

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

**IMPACTO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS “C” EN TRASPLANTADOS RENALES**

**Tesis de postgrado para obtener el título de la
Especialidad en Nefrología
2005-2008**

Presenta:

Dr. EDGAR DEHESA LÓPEZ

Tutor:

Dr. RICARCO CORREA ROTTER

Co-tutor

Dr. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

México D.F Agosto del 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
II.-IMARCO TEÓRICO.....	2
III.-OBJETIVOS.....	19
IV.-HIPOTESIS.....	20
V.-JUSTIFICACIÓN.....	21
VI.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
VII.-ASPECTOS ETICOS.....	25
VIII.-RESULTADOS.....	25
IX.-DISCUSIÓN.....	32
X.-CONCLUSIONES.....	33
XI.-ANEXOS.....	34
XII.-BIBLIOGRAFIA.....	36

I.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Múltiples estudios han demostrado que el pronóstico de los pacientes con IRCT en diálisis, infectados por el VHC y sometidos posteriormente a un trasplante renal, es mejor cuando se compara con aquellos pacientes portadores del virus que permanecen en diálisis. Sin embargo, cuando se comparan con controles trasplantados no infectados por el VHC, los resultados en relación a sobrevida del injerto y de los pacientes son contradictorios. Un gran número de autores no efecto deletéreo del VHC en la sobrevida del injerto y del paciente, sin embargo, un igual número de autores han mostrado un peor pronóstico a largo plazo en los mismos.

En nuestro Instituto se ha documentado una elevada prevalencia de la infección por el VHC en la lista de espera para trasplante renal cadavérico y en los últimos años algunos de ellos han sido sometidos a un trasplante renal, sin conocerse exactamente cual ha sido la evolución clínica de la enfermedad hepática, la sobrevida del injerto renal y la sobrevida de los pacientes mismos, por lo que, el desarrollo de este trabajo nos permitirá responder la siguiente pregunta de investigación:

¿Cual es el impacto clínico de la infección por el virus de la hepatitis "C" en trasplantados renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

II.-MARCO TEÓRICO

Panorama actual de la insuficiencia renal crónica y el trasplante renal:

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un problema de salud pública mundial. Según el registro americano de enfermedades renales (USRDS), la prevalencia de la IRC en EE.UU. se ha incrementado en las últimas décadas. Para el año 2004 habían 431,284 casos de IRC en estadio terminal (IRCT) y se estima que para el 2010 esta será de 520,000 pacientes. La incidencia reportada en ese mismo año fue de 339 pacientes por millón de habitantes y la principal modalidad dialítica fue la hemodiálisis (1). Al igual que en el resto del mundo, la IRC en nuestro país constituye un problema de salud pública. Dante Amato y cols. realizaron un estudio de base poblacional en pacientes mayores de 18 años afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Morelia, Michoacán; en este estudio se evaluaron 3564 adultos de los cuales el 8.5% tenían menos de 60 ml/min en la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault (TFGe) para una prevalencia de 80,788 por millón de habitantes y el 0.1% tenían una TFGe por debajo de 15 ml/min para una prevalencia de 1142 por millón de habitantes. De estos 2 grupos, solo el 11.1% y el 25% respectivamente, se conocían como portadores de una afección renal (2).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica cursan con una alta tasa de hospitalizaciones y una mortalidad elevada que actualmente es del 20% al año, en el mejor de los casos. Las causas de muerte en estos pacientes son diversas, sin embargo, hasta en el 50% de los decesos se deben a causas cardiovasculares (1,3,4).

Hasta hace algunas décadas, las opciones terapéuticas para los pacientes con IRCT, se reducían a diálisis peritoneal y hemodiálisis; siendo la diálisis peritoneal la modalidad de terapia sustitutiva mas frecuentemente empleada en nuestro país, correspondiendo aproximadamente al 75% de los casos. En nuestro país, el trasplante renal se ha consolidado como otra opción terapéutica, que ha demostrado ser mejor que la diálisis peritoneal y hemodiálisis en relación a mortalidad, comorbilidades y calidad de vida en estos pacientes, por lo que el trasplante renal de donador vivo o cadavérico es considerado actualmente la mejor opción terapéutica; reportándose en la

literatura mejoría en la sobrevida del injerto renal en los últimos años, siendo actualmente del 89.5% a un año para el trasplante de donador cadavérico y del 95.3% en el trasplante de donador vivo, con una sobrevida promedio del injerto a largo plazo de 11.4 años para el trasplante cadavérico y de 19.1 años para el trasplante de donador vivo (1).

Según el USRDS, el número de trasplantes renales continúa incrementándose desde hace dos décadas y para el año 2004 por primera vez excedió la cifra de 10,000 trasplantes en un año. Por otro lado, en la población prevalente con IRCT, la lista de pacientes en espera de un trasplante renal ha aumentado de 9,452 en 1988 hasta 60,393 en el 2004, con un crecimiento anual del 6.7-12% en los últimos tres años, lo que ha condicionado, por un lado, que la demanda de órganos no pueda ser satisfecha en nuestros días, y por otro lado, que el tiempo de permanencia en lista de espera se haya prolongado, con todas las consecuencias clínicas que esto conlleva para los pacientes bajo alguna modalidad de terapia sustitutiva.

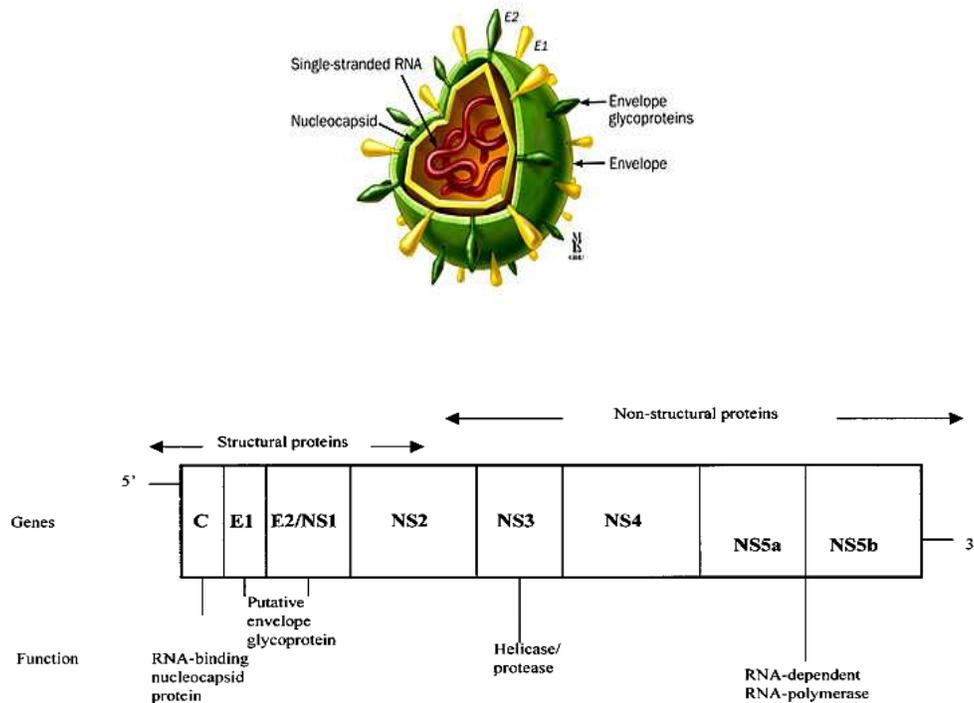
Esta tendencia y problemática también se ha observado en el resto del mundo y en México. Según el Centro Nacional de Trasplantes para julio del año 2007, habían registrados en nuestro país, 4,169 pacientes con IRCT en espera de un trasplante renal y la incidencia de la misma en el 2004 según el registro de enfermedad renal crónica del estado de Guadalajara, fue de 343 por millón de habitantes, lo que traduce al igual que en el resto del mundo, una incapacidad de cubrir la demanda de órganos (1,5).

Infección por el virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus RNA monocatenario cuya secuencia de nucleótidos tiene homología con los flavivirus y pestivirus, considerándose actualmente como género de la familia flaviviridae (6). Su genoma esta constituido por 9,379 nucleótidos que se organizan en dos grupos de genes: los *estructurales* que codifican la nucleocápside y glucoproteínas de la envoltura y genes *no estructurales*, que codifican proteínas necesarias para la replicación viral. (Fig 1). Existen dos regiones no codificantes en los dos extremos 5' y 3' que delimitan una zona de lectura abierta (open reading frame) que comprende casi todo el genoma vírico. La región no codificante del

extremo 5' del genoma, es una región muy conservada y es en donde se localiza la regulación de la replicación viral y el control de la traducción. Por otro lado, las regiones E1 y E2 que codifican glucoproteínas de la envoltura son las regiones que experimentan mayor variación (7,8).

Figura 1.- Estructura genómica del virus de la hepatitis C.



La heterogenicidad genética es una de las características más relevantes del virus de la hepatitis C, lo cual es observado entre individuos y dentro de los mismos pacientes infectados. Varios esquemas de clasificación han sido desarrollados, por lo que en 1994 un grupo de expertos en el tema propuso su clasificación en 6 tipos, cuya homología secuencial en cada tipo va del 5 al 72%. A su vez, cada tipo puede dividirse en subtipos (Actualmente hay mas de 50 subtipos) cuya homología en la secuencia va del 75 al 86% y finalmente cada subtipo, esta constituido por elementos individuales con una homología secuencial entre estos del 88% (6). Algunos genotipos, como 1a, 1b, 2a y 2b están ampliamente distribuidos alrededor del mundo, mientras otros, como el 5a y 6a están restringidos a ciertas áreas geográficas. En EE.UU,

Japón y Europa Occidental los genotipos más frecuentes son el 1a, 1b, 2a y 3a, aunque la frecuencia relativa de cada uno, varía de país en país y aún entre las diferentes regiones de los mismos (9).

Alvarado Esquivel y colaboradores en 1998 describieron en nuestro país la prevalencia de los genotipos del VHC en 516 donadores sanguíneos y 211 pacientes con hepatopatía positivos para VHC. La distribución genotípica fue la siguiente: 50.2% para el genotipo 1b, 15.7% para el genotipo 1a, 14.2% para el genotipo 2b, 11.9% para el genotipo 2a y 5.2% para el genotipo 3a (10).

La influencia del genotipo del virus en la gravedad de la enfermedad es controversial. Varios estudios han sugerido que las formas más graves de la enfermedad hepática como cirrosis y hepatocarcinoma, están significativamente asociadas con el genotipo 1b, mientras que la infección por el genotipo 2 es más frecuente en casos de infección crónica con lesiones hepáticas leves y transaminasas normales (7).

Epidemiología del virus de la hepatitis C en pacientes en diálisis y trasplantados renales

La infección por el virus de la hepatitis C representa un serio problema de salud para los pacientes con IRCT bajo tratamiento con alguna modalidad de terapia sustitutiva (diálisis peritoneal ó hemodiálisis), debido a la elevada prevalencia informada, en relación con lo observado en la población general. Esta prevalencia en pacientes en diálisis va desde un 5% hasta el 68% de los pacientes y también presenta variación geográfica importante, siendo mayor en el medio y lejano oriente en comparación con los países occidentales (Tabla 1). Por otro lado, los países en vías de desarrollo presentan una elevada prevalencia de la infección, que se ha relacionado a deficientes medidas universales de prevención en las unidades de hemodiálisis y al tratamiento irregular con eritropoyetina de la anemia, que condiciona un elevado número de transfusiones sanguíneas (11).

Tabla 1.-Prevalencia de la infección del VHC en pacientes trasplantados renales y hemodiálisis en diferentes regiones del mundo.

País	Prevalencia de VHC	
	Hemodiálisis %	Trasplante renal %
Europa		
Holanda	2.9-3.4	
Suiza	5	7.20
Alemania	7	13
España	19-30	46
Italia	47-60	33
América		
EEUU	8.40	10.30
Brasil	11-26	40
México	6.7-12.8	
Oriente		
Israel	18	12.30
Siria	49	
Arabia Saudita	68	
India	4-36	37
China	30	50
Taiwan	34	39
Japón	27%	21.70
África		
Túnez	42	

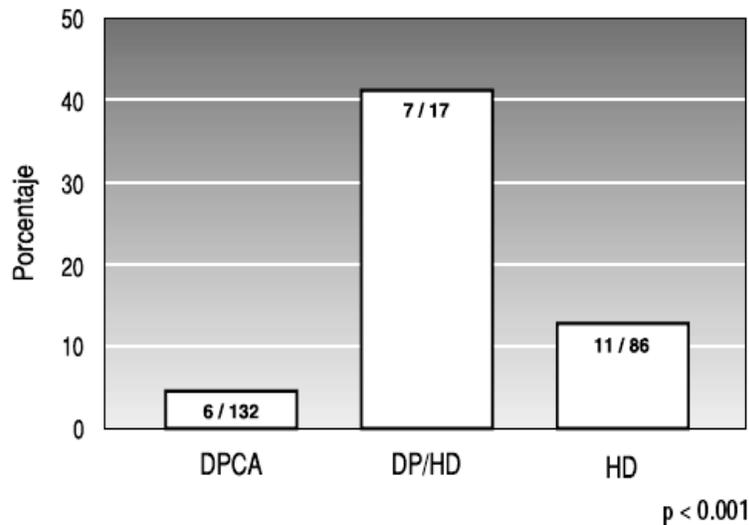
Modificado de Fehr T, Ambül P: Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplantation* 19;1049-1053;2004.

En México la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con IRCT bajo tratamiento sustitutivo fue reportada por Alberú y colaboradores desde 1995, quienes estudiaron a pacientes que se encontraban en lista de espera para trasplante renal. Los autores reportaron que el 26% de la población estudiada fue positiva para anticuerpos anti-VHC (ELISA II y RIBA), de los cuales el 80% se encontraban en hemodiálisis y el 22% restante en diálisis peritoneal (12).

González Michaca y colaboradores en el año 2000, realizaron un estudio transversal para determinar la prevalencia de la infección por el VHC en 235 pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal en 3 centros hospitalarios de nuestro país. La prevalencia reportada fue del 10.2% y se observó una diferencia en la misma de acuerdo a la modalidad dialítica, siendo esta del

12.8% para los pacientes en hemodiálisis, del 4.5% para los pacientes en diálisis peritoneal y en los pacientes en diálisis peritoneal con historia previa de hemodiálisis fue hasta de 41.1% (Figura 2). Los autores concluyeron que a diferencia de lo informado por Alberú, la prevalencia de la infección por el VHC en la población en diálisis peritoneal en México es baja (13).

Figura 2.-Prevalencia del VHC de acuerdo a la modalidad dialítica.



Recientemente Méndez Sánchez y colaboradores en el año 2004 realizaron un estudio transversal de 149 pacientes en hemodiálisis en un centro hospitalario privado en nuestro país. Los autores reportaron que el 6.7% de la población estudiada fue positiva para RNA-VHC mediante la técnica de PCR (14).

Por otro lado, González Michaca y colaboradores en el año 2000, realizaron un estudio transversal en donde se determinó la distribución de los diferentes genotipos del VHC en 24 pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal con anti-VHC positivos por el método de ELISA en 3 centros hospitalarios de nuestro país. La distribución genotípica reportada fue la siguiente: genotipo 1b 50%, genotipo 2a 16.6%, genotipo 2b y 2c 8.3% respectivamente, lo que concuerda con los hallazgos de Alvaro Esquivel sugiriendo que el genotipo 1b es el más prevalente en México. Hasta el momento no se ha encontrado asociación entre el genotipo viral con el curso

clínico y la respuesta al tratamiento de la enfermedad hepática en los pacientes con IRCT (15).

Mecanismos de transmisión del VHC en pacientes en diálisis:

Los pacientes con IRCT en diálisis, específicamente los que se encuentran en hemodiálisis han sido considerados una población de alto riesgo para adquirir la infección por el VHC. Se ha documentado que en la mayoría de los casos, la infección por el VHC es adquirida después del inicio de la hemodiálisis, siendo las vías de transmisión más estudiadas las siguientes (16):

1.- Transfusiones sanguíneas: Desde 1990, año en que comenzó el tamizaje para el VHC en los bancos de sangre, la probabilidad de transmisión post transfusional ha disminuido considerablemente, siendo actualmente de 1/100 000 paquetes globulares en Estados Unidos y de 1/180 000 en Alemania. Otra medida que ha contribuido a disminuir el riesgo de transmisión post transfusional, es la utilización de eritropoyetina como parte del tratamiento estándar de la anemia, lo que ha permitido disminuir en gran medida los requerimientos transfusionales en estos pacientes.

2.-Modalidad de diálisis: Esta bien documentado que los pacientes en hemodiálisis presentan una mayor prevalencia de infección por VHC que los pacientes en diálisis peritoneal y que estos últimos, en caso de no contar con el antecedente de tratamiento previo con hemodiálisis ni transfusiones sanguíneas previas, la prevalencia de la infección es igual a la de la población general, lo que sugiere que el medio hospitalario podría ser un vector en la transmisión del VHC.

3.- Tiempo en hemodiálisis: Inicialmente se pensaba que a mayor tiempo en diálisis, mayor riesgo de exposición, sin embargo, esto no ha podido ser comprobado en múltiples estudios realizados recientemente.

5.-Infección nosocomial: Considerada la principal fuente para adquirir en pacientes en hemodiálisis. Se han estudiado múltiples mecanismos que pudieran estar implicados, siendo los mas importantes: la proximidad física con pacientes VHC positivos, el cumplimiento deficiente de las medidas universales de prevención en la unidades de hemodiálisis, técnicas deficientes de hemodiálisis y el re uso de dializadores.

Impacto clínico de la infección por el VHC en pacientes en diálisis

El curso clínico de la infección por el VHC en los pacientes con IRCT en diálisis es por lo general asintomático. Sin embargo, la historia natural de la enfermedad en esta población no se conoce exactamente, debido a que el desarrollo de las complicaciones asociadas a la infección por el VHC requieren de décadas más que años para presentarse; mientras que los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis cursan con una elevada mortalidad a corto plazo, ocasionando que las complicaciones crónicas asociadas a la infección por el VHC difícilmente se presenten (8, 17).

La evaluación del curso clínico de la infección por el VHC en estos pacientes es complicada, ya que los niveles de transaminasas en la mayoría de los pacientes se encuentran dentro de límites normales aún ante una infección activa. Por otro lado, la realización de una biopsia hepática para valorar la gravedad de la enfermedad conlleva alto riesgo de complicaciones.

La mortalidad constituye un desenlace puntual para valorar el curso clínico de la infección del VHC en estos pacientes. Locatelli y colaboradores en 1996, basados en los datos del USRDS (EEUU) y del registro Lombardy (Italia) reportaron una mortalidad elevada hasta del 35% en pacientes en diálisis con cirrosis hepática en relación a pacientes en diálisis sin cirrosis (RR = 1.346; IC95% 1.03-1.75 p= 0.03), sin embargo, la cirrosis hepática representó una complicación poco frecuente en estos pacientes (2% en EEUU y 1.5% en Italia)(18). Maisonneuve y colaboradores en el año 1999, publicaron en un estudio de colaboración internacional entre Europa, Asia, Nueva Zelanda y EEUU, en el cual se informó una incidencia elevada de cáncer de hígado (RR 1.5 IC95% 1.3-1.7 de muerte por cáncer de hígado) probablemente asociada a una mayor prevalencia de infección por el VHC y VHB en esta población (19). Un importante estudio en relación a la mortalidad de los pacientes en diálisis infectados con el VHC fue informado por Nakayama y colaboradores, quienes prospectivamente estudiaron a 1,470 pacientes en hemodiálisis crónica de 16 centros en Japón, los cuales fueron seguidos por un periodo de 6 años (1993-1999). La seropositividad para VHC fue un factor de riesgo independiente de muerte (RR 1.57; IC95% 1.23-2.0; p= 0.001). El carcinoma hepatocelular fue la causa de muerte en el 5% en estos pacientes y en el 0% en los pacientes sin

VHC ($p=0.001$). La cirrosis hepática fue documentada en el 8.8 % de los pacientes que fallecieron con VHC y en el 0.4% de los fallecidos sin VHC ($p=0.001$)(20).

Fabrizi y colaboradores, publicaron un meta análisis de 4 estudios de cohortes realizados en EEUU, Japón y España, en donde se analizó el impacto de la infección por el VHC sobre la mortalidad en 2,341 pacientes con IRCT en diálisis. La infección por el VHC fue un factor de riesgo independiente con un RR de 1.57 (IC95% 1.33-1.86) (21). Recientemente Butt y colaboradores valoraron el impacto del VHC y otras comorbilidades en una cohorte de 5,737 pacientes en diálisis comparados con 11,228 controles en diálisis no infectados. El VHC se asoció a mayor mortalidad aún ajustado para comorbilidades ($p=0.0005$). El riesgo de muerte fue mayor al momento del diagnóstico (RR 1.49) y posteriormente disminuyó hasta permanecer estable después del segundo año (RR 1.1). Otros factores asociados a mortalidad en este estudio fueron, la coinfección con el VIH, el uso de drogas endovenosas, la diabetes mellitus como causa de la IRCT, la enfermedad vascular periférica y la anemia (22).

Trasplante renal en pacientes con infección del VHC

Según datos del USRDS, se estima que en EEUU la población en diálisis para el año 2030 será de 2.24 millones, de los cuales, 192,640 estarán infectados por el VHC calculado para una prevalencia estimada del 8.6% en ese año (22). Se ha comentado previamente el efecto deletéreo del VHC en la mortalidad de los pacientes con IRCT que permanecen en diálisis y se discutirá a continuación cual es el impacto clínico del trasplante renal en relación con la supervivencia de los pacientes, evolución de la enfermedad hepática y supervivencia del injerto renal.

Prevalencia del VHC en trasplantados renales

La prevalencia de la positividad para anti-VHC en pacientes trasplantados renales varía entre los diferentes centros y se ha documentado entre el 6% al 46% (23,24). Esta prevalencia se encuentra influenciada por

diferentes factores como: raza, región geográfica, modalidad dialítica, tiempo en diálisis previo al trasplante, número de transfusiones, trasplante renal previo, coinfección con el VHB, sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica entre otros (25-27).

Mortalidad en pacientes con VHC trasplantados renales y VHC en diálisis

No existen estudios controlados que comparen el curso de la enfermedad hepática entre pacientes infectados por el VHC que se someten a un trasplante renal con aquellos pacientes infectados por el VHC que permanecen en diálisis.

Greg y colaboradores compararon prospectivamente a 33 pacientes trasplantados renales infectados con el VHC con 25 pacientes en diálisis infectados con el VHC que permanecieron en lista de espera para trasplante renal. La mortalidad fue significativamente menor en los pacientes trasplantados que en los pacientes que permanecieron en lista de espera (6.5% vs 24% $p=0.043$)(28). Una comparación entre las características clínicas e histológicas hepáticas de 45 pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y 22 pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis infectados por el VHC, no informó diferencias en los indicadores histológicos entre ambos grupos, por lo que los autores concluyeron que el trasplante renal en pacientes infectados por el VHC no incrementa el riesgo de progresión de la enfermedad hepática. Sin embargo, el corto tiempo de seguimiento (41.2 meses) y el número pequeño de pacientes hacen que esta conclusión sea tomada con reserva (29).

Evolución de la enfermedad hepática por VHC en trasplantados renales

Evolución bioquímica: Un gran número de pacientes trasplantados renales infectados por el VHC no presentan signos bioquímicos de enfermedad hepática. Elevaciones en las cifras de aminotransferasas séricas se documentan únicamente en el 20-70% de los casos. Las posibles explicaciones incluyen: replicación del VHC en sitios extrahepáticos, infección por especies

no patogénicas, fluctuaciones en la carga viral y un grado de replicación viral bajo (30,31).

Evolución histológica: La biopsia hepática es esencial en la evaluación de la gravedad histológica por el VHC, ya que no se ha demostrado correlación entre los niveles séricos de aminotransferasas y carga viral con el grado histológico de afección hepática. Desde el punto de vista clínico y bioquímico, la evolución de la enfermedad hepática asociada a VHC en trasplantados renales, cursa relativamente estable en un considerable número de pacientes. Sin embargo, la evidencia histológica muestra que la naturaleza de esta enfermedad es progresiva, como lo demostraron Rao y colaboradores quienes reportaron los hallazgos histológicos seriados de 36 pacientes trasplantados renales con signos de enfermedad hepática crónica, los cuales fueron estudiados por un periodo de 4.5 ± 4.3 años. No se documentó progresión de la enfermedad hepática en las biopsias subsecuentes en aquellos pacientes con diagnóstico de hígado graso y hepatitis crónica persistente en la biopsia inicial. Sin embargo, el 60% de los pacientes con hepatitis crónica activa, el 66% con hemosiderosis y el 100% con hepatitis crónica activa avanzada en la biopsia inicial progresaron a cirrosis. La mortalidad anual por falla hepática fue del 9.6% para los pacientes con hemosiderosis y del 6.1% y 10.5% para los pacientes con hepatitis crónica activa temprana y avanzada respectivamente (32).

Vosnides y colaboradores, después de un seguimiento medio de 17.1 ± 4.9 meses posterior a la biopsia hepática inicial informaron un incremento significativo en el grado de fibrosis en 13 pacientes trasplantados renales con enfermedad hepática secundaria a VHC (índice histológico 0.8 ± 0.8 vs 1.6 ± 0.9 $p=0.03$) mientras que la actividad necro inflamatoria se mantuvo sin cambios (4.0 ± 2.1 vs $3.3 \pm p=NS$)(7). Sandrini y colaboradores estudiaron a 16 trasplantados renales positivos para el VHC y que se hubieran sometido a más de dos biopsias hepáticas postrasplante en un periodo de 10 años. Una progresión de la enfermedad hepática crónica fue documentada consistentemente a través del tiempo. La hepatitis leve incrementó del 25% en la primera biopsia al 75% a la tercera biopsia hepática y todos los pacientes con 4 biopsias presentaron progresión de las lesiones hepáticas (33).

Finalmente, los factores que se han relacionado con una mayor progresión de la enfermedad hepática en pacientes trasplantados renales infectados por el VHC son: la adquisición de la infección durante el trasplante renal, la coinfección con el virus de hepatitis B, la inmunosupresión con azatioprina y el uso de OKT3 ó inmunoglobulina anti-timocito. (34-36)

Impacto de la infección del VHC en trasplantados renales

Existe controversia si la infección por el VHC tiene efectos deletéreos en la sobrevida del injerto y del paciente trasplantado renal. Estudios iniciales no mostraron una diferencia en la mortalidad en estos pacientes, en comparación con lo observado en trasplantados renales no infectados por el VHC, particularmente cuando se informó mortalidad a 5 años (23,26, 37-40).

Mathurin y colaboradores estudiaron en forma retrospectiva a 384 pacientes trasplantados renales infectados por VHC por un periodo de 10 años. No se observaron diferencias en la mortalidad a 5 años en relación a sus controles pareados no infectados por el VHC. Sin embargo, a 10 años, la sobrevida de los trasplantados y del injerto renal fueron menores que en sus controles, 65% vs 85% $p=0.001$ y 49% vs 69% $p=0.01$, respectivamente (41). Resultados similares han sido informados por Hanafusa y colaboradores, con una mayor mortalidad en la segunda década en los pacientes trasplantados renales infectados con el VHC en relación a sus controles pareados no infectados (63.9 vs 87.9 $p < 0.05$), sin observarse diferencias antes de los 10 años postrasplante (42).

Sin embargo, deber resaltarse que existen estudios con información contradictoria. Algunos investigadores no encontraron diferencias en la sobrevida del injerto renal en relación al status infeccioso del VHC. Corell y colaboradores mostraron una menor incidencia de rechazos agudos en pacientes con VHC positivos (28% vs 40% $p=0.0025$), lo cual se asoció con una reducción en el número de celular T colaboradoras en estos pacientes (43). Por otro lado, estudios recientes informan una disminución en la sobrevida del injerto en pacientes infectados por VHC. Maluf y colaboradores compararon en forma retrospectiva la evolución clínica de 394 pacientes trasplantados renales infectados por el VHC, con 43 pacientes con IRC en diálisis infectados

con el VHC y con 351 pacientes trasplantados renales no infectados con el VHC. La supervivencia postrasplante fue de 81.4% y 68.5% al 1 y 3 años en los pacientes VHC positivos y del 97.1% y 92.9% para los pacientes trasplantados no infectados por el HVC ($p=0.001$). La supervivencia del injerto al 1 y 3 años fue del 81.2% y 64.1% en los pacientes con VHC positivo y del 93.1% y 84.2% en los pacientes trasplantados no infectados por el VHC ($p=0.01$)(44).

Por todo lo comentado, el impacto clínico la infección por el VHC en sujetos portadores de un trasplante renal permanece siendo tema de debate. Algunos de los factores que podrían explicar estos resultados contradictorios son: el grado de compatibilidad HLA, la gravedad de la enfermedad hepática previa al trasplante renal, la inmunosupresión utilizada, el genotipo viral, la sensibilidad y especificidad del método utilizado para el diagnóstico del VHC, el tiempo de seguimiento postrasplante y finalmente múltiples errores en el diseño de los estudios y en el análisis de los datos.

Recomendaciones actuales

La detección temprana de la infección por el VHC en pacientes con IRC es de suma importancia para el cuidado óptimo de los mismos. La gran mayoría de los pacientes infectados adquiere el virus previo al trasplante, frecuentemente durante su estancia en hemodiálisis y en la minoría de los casos se infectan en el perioperatorio o en el periodo postrasplante. Por lo tanto, el énfasis en el diagnóstico deberá hacerse en el periodo previo al trasplante renal (45).

Actualmente, el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América recomienda una prueba de tamizaje para la detección del virus de VHC (ELISA de tercera generación) a todo paciente en hemodiálisis, la cual deberá repetirse cada 6 meses en caso de ser negativa. Estos pacientes deberán permanecer en vigilancia clínica y con mediciones seriadas de transaminasas séricas en forma mensual. Si la prueba de tamizaje es positiva, deberá cuantificarse el RNA del VHC mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para confirmar la presencia de viremia (45).

Los pacientes trasplantados renales con menor frecuencia adquieren la infección por el VHC en el perioperatorio o en el periodo postrasplante. Debido

al tratamiento inmunosupresor, estos pacientes pueden presentar falsos negativos en las pruebas de tamizaje, aun en el contexto de una infección activa, por lo que la cuantificación del RNA del VHC por PCR constituye el método diagnóstico de elección en estos pacientes. La tipificación genotípica del VHC en pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplantados renales no se ha asociado con el curso clínico y tampoco con la respuesta al tratamiento farmacológico por lo que su determinación rutinaria no se recomienda, mas que con fines de investigación.

La biopsia hepática constituye el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad hepática inducida por el VHC en estos pacientes y es la única forma de precisar el grado de afección. La gravedad histológica es un fuerte predictor de mortalidad y del desarrollo de insuficiencia hepática postrasplante, por lo que, la realización de una biopsia hepática previa al trasplante es parte fundamental de la evaluación en todo paciente portador de VHC en protocolo de trasplante renal, ya que la decisión final de realizar el trasplante estará basada principalmente en el grado de afección histológica (46).

Los pacientes que en la biopsia hepática presenten hepatitis crónica deberán recibir tratamiento con monoterapia a base de interferón alfa a dosis de 3 millones de unidades al día durante 1 a 2 meses. En caso de tolerar el tratamiento, se continuará con dosis de 3 millones de unidades 3 veces a la semana hasta completar 12 meses de tratamiento. Con este esquema en pacientes con IRCT se han documentado respuestas hasta en el 50% de los casos. Por otro lado, se ha documentado que la evolución de la enfermedad hepática es mejor en pacientes con tratamiento previo al trasplante con interferón que aquellos que no lo recibieron. Si la PCR para RNA del VHC permanece positiva después de 3 meses de tratamiento el interferón deberá suspenderse. El tratamiento combinado de interferón y ribavirina deberá ser considerado únicamente en pacientes que presenten una recaída o en los pacientes que no respondan al tratamiento solo con interferón (46).

Los pacientes con hepatitis crónica grave en la biopsia, deberán ser sometidos a una nueva biopsia antes de ser aceptados en la lista de espera para trasplante renal. Los pacientes con histología hepática normal pueden ser trasplantados sin recibir tratamiento farmacológico y finalmente los pacientes

con cirrosis hepática en la biopsia deberán ser considerados para trasplante hígado-riñón.

El tratamiento postrasplante de la infección por el VHC va dirigido a evitar el desarrollo de cirrosis hepática y de complicaciones extrahepáticas asociadas al VHC, tales como glomerulonefritis. Sin embargo, el tratamiento con interferón se ha asociado a una pobre tolerancia, baja eficacia y con un mayor riesgo de rechazo e insuficiencia renal, lo cual se ha informado hasta en el 50% de los casos y en ocasiones con carácter irreversible, por lo que no se recomienda como tratamiento en estos pacientes, siendo la única indicación por la gravedad que implica, el desarrollo de hepatitis colestásica colapsante postrasplante.

Existe poca experiencia con Rivabirina y menos aún con el tratamiento combinado de interferón / ribavirina en pacientes con trasplante renal, por lo que la mejor estrategia continua siendo el tratamiento de la infección por el VHC previo al trasplante renal.

III.- OBJETIVOS

GENERAL:

- Comparar la sobrevida y la función del injerto renal entre pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y sus controles pareados no infectados.

ESPECÍFICOS:

- Determinar la sobrevida en los pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y en sus controles pareados no infectados.
- Describir la frecuencia de episodios de rechazo agudo, rechazo crónico y función del injerto renal en los pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y en sus controles pareados no infectados.

IV.-HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

NO EXISTEN diferencias en relación a mortalidad y sobrevida del injerto renal entre pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y sus controles pareados no infectados.

HIPOTESIS ALTERNA:

SI EXISTEN diferencias en relación a mortalidad y sobrevida del injerto renal entre pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y sus controles pareados no infectados.

V.-JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con IRCT en diálisis y en trasplantados renales es elevada, informándose desde el 5% hasta el 68% en diferentes series. Según datos del USRDS, se estima que en EEUU la población en diálisis para el año 2030 será de 2.24 millones, de los cuales, 192,640 estarán infectados por el VHC calculado para una prevalencia estimada del 8.6% en ese año y probablemente esta tendencia se mantenga en el resto del mundo incluyendo nuestro país. Por otro lado, la infección por el VHC en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, se asocia con una mayor mortalidad en relación a pacientes controles infectados con el VHC que son sometidos a un trasplante renal, por lo que este último constituye una opción terapéutica aceptable para estos pacientes.

La prevalencia en nuestro país al igual que en muchas partes del mundo, también es elevada. Se ha informado hasta en el 39% de los pacientes en hemodiálisis y más importante aún, hasta en el 26% de los pacientes en lista de espera para trasplante renal en nuestro Instituto. Estos datos traducen un serio problema de salud para la población prevalente en diálisis de nuestro país y a pesar de todo esto, no existe hasta la fecha en México, una normatividad bien establecida, en relación al trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal crónica infectados por VHC, como tampoco existen estudios que describan la evolución clínica de la enfermedad hepática, la sobrevida del injerto renal y de estos pacientes en nuestro país. Los resultados de esta investigación, permitirán aclarar algunas de las interrogantes arriba mencionadas y podrían ayudar en la toma de decisiones futuras en la elección de la mejor opción terapéutica en pacientes con IRCT, en diálisis infectados con el VHC.

VI.-MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio:

Estudio retrolectivo, comparativo de 2 subcohortes.

b) Población de este estudio:

Pacientes trasplantados renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se formaron 2 grupos:

Grupo 1.- Pacientes trasplantados renales infectados con el VHC.

Grupo 2.- Pacientes trasplantados renales no infectados con el VHC pareados 1:1 para género, tipo de trasplante, número de trasplante, tipo de inmunosupresión, año del trasplante y número de HLA compartidos.

c) Lugar de realización:

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

d) Período de tiempo.

Octubre a Diciembre del 2006.

e) Criterios de inclusión para este estudio:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes trasplantados renales con anti-VHC positivo por el método de ELISA.
- Seguimiento postrasplante mayor a un año en la consulta externa.

f) Criterios de exclusión.

- Pacientes en los que no fuera posible recabar del expediente clínico las variables de interés para la investigación.

g) Variables a medir:

Variables dependientes:

Mortalidad y sobrevida del injerto.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Edad, género, causa de IRC, infección por el VHC, tipo de trasplante renal, comorbilidades, tipo de inmunosupresión y número de HLA compartidos.

h).-Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio.	Cuantitativa continua.	Años.
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Nominal.	Masculino o femenino.
Creatinina sérica	Niveles de creatinina en suero.	Cuantitativa continua	mg/dl.
Nitrógeno uréico sérico	Niveles de nitrógeno uréico en suero	Cuantitativa continua	mg/dl.
Glucosa sérica	Niveles de glucosa en suero	Cuantitativa continua	mg/dl.
Albúmina sérica	Niveles de albúmina en suero.	Cuantitativa continua	gr/dl.
AST sérica	Niveles de séricos de aspartatoaminotransferasa en suero	Cuantitativa continua	UI/L
ALT sérica	Niveles de séricos de alaninoaminotransferasa en suero	Cuantitativa continua	UI/L
Bilirrubina total sérica	Niveles séricos de bilirrubina directa e indirecta en suero	Cuantitativa continua	mg/dl
Filtración glomerular estimada	Filtración glomerular estimada mediante la formula MDRD	Cuantitativa continua	ml/min/m ² SC
Tipo de trasplante	Trasplante renal de acuerdo al origen del riñón donado	Cuantitativa discreta	Cadavérico, vivo relacionado, vivo emocionalmente relacionado.
Infección por VHC	Prueba de ELISA positiva para VHC	Dicotómica	Si ó No
Sobrevida del injerto renal	Tiempo transcurrido desde el día del trasplante renal hasta el reinicio de diálisis, muerte o fin del seguimiento.	Cuantitativa continua	Días
Tiempo de duración en diálisis	Número de meses en terapia sustitutiva al momento de cada valoración clínica.	Cuantitativa continua.	Número de meses
Enfermedad renal	Nombre de la enfermedad que lo llevó	Nominal	DM, HTA, ERPAD, gota, Glomerulonefritis,

original	a IRCT.		otras.
Comorbilidad	Enfermedades ya conocidas y reportadas en el expediente.	Nominal.	Nombre de la(s) enfermedad(es).
Muerte	Caso de muerte corroborada.	Nominal	Dicotómica: Sí o No.

i).-Procedimientos:

Se realizó una búsqueda de pacientes con el diagnóstico de trasplante renal e infección por el VHC en la base de datos de nuestro Instituto. Un total 15 pacientes cumplieron con lo criterios de búsqueda, de los cuales 2 fueron excluidos de la investigación, debido a que no fue posible recabar la información clínica correspondiente. Finalmente, se estudió en forma retrospectiva a 13 pacientes trasplantados renales entre 1990 y 2003 en nuestro Instituto con el diagnóstico de infección por VHC previo al trasplante; los cuales fueron pareados 1:1 con controles trasplantados renales sin infección por el VHC, de acuerdo a género, tipo de trasplante, número de trasplante, tipo de inmunosupresión, año del trasplante y número de HLA compartidos. Del expediente clínico se recabaron las variables clínicas y de laboratorio de interés al año y al final del seguimiento.

j).- Análisis de la información.

La información fue captada en hojas diseñadas ex profeso y analizada en el paquete estadístico SPSS v.13.

Se utilizó estadística descriptiva con proporciones, medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables. Para aquellas con distribución normal, se utilizaron medias y desviación estándar. Para aquellas con una distribución no paramétrica se utilizaron medianas y cuartiles 25-75.

Para comparaciones entre los grupos pareados, se utilizó X^2 de McNemmar para proporciones y T de Student pareada para variables continuas de distribución normal o la prueba de rangos señalados de Wilcoxon para aquellas con distribución no paramétrica.

Para la comparación de las diferencias en Deltas de TFGe y creatinina séricas entre los grupos se utilizó la prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

VII.-ASPECTOS ÉTICOS

La investigación corresponde a una **investigación sin riesgo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

VIII.- RESULTADOS

Características basales generales:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales en ambos grupos (Tabla 1). En el grupo de trasplantados renales infectados por el VHC, la mediana para la edad fue de 40 años (rango 24-62 años). El sexo femenino fue el más frecuente con el 53.8% de los casos (n=7). La etiología más frecuente de la insuficiencia renal fue la idiopática en el 38.4% (n=5), seguida por el grupo de otras causas en el 23.1% (n=3) y finalmente las glomerulonefritis primarias y el lupus eritematoso sistémico en el 15.4% (n=2) de los casos respectivamente.

La modalidad de terapia sustitutiva más frecuente previa al trasplante renal fue la diálisis peritoneal en el 84.6% (n=11) y únicamente el 15.4% (n=2) de los pacientes se encontraban en hemodiálisis.

La dislipidemia estuvo presente hasta en el 84.6% (n=11) de los pacientes, la hipertensión arterial sistémica en el 65.5% (n=8), el lupus eritematoso sistémico en el 15.4% (n=2) y la enfermedad cardiovascular en el 7.6% (n=1) de los pacientes.

Tabla 1.- Características basales en pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y controles pareados no infectados por el VHC.

Características basales	VHC negativos	VHC positivos
	n=13 (%)	N=13 (%)
Edad en años [Cuartil 25-75]	31[20-61]	40[24-62]
Género		

Femenino	7 (53.84)	7 (53.84)
Masculino	6 (46.16)	6 (46.16)
Causa de IRCT		
Desconocida	7 (53.9)	5 (38.4)
Diabetes mellitus	0 (0)	0 (0)
Hipertensión arterial	0 (0)	1 (7.7)
Lupus eritematoso	2 (15.4)	2 (15.4)
Glomerulonefritis	1 (7.6)	2 (15.4)
Otras	3 (23.1)	3 (23.1)
Modalidad de diálisis		
Peritoneal	10 (76.9)	11 (84.6)
Hemodiálisis	3 (23.1)	2 (15.4)
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	1	0
Hipertensión arterial	8	11
Lupus eritematoso	2	2
Dislipidemia	4	8
Enfermedad Cardiovascular	0	1

Características en relación al trasplante renal:

El tipo de trasplante renal mas frecuente fue el de donador vivo relacionado en el 69.2% (n=9) de los casos, seguido del trasplante de donador cadavérico en el 23.1% (n=3) y finalmente el trasplante de donador vivo emocionalmente relacionado en el 7.7% (n=1) de los casos.

El 53.8% (n=7) de los pacientes compartía un HLA con su donador, el 15.4% (n=2) compartía dos HLA y el 30.8% (n=4) de los pacientes no compartían ningún haplotipo.

El esquema triple de inmunosupresión utilizado en todos los pacientes del estudio incluía prednisona, un inhibidor de calcineurina (ciclosporina A en 12 casos y tacrolimus en uno) así como azatioprina (12 casos) o micofenolato de mofetilo (un caso)(Tabla 2). Cabe mencionar que los pacientes con VHC todos recibieron prednisona, ciclosporina A y azatioprina.

Tabla 2.- Características de compatibilidad inmunológica y esquemas de inmunosupresión empleados en pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y en sus controles pareados no infectados por el VHC.

Pacientes	Tipo de trasplante			HLA			Inmunosupresión		
	TRDVR	TRDC	TRDVER	Cero	Uno	Dos	CAP	AP	TMP

VHC Negativo	9	3	1	5	6	2	10	2	1
VHC positivo	9	3	1	4	7	2	13	0	0

CAP = ciclosporina A, azatioprina, prednisona.

AP= azatioprina, prednisona.

TMP: tacrolimus, micofenolato, prednisona.

Todas las $p > 0.05$.

Características de laboratorio al año del trasplante renal:

La mediana de la creatinina sérica fue de 1.5 mg/dl (1.4-1.8 mg/dl) en el grupo de trasplantados renales infectados por el VHC y de 1.3 mg/dl (1.2-1.5 mg/dl) en el grupo control ($p=0.373$). La mediana para la filtración glomerular estimada fue de 47 ml/min/m²SC vs 57 ml/min/ m²SC para el grupo de trasplantados renales infectados y el grupo control respectivamente ($p=0.208$). La microalbuminuria tuvo un rango entre 0-5 mg/día vs 0-28 mg/día respectivamente ($p=0.310$). La mediana de la bilirrubina total fue de 1.0 mg/dl (0.8-1.4 mg/dl), para ALT fue de 20 (17-36 UI/L) y para albúmina sérica fue de 4.0 gr/dl (3.9-4.2 gr/dl), igualmente sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en estos últimos parámetros (Tabla 3).

Tabla 3.- Características bioquímicas al año postrasplante, en pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y controles pareados no infectados por el VHC.

Características al año	Pacientes		Valor de p
	VHC negativo n=13 Mediana (Cuartil 25-75)	VHC positivo n=13 Mediana (Cuartil 25-75)	
Creatinina sérica mg/dl	1.3 (1.2-1.5)	1.5 (1.4-1.8)	0.373

BUN mg/dl	21(17-28)	24 (21-30)	0.431
eFTG ml/min	57(50-60)	47 (38-51)	0.208
Microalbuminuria mg/día	0(0-28)	0(0-5)	0.310
Bilirrubina total UI/L	1.1(0.8-1.4)	1 (0.8-1.4)	0.562
ALT UI/L	19 (16-22)	20 (17-36)	0.091
Albumina sérica gr/dl	4.1(3.8-4.3)	4 (3.9-4.2)	1.000
Hemoglobina gr/dl	14.1(12.9-16.8)	14.4 (13.4-15.2)	0.870
Leucocitos	5.6 (4.8-6.9)	8.3 (6-8.8)	0.117
Plaquetas	206 (182-289)	252 (214-280)	0.917

Características bioquímicas al final del estudio:

La mediana de la creatinina sérica fue de 1.4 mg/dl (1.2-1.6) vs 1.3 mg/dl (1.2-1.4 mg/dl) en los trasplantados renales infectados por el VHC y el grupo control respectivamente (p=0.919); para la filtración glomerular estimada fue de 52 ml/min/m²SC vs 55 ml/min/ m²SC para el grupo de trasplantados renales infectados y el grupo control respectivamente (p=0.209). La mediana de la microalbuminuria fue de 8 mg/día vs 17 mgs/día respectivamente (p=1.00). La mediana de la bilirrubina total fue de 0.8 mg/dl (0.7-1.1 mg/dl), para ALT fue de 28 (22-35 UI/L), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en estos últimos parámetros. La albúmina sérica fue de 3.6 gr/dl (3.5-3.9 gr/dl) en los trasplantados infectados por el VHC y de 3.84 gr/dl (3.6-4.0 gr/dl) en los controles con una p=0.35 (Tabla 4). Finalmente la delta de la filtración glomerular estimada fue de 1.23±20.9 ml/min/ m²SC vs 1.07±12.2 ml/min/ m²SC respectivamente (p=0.980), para la creatinina sérica fue de 0.24 ±1.27 mg/dl vs 0.28 ±1.15 mg/dl respectivamente (p=0.772)(Figura 2).

Tabla 4.- Características bioquímicas finales en pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y controles pareados no infectados por el VHC.

Características finales	Pacientes		Valor de p
	VHC negativo n=13 Mediana (Cuartil 25-75)	VHC positivo n=13 Mediana (Cuartil 25-75)	
Creatinina sérica mg/dl	1.3 (1.2-1.4)	1.4 (1.2-1.6)	0.919
BUN mg/dl	20 (16.4-29)	25 (16-30)	0.294

Microalbuminuria mg/día	17(0-35)	8(4-32)	1.00
eTFG ml/min	55 (43-61)	52 (36-56)	0.209
Bilirrubina total UI/L	0.7 (0.6-0.8)	0.8 (0.7-1.1)	0.141
ALT UI/L	24 (20-29)	28 (22-35)	0.141
Albúmina sérica gr/dl	3.84 (3.6-4.0)	3.6 (3.5-3.9)	0.035
Hemoglobina gr/dl	13.4 (12.4-15.9)	13.4 (11.9-15.1)	0.421
Leucocitos	6.9 (6.1-7.8)	6.5 (5.6-7.1)	0.675
Plaquetas	264 (190-334)	238 (204-267)	0.576

Figura 2.-Delta de la filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD y delta de creatinina sérica al año y final del estudio en ambos grupos.

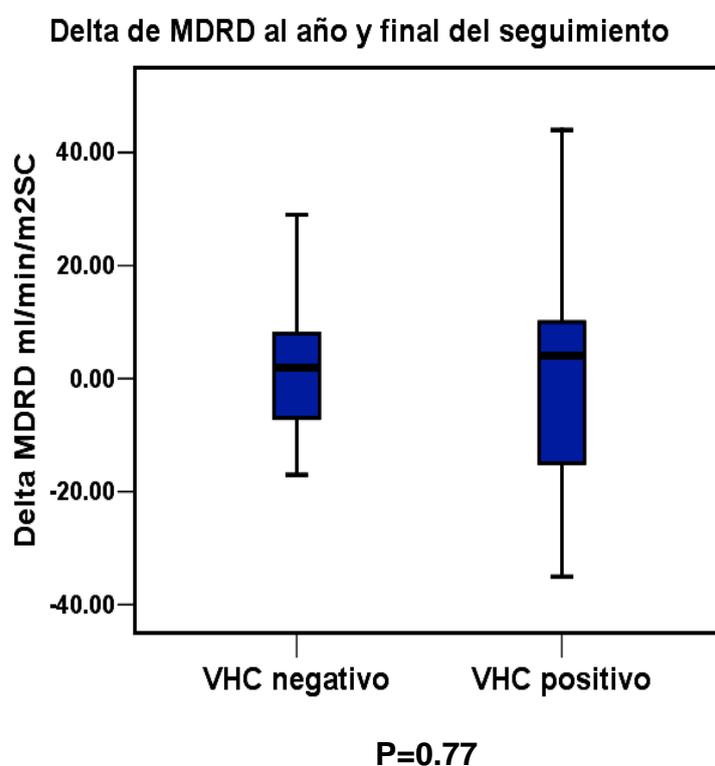
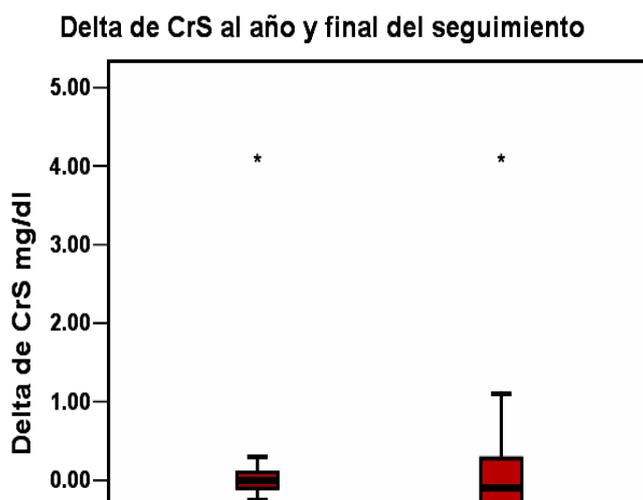


Figura 2.-Delta de la filtración glomerular estimada por la fórmula MDRD y delta de creatinina sérica al año y final del estudio en ambos grupos.



p=0.98

Desenlaces:

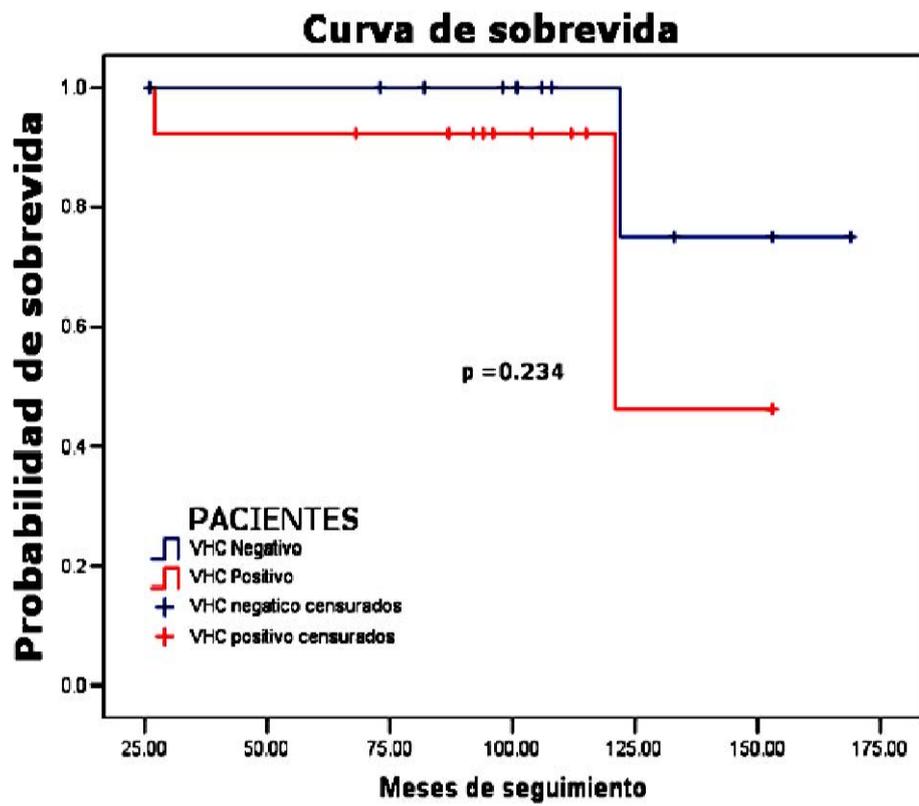
Se observó un episodio de rechazo agudo en el 46.1% (n=6) vs 30.7% (n=4) en los pacientes trasplantados renales infectados por el VHC y sus controles no infectados respectivamente (p=0.480). El rechazo crónico fue documentado en el 23% (n=3) de los trasplantados infectados y en el 7.6% (n=1) en sus controles (p=0.159). Por otro lado, el 76.9 % (n=10) vs 84.6 (n=11) de los pacientes trasplantados infectados y sus controles respectivamente, estaban vivos al final del seguimiento (p=0.23); el cual tuvo una mediana de 96.1 meses (87-112 meses) para los trasplantados infectados y de 104.1 meses (82-122 meses) en el grupo control (Figura 3). Un paciente en cada grupo reinició tratamiento dialítico (p=1.0). Por último, al final del seguimiento que fue de 96.1 meses (87-112 meses), el 66.6% (n=2) de los pacientes trasplantados infectados fallecidos tenían el injerto funcionando vs el 50% en el grupo control (p=0.370)(Tabla 5).

Tabla 5.-Desenlaces al final del estudio en pacientes trasplantados infectados por el VHC y sus controles pareados no infectados.

Pacientes	Rechazo agudo	Rechazo crónico	Desenlace final		
			Vivo	Diálisis	Muerte con injerto funcional
VHC negativo	4	1	11	1	1

VHC positivo	6	3	10	1	2
Valor de p	0.480	0.159	0.310	1	0.370

Figura 3.-Sobrevida en pacientes trasplantados infectados por el VHC y sus controles pareados no infectados.



IX.-DISCUSIÓN

La infección por el VHC en pacientes con IRCT en diálisis peritoneal o hemodiálisis es elevada, informándose entre el 5 y 68% en diferentes series, lo que traduce un problema de salud en esta población. Por otro lado, el trasplante renal constituye una opción terapéutica en estos pacientes, ya que se ha documentado una mejor sobrevida en pacientes infectados por el VHC que se someten a trasplante renal en relación con aquellos pacientes que permanecen en diálisis. Sin embargo, si comparamos el pronóstico de los pacientes con VHC trasplantados con el de pacientes trasplantados sin la infección por el VHC existe controversia hasta nuestros días. En el presente estudio, no se demostró un efecto deletéreo de la infección del VHC en relación a la sobrevida de los pacientes, la cual fue del 76.9 % (n=10) en los trasplantados renales infectados y del 84.6% (n=11) en el grupo control (p=0.23). Esto contrasta con los hallazgos de Hanafusa quien reportó una menor sobrevida en estos pacientes, 63.9% vs 87.9% en el grupo control (p=0.005), lo que también ha sido descrito por otros autores. El no haber encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, a pesar de haber sido pareados para los principales factores que influyen en los desenlaces, podría explicarse en nuestro estudio por un número reducido de pacientes, lo cual pudo haber condicionado un error de tipo beta y finalmente, a que el tiempo de seguimiento en la mayoría de los pacientes fue de 10 años o menos, ya que se ha documentado perfectamente que la menor sobrevida en estos pacientes en relación con sus controles se manifiesta después de los 10 años del trasplante renal. Tampoco encontramos diferencia en la tasa de filtración glomerular estimada entre ambos grupos (55 vs 52 ml/min/m²SC p=0.28) al final del estudio y tampoco en la cifra de creatinina sérica (1.4 vs 1.3 mg/dl p=0.91). Por otro lado, la delta de la TFGe en ambos grupos, mostró que la mayoría de los pacientes presentaron una función estable del injerto renal a través del tiempo (1.23±20.9 vs 1.07±12.2 ml/min/ m²SC p=0.980), lo que también fue observado en la cifra de creatinina sérica (0.24 ±1.27 mg/dl vs 0.28 ±1.15 mg/dl p=0.772). Algo interesante que recalcar, es el grado de proteinuria al final del nuestro estudio, cuyo rango se encontró entre 16-30 mg/día, lo que contrasta con los hallazgos de Hestin quien reportó como factor de riesgo

independiente, a la infección por el VHC para el desarrollo de proteinuria nefrótica posterior al trasplante renal (RR de 5.6% IC95 2.49-11) (47). Por otro lado, este hallazgo podría traducirse en forma indirecta, que las glomerulonefritis asociadas a la infección por el VHC que complican el curso clínico postrasplante del injerto renal no se presentaron en nuestro grupo de estudio, lo cual puede ocurrir hasta el 6% en el periodo postrasplante según diferentes series (26,48,49).

A diferencia de lo publicado por Corell, quien describió una frecuencia menor de episodios de rechazo agudo en pacientes trasplantados renales con VHC en relación a controles, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la frecuencia de episodios de rechazo agudo (46.1% vs 30.7% $p=0.480$) y evidencia de rechazo crónico (23% vs 7.6% $p=0.159$).

Finalmente, en relación a la función hepática, los niveles de transaminasas se encontraban dentro de los límites normales en todos los pacientes y permanecieron estables hasta el final del estudio. Se observó una mayor concentración sérica de albúmina en los pacientes del grupo control al final del estudio (3.8 vs 3.6 g/dl $p= 0.035$). Sin embargo, está bien establecido que no existe correlación entre los niveles de transaminasas séricas con la evolución de la enfermedad hepática por VHC en pacientes trasplantados renales, ya que estas únicamente se encuentran elevadas en el 22% de los casos, por lo que no podemos concluir que la enfermedad hepática se mantuvo clínica y bioquímicamente estable en estos pacientes, ya que no se realizó biopsia hepática a los pacientes.

X.-CONCLUSIONES

En el presente estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre trasplantados renales infectados por el VHC y controles pareados no infectados en relación a frecuencia de episodios de rechazo agudo, rechazo crónico, pérdida del injerto, filtración glomerular estimada y sobrevida, al año y al final del seguimiento, por lo que no se demostró un efecto deletéreo de la infección del VHC en trasplantados renales.

XI.-ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS. IMPACTO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN TRASPLANTADOS RENALES

1.-Datos generales:

Nombre:			
Sexo:	Edad actual:	Edad al trasplante:	Registro:
F. de Nacimiento:			
F. de Trasplante:			

Masculino: 1
Femenino: 2

2.-Datos sobre IRCT:

Etiología:	
Tiempo en diálisis:	
Modalidad:	
Comorbilidades:	

Etiología: 1.-Desconocida 2.-DM2 3.-HAS 4.- LES 5.-GMN. 6.-Otras
Modalidad: 1.- Peritoneal 2.- Hemodiálisis.
Comorbilidades: 1.-DM2 2.-HAS 3.-LES 4.-CI 5.-Otras.

3.-Datos sobre el trasplante:

Tipo de trasplante:	
Panel reactivo:	
HLA compartidos:	
PC:	

Tipo de trasplante: 1.-TRDVR 2.-TRDC

4.-Inmunosupresión:

Inducción:	
Mantenimiento:	
Tx antirrechazo	

Inducción: 1.-OKT3 2.- MPD 3.- Basiliximab 4.-Daclizumab 5.-Ninguna.
Mantenimiento: 1.- PDN 2.-Ciclosporina 3.-Tacrolimus 4.- AZA 5.-MMF 6.-Otro.
Tx antirrechazo: 1.- MPN 2.-OKT3 3.-IgG 4.-Plasmaféresis 5.-Otro.

5.-Evolución post trasplante:

Complicación:									
Fecha post trasplante:									

Complicación:

1.-Función retardada del injerto. 2.-Rechazo agudo celular. 3.-Rechazo agudo humoral. 4.-Pérdida del injerto. 5.-Muerte con injerto funcional. 6.-Infecciones.
7.-DM2 post trasplante 8.-Otras.

XII.-Bibliografía

- 1.-United States Renal Data System from the USRDS anual data report 2006.
- 2.-Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Avila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *kidney Int* 2005; 68 (suppl 97): s11-s17.
- 3.-Morbidity and mortality of dialysis. NIH consens Statement 11:1-33 1993.
- 4.-Symonds T, Berzon R, Marquis P, et al: Clinical significance consensus meeting G. The clinical significance of quality-of-life results: Practical considerations for specific audiences. *Mayo Clin Proc* 77:572-583, 2002.
- 5.-Lista de Espera Nacional por Órgano Activo. Centro Nacional de Trasplantes. Julio 2007
- 6.-De Sequera P, Carreño V, Caramelo: Aspectos actuales del diagnóstico por virus de la hepatitis C en enfermos en diálisis. *Nefrología Vol XVIII, Suplemento 1; 1998.*
- 7.-Vosnides G: Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int. Vol 52;843-861;1997.*
- 8.-Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C: Hepatitis C Virus Infection and Renal Transplantation. *Am J Kidney Disease Vol 38;5; 919-934;2001.*
- 9.-Rodes J, Sanchez Tapia JM: Hepatitis C. *Nephrol Dial Transplantation. 2000.*
- 10.-Alvarado Ezquivel C, Ruiz Astorga R, Herrera Luna R y cols: Hepatitis B y C infections in Mexico: genotypres and geographical distribution in blood donors and patients with liver disease. *Theraphy for viral hepatitis, 1998; 35-41.*

- 11.-Fehr T, Ambül P: Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplantation* 19;1049-1053;2004.
- 12.-Alberú J, Lisker Melman M, González F y cols: Prevalence of hepatitis B and C in patients registered on the cadaver kidney transplant and waiting list in Mexico. *Transplantation Proc* 1996;28; 3298-300.
- 13.-González Michaca L, Mercado A, Gamba G: Hepatitis viral C en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: I prevalencia. *Rev Invest Clin Vol* 52, Num 3, 2000; pp 246-254.
- 14.-Méndez Sánchez N, Motola Kuba D, Chávez Tapia N y cols: Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary-care hospital in Mexico city, Mexico. *J Clin Microbiol Sept* 2004; pp 4321-4322.
- 15.- González Michaca L, Mercado A, Gamba G: Hepatitis viral C en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: II Genotipos virales. *Rev Invest Clin Vol* 52, Num 5, 2000; pp 491-496.
- 16.-Barril G: Transmisión de la hepatitis por virus C en las unidades de diálisis. *Nephrology; Vol XVII; Suplemento 1; 1998.*
- 17.-Fabrizi F, Poordad F, Martin P: Hepatitis C infection and the patient with end stage renal disease. *Hepatology* 2002;36:3-10.
- 18.-Marcelli D, Stanhard D, Lacateli F: ESRD patients mortality with adjustment for comorbidity conditions in Lombardy versus United States. *Kidney Int* 1996;50:1013-1018.
- 19.-Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert L and cols: Cancer in patients on dialysis for end stages renal disease: an international collaborative study. *Lancet*:1999;354:93-99.

- 20.-Nakayama E, Akiba T, Marumo F and cols: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephro* 2000; 11:1896-1902.
- 21.-Fabrizi F, Martin P, Dixit V and cols: Meta-analysis of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1271-1277.
- 22.-Butt A, Skanderson M, McGinnis K and cols: Impacts of hepatitis C virus infection and other comorbidities on survival in patients on dialysis. *Journal of hepatitis viral*; 2007.
- 23.-Roth D, Zucker K, Cirocco R and cols: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney int* 1994;45:238-244.
- 24.-Fabrizi F, Lunghi G, Marai P and cols: Virological and histological features of hepatitis C virus (VHC) infection in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:159-164.
- 25.-Chan TM, Lok ASF, Chan IKP: Hepatitis C in renal transplant recipient. *Transplantation* 1991; 52:810-813.
- 26.-Berthoux F: Hepatitis C virus infection and disease in renal transplant. *Nephron* 1995;71:386-394.
- 27.-Klauser R, Franz O, Traindl O and cols: Hepatitis C antibody in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1992;24:286-288.
- 28.-Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY and cols: The impact of renal transplantation in hepatitis C positive end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:608-614.
- 29.-Glicklich D, Thun SN, Kapoian T and cols: Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:159-163.

30.-Fabrizi F, Martin P, Dixit V and cols: Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:122-129.

31.-Haem J, Berthroux P, Mosnier JF and cols: Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C among renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 62:699-700.

32.-Rao KV, Anderson WR, Kasiske BL and cols: Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94:214-250.

33.-Sandrini S, Chiappini R, Setti G and cols: Hepatitis C virus infection after renal transplantation: prevalence and course of morphological lesions. *Transplant Proc* 1998; 30:2100-2101.

34.-Huang CC, Liaw Yf, Lai MK and cols: The clinical outcome of hepatitis C virus antibody positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53:763-765.

35.-Morales JM: Hepatitis C and renal transplantation: Outcome of patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:125-128.

36.-Morales JM, Prieto C, Colima F and cols: Does cyclosporine induce clinical remission of dialysis-acquired active chronic hepatitis? *Nephron* 1989; 51:146-147.

37.-Goffin E, Pirson Y, Comu C and cols: Outcomes of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 1994, 45:551-555.

38.-Daoud S, Garnier JL, Chossegros P and cols: Hepatitis C virus infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:1735-1737.

- 39.-Ynares C, Johnson HK, Kerlin T and cols: Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long term patients and renal allograft survival-A 5 and 10 year follow up. *Transplant Proc* 1993; 25:1466-1468.
- 40.-Stempel CA, Lake J, Kuo G and cols: Hepatitis C: Its prevalence in end stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55:273-276.
- 41.-Mathurin P, Mouquet C, Poynard T and cols: Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:259-263.
- 42.-Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H and cols: Retrospective study of the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66:471-476.
- 43.-Corell A, Morales JM, Mandrono A and cols: Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet* 1995; 346: 1497-1498.
- 44.-Maluf D, Fisher R, King A and cols: Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: Predictors of patients and graft survival. *Transplantation* 2007; 83:853-857.
- 45.-Natov S, Pereira B: Management of hepatitis C infection in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2002; 2:483-490.
- 46.-Morales JM, Campistol JM: Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1343-1353.
- 47.-Hestin D, Guillemin F, Castin N and cols: Pretransplant hepatitis C virus infection: A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65:741-744.

48.-Roth D, Cirocco R, Zucker K and cols: De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus infected renal allograft recipients. Transplantation 1995; 59:1676-1682.

49.-Morales JM, Pascual Capdevila J, Campistol JM and cols: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. Transplantation 1997; 63:1634-1639.