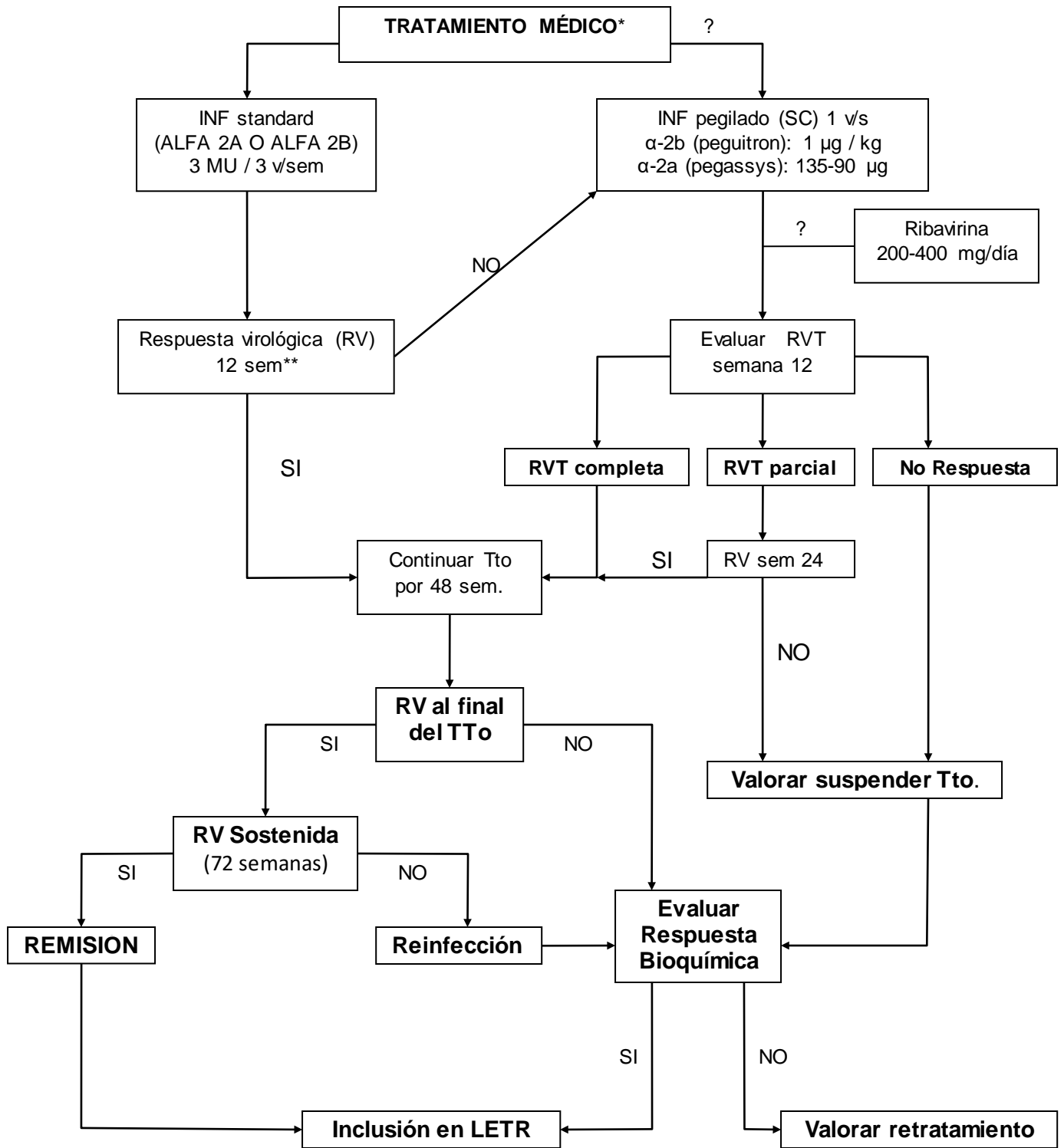


Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto en nuestra unidad que clasifica como de alto riesgo.



Leyenda:

INF: Interferón

RVT: Respuesta virológica temprana

LETR: Lista de Espera de Trasplante Renal.

?: Controvertido

* Evaluar mensualmente el estado hematológico y cada tres meses la función tiroidea considerando ajustes en las dosis de Eritropoyetina. El paciente saldrá temporalmente de la Lista de Espera de Trasplante Renal.

** De lograrse respuesta bioquímica puede continuarse el tratamiento independientemente de la respuesta virológica.

Figura 2. Algoritmo terapéutico

Comentarios:

- La infección por VHC en pacientes en diálisis suele ser asintomática e indolente.
- Más de la mitad de los pacientes presentan aminotransferasas persistentemente normales pese a poder existir una infección hepática severa.
- Puede existir en este grupo de pacientes infección activa con serología negativa.
- La infección por HVC entre los hemodializados suele tener un curso más benigno debido por una parte al déficit de la respuesta inmune y por otro lado al incremento de los niveles de HGF (Factor de crecimiento del hepatocito) potente mitótico que promueve la regeneración mitótica restituyéndose las células hepáticas perdidas.
- La respuesta viral sostenida alcanzada con los tratamientos a base de interferón oscilan entre 31 y un 60 % entre los pacientes en diálisis, valores superiores a la población general. No obstante, se registran mayores porcentajes de abandono del tratamiento.
- Se logra mayor tasa de respuesta para los INF α -2a (RVS 50-75 %) que para los INF α -2b (12,5%).
- La Ribavirina no debe ser utilizada si las cifras de Hb son inferiores a 10 g/l o esta descende más de 2g/l sin respuesta al tratamiento con Eritropoyetina.
- La mejor respuesta al tratamiento en la población en diálisis se debe al parecer a que la carga viral en estos pacientes es menor (la hemodiálisis disminuye los niveles de RNA) y a que la vida media del INF en la Enfermedad Renal Terminal aumenta de 6-8 horas hasta 10 horas.
- Existen nuevas drogas aprobadas internacionalmente denominadas Agentes Antivirales de Acción Directa (AADs), constituidas por fármacos que inhiben

directamente la replicación viral en diferentes momentos del ciclo vital del RNA virus. Inhibidores de polimerasa NS5B (Sofosbuvir, Dasabuvir), inhibidores de proteasa NS3 / NS4A (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Asunaprevir, Sovaprevir, Paritrapevir), inhibidores de NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir, Samatasvir, Ombitasvir)

- Las ventajas de los AADs son la presencia de menos efectos indeseables, pautas de tratamiento por vía oral con ciclos más cortos (de 12 a 24 semanas) y que la respuesta viral a los 6 meses de concluído el tratamiento (RVS) es mayor de un 90 %.
- Se ha determinado por la OMS una lista de medicamentos esenciales para enfrentar la infección por VHC, estos son: INF PG, Ribavirina, AADS (Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Dasabuvir) y las combinaciones Sofosbuvir + Ledipasvir o Ombitasvir + Paritrapevir + Ritonavir.
- Aunque ya existen reportes de la utilización de estos fármacos entre la población en diálisis la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado sugiere que no existen dosis de seguridad ni datos de eficacia disponible por lo que se recomienda deben ser utilizados sólo es casos bien justificados y con extrema precaución.

La siguiente tabla resume los esquemas terapéuticos propuestos con las dosis correspondientes de los fármacos recomendados.

Table 3. Approved HCV drugs in the European Union in 2015.

Product	Presentation	Posology
PegIFN- α 2a	Solution for injection containing 180, 135 or 90 μ g of PegIFN- α 2a	Once weekly subcutaneous injection of 180 μ g (or less if dose reduction needed)
PegIFN- α 2b	Solution for injection containing 50 μ g per 0.5 ml of PegIFN- α 2b	Once weekly subcutaneous injection of 1.5 μ g/kg (or less if dose reduction needed)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight \geq 75 kg
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% del personal médico y paramédico a los diferentes niveles de atención según lo expuesto en el PA	95-100%
Recursos materiales	% de aseguramiento asistencial y equipos médicos.	95%
	% de disponibilidad de medicamentos expuestos en el PA	95%
	% de disponibilidad de recursos para las investigaciones de laboratorio.	95%
Recursos organizativos	% de disponibilidad de diseño organizativo.	95%
	% de planillas para la recogida de datos	100%
	% de base de datos electrónica.	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes con identificaciones de hepatitis en la unidad de hemodiálisis		100%
% de pacientes con clasificación histológica		≥ 35%
% de pacientes con estudios de perfil hepático y serológico sistemáticos		≥ 95%
% de pacientes con criterio para realizar biopsia hepática.		≥ 90%
Indicadores de resultados		Estándar
% de pacientes con remisión en un período menor a seis meses postratamiento.		> 50%
% de pacientes con remisión en un período de seis meses a un año postratamiento.		> 40%
% de pacientes con complicaciones postbiopsia hepática.		< 28%
% de pacientes que no respondieron al tratamiento.		≥ 65%
% de pacientes con hepatopatías aptos para trasplante renal.		≥ 35%
% de pacientes que progresan a la hepatopatía crónica.		< 50%

Bibliografía

- Colectivo de autores: (2 octubre 2006) Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Gastroenterología y Hepatología. Asociación Española de Gastroenterología, Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado y de la Asociación Interamericana de Gastroenterología. Volumen 29.
- Colectivo de autores: (2008) Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*; 179:1154-62. Canadian Medical Association.
- Colectivo de autores: (April 2008) Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Supplement to *Kidney International*. Volume 73. Supplement 109. <http://www.kidney-international.org>
- Colectivo de autores: (Mayo 2009) Propuesta de un consenso cubano para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Sociedad Cubana de Hepatología. La Habana. Reunión de consenso.
- Colectivo de autores: (Nov 2008) KDOQUI US commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol 52, No. 5.
- Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P: (2007) The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*; 14: 697-703.
- Liu CH, Huang CF, Liu CJ, et al: (2013) Pegylated interferon- α 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*.; 159:729-38.

- Liu CH, Liu CJ, Huang CF, et al. (2015) Peginterferon alfa-2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 2 receiving haemodialysis: a randomised trial. *Gut.*; 64:303-11.
- Lorenzo CA: (2008) Hepatopatía por virus C en métodos dialíticos. En: Negrin Villavicencio JA, Rodríguez Silva H (Ed): *Manual de Prácticas Médicas II Edición.* Hospital Hermanos Ameijeiras. ISBN 978-959-212-392-2.