

# Estudio y seguimiento de la hepatitis C crónica en hemodiálisis: conclusiones del estudio SHECTS

Rebeca García-Agudo<sup>1</sup>, Sami Aoufi-Rabih<sup>2</sup>, Guillermina Barril-Cuadrado<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

<sup>2</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):33-7

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12078

## RESUMEN

El estudio SHECTS ha puesto de manifiesto que la prevalencia de la hepatitis C crónica en hemodiálisis ha disminuido en la última década, que los pacientes presentan la etiología glomerular como causa más frecuente de su insuficiencia renal, que tienen un estudio incompleto o nulo de su hepatopatía y que el tratamiento antiviral es bajo a pesar de presentar factores de buena respuesta, como la carga viral baja o el grado de fibrosis F0-F2. En esta revisión se intentará dar respuestas al estudio SHECTS, al respecto de qué pruebas complementarias deben tener los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis, a qué pacientes hay que derivar al hepatólogo y cuáles son candidatos a tratamiento antiviral.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población general se sitúa en el 3 %, según la Organización Mundial de la Salud. En hemodiálisis, se estima en torno al 13 %, aunque existe una gran variabilidad entre países y unidades de diálisis (1-70 %)¹. En España, en 1997-2001, Fisell et al. estimaron la prevalencia de la infección por el VHC en hemodiálisis en el 22 %². En pacientes trasplantados renales, esta prevalencia es del 7-40 %, también con una amplia variabilidad geográfica³⁵.

La hepatopatía en general y la hepatitis C crónica en particular son patologías que se manifiestan de manera silente hasta fases avanzadas en las que se observan descompensaciones de la enfermedad, fundamentalmente derivadas de las complicaciones de la hipertensión portal. En la enfermedad renal crónica, la clínica es aún más silente y los parámetros analíticos apenas se alteran, cursando con normotransaminasemia o hipertransaminasemia leve y carga viral baja o muy baja; además, la anemia, la plaquetopenia y la sobrecarga hídrica presentes en un paciente hepatópata pueden confundirse con las secundarias a la propia enfermedad renal⁶. Esto lleva a que en el paciente en hemodiálisis, con toda su complejidad y comorbilidad, la hepatopatía no sea la entidad que más aqueja al paciente y que ocasione más problemas al nefrólogo.

Sin embargo, hay estudios que demuestran que la hepatitis C crónica disminuye la supervivencia en diálisis y el trasplante renal, así como la supervivencia del injerto; en el trasplante, puede causar disfunción hepática, diabetes, glomerulonefritis *de novo*, nefropatía crónica del injerto, un aumento del número de infecciones, disfunción hepática, reactivación del VHC, hepatitis colestásica fibrosante y una evolución acelerada a cirrosis y hepatocarcinoma. Aunque estos eventos no son frecuentes, su gravedad y alteración del pronóstico tanto de la enfermedad renal como de la supervivencia justifican que el manejo de la infección por el VHC antes del trasplante renal sea obligado. Los sujetos VHC-positivos no tratados con cirrosis compensada tienen un 91 % de supervivencia a los cinco años, frente al 76 % que presentan los pacientes VHC-positivos no tratados con cirrosis compensada y con enfermedad renal crónica⁷. Además, el paciente trasplantado renal no puede ser tratado frente al VHC por el riesgo de pérdida del injerto, por lo que deben unirse esfuerzos para promover el tratamiento en la fase pretrasplante e idealmente antes de la fase de prediálisis, por la interferencia de los fármacos con la función renal.

Al no existir datos en la literatura médica sobre el nivel de estudio y seguimiento de la hepatitis C crónica de los sujetos en hemodiálisis en todo el mundo, el estudio SHECTS surgió para valorar la situación de estos pacientes, detectar posibles mejoras en su diagnóstico y tratamiento e involucrar tanto a nefrólogos como a hepatólogos en su manejo. Se trató de un estudio multicéntrico nacional transversal, realizado entre septiembre de 2010 y septiembre de 2011 entre todas las unidades de hemodiálisis del país. Se confeccionó un cuaderno de

**Correspondencia:** Rebeca García Agudo

Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. [rgagudo@sescam.jccm.es](mailto:rgagudo@sescam.jccm.es)

recogida de datos con los parámetros clínicos, analíticos y de pruebas complementarias relacionados con la situación nefrológica y hepatológica de los pacientes, para rellenar a partir de la historia de los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis por un investigador representante de cada centro.

## CONCLUSIONES DEL ESTUDIO SHECTS

En el estudio SHECTS estuvo representado el 53,1 % de los centros de hemodiálisis españoles: el 67,4 % de las unidades extrahospitalarias y el 39,4 % de las intrahospitalarias. Todas las comunidades autónomas tuvieron representación, la cual varió desde el 20 % de Aragón o el 23,1 % de Baleares hasta el 92,3 % de Castilla-La Mancha o el 100 % de Cantabria.

### La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en hemodiálisis en España ha disminuido notablemente desde 2001

El estudio SHECTS ha estimado la prevalencia de infección por VHC en pacientes en hemodiálisis en España en el 5,6 %. Teniendo en cuenta la calculada por Fissell et al. en 1997-2001 del 22 %, cercana a la de Francia (15 %) e Italia (22 %) en el mismo período, aunque la representación española solo incluía una veintena de centros y puede haberse originado un sesgo de muestra, podemos aseverar que la prevalencia ha disminuido de manera considerable y se aproxima a la que otros países de la Unión Europea presentaban ya en los años noventa (Alemania y Bélgica, 7 %; Países Bajos y Reino Unido, 3 %)<sup>2,8</sup>.

Las causas de esta reducción en la prevalencia pueden ser múltiples. El VHC fue descrito a finales de los ochenta y la detección de ARN del VHC se comenzó a realizar a principios de los noventa. Han pasado más de veinte años desde entonces y es posible que muchos de los pacientes infectados antes del cribado transfusional del VHC hayan fallecido. A esto se une la reducción drástica de las transfusiones a raíz de la comercialización de los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

En 2003, el Grupo de Virus de diálisis de la Sociedad Española de Nefrología publicó las *Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis*<sup>9</sup>, que daban difusión a las medidas de precaución universales para evitar la infección frente al VHC y determinaban las medidas de aislamiento y vigilancia enzimática y serológica en los pacientes de hemodiálisis. Se estima que los centros de hemodiálisis de España han aplicado parcial o totalmente estas recomendaciones a lo largo de la primera década del siglo XXI, el personal sanitario tiene mayor formación y los pacientes han recibido algún tipo de educación, constatándose una reducción de la prevalencia del VHC<sup>10</sup>.

El 75,6 % de los centros de hemodiálisis de España tiene al menos un paciente VHC-positivo, lo cual cumple parcialmente

la recomendación de la Sociedad Española de Nefrología de centralizar los pacientes VHC-positivos con el fin de evitar su dispersión y favorecer el contagio. Por tanto, parece que los esfuerzos deben centrarse en las medidas de prevención del contagio, más que sobre la distribución de los pacientes.

El tiempo de los pacientes en hemodiálisis es elevado (54 meses de mediana), con un rango muy amplio (de un mes a 32 años), lo que ayudaría a entender la mayor probabilidad de infección al existir un mayor tiempo de exposición, así como una mayor recomendación de tratamiento al haber una expectativa de vida prolongada.

### Los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis presentan características particulares en su situación nefrológica

El estudio SHECTS ha permitido determinar que los pacientes VHC-positivos en hemodiálisis presentan características particulares y ha definido un perfil de paciente que se aleja del sujeto pluripatológico con un pronóstico ensombrecido por la hepatopatía y con una menor posibilidad de trasplante que el sujeto VHC-negativo.

Una quinta parte de estos pacientes no precisaba heparina intradiálisis, lo que puede estar en relación con la coagulopatía secundaria a la hepatopatía.

Casi la mitad de los pacientes VHC-positivos en hemodiálisis había recibido un trasplante renal previo y un 41 % era candidato a un segundo trasplante renal, aunque solo se encontraba en lista de espera un 17,3 % (el estudio no recogía la causa de no inclusión, aunque algunos colaboradores referenciaron el rechazo del paciente, entre otras).

No hubo diferencias en cuanto al acceso vascular, aunque el uso del catéter temporal seguía siendo muy alto (un 82 % había tenido algún catéter temporal y un tercio portaba o había portado uno tunelizado), aun en pacientes tributarios de fístula arteriovenosa, que tenían en la actualidad.

### La etiología más frecuente de insuficiencia renal en los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis es la glomerular

El estudio SHECTS reflejó que los pacientes VHC-positivos en hemodiálisis presentaban la etiología glomerular como causa de su insuficiencia renal en una cuarta parte, encontrándose en el 23,2 % de los casos una posible asociación con la infección por el VHC (glomerulonefritis membranoproliferativa con o sin crioglobulinemia, membranosa). La nefropatía diabética y la tubulointersticial crónica ocupaban la segunda y tercera causas de insuficiencia renal. Esto difiere en el pacien-

te VHC-negativo, en el que las causas más frecuentes son la nefropatía vascular y la diabética.

El que el paciente VHC-positivo en hemodiálisis tenga la etiología glomerular como causa principal de insuficiencia renal hace pensar en la probabilidad de haber retrasado la progresión de la insuficiencia renal si se hubiera tratado la infección del VHC, sobre todo en fases previas a la prediálisis.

### Los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis presentan un estudio y seguimiento incompletos o nulos de su hepatopatía y factores de buena respuesta al tratamiento

El estudio SHECTS puso de manifiesto que en más de un tercio de los pacientes VHC-positivos no se había filiado el genotipo.

Los sujetos con genotipo 2 y 3 obtienen mejores tasas de respuesta viral sostenida que los genotipos 1 y 4. El genotipo es necesario para decidir el inicio, el tipo y la duración del tratamiento antiviral y se obtiene mediante análisis de sangre.

Más de un tercio de los pacientes no había sido evaluado para trasplante hepático y solo un 1,6 % estaba incluido en lista de espera, el mismo porcentaje de pacientes que era candidato. Asimismo, el seguimiento por especialistas en aparato digestivo era bajo (36,6 %), teniendo en cuenta que la infección por el VHC puede evolucionar a cirrosis y desarrollar hepatocarcinoma, que obliga al cribado neoplásico cada seis meses. Llama la atención que el 73,6 % de los pacientes se había realizado una ecografía, pero únicamente el 38 % la tenía con descripción de la morfología y dinámica hepáticas. Menos de un tercio de los pacientes se había sometido a una gastroscopia, el 2 % a un estudio hepático hemodinámico, y el 10,8 %, a una biopsia hepática.

En general, esta población presentaba factores de buena respuesta al tratamiento: la carga viral era baja o muy baja (72,7 % con menos de 600 000 copias, y 42,7 %, con menos de 400 000 copias), los niveles de transaminasas eran normales o estaban levemente alterados (glutamipiruvicatransaminasa [GPT] de  $24,4 \pm 19,4$  U/ml) y un 76,1 % de los pacientes tenía un grado de fibrosis igual o menor a F2.

### El tratamiento antiviral en los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis es bajo

A pesar de la presencia de factores de buena respuesta al tratamiento antiviral, únicamente un 26,6 % de los sujetos VHC-positivos en hemodiálisis había recibido tratamiento antiviral (con interferón pegilado, 10,9 %; con interferón y ribavirina, 9,9 %; con interferón convencional, 4,7 %; varios tratamien-

tos, 1 %). Además, solo se había tratado al 28,8 % de los que presentaban hipertransaminasemia, que clásicamente se ha asociado a una mayor actividad necroinflamatoria en estos pacientes, si bien la insuficiencia renal en hemodiálisis produce hipotransaminasemia y los valores pueden estar infraestimados<sup>11,12</sup>. Había recibido tratamiento antiviral el 36,3 % de los que podían tener una glomerulonefritis secundaria, el 51,4 % de los que estaban en seguimiento por aparato digestivo y el 51,4 % de los que estaban en lista de espera de trasplante renal, con un alto porcentaje de suspensión del tratamiento (67,4 %) por diversas causas (anemia, intolerancia, síndromes psiquiátricos) y, no obstante, con una tasa de respuesta viral sostenida aceptable (44,4 %). No puede hablarse de una falta de respuesta cuando la duración media del tratamiento ha sido insuficiente ( $7,4 \pm 5$  meses).

El tratamiento antiviral evitaría complicaciones secundarias a la hepatopatía, disminuiría las complicaciones postrasplante renal y reduciría el riesgo de contagio del VHC en una unidad de hemodiálisis.

### La alta valoración del cuestionario lleva al planteamiento de estrategias de este tipo para realizar una autoevaluación del manejo de los pacientes y actitudes intervencionistas

La alta valoración que los nefrólogos realizan sobre la utilidad del cuestionario (83,3 %) lleva a que se planteen estrategias de este tipo con el fin de realizar una autoevaluación del manejo que se realiza de los pacientes y a que esto permita determinar las actitudes intervencionistas que pueden mejorar la situación actual, como la necesidad de colaboración entre nefrólogos y especialistas en aparato digestivo.

Hay que destacar que esto no se podría haber llevado a cabo sin la participación de los numerosos centros que han colaborado, que permiten el conocimiento de la práctica clínica, el establecimiento de conclusiones dado y la determinación de necesidades.

## RESPUESTAS AL ESTUDIO SHECTS

### ¿Qué estudio deben tener los pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis? ¿Debe ser el mismo estudio para todos?

El estudio de un paciente VHC-positivo en hemodiálisis está determinado por la condición de candidato a trasplante renal. En todo paciente deben analizarse los datos de insuficiencia hepática e hipertensión portal: hipoalbuminemia, coagulopatía, hiperbilirrubinemia, hiperesplenismo, esplenomegalia, ascitis, varices esofagogástricas, peritoni-

tis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática. A estos datos podemos acceder mediante la realización de un análisis de sangre y una ecografía, que permite también el cribado de hepatocarcinoma en los pacientes cirróticos, que se ha de realizar cada seis meses. La gastroscopia está indicada en los sujetos con hipertensión portal (definida por datos indirectos, como el recuento plaquetario menor de 120 000/mm<sup>3</sup>, la esplenomegalia [bazo mayor o igual de 13 cm] o la ascitis), para el diagnóstico de varices esofagogástricas y gastropatía de la hipertensión portal y la prevención del sangrado varicoso mediante la ligadura programada.

Si el paciente es candidato a trasplante renal, debe valorarse el tratamiento antiviral, por lo que además es necesario conocer el genotipo y la carga viral.

### ¿A qué pacientes derivamos?

Todos los pacientes con infección por el VHC que son candidatos a trasplante renal deberían ser seguidos por un especialista en aparato digestivo; si no son candidatos a trasplante renal ni subsidiarios de tratamiento antiviral por comorbilidad o contraindicación, deberían ser derivados si son cirróticos para el cribado de hepatocarcinoma.

Las guías de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>13</sup> y las de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)<sup>14</sup> determinan que todos los pacientes VHC-positivos, independientemente del tratamiento antiviral o la respuesta a este tratamiento, deberían ser seguidos por la comorbilidad asociada al VHC; que los pacientes con evidencia clínica o histológica de cirrosis deberían ser seguidos cada seis meses; y que los pacientes sin cirrosis deberían ser seguidos anualmente.

### ¿A qué pacientes tratamos?

Las guías KDIGO recomiendan que todos los pacientes VHC-positivos con enfermedad renal crónica deben ser evaluados para tratamiento antiviral y todos los pacientes incluidos en lista de trasplante renal deben ser tratados. La indicación de tratamiento antiviral debe estar basada en la histología hepática, la edad, la comorbilidad y la capacidad para tolerar el tratamiento.

Se aconseja la biopsia hepática en los pacientes con genotipo 1 y 4 por extrapolación de datos de población no renal<sup>13</sup>, ya que los individuos con genotipos 2 y 3 obtienen mejor respuesta viral y siempre habría que intentar tratarlos.

La Sociedad Española de Nefrología indica el tratamiento anti-VHC en los individuos con una aceptable esperanza de vida

que tengan hipertransaminasemia (GPT mayor de 28 UI/ml) y en los candidatos a trasplante renal con independencia del nivel de transaminasas<sup>9</sup>.

La AASLD indica el tratamiento antiviral en los pacientes VHC-positivos con una fibrosis significativa (índice METAVIR  $\geq$  2), que es predictiva de progresión a una histología más avanzada. El tratamiento antiviral siempre debe ser individualizado. El tratamiento con interferón y ribavirina puede estar contraindicado en pacientes con depresión mayor no controlada o hipertensión grave, fallo cardíaco, enfermedad coronaria significativa, diabetes no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, convulsiones no controladas o hipertiroidismo no controlado, así como en los pacientes mayores de 60 años<sup>14</sup>.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aoufi Rabih S, García Agudo R. Management of HCV infection in chronic kidney disease. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.
2. Fissell RB, Bragg-Gresaham 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* 2004;65(6):2335-42.
3. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998;53(5):1374-81.
4. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66(4):471-6.
5. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997;52(3):843-61.
6. García Agudo R, Aoufi Rabih S, Pérez Roldán F, Guzmán Ames F, González Carro P, Ruiz Carrillo F, et al. Hepatic venous pressure gradient and transjugular liver biopsy to assess patients with kidney failure and chronic liver disease. *Nefrología* 2011;31(4):490-2.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
8. Schneeberger PM, Keur I, Van Loon AM, Mortier D, De Coul KO, Van Haperen AV, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000;182(5):1291-9.
9. Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guía sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. *Nefrología* 2004;24 Supl 2:43-66.

10. Barril G, Traver JA. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. *Antiviral Res* 2003;60(2):129-34
11. Espinosa M, Martín Malo A, Álvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High GPT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of GPT is applied. *Clin Nephrol* 2000;54:151-6.
12. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriott E, et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993;22:822-8.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-99.
14. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.

---

Enviado a Revisar: 22 Abr. 2013 | Aceptado el: 23 Abr. 2013