



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

PREVALENCIA DEL VHC EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Autor: Dña. Montserrat Barbeito Barros

Director: D. Javier Crespo García

Santander, Septiembre 2016

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Objetivos.....	6
3. Material y métodos.....	7
4. Resultados.....	10
5. Discusión.....	13
6. Bibliografía.....	15

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos⁽¹⁾.

Este virus puede causar una infección tanto aguda como crónica. La infección aguda se define como la presencia del VHC en sangre los seis meses siguientes a la exposición y posterior infección con VHC; la duración máxima de esta infección aguda es, por definición, inferior a 6 meses⁽²⁾. Por lo general, la infección aguda es asintomática o, si aparece con síntomas, estos son inespecíficos. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno. El 55-85% restante desarrollarán la infección crónica. El 15-30% de estos pacientes evolucionarán a cirrosis en un plazo de 20 años⁽³⁾. Los pacientes con infección crónica puede desarrollar también insuficiencia hepática y hepatocarcinoma⁽⁴⁾, siendo la infección crónica por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático (1/3 de los trasplantes de hígado son debidos al VHC⁽⁵⁾). Además las manifestaciones extrahepáticas como la tiroiditis, artritis, glomerulonefritis y la crioglobulinemia mixta⁽⁶⁾.

La prevalencia de este virus actualmente es del 1,5%⁽⁷⁾. El objetivo fundamental de este trabajo es doble: 1) Analizar la prevalencia de la infección por VHC en sujetos con una insuficiencia renal crónica y, 2) Investigar la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral frente al VHC en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por este motivo, repasaremos brevemente las potenciales interacciones entre insuficiencia renal y virus de la hepatitis C.

El VHC puede inducir daño renal a través de varios mecanismos:

- **A través de mecanismos indirectos.** Existen factores responsables de causar la enfermedad renal (factores iniciadores), como la diabetes mellitus (DM)⁽⁸⁾, las infecciones sistémicas o la nefropatía obstructiva y factores responsables de la progresión de la nefropatía, como la proteinuria o el tabaquismo⁽⁹⁾. Estudios demuestran que los pacientes con una infección crónica por VHC tienen una mayor prevalencia de DM e IGA en comparación con la población general⁽¹⁰⁾ y en el caso de estos pacientes ser ya diabéticos previamente, la resistencia a la insulina o las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se acrecentarían⁽¹¹⁾. La aparición de la enfermedad renal crónica (ERC) en el contexto de una hepatopatía vírica se ha asociado a la existencia de cambios necroinflamatorios en el tejido hepático, más que con el grado de fibrosis hepática, por lo que los datos bioquímicos que se asocian a una actividad necroinflamatoria aumentada⁽¹²⁾ (hipertransaminasemia, carga viral elevada) podrían predecir la aparición de una glomerulopatía en estos pacientes. La proteinuria se asocia con el síndrome metabólico y hay estudios que han demostrado la relación entre la proteinuria y los componentes individuales de

dicho síndrome. Los pacientes con VHC tienen una mayor prevalencia de síndrome metabólico⁽¹³⁾.

- **A través de mecanismos directos.** Las enfermedades glomerulares son una complicación relativamente frecuente en los pacientes con hepatopatía crónica, siendo la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP), la glomerulonefritis membranosa (GNM), la GN esclerosante y la GN mesangial proliferativa IgA las principales glomerulonefritis asociadas a la hepatopatía⁽¹⁴⁾. La GNMP tipo I con o sin crioglobulinemia representa la glomerulonefritis más comúnmente asociada a la infección crónica por el VHC⁽¹⁵⁾. La patogenia de las glomerulonefritis asociadas al VHC se relaciona con el depósito glomerular de complejos inmunes circulantes formados por proteínas antigénicas del VHC, anticuerpos anti-VHC y factor reumatoide IgM con actividad anti-IgG. La principal manifestación clínica de daño renal en pacientes con VHC es la proteinuria y microhematuria⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, la insuficiencia renal pudiera modificar el curso de la infección por el virus de la hepatitis C.

La infección por el virus de la hepatitis C es una condición frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis y representa la principal causa de enfermedad hepática en este grupo⁽¹⁷⁾. En países desarrollados, la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes hemodializados iba desde un 2,6 hasta un 22,9% con una media de 13,5%, en países en vías de desarrollo alcanza hasta un 70% en algunas unidades⁽¹⁸⁾. En la actualidad, todo enfermo que vaya a entrar en programa de diálisis o en lista de espera de trasplante renal debe ser sometido a análisis de anti-VHC y de ARN del virus, controles que se repetirán cada 6 meses si está en diálisis⁽¹⁹⁾. Estas medidas han reducido la prevalencia de la enfermedad en este grupo de pacientes hasta situarla en un 5%⁽²⁰⁾. Las potenciales fuentes de contagio de este virus en los pacientes hemodializados son:

1) Existencia de una infección previa (en este sentido, no estaría directamente relacionado con la diálisis, transfusión de hemoderivados y diálisis que se iniciaron antes del año 1990 (máximo riesgo), 2) re-utilización de viales multidosis y, 3) finalmente existe una relación directamente proporcional entre el número de ingresos hospitalarios y la probabilidad de estar infectado por el VHC. En general, el riesgo de infección se encuentra en relación directa con el tiempo que se lleve a cabo la terapia de sustitución renal⁽²¹⁾.

Por último, la evidencia científica en los últimos años nos sugiere que el tratamiento de los pacientes con una insuficiencia renal crónica infectados por el VHC es (era) especialmente complejo.

En efecto, hasta la irrupción de los agentes antivirales directos, los pacientes con una infección crónica por el VHC y ERC estaban considerados como un grupo especialmente

complicado para tratar, dado que tanto la utilización del IFN⁽²²⁾ como de la ribavirina⁽²³⁾ era complejo, se asociaba con un número extraordinariamente elevado de efectos secundarios⁽²⁴⁾ y, este hecho, condicionaba un elevada probabilidad de suspensión del tratamiento y, finalmente una disminución de la eficacia antiviral. Actualmente se ha establecido que el régimen correcto de tratamiento son las terapias libres de interferón⁽²⁵⁾. La información acerca de la eficacia y seguridad de los nuevos agentes antivirales directos es escasa, aunque las guías más actuales de práctica clínica (como las de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, editadas en mayo de este año⁽²⁶⁾), recomiendan el tratamiento antiviral en todos los pacientes pertenecientes con ERC infectados por el VHC, independientemente del grado de fibrosis hepática, ya que la infección por el VHC se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad en estos pacientes⁽²⁷⁾. No obstante, hasta el momento actual no se ha establecido el regimen terapéutico óptimo en estos pacientes y tampoco se conoce con total certeza el perfil de seguridad⁽²⁸⁾, aunque algunos estudios han observado una asociación entre el uso de sofosbuvir y el incremento de la un aumento de la proteinuria y microhematuria⁽²⁹⁾.

OBJETIVOS

- Investigar la potencial interacción entre infección por VHC y enfermedad renal crónica; con este objetivo general analizaremos:
 - En una muestra de la población general de Cantabria, la prevalencia de la seropositividad e infección crónica por el virus de la hepatitis C y la prevalencia de insuficiencia renal. En un segundo paso, intentaremos correlacionar la potencial interacción entre infección por VHC e insuficiencia renal.
 - En una muestra seleccionada de pacientes VHC positivos, analizar la prevalencia de insuficiencia renal crónica y su posible relación con factores de la infección del virus de la hepatitis C y sus coinfecciones.
- Analizar la efectividad y la seguridad de la terapia libre de IFN en un amplio número de pacientes con Hepatitis C crónica y enfermedad renal crónica (ERC) en la práctica clínica real en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población.

1. Estudio epidemiológico. Se trata de un estudio seroepidemiológico de tipo transversal de base poblacional. La estratificación por grupos de edad se ha realizado considerando una previsible mayor probabilidad de infección por el virus C en la cohorte de nacidos entre 1945 y 1965 ya descrita en la población estadounidense, otra franja de los nacidos entre 1965 y 1979 (35-49 años) probablemente con una prevalencia intermedia; finalmente se ha previsto recoger una muestra del rango de edad entre 20 y 34 años (nacidos entre 1980 y 1994) en el que se espera una baja prevalencia salvo en población inmigrante o perteneciente a estratos marginales. Los participantes han sido seleccionados a través de una muestra aleatoria y representativa mediante muestreo por conglomerados bietápico con estratificación de las Unidades de Primera Etapa. Estas UPE están constituidas por las Zonas Básicas de Salud (Centros de Salud). Las Unidades de Segunda Etapa están formadas por los individuos. Los criterios de estratificación utilizados en la primera etapa serán el estatus socioeconómico-ámbito rural/urbano. Teniendo en cuenta el bajo porcentaje de inmigrantes en la población no se ha estratificado por esta variable. La selección de los elementos muestrales se llevará a cabo mediante muestreo aleatorio simple a partir de la base de datos de la tarjeta sanitaria perteneciente a los Centros de Salud seleccionados. Se ha obtenido una secuencia de números aleatorios generados por ordenador. Las Unidades de Primera Etapa (Centros de Salud) seleccionadas teniendo en cuenta la población adscrita, su dispersión y tendiendo a equilibrar la composición en cuanto a nivel sociocultural, socioeconómico, ámbitos rural/urbano, se han seleccionado 6 Centros de Salud que se consideran representativos del grueso de la población y que atienden una población lo suficientemente amplia como para extrapolar los resultados a la población de referencia. Este estudio ha analizado los primeros 2466 sujetos incluidos en este estudio, cuya muestra global prevista es de 6228 personas
2. Estudio de eficacia y seguridad de los agentes antivirales directos. Estudio observacional, ambispectivo, sin intervención y mutlicéntrico que incluye 1396 pacientes del registro **Hepa-C** de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, entre los que se incluyen 116 pacientes con ERC avanzada. La decisión de tratar a cada paciente fue elegida por el clínico que trataba a cada uno.

Variables analizadas.

Parte 1. Estudio epidemiológico: En todos los sujetos que aceptaron su participación voluntaria, se practicaron:

- Cuestionario socio-sanitario (datos de Filiación / Código de participante / Fecha de nacimiento / Sexo / Nacionalidad / Tiempo de residencia en España).

- Datos socio-profesionales (Nivel educativo / Actividad y cualificación profesional / Hábitos de vida y factores de riesgo / Antecedentes de VHC / Antecedentes de VHB / Sexualidad).
- Exploración física y variables antropométricas (Peso (kg) / Talla (m) / IMC (kg/m²) / Perímetro abdominal y de cintura (cm) / TA (mmHg) / FC (lpm)
- Batería análisis (Hemograma completo / AP e INR / Bioquímica con glucosa, urea, creatinina e iones, GOT, GPT, GGT, Bilirrubina total, ferritina, IST, Colesterol total, HDLc y LDLc / Serología de virus: antiVHC / RNA del VHC en los pacientes anti-VHC + y genotipo en los pacientes con RNA detectable en sangre / Serología del virus B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc).
- En los pacientes anti-VHC positivo, se determinaron carga viral y genotipo viral.
- La función renal se calculó a través de las dos fórmulas aceptadas actualmente: MDRD y Cockcroft-Gault MDRD: $GFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Age)^{0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$. CKG: $CreatClear = ((140 - Age) / (SerumCreat)) * (Weight / 72) \times (0.85 \text{ if female})$.⁽³⁰⁾
- En este trabajo, hemos considerado enfermedad renal crónica a aquellos pacientes con una insuficiencia renal grado III o superior según los criterios de la KDIGO (Kidney International Supplements (2013) 3, 5–14; doi:10.1038/kisup.2012.77 / The Renal Association: <http://www.renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/ckd-stages#sthash.3UuFC7ls.qmyORXZf.dpbs>). Es decir, aquellos pacientes con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min.

Parte 2. Eficacia y seguridad del tratamiento antiviral.

- Recogida sistemática en cada centro de tratamiento, de variables clínicas, serológicas y virológicas.
- Para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento se ha observado la respuesta virológica al mismo mediante la HCV RNA, medida en la semana 4, al final de tratamiento y en las semanas 4 y 12 post-tratamiento.
- Los efectos adversos graves que se recogieron fueron todos aquellos que supusieron un cambio en la vida del paciente, entendiendo esto como un ingreso en el hospital, un aumento de la estancia hospitalaria o una causa de muerte. Estos efectos adversos graves se registraron desde la primera administración del fármaco hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento con él.

Análisis estadístico

- Estadística descriptiva de las variables categóricas
- Test de χ^2 , t-Student y correlación lineal para relacionar la posible relación o asociación entre variables independientes.

- χ^2 , t-Student, Mann-Whitney para valorar la eficacia y seguridad de los tratamientos aplicados.
- Modelos de regresión logística se utilizaron para identificar factores por los que no se producía respuesta al tratamiento o se producían efectos adversos.

Aspecto éticos y confidencialidad.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de los sujetos se ha hecho conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y por su reglamento (RD 1720/2007). En todo momento, los sujetos podrán acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos. Los datos llevarán un código que no permite identificarlos directamente. La relación entre los códigos y la identidad de los sujetos será custodiada por el investigador.

Sólo el equipo investigador, los miembros del CEIC, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio.

A todos los sujetos participantes se les ha informado verbalmente de las características y objetivos del estudio mediante un modelo estandarizado de entrevista telefónica. A aquellos que declinan participar se les han solicitado unos datos mínimos y anonimizados para el análisis de sesgos. A aquellos que participan en el estudio y acuden a la entrevista se les explicaron de nuevo los objetivos del estudio y previo a su participación se les solicitó que firmen el consentimiento informado. Tanto el presente protocolo como los cuestionarios estandarizados como los modelos de consentimiento informado han sido aprobados por un Comité de Ética e Investigación Clínica. En todo momento se han seguido los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones)⁽¹⁾.

RESULTADOS

Parte 1. Estudio epidemiológico.

- Se han incluido un total de 2466 sujetos, de los cuales 34 fueron anti-VHC positivos (1,47%). Asimismo, la prevalencia de enfermedad renal crónica fue del 1,9% (en 43 sujetos). Como ya comentamos con anterioridad, hemos considerado enfermedad renal crónica a aquellos pacientes que tenían una tasa de filtración glomerular (establecida por la fórmula MDRD) menor de 60 mL/min/1.73 m².
- No se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo para establecer una relación entre la positividad al VHC y el fracaso renal crónico. Ningún paciente con positividad para el virus tenía fracaso renal. ($p > 0,05$)
- Se ha estudiado la posible relación entre el aclaramiento de creatinina y enfermedades crónicas, tanto la HTA, como la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia y, aunque estas enfermedades se observaron con mayor porcentaje en aquellos pacientes con fallo renal, sólo se encontró relación estadísticamente significativa entre el ClCr y la elevación del nivel de glucemia, habiendo un mayor número de pacientes con glucosa elevada en los que padecían fallo renal (21,43%) que en aquellos que conservan la función renal (4,58%) ($p < 0,05$). Estos datos se ven reflejados en la tabla 1.
- Se ha buscado correlación entre el nivel de las enzimas hepáticas (GOT, GPT, Gamma-GT) fosfatasa alcalina y bilirrubina y la disminución del aclaramiento renal, no encontrándose esta correlación entre ellas.

Parte 2. Eficacia y seguridad del tratamiento antiviral.

Características basales:

- En esta base de datos en la que se incluyeron 1396 sujetos se analizó la tasa de filtración de glomerular de todos ellos, encontrándose 116 (8,3%) con enfermedad renal crónica, considerados así aquellos con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min.
- Las características basales de los pacientes incluidos en este estudio se reflejan en la tabla 2.

Observamos diferencias significativas en la carga viral de los pacientes, siendo significativamente mayor en aquellos con función renal conservada (63,67%) y menor en la ERC (50%) $p=0,003$. La fibrosis fue significativamente superior en los pacientes con función renal conservada (88,67%) que en la ERC (80%) $p=0,002$. Este dato puede deberse a que en los pacientes que se encuentran inmunodeprimidos la evolución de la fibrosis puede ser menor. En la tabla 3, observamos las características de los pacientes

con enfermedad renal crónica distribuidos en tres grupos en función de la severidad de la enfermedad renal.

- Aunque no existen diferencias significativas entre la media de edad de los dos grupos, sí observamos variaciones entre los diferentes grupos de edades. Vemos un porcentaje mayor de ERC en edades entre los 45 y los 75 años, reflejado en la figura 1.

Eficacia tratamiento con agentes antivirales directos.

- De acuerdo con el criterio de cada investigador, los 116 pacientes con insuficiencia renal crónica con hepatitis crónica por el VHC fueron tratados con los siguientes regímenes terapéuticos: Sofosbuvir más Ribavirina (4 pacientes), Sofosbuvir/Ledipasvir (20 pacientes), paritaprevir/ombitasvir y dasabuvir (12 pacientes), Sofosbuvir más Daclatasvir (14 pacientes), Simeprevir más Daclatasvir (48 pacientes) y Sofosbuvir más Simeprevir (18 pacientes). En el 55% de los pacientes se utilizó ribavirina asociada a los regímenes virales descritos. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 58% de los casos. Estos datos se observan con mayor claridad en la figura 2.
- De forma global, el tratamiento fue eficaz en el 82,9% de los pacientes analizables. La ausencia de respuesta virológica sostenida (11 casos) fue motivada por el fallecimiento del paciente (7 enfermos), la interrupción del tratamiento (7 pacientes) y 4 recidivas. Como se puede observar, en varios pacientes coexistieron más de una causa de fracaso del tratamiento. La eficacia fue superior en los pacientes no cirróticos. Estos resultados se expresan gráficamente en la figura 3.
- La eficacia del tratamiento fue similar en los pacientes con una enfermedad renal crónica en función de la gravedad de la insuficiencia renal. En este sentido, de los 38 pacientes en estadio 3b, en 35 encontramos una respuesta viral sostenida, produciéndose 2 recidivas y 1 interrupción del tratamiento. De los 13 pacientes con una ERC estadio 4, en 8 se produjo la RVS, produciéndose 2 recidivas y 3 exitus. Finalmente, se obtuvo la RVS en 15 de los 18 pacientes con una ERC estadio 5 (figura 4).
- La eficacia fue independiente del genotipo (figura 5). La probabilidad de obtener una RVS fue similar independientemente del régimen terapéutico utilizado (figura 5). De hecho, el análisis univariante demostró que únicamente una fibrosis menos avanzada y una función renal mejor conservada se asociaron a una mayor tasa de RVS. No obstante, el análisis multivariante no pudo confirmar los hallazgos del análisis univariante (figura 6).

Seguridad del tratamiento con agentes antivirales directos.

- Los efectos adversos que hemos observados en pacientes con tratamiento antirretroviral en general son: anemia, uso de EPO, transfusiones, neutropenia y trombopenia.
- En el estudio realizado, observamos que los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen un mayor porcentaje (estadísticamente significativo) tanto de anemia (48,3% en contraste al 24,8% de los pacientes con función renal normal ($p < 0,0001$)), como de uso de EPO (13,8% en IRC y 3,8% con función renal normal ($p < 0,0001$)) y de transfusiones (10,3% y 2,8% en pacientes sin deterioro renal ($p = 0,001$)). Figura 7.
- También son efectos secundarios la hiperbilirrubinemia, exantemas, fotosensibilidad, alteraciones gastrointestinales y alteraciones psiquiátricas. Observamos un mayor porcentaje de hiperbilirrubinemia en pacientes con función renal normal 30%, mientras que en la ERC se observó un 19,5% ($p = 0,02$) así como un mayor porcentaje de alteraciones gastrointestinales en pacientes con ERC avanzada 12,6% frente al 6,9% de pacientes con función renal normal ($p = 0,04$).
- En los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada hemos observado también un mayor porcentaje de descompensaciones (18,4% vs 9,8%, $p = 0,013$), de ascitis (14,9% vs 5,6% $p = 0,002$) y de encefalopatía hepática (9,2% vs 3,5%). También un mayor número de infecciones aunque no es estadísticamente significativo.
- Estudiando los pacientes que empeoran la función renal respecto a la basal observamos empeoramiento en 12 pacientes de los cuales 5 estaban recibiendo SOF/LDV, 4 SOF/SMV, 2 SMV/DCV y 1 3D. El cambio en la función renal fue que 8 pacientes se deterioraron de un estadio 3b al 4 y 4 evolucionan del estadio 4 al 5.
- Al final del seguimiento 4 pacientes tenían una disfunción renal persistente, 3 de ellos estaban recibiendo un tratamiento en el que se incluída Sofosbuvir. (2SOF/LDV, 1SOF/SMV, 1SMV/DCV) Ninguno de ellos precisó ser incluido en hemodiálisis durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

Según nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de VHC muy baja, menor de la esperada en la población de Cantabria, probablemente debida al mayor porcentaje de sujetos jóvenes del estudio. Esta baja prevalencia nos ha impedido establecer la relación que buscábamos entre esta enfermedad y la insuficiencia renal crónica, no coexistiendo las dos enfermedades en ninguno de los pacientes del estudio.

Aún así, estudios reflejan que estas dos enfermedades coexisten en numerosos pacientes, por lo que es de gran interés la búsqueda de un tratamiento que sea eficaz para la infección del virus de la hepatitis C y que a la vez sea seguro y no empeore el deterioro renal de estos pacientes. Los regímenes de tratamiento con los nuevos antivirales que han analizados en el estudio (Sofosbuvir más Ribavirina, Sofosbuvir/ Ledipasvir, paritaprevir/ombitasvir, dasabuvir, Sofosbuvir más Daclatasvir, Simeprevir más Daclatasvir y Sofosbuvir más Simeprevir) han demostrado ser eficaces en el tratamiento del VHC en estos pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda utilizar esta terapia en este subgrupo de pacientes, independientemente del estadiaje en el que se encuentren. Los efectos secundarios observados, como la anemia y el mayor uso de EPO, hiperbilirrubinemia o manifestaciones gastrointestinales no empeoran la respuesta viral sostenida; y en cuanto al empeoramiento de la función renal, con su consecuente evolución de estadiaje, las terapias que incluían Sofosbuvir son las que se han asociado a este deterioro, por lo que se desaconseja su uso en estos pacientes.

Aunque en el estudio no hemos sido capaces de establecer los factores por los que se asocian estas dos enfermedades, es importante detectar precozmente a este subgrupo de pacientes VHC positivos, para así utilizar terapias más eficaces y seguras para ellos como las que hemos analizado en este estudio, con el objetivo de conseguir una mejora más rápida, así como una reducción de la morbilidad que presentan.

CONCLUSIONES

Parte 1.

- La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en la población general de Cantabria es del 1,4%. Aproximadamente el 2% de esta misma población padece una insuficiencia renal crónica.
- No hemos podido demostrar ningún tipo de relación significativa entre la infección por el VHC y la insuficiencia renal crónica.

Parte 2.

- El uso de agentes antivirales directos es seguro y eficaz en pacientes con ERC avanzada.
- La eficacia es independiente del genotipo, carga viral, presencia o no de cirrosis, régimen de tratamiento y uso de ribavirina.
- La eficacia es discretamente superior en los pacientes con estadios de IRC más leves (estadio 3b).
- El desarrollo de anemia y el ajuste de RBV en estos pacientes no impacta de una forma significativa en la RVS.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Parte 1. Estudio epidemiológico

- El presente trabajo fin de grado no ha podido evaluar la totalidad de la población de estudio prevista en el estudio epidemiológico. Esta limitación puede resultar clave a la hora de entender la ausencia de correlación positiva entre la infección por el VHC y la prevalencia de enfermedad renal crónica.
- La baja prevalencia de enfermedad renal crónica de la población analizada puede influir en los resultados finales. No existe una clara explicación para esta baja prevalencia, salvo el hecho de que el número de pacientes jóvenes que hemos analizado es superior al que se estratificó en el diseño original del estudio.

Parte 2. Eficacia y seguridad del tratamiento antiviral.

- El trabajo se ha basado en una recogida de casos tratados de forma consecutiva en diferentes hospitales españoles, por lo que no se ha efectuado una randomización entre los grupos de pacientes comparados.
- No ha existido monitorización externa de TODOS los resultados (especialmente en los pacientes sometidos al régimen simeprevir + daclatasvir).
- Es probable que el escaso número de pacientes tratados con algunas combinaciones, dificulte la interpretación de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Javier Crespo García. Estudio de prevalencia de hepatitis C en la población española 2015. prevhep2015. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla 2015.
2. World Health Organization. Hepatitis C Fact sheet N°164. Updated July 2015.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C. J Hepatol 2012;57:167-85.
4. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, et al. Journal of Viral Hepatitis 2014, 21 (Suppl 1): 5-33
5. Gisela Romero. Hepatitis C y B en pacientes con insuficiencia renal crónica y trasplante renal. Historia natural y decisiones terapéuticas. Gen vol.66 Caracas 2012.
6. Satapathy SK, Lingisetty CS, Williams S. Higher prevalence of chronic kidney disease and shorter renal survival in patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatol Int 2012;6(1):369-78.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 61 (1 Suppl): S45-57.
8. G. de'marziani^a, G. soler pujol, L.M. Obregón, e.m. morales^g, c.d. gonzalez^d, l. gonzalez paganti^e, l. cacciagiú^f, g. lopez^f, l. schreier^f, a. elbert . Alteraciones glucémicas en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología 2016;36:133-40
9. Juan C Flores, Miriam Alvo, Hernán Borja, Jorge Morales, Jorge Vega, Carlos Zúñiga, Hans Müller, Jorge Münzenmayer. Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease. Rev Méd Chile 2009; 137: 137-177
10. Magda Ortiz M., Nancy Escalante. hepatitis c y diabetes mellitus tipo 2: un estudio prospectivo. Fundación Zuliana del Hígado. Maracaibo, Estado Zulia. Gen v.65 n.1 Caracas ene. 2011
11. M. Romero-Gómez. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla
12. Fabrizio Fabrizi, Paul Martin, Vivek Dixit, and Piergiorgio Messa. C Virus Infection and Kidney Disease: A Meta-Analysis.
13. Aoufi Rabih S, García Agudo R, Tenías Burillo JM, Ruiz Carrillo F, González Carro P, Pérez Roldán F, et al. Microalbuminuria e insuficiencia renal en la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Gastroenterol Hepatol 2012;35:309-16.
14. N Esforzado ^a, JM Morales ^a, JM Campistol. Glomerulonefritis asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona y Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

15. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al., Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(6):621-4
16. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
17. Rolando J. Ortega Q. Hepatitis C en hemodiálisis. *Rev Col Gastroenterol* vol.20 no.1 Bogotá Mar. 2005
18. Andres F. Carrion, M. D., y Paul Martin, M. D. Infeccion por el virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal cronica
19. Rebeca García-Agudo¹ , Sami Aoufi-Rabih² , Guillermina Barril-Cuadrado³ . Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología* Estudio multicéntrico español SHECTS: situación hepática de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis. *Nefrologia* 2013;33(2):188-95
20. Otero A¹, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain. Results of the EPIRCE study.
21. Cotler SJ et al, *J Clin gastroenterol* 2002; 35: 191-95. Fabrizi, J *Viral Hepatitis* 2007;14:697-703; Ghany, *Hepatology* 2009;49:1335-1374; Fabrizi, *Nat Rev Nephrol* 2010;6:395-403
22. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsumoto N, et al. Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatology* 2011;41:946-54
23. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450 /rombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370: 1983-1992
24. El Khayat HR, Fouad YM, Ahmad EA, El Amin H, Ismael F, Rizk A. Hepatitis C virus (genotype 4)-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: effects of antiviral treatment. *Hepatology* 2012;6(3):606-12.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002;39 Suppl 1:S1-266.
26. Asociación española del estudio del hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. 2016
27. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;109:S1-99
28. Flisiak R¹, Janczewska E², Wawrzynowicz-Syczewska M³, Jaroszewicz J⁴, Zarębska-Michaluk D⁵, Nazzal K⁶, Bolewska B⁷, Bialkowska J⁸, Berak H⁶, Fleischer-Stępniewska K⁹, Tomaszewicz K¹⁰, Karwowska K¹¹, Rostkowska K⁹, Piekarska A⁸, Tronina O⁶, Madej G⁹, Garlicki A¹², Lucejko M⁴, Pisula A², Karpińska E³, Kryczka W⁵, Wiercińska-Drapała A⁶, Mozer-Lisewska I⁷, Jabłkowski M⁸, Horban A⁶, Knysz B⁹, Tudrujek M¹⁰, Halota

W¹¹, Simon K⁹. Real work effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C.

29. ANTONIO GOMIS⁸, MARTHA DÍAZ, ALBERTO DE LORENZO, GLORIA RUIZ-ROSO, FERNANDO LIAÑO. Precaución con el uso de los nuevos antivirales en el tratamiento del virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal asociada. Nefrología 2016-08-27 | doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.016
30. Sociedad Española de bioquímica clínica y patología molecular. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Octubre 2012.

Tabla 1

Características	N=2466	
VHC	34 (1,47%)	
FR	43 (1,90%)	
	ER	No ER
Diabetes	9 (21,43%)	33 (4,58%)
HTA	16 (37,21%)	644 (28,8%)
Colesterol	18 (42,86%)	901 (41,27%)

Tabla 2

	Función renal normal o IRC leve N=1280	Insuficiencia renal avanzada N=116
Edad mediana	57,97	58,91
Sexo - Hombre (n / %)	898 / 70,2%	61 / 52,6%
CV (log)	6,5	6,53
CV alta n (%) (>800000)	815 (63,9%)	58 (50,4%)
Genotipo n (%)		
• 1a/1b	285 (22,3%) / 771 (60,3%)	21 (18,1%) / 84 (72,4%)
• 2	13 (1%)	-
• 3	103 (8,1%)	1 (0,9%)
• 4	103 (8,1%)	10 (8,6%)
• 5	3 (0,2%)	-
Fibrosis n (%)		
• F0-1	51 (4,3%)	22 (19,1%)
• F2	102 (8,6%)	11 (9,6%)
• F3	180 (15,2%)	16 (13,9%)
• F4	853 (71,9%)	66 (57,4%)
Kpa (mediana, rango)	18,2 (3-75)	13,5 (3-75)
AST, UI/mL mediana (rango)	76(16-1297)	37 (10-282)
ALT, UI/mL, mediana (rango)	72 (9-899)	33 (6-232)
Albumina, mg mediana (rango)	4 (1,66-5,93)	3,9 (1,7-4,8)
Plaquetas, mm ¹² , mediana	109	123
Child (A/B/C) %	78,8/19,1/2,1	65/33,4/1,6
MELD mediana, rango	9 (6-27)	14(6-32)
No respondedores %	59%	46,1%
• No tolerancia a tto previo (%)	16,1%	25,6%
Trasplante hepático(n,%)	215(16,8%)	33 (28,4%)
Creatinina, mediana (rango)	0,79 (0,25-1,92)	2,16 (0,88-12,88)
Aclaramiento de Cr (mil/min), mediana	104,28	28,69

Tabla 3

	3B (N=55)	4 (N=21)	5 (N=40)
Edad mediana	66,2	60,5	51,5
Sexo - Hombre (n, %)	27 (49,1)	6 (28,6)	28 (70)
Genotipo (%)			
• 1a/1b	12 (21,8%)/ 37(67,3%)	4 (19,1%)/16 (76,2%)	5 (12,5%)/31 (77,5%)
• 3	1 (1,8%)	-	-
• 4	5 (9,1%)	1 (4,7%)	-
			4 (10%)
CV (log)	6,23	5,74	5,7
CV alta n (%) (>800000)	36 (65,5%)	10 (47,6%)	12 (30,8%)
No respondedores(%)	45,5%	66,7%	45%
Fibrosis n (%)			
• F0-1	8 (14,5%)	3 (14,3%)	11 (28,2%)
• F2	5 (9,1%)	2 (9,5%)	4 (10,3%)
• F3	10 (18,2%)	3 (14,3%)	3 (7,7%)
• F4	32 (58,2%)	13 (61,9%)	21 (53,4%)
Kpa mediana,(rango)	15,9(3,8-75)	18,1 (5-45,7)	7,8 (1-75)
Child (A/B/C) %	62,5/37,5/0	72,8/27,2/0	77,7/22,2/11,1

Figura 1

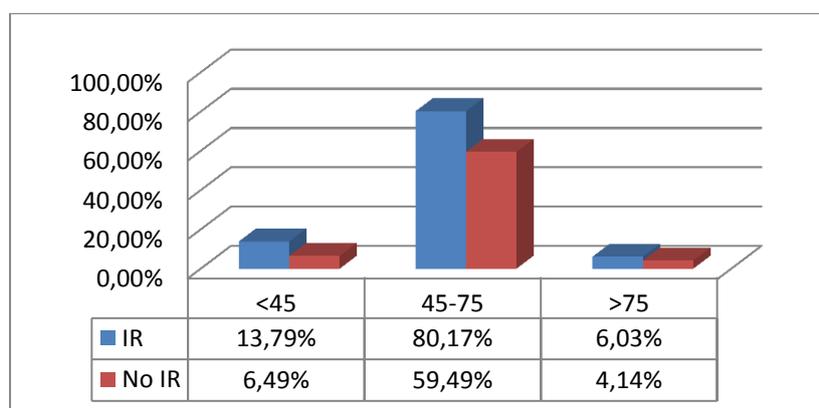


Figura 2

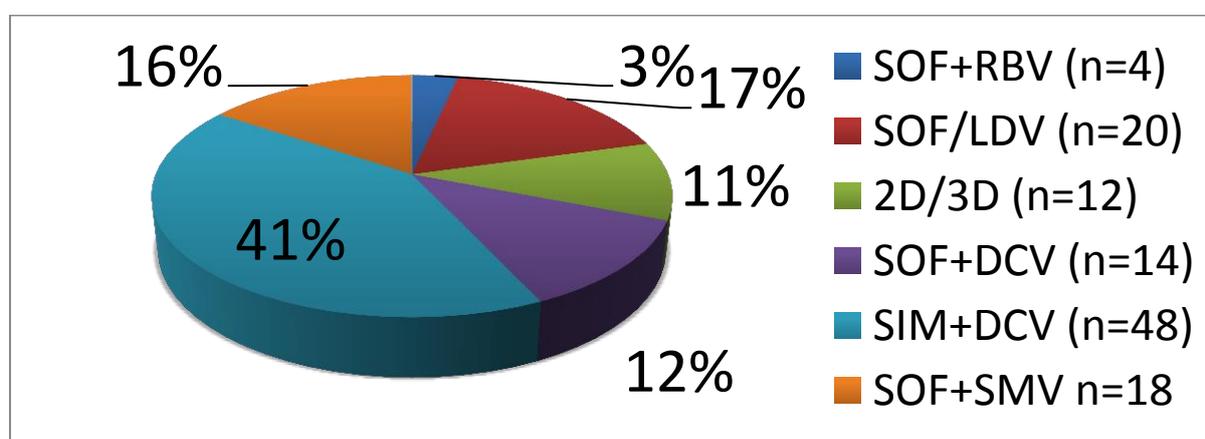


Figura 3



Figura 4

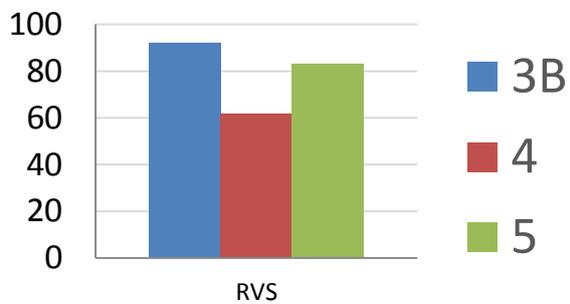


Figura 5

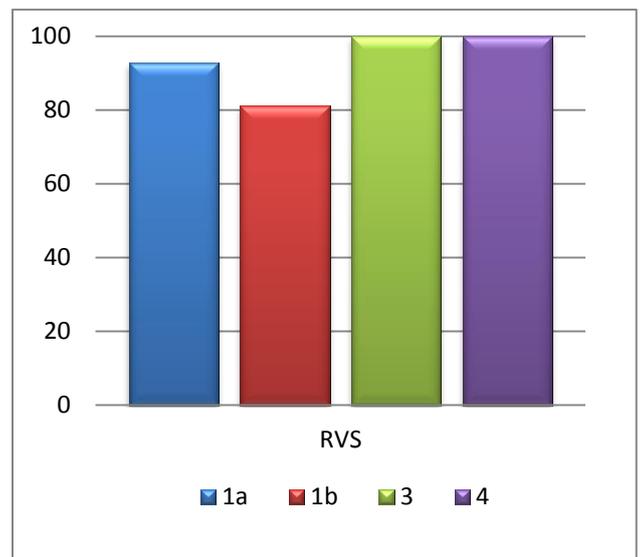
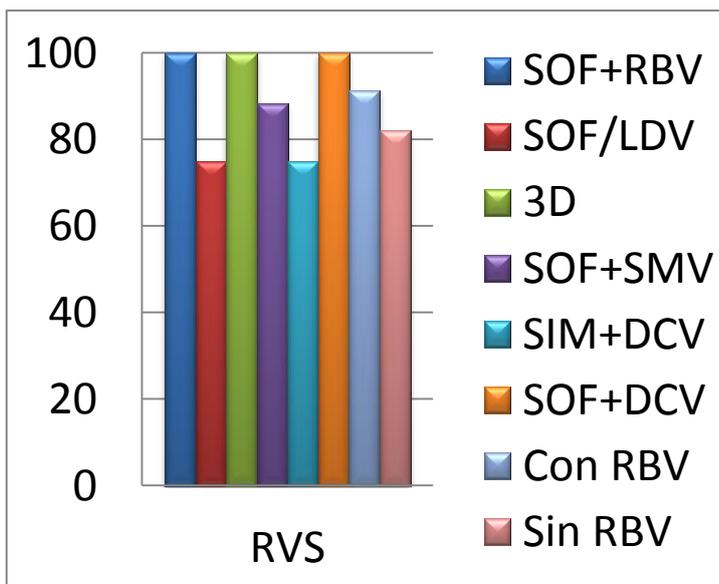


Figura 6

Características	RVS (N=58)	No RVS (N=10)	p
Edad media	60,2	62,5	0,47
Sexo (% hombres/mujeres)	83,9/84,2	16,1/15,8	0,97
Genotipo 1b vs no 1b (%)	80/94,7	20/5,3	0,13
CVmedia log	5,9	5,8	0,66
Kpa	17,96	28,1	0,05
Cirroticos vs No cirroticos (%)	76,3/93,5	23,7/6,5	0,07
ALT media (UI/ml)	48,7	56,4	0,51
Bi media (mg/dl)	0,82	0,77	0,75
Hb (gr/dl)	11,7	11,9	0,7
Naive/previamente tratados (%)	80/96,6	20/3,4	0,067
CCl (ml/min)	29,7	29,3	0,18
3b vs 4/5 (%)	92,1 vs 72,4	7,9 vs 27,6	0,045
3b/4 vs 5 (%)	76,8 vs 83,3	23,2 vs 16,7	0,59

Figura 7

