

Hepatitis C en pacientes hemodializados: una mirada actual

Hepatitis C in hemodialized patients: a contemporary look

AUTORES

Dra. Iris Nora Milián Figueroa (1)

E-mail: irismilian.mtz@infomed.sld.cu

Dra. Marlén Betancourt García (2)

Lic. Yanet Dávila Véliz (3)

1) Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Nefrología. Profesora Instructora. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Julio Arístegui Villamil. Cárdenas.

2) Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Nefrología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Julio Arístegui Villamil. Cárdenas.

3) Licenciada en Enfermería. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Instructora. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Julio Arístegui Villamil. Cárdenas.

RESUMEN

La hepatitis viral C es un problema de salud pública. En la década del 90 su prevalencia en las unidades de hemodiálisis era significativa, y desde entonces ha disminuido gracias al advenimiento de la eritropoyetina, al control de los donantes y a la mejoría en el cumplimiento de las medidas de bioseguridad. No obstante, se mantiene una elevada incidencia y prevalencia, que supera de 5 a 10 veces la de la población en general. La infección generalmente es asintomática, evoluciona a la cronicidad en el 80 % de los casos y está relacionada con un aumento de la morbimortalidad en hemodializados y trasplantados renales. Su tratamiento es la monoterapia con Interferón, seguro, eficaz y capaz de inducir respuesta bioquímica y virológica, es costoso y produce reacciones adversas frecuentes. No existe actualmente una vacuna que prevenga su infección, por lo que el mejor tratamiento es su prevención mediante el estricto cumplimiento de las medidas universales de bioseguridad. En el Centro de Hemodiálisis, de Cárdenas, constituye un problema de salud, por lo cual el propósito de este trabajo fue realizar una actualización sobre esta temática. Se revisaron numerosos trabajos científicos obtenidos a través de revistas extranjeras y otros; procedentes de centros de hemodiálisis cubanos. Este análisis ha permitido profundizar en factores de riesgo, evaluación clínica, epidemiológica, de laboratorio y avances en su terapéutica; posibilitando ofrecer guías para su mejor abordaje, y poder contribuir con estos conocimientos a elevar la calidad de la atención médica a los pacientes.

Palabras clave: hepatitis A, hemodiálisis, interferón, ribavirina, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, morbimortalidad, bioseguridad.

SUMMARY

The virus C hepatitis is a problem of public health. In the decade of the 90ties its prevalence in the hemodialysis units was significant, and since those times it has diminished thanks to the coming of the erythropoietin, to the donors' control, and the fulfillment of the biosecurity measures. Nonetheless, it has maintained a high incidence and prevalence, surpassing the general population in 5-10 times. The infection is generally asymptomatic and indolent, evolving to chronicity in 80 % of the cases, and is related with an increase of the morbidity and mortality in hemodialized and renal transplanted patients. The treatment is the monotherapy with Interferon, secure, efficacious and able to introduce a virological and biochemical answer. It is expensive and produces frequent adverse reactions. Currently there is not a vaccine preventing its infection, so, the best treatment is the prevention through the strict fulfillment of the universal biosecurity measures. In the Hemodialysis Centre of Cardenas, it is a health problem; therefore the purpose of this work was making an up-dating on this theme. We reviewed several scientific works obtained from foreign journals and from other Cuban hemodialysis centers. This analysis has allowed us to go deeper in the risk facts, the clinical, epidemiologic and laboratory evaluation, and the therapeutic advances, making it possible to offer guidelines for its better management and to contribute with this knowledge to increase the quality of patients' medical care.

Key words: hepatitis A, hemodialysis, interferon, ribavirin, hepatic cirrhosis, hepatocellular carcinoma, morbidity, mortality, biosecurity.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es un conjunto de enfermedades clínicamente semejantes entre sí, pero de etiología y epidemiología diferentes. Constituye un problema de salud pública en Cuba y en el mundo, siendo la causa más común de enfermedad hepática crónica. De los virus actualmente identificados (A, B, C, D, E, G) solamente los virus B (HVB) y C (HVC) tienen importancia epidemiológica, ya que son los únicos que por sí mismos tienen la capacidad de evolucionar hacia la cronicidad. Se ha reportado que en los Estados Unidos se infectan anualmente de 200 a 300 000 personas con el VHB, de los cuales el 2-5 % evolucionarán hacia la cronicidad: cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

En cuanto a la infección por el VHC no es menos alarmante. The National Institute of Health, pública que en los EUA la cifra de personas infectadas con este virus, radica en el porcentaje de pacientes infectados que evolucionan a la forma crónica, mientras en el VHB se ha señalado un porcentaje de 5 a 10 %, en el caso del VHC puede llegar hasta 80 %.

A principios de la década de los 90, la prevalencia de hepatitis en muchas unidades de hemodiálisis era muy significativa. En la última década ha disminuido la incidencia gracias al advenimiento de la eritropoyetina humana recombinante en el manejo de la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica (IRC), que ha disminuido el uso de transfusiones y al control de los donantes de sangre. A pesar de esto debemos mantener vigilancia estricta ya que en las unidades de hemodiálisis la infección sigue siendo un problema de primer orden, con frecuencias que van desde el 1 al 13 % para el virus B y del 15 al 60 % para el virus C, que es de 5 a 10 veces mayor que en la población en general (1).

El virus de la hepatitis se transmite en forma efectiva por exposición percutánea directa a sangre contaminada, y los pacientes en hemodiálisis se encuentran bajo riesgo por tener accesos vasculares prolongados. Además, las personas con infección crónica por este virus desempeñan un papel central en la epidemiología de la enfermedad, por lo que el contacto en las unidades de diálisis con estos pacientes y con equipos contaminados representa vías importantes de transmisión.

En Cuba, en la mayoría de las unidades de hemodiálisis, se mantiene una alta incidencia y prevalencia e incluso ha ido en ascenso en los últimos años, no ha sido de la misma manera para el VHB que se ha continuado la disminución de ambos indicadores. Esto pudiera estar relacionado con el aislamiento de los pacientes, en un riñón artificial específico, la utilización de técnicas de reutilización de dializadores y líneas seguras, y el uso de material no reutilizable en el caso de los pacientes con VHB. Además, por la introducción de la vacuna contra el VHB, que también ha jugado su papel primordial en la prevención de esta enfermedad.

La hepatitis viral constituye un problema de salud en el Centro de Hemodiálisis, de Cárdenas, por lo cual el propósito del presente trabajo es revisar la bibliografía actualizada existente sobre la infección de HVC en hemodializados, los antecedentes históricos, su etiología, el comportamiento clínico e historia natural de la enfermedad en estos pacientes, la prevalencia en las unidades de hemodiálisis en Cuba y en el mundo, sus factores de riesgo, así como las estrategias para controlar su transmisión, y por último, los avances en su terapéutica. Para ello se revisó numerosos trabajos científicos, obtenidos a través de revistas extranjeras y otros procedentes de estudios realizados en centros de hemodiálisis cubanos.

DISCUSIÓN

Antecedentes históricos

La primera noticia sobre la existencia de un virus productor de hepatitis transmitida por vía parenteral y diferente al virus de hepatitis B surgió en 1974, cuando Prince y colaboradores notificaron que de 204 pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular, en el New York Blood Center, desarrollaron una hepatitis post transfusional en el 25 % de ellos.

En 1975, Felnstone descubrió otro grupo de pacientes con hepatitis post transfusional en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular del National Institute of Health. Ese mismo año Lancet introduce el término de hepatitis no A no B para definirla, cuyo agente era desconocido, y el diagnóstico habría que realizarlo por exclusión predominando en pacientes drogadictos, hemofílicos o hemodializados.

A comienzos del año 1982, mediante métodos biológicos e inmunológicos, se iniciaron los estudios para su identificación, hasta que en 1988 se consiguió el clonaje del virus utilizando suero de chimpancé previamente inoculado con concentrados del factor XIII humano que transmitían la hepatitis no A no B, tras concentración y extracción del ácido nucleico, se realizó su transcripción a ADN. Este ADN complementario resultante se clonó en Escherichie Coli y se logró el clon 5-1-1 el cual codificaba para un agente capaz de unirse a anticuerpos circulantes en individuos enfermos por el virus no A no B. Ello permitió realizar la técnica de ELISA que detectaba estos anticuerpos, el nuevo agente descubierto fue denominado virus de la hepatitis C (VHC).

Etiología

El VHC es un virus ARN de 30-34 nm, que comparte la organización genómica con la familia flavivirus y presenta alta frecuencia de mutación. Se distinguen 6 genotipos virales del 1 al 6, y una serie de subtipos que se identifican con letra minúscula a.b.c. Se transmite fundamentalmente por vía parenteral, aunque se han reportado la vía sexual y la vertical (de la madre al feto) (2).

Clínica e historia natural de la enfermedad en hemodializados

Tras la infección existe un período de incubación muy variable que oscila entre 6 y 26 semanas. La infección progresa lentamente y es a menudo asintomática, diagnosticándose en la mayoría por estudios bioquímicos. Más de la mitad de los pacientes tiene enzimas hepáticas persistentemente normales u oscilantes, a pesar de poder existir una enfermedad hepática grave. Constituye la primera causa de baja temporal del trasplante. La presencia de HVC es un predictor independiente de muerte en pacientes en diálisis, incrementándose el riesgo de muerte a 1.62–2.39 veces.

Tiene un curso más acelerado y progresión a la cronicidad: cirrosis o carcinoma hepatocelular (58-80 %), estas y otras muertes relacionadas con el hígado son muy frecuentes.

Diagnóstico

I- Estudio para la detección de anticuerpos HVC (tipo IgG) (AntiHVC): mediante técnicas inmunoenzimáticas. Sensibilidad mayor del 98 %, permite detectar seroconversión entre 4 y 10 semanas post infección (test de segunda y tercera generación).

Limitaciones de este estudio

1. No permite diferenciar entre infección aguda, crónica o pasada con recuperación, los anticuerpos perduran de por vida en pacientes crónicos y por más de 18-20 años en los que se recuperan (espontánea de 20-30 % o post tratamiento antiviral).
2. Seroconversión tardía.
3. Falsos positivos en población sana y de bajo riesgo como donantes de sangre y población con autoinmunidad.
4. Falsos negativos en pacientes inmunocomprometidos como VIH y hemodializados.
5. Traspaso materno que no discrimina entre infección del recién nacido y los anticuerpos maternos.

II- Detección de la viremia circulante mediante la detección del RNA viral cualitativa (PCR), permite evaluar la replicación viral activa y confirmar una infección activa o pasada.

Indicaciones de PCR: Todo paciente positivo anti-HVC y en caso de dudas diagnósticas. Tiene una alta sensibilidad con menos de 100 copias de RNA/ml y menos de 50 UI/ml.

Ventajas

-Se detecta a partir de las dos semanas post infección.

-Permite evaluar posteriormente al tratamiento antiviral.

III- Detección cuantitativa de RNA (carga viral cuantitativa): Indicados en casos agudos o crónicos que serán sometidos al tratamiento antiviral. Permite evaluar el pronóstico de la respuesta virológica, a mayor carga viral menor probabilidad de una respuesta sostenida.

La respuesta al tratamiento antiviral se evalúa considerando la carga viral basal pre tratamiento, al terminar y a las 24 semanas.

Respuesta viral sostenida: Carga viral indetectable al término y PCR negativo a las 24 semanas.

Respuesta viral precoz: Determinar la carga viral cuantitativa a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

IV- Estudio del genotipo viral: Permite definir la duración del tratamiento dependiendo de la cepa circulante en cada paciente. Ejemplo: el genotipo 2 y 3 tienen mejor respuesta que el tipo 1 (3).

Prevalencia de hepatitis viral C en hemodializados

La prevalencia es mayor que en la población general. El Dialysis outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), estudio observacional, randomizado, prospectivo, realizado en 308 centros representativos de Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos, reveló que el predominio fue de 13,5 % (rango 2,6-22,9 %) (4).

El Dr. Tokar realizó un estudio en 1995, por el centro de vigilancia nacional de la enfermedades asociadas a la diálisis, en 61 400 pacientes de diferentes centros, el cual reveló que la prevalencia anti-HVC por ELISA 2 fue de 10,4 % (0-64 %); mientras el Dr. Finelli demostró que en Estados Unidos, en el 2002, de 164 632 pacientes la prevalencia anti-HVC fue 7,8 % (5,5-9,8 %) (5).

La incidencia mundial de anti-HVC en las unidades de diálisis oscila entre el 0,4-15 %, lo cual continúa siendo preocupante.

Durante el año 2005, en Cuba, hubo una prevalencia de 43 %, mientras que en el 2010 aumentó a 56,4 %. Lo mismo ocurrió con la incidencia, que fue de 14,7 % y de 18,1 %, respectivamente.

En estudio realizado por el Dr. Guillermo Guerra, en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en Ciudad de La Habana, en el año 2008, hubo una prevalencia de 68 % y una incidencia de 48 % (6).

En el Centro de Hemodiálisis, de Cárdenas, en el año 2010 hubo una prevalencia de 70 % e incidencia de 30 %, relacionado con disminución de la proporción enfermera/paciente (1/4), incremento del ratio paciente/riñón artificial de 8/1, lo que conllevó a un deterioro de las medidas universales de precaución universal y de bioseguridad.

Existen diferencias entre regiones geográficas e incluso entre unidades de diálisis dentro de un mismo país (7).

Factores de riesgo para la infección por HVC en pacientes de hemodiálisis

- Número de transfusiones de sangre.
- Tiempo en hemodiálisis
- Modo de diálisis.
- Prevalencia de la infección por HVC en la unidad de hemodiálisis.

Explicación de cada factor

Número de transfusiones de sangre: En numerosos estudios los pacientes antiHVC positivos han recibido más unidades de productos derivados de la sangre que pacientes negativos. Afortunadamente, después de la introducción de la eritropoyetina y del control sanitario de estos productos, este riesgo ha disminuido a menos de 1 x 3 000 unidades transfundidas. Tiempo en hemodiálisis: el intervalo desde el inicio de la hemodiálisis ha sido reportado por ser significativamente mayor en pacientes positivos comparados con los negativos, más probabilidad aún después de los 10 años.

Modo de diálisis: Los pacientes en diálisis peritoneal tienen menor riesgo en contraste con lo hemodializados, porque requieren menos transfusiones sanguíneas, la ausencia del acceso y de circuito extracorpóreo reduce el riesgo de la exposición parenteral del virus, y el ambiente aislado también contribuye a la no propagación. En un estudio israelí, la prevalencia fue de 18 % en hemodiálisis y de 7 % en DP (7).

Prevalencia de la infección por HVC en la unidad de hemodiálisis: Los pacientes tratados en la unidad de hemodiálisis tienen una alta prevalencia y un alto riesgo de infección. Un estudio realizado por el Dr. Dos Santos, de la Sociedad Portuguesa de Nefrología, demuestra que la incidencia es directamente proporcional con la prevalencia (8).

Las técnicas de biología molecular han demostrado la transmisión nosocomial del HVC dentro de unidades de hemodiálisis. Por ejemplo, en una unidad belga, el estudio genotípico por reacción cadena polimerasa (PCR) reveló que 20 casos fueron infectados por el mismo genotipo (9).

Otros factores que influyen son:

- La historia previa de trasplante renal (transmisión desde el donante).
- Abuso de drogas intravenosas.
- Sexo masculino: existe alta prevalencia en comparación al sexo femenino.

Transmisión nosocomial en unidades de hemodiálisis

Factores de riesgo para pacientes y personal de trabajo:

- a) Transmisión de la infección por accidente "pinchazo" con aguja.

- b) No cumplimiento de las prácticas de control y bioseguridad.
- c) Proximidad física con paciente infectado.
- d) Máquinas de hemodiálisis.
- e) Membranas de diálisis, ultra filtrado y fluido peritoneal.
- f) Reutilización de dializadores.

Explicación de cada factor

Transmisión de la infección por accidente "pinchazo" con aguja: En un estudio realizado en los Estados Unidos, por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, en el 16 % de los centros de diálisis los cuales realizaron un pesquisaje a sus trabajadores en la búsqueda de anti-HVC, de 6 236 casos estudiados, la prevalencia fue 2 %. En Cuba no existen reportes de la transmisión a trabajadores por esta vía.

No cumplimiento de las prácticas de control y bioseguridad: Han sido asociadas con la transmisión, ejemplos: el uso de viales multidosis de heparina, el no cambio de guantes entre pacientes, la incorrecta limpieza de las superficies, y el incumplimiento de la desinfección local. El hallazgo de que ha sido encontrado RNA-HVC en las manos del personal demuestra que este puede convertirse en un vector potencial de transmisión entre pacientes de hemodiálisis. Existen evidencias que el no cumplimiento de las medidas de bioseguridad produce gran riesgo de infección, demostrado por el doctor italiano Petrosillo en un estudio en 58 unidades de hemodiálisis (10).

Un estudio multicentro prospectivo de Bélgica, demostró que el cumplimiento estricto de las medidas de bioseguridad, así como la desinfección de todos los instrumentos y superficies puede ayudar a prevenir la infección en las unidades de hemodiálisis (11).

Otro estudio realizado por el Dr. Bencomo, en el occidente de Cuba, logró reducir la incidencia de HVC de 12 % a 0 %, tras la aplicación de estrategias educativas y con el control estricto y aplicación de las medidas de bioseguridad. Resultado similar obtuvo el Dr. Inda en el servicio de Nefrología, en Morón, donde han logrado llevar 2 años y 6 meses sin caso nuevo, y esto ha sido gracias al cumplimiento de las medidas y otros relacionados con el aumento del ratio enfermera/paciente, a la modificación estructural de los locales de rehúso y de residuales, entre otras estrategias realizadas (6).

Proximidad física con paciente infectado: Un estudio en Bélgica demostró que el 38 % de los pacientes de hemodiálisis (quienes nunca se transfundieron, ni tenían ningún factor de riesgo para la infección), se convirtieron en HVC positivos aquellos que se encontraban más cerca de los pacientes HVC positivos en comparación con otros pacientes dentro de la misma unidad (8). Otro estudio de la Sociedad Portuguesa de Nefrología encontró la más baja incidencia de HVC en unidades que poseen habitaciones aisladas para estos casos (9).

Máquinas de hemodiálisis: Existen muchos reportes sobre alta incidencia de HVC en pacientes dializados que intercambian máquinas de hemodiálisis en una misma unidad. En contraposición, el uso de máquinas dedicadas y aisladas para pacientes antiHCV positivos asociado a estricto cumplimiento a las medidas de bioseguridad

fue asociado con disminución de la incidencia de seroconversión. Similarmente un estudio del Dr. Dos Santos de la Sociedad Portuguesa encontró la más baja incidencia de HVC en unidades que tienen máquinas dedicadas solo para pacientes HVC positivos (8). Sin embargo, la necesidad de aislamiento y uso de máquinas para pacientes antiHVC positivo ha sido cuestionado, demostrado por un estudio multicentrico en Bélgica dirigido por Dr. Jadoul que en 54 meses de estudio no ocurrieron nuevos casos de enfermedad, a pesar de que en ninguno de los centros de hemodiálisis se usaron máquinas dedicadas para estos pacientes (11). Otro estudio también cuestiona el beneficio de máquinas dedicadas, pero proporciona evidencia a favor de la práctica de separar pacientes positivos de negativos, a pesar del uso de máquinas dedicadas, el rango de transmisión nosocomial fue más alto en una unidad de hemodiálisis en la cual los 2 grupos (positivos y negativos) fueron tratados juntos. Mientras que la transmisión vertical de HVC por máquinas puede ser posible, la desinfección sistemática del monitor es una herramienta efectiva en su prevención. En un estudio experimental por el Dr. Aucella, demostró que la autoclave del circuito de dializado ha mostrado la eliminación de partículas del monitor artificialmente contaminado (12). Por consiguiente, la desinfección sistemática es un medio valioso de controlar la transmisión, y su uso debe ser obligatorio, si se implementarán en combinación con las estrictas adherencias a las medidas de precaución universal, esta haría el uso de máquinas dedicadas para pacientes antiHCV positivos innecesarias. En general, estudios realizados por los doctores Froio y Nicastrì sugieren que las máquinas de hemodiálisis no tienen un rol significativo en la transmisión nosocomial de la infección HCV (13). Los autores de esta revisión opinan que es posible que la transmisión en las salas de hemodiálisis resulte más de la contaminación medioambiental que de la transmisión horizontal de paciente a paciente.

Membranas de diálisis, ultra filtrado y fluido peritoneal: Técnicamente el pasaje del virus a las membranas intactas es improbable, porque las partículas virales tienen un diámetro estimado de 35 nm, mucho mayor que los poros de las membranas, incluso de las más permeables. No obstante, el pasaje del virus al compartimiento del dializado podría ser resultado de cualquier alteración del tamaño del poro o de la ruptura de la integridad de la membrana. Existen dos estudios que han reportado que ninguno de los filtros (bajo o alto flujo) permiten la contaminación del ultrafiltrado con partículas virales. Hasta hoy la alta prevalencia de HVC en hemodiálisis no está asociada con alguna membrana de diálisis.

Reutilización de dializadores: En un estudio prospectivo dirigido por el Dr. Jadoul en 15 unidades de hemodiálisis, en Bélgica, la incidencia de HVC en pacientes tratados en unidades donde se rehúsa fue comparable con aquellas en las que no se rehúsa (11). Similares resultados fueron notificados por la Sociedad Portuguesa (8). Sin embargo, entre unidades que rehusaron dializadores, la más baja incidencia fue observada en aquellas que tenían cuartos separados para el rehúso de casos positivos y negativos, o en las que no se rehusaba a los pacientes antiHCV positivos. En otro estudio, la presencia de menor positividad correspondió con las unidades en las cuales se preusaba, lo que sugiere que no existe relación entre rehúso y transmisión nosocomial (14).

Estrategias para controlar la transmisión de HVC en unidades de hemodiálisis

Los centros de prevención y control de enfermedades en los Estados Unidos recomiendan las estrictas adherencias a las medidas universales de precaución, el especial cuidado de la higiene, y el estricto cumplimiento de la desinfección de las máquinas (15).

Recomendaciones de Guías KDIGO (The kidney disease: improving global outcomes clinical 2008) (16):

-Las unidades de hemodiálisis deben cumplir estrictamente los procedimientos para la prevención y transmisión de patógenos. El aislamiento de los pacientes no está recomendado como una alternativa, ni el uso de máquinas dedicadas a los pacientes infectados. Es el estricto cumplimiento de las medidas higiénicas la parte más importante dentro de los procedimientos del control de la infección.

En Cuba, en estudios realizados por el Dr. Osniel Bencomo, en Pinar del Río, y por el Dr. Inda, en Morón, demostraron que es posible lograr la reducción de la infección entre los pacientes, teniendo en cuenta el estricto cumplimiento de las medidas de precaución universal (6).

Tratamiento de la infección por hepatitis C viral en hemodializados

El tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes sin daño renal es el interferón alfa (IFNa), preferiblemente el pegilado, asociado a Ribavirina, la cual solo se usa cuando la intensidad de filtrado glomerular sea mayor de 50ml/min, a pesar de que se usa en estudios controlados (17).

El rol del IFNa como monoterapia en el tratamiento de la HVC en pacientes hemodializados todavía está siendo estudiado. La mayoría de los estudios muestran disminución de los niveles séricos de transaminasas y respuesta viral sostenida aproximadamente en el 30 % de los casos tratados.

Ejemplos:

-El Dr. Raptopouloi realizó un estudio en 19 pacientes hemodializados con HVC crónica, se evaluó el tratamiento con IFNa por 6 meses, aunque en 6 pacientes abandonaron el estudio por los efectos adversos o complicaciones, se encontraron beneficios como: disminución de las transaminasas en el segundo mes de tratamiento en todos los pacientes y el RNA HCV se negativizó en 13 pacientes al final del período (18).

-Los doctores Fernández y Del Pino, en un estudio doble ciego, controlado en pacientes en diálisis, demostraron que no existieron diferencias significativas a los 12 meses, en la respuesta bioquímica, ni virológica, comparando los que se les administró en IFNa a aquellos que se les administró un placebo (19).

-El Dr. Campistol en un estudio multicentro, randomizado, evaluó la eficacia y la tolerancia del IFNa en 19 HVC RNA positivos hemodializados, los cuales recibieron IFNa 3 veces por semana, comparado con un grupo control de 17 pacientes hemodializados, HVC RNA positivos no tratados. El estudio fue discontinuado en 10 pacientes por reacciones adversas, otros 9 toleraron y terminaron la terapia, de esos, 8 (89 %) mostraron respuesta virológica al final del tratamiento y 7 (78 %) quedaron HCV RNA negativos a los 21 meses de seguimiento. Los niveles de transaminasas disminuyeron durante el tratamiento y se normalizaron en el período y seguimiento en todos los pacientes tratados, mientras que no se observaron cambios en el grupo control. En este estudio 3 de los pacientes tratados recibieron un trasplante renal, en el momento de la cirugía eran ARN negativos. La recaída virológica ocurrió en un paciente a los 20 meses del trasplante, mientras que otros 2 quedaron HCV ARN negativos al 3 y 24 meses después del trasplante. En los pacientes sometidos a trasplante renal los niveles de ALT durante el post trasplante fueron significativamente menor en los que recibieron IFNa comparados con el grupo control (20).

-Se han realizado 3 meta análisis por los doctores Fabrizi y Gordon, mostrando que la monoterapia con IFNa se asocia con una respuesta virológica sostenida (21).

-Otros reportes han documentado que el tratamiento con IFNa en pacientes HVC positivos hemodializados, administrados antes del trasplante renal, está asociado con una adecuada respuesta bioquímica, virológica en el post trasplante. Además, han mostrado mejor función hepática y menor riesgo de nefropatía crónica del injerto, por lo que las guías KDIGO recomiendan que estos pacientes sean tratados (16). Sin embargo, como en el caso de pacientes sin fallo renal, las recaídas son comunes después de detener el tratamiento y los resultados a largo plazo no se definen todavía adecuadamente (17).

Factores asociados con la respuesta al IFNa:

Los factores asociados son: dosis, duración del tratamiento, carga viral e histología.

Duración y dosis: Altas dosis y larga duración se relaciona con mejor respuesta, pero estos regímenes podrán resultar en más efectos adversos. Un régimen de 3 millones de unidades o 6 millones de unidades de IFNa 2 b R intramuscular diario por 2 semanas, seguido 3 veces/semana por 22 semanas (en 6 pacientes), fue comparado con el régimen de 3 millones de unidades 3 v/semana por 24 semanas (en 3 pacientes). En el grupo diario 3 de 6 pacientes tuvieron respuesta bioquímica y virológica a los 6 meses después de completar el tratamiento. Sin embargo, en los otros 3 la terapia se tuvo que discontinuar por eventos adversos. En el grupo de 3 millones de unidades 3 veces /semana por 24 semanas no ocurrieron efectos adversos graves.

La dosis diaria se relaciona con eventos adversos serios, puede ser por la farmacocinética del IFNa en estos pacientes con daño renal severo. Comparando con pacientes no urémicos, los pacientes en hemodiálisis tienen la mitad del aclaramiento, significativamente más larga vida media y curva de concentración.

Carga viral pre tratamiento: Una carga viral baja se relaciona con una respuesta sostenida y respuesta al IFNa y viceversa.

HVC genotipo: Es un predictor de respuesta al IFNa. En la población general el HVC genotipo 1 y 4 se ha asociado con baja respuesta comparada con el genotipo 2 y 3. Se recomienda para el genotipo 1 y 4 tratamiento por 48 semanas, y al 2 y 3 por 24 semanas. En pacientes hemodializados algunos estudios han fracasado en encontrar una correlación entre HVC genotipo y la respuesta al IFNa.

Histología hepática: En la población general con HVC, la presencia de cirrosis hepática en las biopsias pre tratamiento fueron asociadas a baja respuesta al IFNa. Similarmente en pacientes hemodializados con leve daño hepático, es un predictor de respuesta sostenida. Los pacientes con CH descompensada no deben ser tratados con IFNa.

Eventos adversos del IFNa: Existen algunos como "síndrome pseudogripal", mialgias, cefalea, astenia, neutropenia, trombocitopenia, y depresión, relacionadas con la dosis.

En el año 2003 un meta análisis de 14 ensayos de 269 pacientes hemodializados, el 17 % requirió suspender el tratamiento por eventos adversos: s. gripal (21 %), problemas neurológicos (21 %) y digestivos (18 %) (22).

En Cuba no existen estudios sobre el tratamiento y la evolución de los pacientes, solo algunos reportes individuales que confirman que la tasa de abandono en estos pacientes es superior a la de la población general debido a la ocurrencia de eventos adversos frecuentes, que hacen que el paciente rechace la terapia.

Recomendaciones. Guías KDIGO (The kidney disease: improving global outcomes clinical) 2008 para el tratamiento de HVC en pacientes con filtrado glomerular <15ml/min/1.73 o en hemodiálisis y/o candidatos a trasplante renal:

-Monoterapia IFNa 2b estándar: Sub cutáneo 3 veces por semana, durante 6 a 12 meses. Si es tolerado. Vía Intramuscular.

-Aunque existen escasez de evidencias para poder hacer recomendaciones firmes sobre la dosis y duración del tratamiento, un régimen de tres millones de unidades 3 veces/semana parece ser seguro, eficaz, y capaz de inducir respuesta bioquímica y virológica, manteniendo observación estricta sobre los eventos adversos (16).

Interferón Pegilado

Es una forma modificada del IFNa. El pegilado o peginterferón se desarrolló atando una mitad de glicol de polietileno al alfa del interferón. Esto reduce el aclaramiento celular y renal y disminuye la inmunogenicidad de la proteína, estos efectos aumentan la vida media de la droga.

Un ensayo randomizado en pacientes sin daño renal han demostrado que el IFN 2a y 2b pegilado es superior al estándar con respecto a la respuesta sostenida virológica y la tolerancia en el tratamiento de HVC con cirrosis y/o fibrosis, los cuales tienen poca respuesta al IFNa estándar (23).

El IF Pegilado ha demostrado ventajas en pacientes con HVC sin daño renal. Los estudios publicados son limitados en relación a los pacientes en hemodiálisis y sus dosis, aunque el tratamiento en comparación con el IFNa estándar no parece proporcionar más beneficios en cuanto a: la respuesta virológica, por lo que la monoterapia con IFNa sigue siendo la opción terapéutica en estos pacientes.

Ribavirina

Se usa en combinación con el IFN pegilado en pacientes HVC positivos sin daño renal. Sin embargo, el fabricante ha emitido advertencias para los pacientes con disfunción renal porque su uso produce problemas en estos pacientes relacionados con su aclaramiento y metabolitos. Existen pequeños estudios pilotos que han examinado la seguridad y la eficacia en pacientes con enfermedad renal avanzada (24,25).

Recomendaciones

No usar cuando el filtrado glomerular sea <50ml/min/1.73 m², ni IFN pegilado a menos que sea con fines investigativos.

CONCLUSIONES

La hepatitis viral C repercute en la morbimortalidad de los pacientes hemodializados, tanto estando en hemodiálisis como luego de ser trasplantados, al aumentar la incidencia de complicaciones infecciosas, de nefropatía crónica del

injerto y a largo plazo, al progresar la hepatopatía, pueden ser responsables del 8–28 % de la mortalidad global.

Esta enfermedad también adquiere importancia entre el personal de salud en general y los que se desempeñan en las unidades de hemodiálisis, en particular, porque está continuamente expuesto a las fuentes y vías de transmisión del virus, tanto por el contacto sanguíneo como por la denominada transmisión horizontal, por lo que constituye un problema de salud. Su diagnóstico es generalmente tardío por las limitaciones clínicas y de laboratorio. El tratamiento médico es la monoterapia con Interferón alfa 2 b recombinante, el cual ha demostrado inducir una respuesta virológica en el 30 % de los casos, es costoso y está asociado a numerosas reacciones adversas, lo cual hace que la tasa de abandono sea mayor que en la población general, aún no existe vacuna para su prevención.

Ante todas estas razones se impone la afirmación que la única herramienta eficaz y segura para su erradicación es el cumplimiento estricto de las medidas universales de bioseguridad, cumplir y exigir que no existan violaciones en cuanto a desinfección de las máquinas, limpieza y desinfección local de todas las superficies, el lavado de manos frecuente, el uso y cambio de guantes cada vez que se requiera.

Es importante el conocimiento de la hepatitis C en una unidad de hemodiálisis para tomar las medidas adecuadas de bioseguridad y reforzar las ya existentes, y así evitar la transmisión viral entre los pacientes en hemodiálisis y al personal de salud, por lo que se hace necesario implementar proyectos educativos a todo el personal que trabaja en estos centros con el objetivo de sensibilizarlos, especialmente al personal de enfermería, eje principal en el tratamiento de nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Capote Pereira LL, Morejón Palacio E, Mora González S, Castañer Moreno J, Fuentes Abreu JE, Teuma Cortés I. Eficacia del aislamiento de pacientes con Hepatitis por virus C en hemodializados. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2006 [citado 12 Ene 2011]; 35(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0138-655720060001&lng=es&nrm=iso
2. Monsalve Castillo F, Gómez Gamboa L, Albillos A, Álvarez Mon M, Costa León L, Araujo Soto M, et al. Virus de Hepatitis C en poblaciones de riesgo a adquirir la infección. Venezuela. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2007 [citado 12 Ene 2011]; 6(99):315-9. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n6/original1.pdf>
3. Muñoz G. Diagnóstico serológico y virológico de la hepatitis C y B. Aspectos Prácticos. Gastr Latinoam. 2006 Abr-Jun; 17(2):249-52.
4. Fissell RB, Bragg Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney Int [Internet]. 2004 [citado 12 Ene 2011]; 65:2335-42. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v65/n6/abs/4494535a.html>
5. Finell L, Miller J, Tokars J, Alter M, Arduino M. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. Semin Dial [Internet]. 2005 [citado

12 Ene 2011]; 18:52-61. Disponible en:

http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/dialysis/DialysisSurv2002_SID.pdf

6. Inda Mariño AJ, Pérez Fadrugas OO, González Fernández JA. Diseño e implementación de un sistema de gestión ambiental en un Departamento de Hemodiálisis. *Mediciego* [Internet]. 2011 [citado 12 Ene 2011]; 17(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/Vol17_01_%202011/articulos/t-7.html

7. Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Oct [citado 12 Ene 2011]; 48(4):629. Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272-6386%2806%2901163-2/abstract>

8. Pinto dos Santos J, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, Pereira BJB. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1996 [citado 12 Ene 2011]; 11:2017-22. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/11/10/2017.full.pdf>

9. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C, (UCL) Collaborative Group. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. *Kidney Int* [Internet]. 1998 [citado 12 Ene 2011]; 53:1022-25. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v53/n4/abs/4490131a.htm>

10. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, Dentico P, Mele A, Ragni P, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 [citado 12 Ene 2011]; 37(5):1004-10. Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272-6386%2805%2980017-4/abstract>

11. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin CH, Krajewska M, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 [citado 12 Ene 2011]; 19:904-9. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/4/904.full>

12. Aucella, F, Vigilante, M, Valente, GL, Stallone, C. Systematic monitor disinfection is effective in limiting HCV spread in hemodialysis. *Blood Purif* [Internet]. 2000 [citado 12 Ene 2011]; 18(2):110-4. Disponible en: <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=14433&Ausgabe=225323&ProduktNr=223997&filename=14433.pdf>

13. Froio N, Nicastri E, Visco Comandini U, Cherubini CH, Felicioni R, Solmone M, et al. Final del formulario Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 [citado 12 Ene 2011]; 42(3):546-50. Disponible en: <http://www.ajkd.org/article/S0272-6386%2803%2900787-X/abstract>

14. Cab Direct [Internet]. Inglaterra: CAB International (CABI) [citado 12 Ene 2011]. Hepatitis C virus transmission at an outpatient hemodialysis unit-- New York; 2001-2008. Disponible en: <http://www.cabdirect.org/search.html?q=Hepatitis+C+virus+transmission+at+an+outpatient+hemodialysis+uni>

15. CDC: MMWR: Recommendations and Reports [Internet]. Atlanta: National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Viral Hepatitis [actualizado 19 Sep 2008; citado 12 Ene 2011]. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmWR/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>
16. Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, et al. S1. KDOQI US Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in CKD. AJKD [Internet]. 2008 Nov [citado 12 Ene 2011]; 52(5):811-1125. Disponible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ajkd_kdoqi_commentary.pdf
17. Barrios Camba J, Leyva de la Torre C, Chávez Moreno NJ, Cabrera Yero Y, Márquez Márquez DR. Infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes de hemodiálisis. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2008 [citado 12 Ene 2011]; 12(2):1-16. Disponible en: <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm12-2/rev-fcm12-2-6.htm>
18. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, Xenou P, Orphanou H, Zarafidou E, et al. Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10(10):1834-37.
19. Arus Soler E, Rivera Reimón L, Infante Velásquez M, Pérez Lorenzo M, Soto Arguelles G, Gra Oramas B, et al. Tratamiento de la Hepatitis Viral Aguda C con Interferon alfa 2 b recombinante. Ensayo Clínico. Rev Cubana Med [Internet]. 2000 [citado 12 Ene 2011]; 39(1): 21-9. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol39_1_00/medsu100.htm
20. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, Roselló LI, Veciana LI, Modol J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha (2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre-and post-renal transplantation assessment. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1999 [citado 21 Ene 2011]; 14(11):2704-9. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomndt.oxfordjournals.org/whalecom0/content/14/11/2704.full?sid=1a366e29-5987-48f4-9e6f-327a42de5839>
21. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. Am J Kidney Dis. 2008; 51(2):263-77.
22. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CHH, Leve AS, Wong JB. Interferon for hepatitis C virus in hemodialysis--an individual patient meta-analysis of factors associated with sustained virological response. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009 [citado 12 Ene 2011]; 4:1449-58. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomcn.asnjournals.org/whalecom0/content/4/9/1449.full.pdf+html?sid=177f6527-dba8-47ab-8377-b85f3a95ff30>
23. Silva Ferrera J, Torres Garbey M, Rizo Rodríguez R. Insuficiencia renal crónica en pacientes menores de 19 años de un sector urbano Medisan [Internet]. 2007 [citado 30 Mar 2009]; 11(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_3_07/san05307.htm
24. Terrault NA, Adey DB. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre-and post transplantation treatment. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2007

[citado 12 Ene 2011];2:563. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomcn.asnjournals.org/whalecom0/content/2/3/563.full.pdf+html?sid=454fb875-820b-4380-81dc-60e892dee7ef>

25. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with-443. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomndt.oxfordjournals.org/whalecom0/content/21/2/437.full.pdf+html?sid=7532f6b6-2aea-4dd2-8517-40815ea6f1f3>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Milián Figueroa IN, Betancourt García M, Dávila Véliz Y. Hepatitis C en pacientes hemodializados: una mirada actual. Rev Méd Electrón [Internet] 2011 Jun-Jul; [citado: fecha de acceso]33(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol4%202011/tema11.htm>