



Tratamiento con interferón α y ribavirina en un paciente de hemodiálisis virus C, PCR positivo

M. Arambarri, M. Fernández Lucas, R. Echarri, J. L. Teruel, C. Alarcón, J. L. Merino y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Tradicionalmente el tratamiento de la hepatopatía virus hepatitis C (VHC), Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positivo, era con Interferón. En los últimos años se están viendo unos mejores resultados con la combinación de Interferón y Ribavirina. Inicialmente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica la Ribavirina no está indicada por riesgo elevado de anemia severa. En casos aislados se está empezando a usar, ajustando dosis a función renal, observando buenos resultados.

Exponemos el caso de un varón de 28 años con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis periódicas y hepatopatía crónica por VHC. RNA VHC positivo ($> 1.000.000$ copias/ml) y elevación mantenida de transaminasas. Previo a trasplante renal, se decide tratamiento del VHC con Interferón (3.000.000 UI/ 48 horas) y Ribavirina (200 mg/24 horas). A los 15 días de iniciar tratamiento se objetiva normalización de los valores de transaminasas y negativización del PCR VHC. Requiere suspensión temporal de Ribavirina y transfusión de dos concentrados de hematíes por anemia severa, siendo reintroducida posteriormente a dosis de 200 mg/48 horas posthemodiálisis. No volvió a presentar ninguna complicación con el tratamiento manteniéndolo durante 14 meses. En 11 meses de seguimiento desde la finalización del mismo el paciente mantiene parámetros de función hepática dentro de límites normales y PCR VHC negativa.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Hepatitis C. Interferón-Ribavirina.**

THERAPY WITH INTERFERON PLUS RIBAVIRIN IN HEMODIALYSIS PATIENT WITH VIRUS C HEPATITIS

SUMMARY

Traditionally, the treatment of viral hepatitis C (positive Polymerase Chain Reaction –RCP–) was with Interferon. A combination of Interferon plus Ribavirin are producing better results on last years. Currently, Ribavirin is not indicated for pa-

tients with Chronic Kidney Disease because exist high risk of several anaemia. In a few cases, this treatment is producing good results with previously dosifications adjust.

We show a case of a 28 years old man with Chronic Kidney Disease on treatment with periodical hemodialysis and chronic hepatopathy HCV. Positive RNA HCV (> 1,000,000 copies/ml) and persistent transaminase elevation.

Before kidney transplantation, we decided to use Interferon (3,000,000 IU/ 48 hours) and Rivavirin (200 mg/24 hours) treatment. After 15 days, exists normal transaminase values and HCV RNA was negative. The patient required temporally suspension of Rivavirin and two red blood cells transfusions due to several anaemic; and was reintroduced 200 mg/48 h posthemodialysis.

The patient did not present any complication again, and could be treated for 14 months. After next 11 months of evolution the patient have normal rates of liver function and negative HCV RNA values.

Key words: **Hemodialysis. Hepatitis C. Interferon-Ribavirin.**

INTRODUCCIÓN

La incidencia de hepatitis VHC en los pacientes de hemodiálisis ha experimentado un notable descenso en los últimos años, pero constituye la causa fundamental de hepatopatía crónica en estos pacientes oscilando la prevalencia de los anticuerpos anti VHC en los pacientes en HD entre el 5-50%¹. Por otra parte, aunque en hemodiálisis, el curso clínico de la hepatopatía suele ser relativamente benigno, el pronóstico en los pacientes que reciben un trasplante renal es más incierto², por lo que resulta razonable tratar aquellos pacientes que van a ser trasplantados.

El tratamiento clásico de la hepatopatía VHC ha sido con Interferón α (IFN- α), pero este tratamiento se asocia con una elevada tasa de recaídas^{3,4}. También se han ensayado tratamientos con interferón- β e interferón- α pegilado, que posee en su estructura moléculas de polietilén-glicol que le confieren una vida media más larga y mayor eficacia³. Recientemente, se ha evaluado la asociación de IFN- α con ribavirina. La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina que posee un efecto directo antiviral e inmuno-modulador frente a gran número de virus DNA y RNA⁴.

Diversos ensayos clínicos han indicado que la asociación de ambos fármacos representa un avance importante en el tratamiento de la hepatitis C, alcanzando una tasa de respuesta del 31-38%, y del 49% en pacientes con recaídas previas⁵.

Sin embargo, el efecto adverso más frecuente de la ribavirina es que induce anemia hemolítica, lo que limita de forma sustancial su utilización en los pacientes con IRC avanzada o en hemodiálisis. Por otra parte no existen ensayos clínicos en la actuali-

dad que evalúen la eficacia, tolerancia y seguridad de esta combinación terapéutica en los pacientes con IRC terminal⁵.

Presentamos la evolución de un paciente joven en hemodiálisis con hepatopatía virus C, PCR positiva y candidato a trasplante renal, que fue tratado con la combinación de interferón α y ribavirina.

CASO CLÍNICO

Varón de 28 años diagnosticado de insuficiencia renal crónica secundaria a reflujo vesico-ureteral en tratamiento con hemodiálisis desde 1984. Trasplante renal en febrero de 1986, con pérdida del injerto y vuelta a hemodiálisis en 1987. Segundo trasplante en 1988, diagnosticado de rechazo crónico en 1995 con incorporación a hemodiálisis en 1995. Hepatopatía crónica VHC, RNA positivo, genotipo 1b (> 1.000.000 copias/ml), conocida desde 1993. Desde entonces ha presentado aumento moderado de las cifras de transaminasas, sin presentar complicaciones relacionadas con su hepatopatía.

En mayo 2000 el paciente quiere ser de nuevo incluido en lista de espera para trasplante renal y solicita valorar tratamiento de su hepatopatía. Fue estudiado por el Servicio de Gastroenterología que aconsejaron realizar una biopsia hepática previo al tratamiento, que fue rechazada por el paciente. Dado que se trata de un paciente joven que quiere ser trasplantado se decide iniciar tratamiento con Interferón α (3.000.000 U/48 horas posthemodiálisis) y ribavirina (200 mg/día).

En la tabla I se muestra la evolución analítica y la pauta de tratamiento. A los 15 días de iniciar el tratamiento se objetivó negativización de la PCR del

TRATAMIENTO CON INTERFERÓN α Y RIBAVIRINA EN UN PACIENTE DE HEMODIÁLISIS

Tabla I. Evolución analítica

Fecha	Basal					Fin Tratamiento		
	5/00	6/00	7/00	9/00	10/00	7/01	8/01	6/02
Hb	10,7	12,3	12	6,9	9,8	10,7	11,6	11
GOT	45	22	22	25	25	22	28	53
GPT	100	37	31	35	31	29	30	17
GGT	149	167	167	173	173	155	93	20
BT	2,1	2,1	1,8	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
PCR VHC	> 1 M	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
EPO	2.000 x 3	4.000 x 3	4.000 x 3	6.000 x 3	6.000 x 3	4.000 x 3	4.000 x 3	2.000 x 3
Ribavirina 200 mg		1/día	1/12 h	Suspendida	1/post HD	1/post HD		
Interferón 3 MU		Post HD	Post HD	Post HD	Post HD	Post HD		

Hb: hemoglobina (g/dl). GOT: alanina transaminasa (U/L). GPT: aspartato transaminasa (U/L). GGT: gamma glutamil transferasa (U/L). BT: bilirrubina total (mg/dl). PCR VHC: reacción en cadena de la polimerasa del virus hepatitis C (millón de copias por ml). EPO: eritropoyetina (UI).

virus C y normalización de las cifras de transaminasas. La hemoglobina estaba estable en 12,3 mgr/dl. Dada la buena tolerancia a la medicación y las cifras estables de hemoglobina se mantuvo la misma dosis de Interferón α y se incrementó la dosis de Ribavirina a 400 mg/día. El paciente se dializó fuera de la unidad durante mes y medio, manteniendo igual tratamiento. A su regreso se objetivan cifras de hemoglobina de 6,9 mg/dl, requiriendo la transfusión de dos concentrados de hemáties y la suspensión de la ribavirina durante un mes y medio. Posteriormente se reintroduce a dosis de 200 mg/48 horas posthemodiálisis, manteniendo la misma dosis de interferón α . Se mantuvo esta pauta de tratamiento durante 12 meses, con buena tolerancia y sin presentar nuevas complicaciones. A los 10 meses desde la finalización del tratamiento el paciente tiene cifras normales de transaminasas y PCR virus C negativa.

DISCUSIÓN

El curso clínico de la hepatopatía virus C de los pacientes en hemodiálisis suele ser relativamente benigno, pero el pronóstico cuando estos pacientes reciben un trasplante renal es más incierto. Por otra parte, dado que el tratamiento con Interferón en los pacientes trasplantados está contraindicado, debido a que puede inducir la pérdida del injerto por rechazo agudo, es lógico tratar a los pacientes que van a ser trasplantados cuando están en hemodiálisis.

El tratamiento clásico de la hepatopatía VHC, PCR positiva ha sido con Interferón α , pero este trata-

miento se asocia con una elevada tasa de recaídas⁶. Recientemente, se ha evaluado la asociación de IFN- α con Ribavirina que ha demostrado una eficacia significativamente mayor, incluso en pacientes que habían tenido recaídas en tratamiento únicamente con Interferón⁵.

Aunque el mecanismo de interacción de ambos fármacos no está bien definido, la eficacia del tratamiento combinado parece residir en el efecto sinérgico antiviral que poseen ambos fármacos⁷.

La pauta de tratamiento recomendada de la terapia combinada es la administración de 1.000-1.200 mg/día de Ribavirina y 3.000.000 U de Interferón tres veces por semana, durante un período de tiempo comprendido entre 6-12 meses. El efecto adverso más frecuente de la Ribavirina es que induce anemia hemolítica que además, parece ser dosis dependiente⁸. Este hecho limita de forma sustancial la utilización de este fármaco en los pacientes con IRC avanzada o en hemodiálisis^{1,9}. Como por otra parte, no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia, tolerancia y seguridad de esta combinación terapéutica en los pacientes con IRC terminal, la mayor parte de los casos descritos son experiencias aisladas¹⁰.

Describimos un caso de hepatopatía crónica por VHC en un paciente de hemodiálisis tratado con Interferón y dosis bajas de Ribavirina con buena tolerancia y excelente respuesta al tratamiento. Se trata de un paciente joven con una IRC y una hepatopatía virus C de mucho tiempo de evolución, con una elevada carga viral (> 1 millón de copias), que solicitó incluirse en lista de espera para trasplante renal. El tratamiento con Interferón se mantuvo a la

dosis habitual con buena tolerancia y la Ribavirina se pautó a dosis significativamente más bajas que las recomendadas para la población sin insuficiencia renal (1.000 mg/día). Sin embargo, la dosis mantenida durante dos meses de 400 mg/día indujo una anemización, probablemente secundaria a hemólisis, que obligó a suspender el tratamiento durante un mes y medio, introduciendo posteriormente la Ribavirina a dosis de 200 mg/posthemodiálisis³.

Por otra parte, observamos una excelente respuesta al tratamiento con normalización precoz de las cifras de transaminasas y negativización de la PCR VHC. Como se ha descrito en la población sin insuficiencia renal, la respuesta precoz es un factor de buen pronóstico de respuesta mantenida⁷. Más aún, 10 meses después de haber finalizado el tratamiento no se ha objetivado recaída.

En conclusión, en nuestra experiencia la terapia combinada con Interferón α y Ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatopatía virus C, PCR positiva en los pacientes de hemodiálisis que van a ser trasplantados. La terapia combinada es eficaz a dosis significativamente más bajas que las recomendadas en la población sin insuficiencia renal, y probablemente, estas dosis sean las únicas toleradas por estos pacientes¹⁰. Durante el tratamiento se requiere un control muy cuidadoso del paciente con el objeto de minimizar los posibles efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang CC: Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* Oct; 12 (9-10): S236-241, 1997.
2. Stachowski J: Hepatitis C virus infection in renal diseases: state of knowledge, therapeutic problems and perspectives. *Pol Merkurius Lek* Apr; 8 (46): 303-306, 2000.
3. Davis GL, Lau JY: Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 26 (Supl. 1): 122S, 1997.
4. Bellobuono A, Mondazzi L, Tempini S y cols.: Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial. *J Viral Hepat* 4: 185, 1997.
5. Fabrizi F, Locatelli F: Combination of interferon alpha and ribavirin in the treatment of hepatitis C: implications for the clinical nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: 2079-2081, 1999.
6. Stachowski J.:Hepatitis C virus infection in renal disease: state of knowledge, therapeutic problems and perspectives. *Pol Merkuriusz Lek* Apr; 8 (46): 303-306, 2000.
7. Cheng, SJ, Bonis, PAL, Lau, J y cols.: Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 33: 231, 2001.
8. Chow WC: Hepatitis C: retreatment and treatment of patients with renal failure. *J Gastroenterol Hepatol* May; 15 (Supl.): E152-E155, 2000.
9. Chemello, L Cavalletto, L, Bernardinello, E y cols.: The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C *J Hepatol* 23 (Supl. 2): 8, 1995.
10. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvard R: Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection- a pilot study. *J Viral Hepat* jul; 8: 287-292, 2001.