

Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López"

Tratamiento de hepatitis C en la insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis con Interferón 2 b y ribavirina. Presentación de 1 caso

Dra. Yanet Parodis López,¹ Dr. Alexis Pérez Rodríguez,¹ Dr. Enrique Arus Soler,² Dr. Francisco Gutiérrez,³ Dr. Orestes Benítez Llanes² y Dr. Alexander Mármol Sónora¹

Resumen

Se realizó la presentación clínica de un paciente de 32 años con antecedentes de salud hasta los 29 años de edad en que comienza a presentar una insuficiencia renal crónica terminal, se le aplicó tratamiento dialítico inmediatamente y 5 meses después se le diagnosticó una hepatitis C. Se decidió realizar trasplante renal donante vivo el cual no se puede efectuar dada la marcada citolisis existente, fue tratado inicialmente con interferón 2b durante un año sin negativizar el PCR por lo cual recibió posteriormente tratamiento combinado de interferón 2b y ribavirina (primer caso reportado en nuestro país en un paciente en hemodiálisis), se logró negativizar PCR, desapareció la citolisis y, finalmente, se logró el trasplante renal exitoso (donante vivo emparentado) 2 meses después de culminar el tratamiento. Se presentó la evolución bioquímica, hematológica y virológica con ambas terapéuticas.

Palabras clave: Hemodiálisis, hepatitis C, interferón, ribavirina.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es muy frecuente entre los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis. Estudios recientes han demostrado que el VHC puede incrementar el riesgo de muerte en esta población y parece tener un efecto negativo en la evolución, a largo plazo, del injerto y del paciente con trasplante renal.¹

Aunque se han logrado avances en cuanto a la prevención de la hepatitis C, el tratamiento para esta enfermedad entre los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis continua siendo insuficiente.

En el momento actual, uno de los principales agentes terapéuticos es el interferón el cual presenta efectos antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativos. Numerosos son ya los estudios que han sido publicados relacionados con el empleo del interferón alfa en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis,²⁻⁶ la mayoría de los cuales reportan una respuesta bioquímica, histológica y virológica inmediata y sostenida, incluso, se ha planteado que esta respuesta es superior en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis cuando se comparan con la población general no dialítica lo cual puede ser porque las cargas virales de los pacientes infectados con hepatitis C en hemodiálisis son menores y además porque el interferón pudiera ayudar a restaurar la respuesta inmune

mediada por células que se encuentra deprimida en los pacientes urémicos.⁷

Más recientemente, la combinación de interferón alfa y ribavirina se ha evaluado en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina con actividad contra un amplio espectro de virus RNA y DNA.

El tratamiento con ribavirina, de manera aislada, no tiene efecto sobre los títulos de RNA del VHC y grandes estudios multicéntricos han demostrado la superioridad de la combinación del interferón y la ribavirina para tratar el VHC sobre el empleo del interferón estándar como monoterapia en pacientes con función renal normal,⁸ de tal manera que esta combinación terapéutica es la recomendada para esta población mientras que en pacientes en diálisis solamente el interferón había sido utilizado hasta el año 2001 en el que se publicó la primera experiencia clínica sobre la combinación de interferón alfa 2b y ribavirina en pacientes en hemodiálisis y en este la mayor parte de los casos alcanzaron resultados negativos al PCR.⁹

Estudios realizados en pacientes en hemodiálisis plantean que la ribavirina puede ser utilizada en ellos manteniendo concentraciones séricas entre 10 y 20 $\mu\text{mol/L}$, sin efectos secundarios significativos, y estos niveles se alcanzan con dosis entre 170-300mg/24 h y la anemia por hemólisis, que es la principal complicación que produce su empleo, puede ser controlada incrementando la dosis exógena de eritropoyetina humana recombinante (Epo-rhu).^{10,11}

Pocos son los estudios internacionales que hasta la actualidad se han publicado abordando el empleo combinado de interferón y ribavirina para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis⁹⁻¹² y en nuestro país nunca se ha reportado ningún caso en proceder dialítico que halla recibido esta terapéutica.

Presentación del caso

Paciente de 32 años, blanco/masculino, con antecedentes de salud hasta los 29 años de edad en que se le diagnostica una insuficiencia renal crónica terminal a la cual llega por la vía aparentemente de la nefroangiosclerosis maligna. Comienza tratamiento sustitutivo de la función renal por medio de la diálisis peritoneal el 29/1/2002 donde se mantiene el paciente durante un período aproximado de 3 sem; posteriormente, continua en hemodiálisis hasta este momento. Evolutivamente se valora la posibilidad de un trasplante renal donante vivo emparentado (madre o hermana), pero comienza con elevación de transaminasas (TGP), se constata la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y posteriormente, se le realiza reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativo (hepatitis C) que resultó positivo, por lo cual se decide realizar biopsia hepática (BH), se difiere el trasplante renal y se comienza tratamiento con interferón 2 b. En la BH realizada por vía percutánea previa al tratamiento se encuentra: daño hepatocelular mínimo en paciente con HCV. No se observan signos hepáticos actuales ni fibrosis residual. Se comienza así tratamiento parenteral (intramuscular) de interferón 2 b: 3 millones de unidades 3 veces por semana, en el período interdiálisis, durante 12 meses; se observan escasas reacciones adversas y buen comportamiento hematológico (no leucopenia ni trombocitopenia)

sin necesidad de modificar las dosis de eritropoyetina humana recombinante (6 000 UI/sem) (fig. 1), pero con respuesta bioquímica (TGP) parcial durante el tratamiento (fig. 2), vuelve a cifras patológicas de manera mantenida luego de suspender el interferón y sin lograr resultados negativos al estudio virológico (fig. 3).

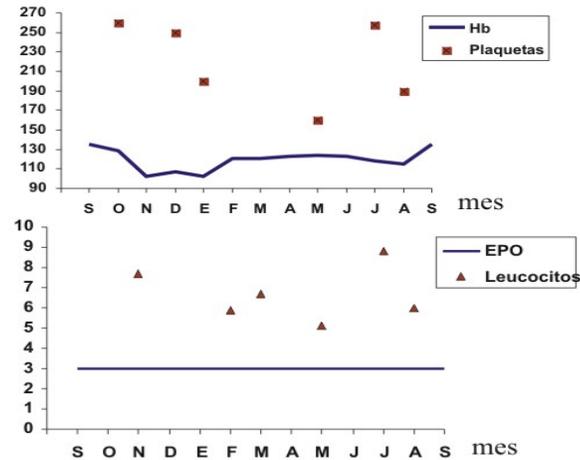


Fig. 1. Comportamiento hematológico y dosis de eritropoyetina humana recombinante durante el tratamiento con interferón alfa 2b como monoterapia.

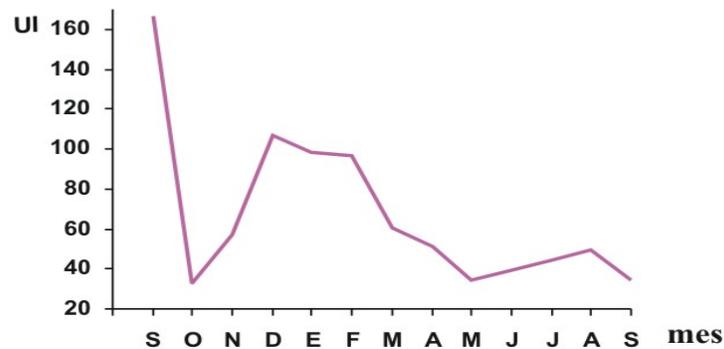


Fig. 2. Comportamiento bioquímico (TGP) durante el tratamiento con interferón alfa 2b como monoterapia.

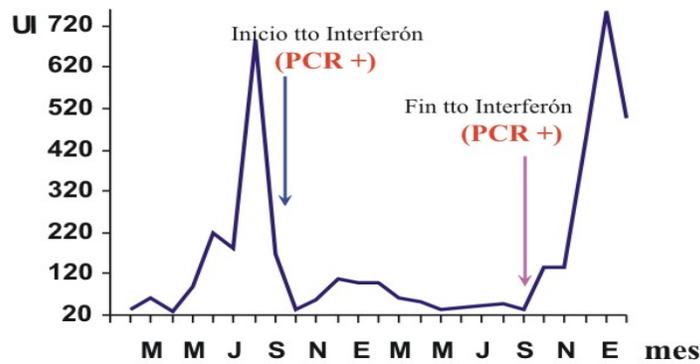


Fig. 3. Evolución bioquímica y virológica durante el tratamiento con interferón alfa 2b y posterior a su suspensión.

Ante este resultado, dada la imposibilidad de proceder con el trasplante renal, se decide incluir al paciente en protocolo de tratamiento combinado de interferón 2 b y ribavirina; se propone utilizar 3 millones de unidades de interferón, intramuscular, 3 veces por semana en período interdiálisis y comenzar con 200 mg de ribavirina diariamente incrementando 200 mg cada 6 sem con dosis tope de 600 mg/d. El paciente fue seguido estrechamente durante 12 meses. Previo al inicio del tratamiento se le realizaron estudios de: coagulación sanguínea (coagulograma completo), función tiroidea (TSH), UTS abdominal y hemograma completo cuyos resultados se encontraron dentro de parámetros normales, así como estudios del metabolismo del hierro (ferritina sérica y saturación de la transferrina) lo cual nos permitió descartar que este paciente tuviese algún déficit de este mineral y, por tanto, mantuvimos las dosis convencionales de hierro dextrán endovenosas habituales (50 mg/sem) con las que se tratan los pacientes en hemodiálisis.

Durante el tratamiento y al finalizar el mismo se le realizó PCR que resultó negativo a virus C de las hepatitis y en cuanto a respuesta bioquímica, consideramos que fue favorable (especialmente durante los últimos 6 meses) a pesar de procesos intercurrentes que puntualmente afectaron esta evolución e incluso motivaron la interrupción temporal del tratamiento (fig. 4).

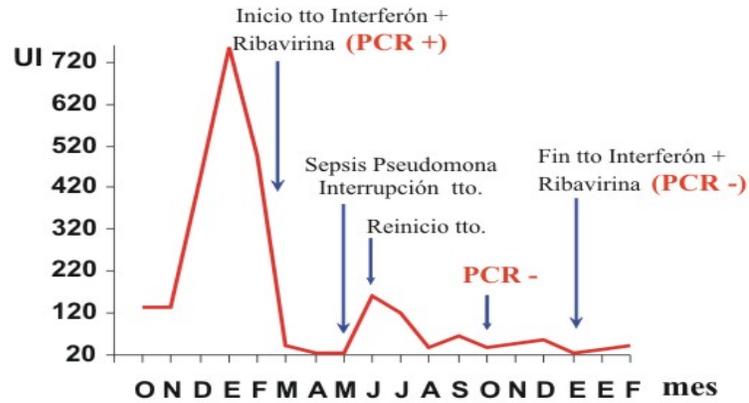


Fig. 4. Comportamiento bioquímico y virológico durante el tratamiento combinado de interferón alfa 2b y ribavirina.

En cuanto a la evolución hematológica, encontramos grandes variaciones del hematócrito y la hemoglobina lo cual nos hizo hacer varias e importantes modificaciones en las dosis de eritropoyetina humana recombinante sin encontrar alteraciones significativas en relación con el conteo global de leucocitos y plaquetas (fig. 5).

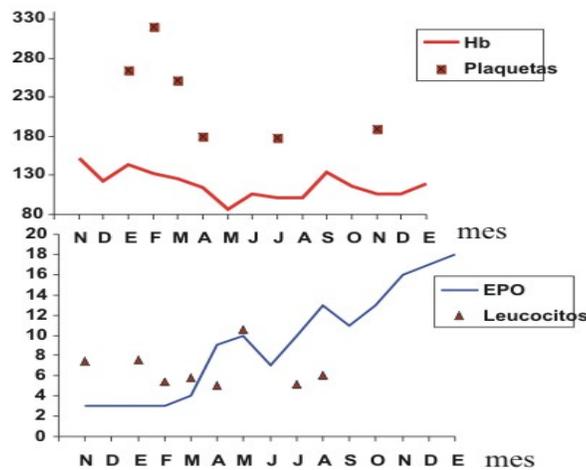


Fig. 5. Comportamiento hematológico y dosis de eritropoyetina humana recombinante durante el tratamiento combinado.

Las dosis empleadas de ribavirina oscilaron desde 200 mg diarios y hasta 600, mientras que el interferón se utilizó a razón de 3 millones de unidades 3 veces por semana, esta dosis se llegó a reducir a 2 veces por semana dada la situación clínica concreta del paciente.

En cuanto a las reacciones adversas más importantes se encontraron con la monoterapia de interferón 2b los escalofríos, la fiebre y los dolores musculares (más frecuentes en el primer mes de tratamiento), mientras que con el tratamiento combinado, la reacción adversa más importante fue la reducción en las cifras de hemoglobina que sí se mantuvo durante todo el tratamiento y nos obligó a aumentar las unidades semanales de Epo-rhu hasta 36 000 u.

Finalmente, 2 meses después de finalizar con el tratamiento combinado, el paciente se beneficia de un trasplante renal exitoso, donante vivo (madre), que hasta ese momento no se había podido realizar.

Comentarios

A pesar de las reacciones adversas que traen consigo el tratamiento de la hepatitis por virus C con interferón 2b y ribavirina en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis, especialmente la anemia hemolítica que obliga a utilizar altas dosis de Epo-rhu y se elevan los costos, pensamos que esta combinación de medicamentos puede ser muy útil en este tipo de población, como lo demuestra este primer y único caso reportado en nuestro país que logró incluso resultados negativos en los estudios virológicos, (finalmente se benefició con trasplante renal donante vivo) y, muy especialmente, en aquellos que no respondan al empleo del interferón en monoterapia.

Summary

Treatment of hepatitis C in end-stage chronic renal failure in hemodialysis with Interferon 2 b and ribavirine. A case report

The case of a 32-year-old male patient with past health until he was 29 years old, when he began to present an end-stage chronic renal failure, was reported. Dialytic treatment was immediately applied and 5 months later hepatitis C was diagnosed. It was decided to perform a kidney transplant from a living donor, but it was not possible due to the existence of a marked histolysis. He was initially treated with interferon 2b for a year without making the PCR negative. Therefore, he received combined treatment of interferon 2b and ribavirine (first case reported in our country of a patient undergoing hemodialysis). The PCR yielded negative, the cytolysis disappeared and the kidney transplant was successfully performed (from a living donor that was his relative) 2 months after concluding the treatment. The biochemical, hematological and virological evolution with both therapeutics was presented

Key words: Hemodialysis, hepatitis C, interferon, ribavirine.

Referencias bibliográficas

1. Mathurin P, Bouquet C, Poynard T. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257- 63.
2. Diego JM, Roth D. Treatment of hepatitis C infection in patients with renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:557 - 82.

3. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J. Efficacy and tolerance of interferon- 2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre-and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* (1999)14:2704 - 9.
4. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A. Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10):1834-7.
5. Curtis JJ. Hepatitis C and management of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 8 : 49-51.
6. Natov S, Pereira Brian JG. Hepatitis C virus infection in patients on maintenance dialysis-II. Up to Date Sep 6, 2001
7. Graziani G, Badalamenti S, Sampietro M. Produzione endogena di interferone (a-IFN) durante emodialisi (ED) in pazienti HCV positivi. *Giorn It Nefrol* 1998;15(S10):191 abstract .
8. McHutchison JG, Gordon SG, Schiff ER. For the Hepatitis Interventional Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1484 - 92.
9. Jie K, Rensma PL, Veen SV. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (1):193-5.
10. Renders L. Ribavirin and Interferon combination therapy in hemodialysis patients. A new therapeutic option? 39 Congress of European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association. 14-17 July / 2002. Copenhagen. Dinamarca.
11. Bruchfeld et al. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a pilot study. *J Viral Hepat* 2001;8(4):287-92.
12. Fabrizi and Locatelli: Combination of interferon alpha and ribavirin in the treatment of hepatitis C: Implications for the clinical nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2079-81.

Recibido: 17 de marzo de 2005. Aprobado: 23 de junio de 2005.

Dra. *Janet Parodis López*. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López" Avenida 26 y Bolleros, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ **Especialista I Grado en Nefrología.**

² **Especialista II Grado en Gastroenterología.**

³ **Especialista I Grado en Bioestadística.**