

ORIGINAL

Microalbuminuria e insuficiencia renal en la infección crónica por el virus de la hepatitis C

Sami Aoufi Rabih^{a,*}, Rebeca García Agudo^b, José María Tenías Burillo^c,
Francisco Ruiz Carrillo^a, Pedro González Carro^a, Francisco Pérez Roldán^a,
Marina Ynfante Ferrús^a, Esther Bernardos Martín^a, Óscar Roncero García-Escribano^b,
María Luisa Legaz Huidobro^a y Natividad Sánchez-Manjavacas^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^b Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^c Unidad de Apoyo a la Investigación, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 18 de diciembre de 2011; aceptado el 31 de enero de 2012

Disponible en Internet el 10 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Microalbuminuria;
Insuficiencia renal;
virus de la hepatitis C

Resumen

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado a enfermedad glomerular, que se manifiesta mediante proteinuria con o sin disfunción renal.

Método: Estudio observacional analítico transversal con 120 pacientes infectados por el VHC y 145 controles VHC-negativos para determinar la prevalencia de daño renal asociada al VHC y su relación con factores de riesgo. Se recogieron datos de la historia clínica y anamnesis y se realizaron al menos 3 análisis de sangre y orina en un año. La insuficiencia renal se definió por un filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m² y/o una microalbuminuria superior a 20 mg/l o un índice microalbuminuria/creatinina mayor de 30 μg/mg.

Resultados: La prevalencia de microalbuminuria e insuficiencia renal se estimó en el 19,3 y 11,7% en los VHC-positivos vs el 10,5 y 0,7% en los VHC-negativos ($p = 0,04$), respectivamente. El 26,1% de los pacientes VHC-positivos tenía algún signo de daño renal vs el 11,8% de los VHC-negativos ($p = 0,003$). La infección por el VHC se asoció de forma independiente y significativa con la probabilidad de deterioro de la función renal. La prevalencia de microalbuminuria e insuficiencia renal se incrementó progresivamente con el aumento de edad.

Conclusión: Los pacientes VHC-positivos presentan una alta prevalencia de microalbuminuria e insuficiencia renal en comparación con sujetos VHC-negativos. El riesgo de insuficiencia renal asociado al VHC es independiente en presencia de otros factores predisponentes como hipertensión arterial y diabetes.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: samiaoufi@hotmail.com (S. Aoufi Rabih).

KEYWORDS

Microalbuminuria;
Renal insufficiency;
Hepatitis C virus

Microalbuminuria and renal insufficiency in chronic hepatitis C virus infection**Abstract**

Introduction: Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is associated with glomerular disease, which is manifested by proteinuria with or without renal dysfunction.

Method: To determine the prevalence of HCV-associated renal injury and associated risk factors, we performed an observational, analytic, cross-sectional study of 120 HCV-positive patients and 145 HCV-negative controls. Data were gathered from medical records and history-taking and at least three blood and urine analyses were performed over a 1-year period. Renal insufficiency was defined as an estimated glomerular filtration rate of less than 60 ml/min/1.73 m² and/or microalbuminuria of more than 20 mg/l or a microalbumin/creatinine ratio higher than 30 mcg/mg.

Results: The prevalence of microalbuminuria and renal insufficiency was 19.3% and 11.7% in HCV-positive patients versus 10.5% and 0.7% in HCV-negative controls (p 0.04), respectively. A total of 26.1% of HCV-positive patients had signs of renal injury compared with 11.8% of HCV-negative controls (p 0.003). HCV infection was independently and significantly associated with the probability of worsening of renal function. The prevalence of microalbuminuria and renal insufficiency progressively increased with greater age.

Conclusion: HCV-positive patients show a high prevalence of microalbuminuria and renal insufficiency compared with HCV-negative individuals. The risk of HCV-associated renal insufficiency is independent of the presence of other predisposing factors such hypertension and diabetes.
© 2011 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha asociado a múltiples manifestaciones extrahepáticas, de tipo hematológico (púrpura trombocitopénica, linfoma), reumatológico (poliarteritis nudosa, síndrome de Sjögren), dermatológico (porfiria cutánea tarda, liquen plano) y renal (glomerulonefritis membranoproliferativa, membranosa, extracapilar, inmunoglobulina (Ig) A, focal y segmentaria, otras)¹⁻⁵. Varios autores han descrito un aumento de la prevalencia de microalbuminuria y de insuficiencia renal crónica en los sujetos VHC-positivos con respecto a los VHC-negativos⁶⁻¹⁰. Estos trabajos son retrospectivos, estudian la microalbuminuria mediante tira reactiva y algunos no la evalúan junto al deterioro de la función renal.

La microalbuminuria es un parámetro de expresión de daño renal y constituye un factor de riesgo de progresión de insuficiencia renal, así como de morbimortalidad cardiovascular^{11,12}.

Algunos estudios indican que la microalbuminuria en los pacientes VHC-positivos se asocia con cambios necroinflamatorios a nivel hepático, pero no con la fibrosis⁶, lo que representa una relación con la actividad viral, más que con la progresión de la enfermedad hepática. La biopsia hepática constituye la prueba de referencia para determinar la fibrosis hepática, sin embargo, es una técnica invasiva. Como alternativa a la biopsia se han propuesto la elastografía transitoria (FibroScan®) y los marcadores bioquímicos indirectos (índice de Forns, APRI y FIB-4¹³⁻¹⁵), que tienen capacidad para predecir el grado de fibrosis hepática leve o ausente y avanzada, siendo menos precisos para los grados intermedios¹⁶⁻¹⁸.

La enfermedad glomerular se manifiesta mediante alteraciones urinarias (proteinuria y/o hematuria microscópica

o macroscópica) con o sin disfunción renal. La insuficiencia renal en la infección crónica por el VHC puede tener la misma etiología que en la población general, además de su posible asociación causal con la hepatopatía. La reducción de la proteinuria y el control de otros factores de riesgo cardiovascular pueden modificar la progresión de la enfermedad renal y disminuir la morbimortalidad².

El estudio de función renal y orina es sencillo, se encuentra disponible en todos los centros sanitarios y su aplicación permite un diagnóstico precoz de la enfermedad renal.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de microalbuminuria y deterioro de la función renal en los pacientes VHC-positivos, en comparación con un grupo control, así como analizar los factores asociados al daño renal.

Método

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo transversal, en el que se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes VHC-positivos (con anticuerpo VHC-positivo y ARN-positivo), mayores de 18 años, que fueron revisados en la Consulta de Hepatología del Complejo Hospitalario La Mancha Centro desde septiembre de 2010 a septiembre de 2011 (120 sujetos) y fueron comparados con un grupo control (145 sujetos), constituido por pacientes atendidos en las consultas de aparato digestivo por una causa no hepatológica. Se excluyeron los pacientes en estado de gestación y/o con cólico nefrítico, infección urinaria, nefropatía diagnosticada previamente, infección concomitante por el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana y, en el caso de los pacientes VHC-positivos, otras entidades que fueran las responsables de su hepatopatía crónica (enfermedades metabólicas, cirrosis biliar primaria,

colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune y otros virus hepatotropos).

Se recogieron datos de la historia clínica y anamnesis: sexo, edad, tabaquismo, enolismo (definido por el consumo de más de 30 g de etanol al día), obesidad (índice de masa corporal igual o mayor de 30 kg/m²), hipertensión arterial (diagnosticada previamente o con 2 controles iguales o mayores de 140/90 mmHg o consumo de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus (diagnosticada previamente o con 2 controles en ayunas iguales o mayores de 126 mg/dl o administración de fármacos hipoglucemiantes o insulina), varices esofagogástricas visualizadas en endoscopia, presencia de ascitis en ecografía abdominal, esplenomegalia diagnosticada por ecografía abdominal, hipertensión portal (definida por la existencia de signos indirectos y/o medición del gradiente de presión venoso hepático), enfermedades renales (glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica), enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, otras).

Se solicitó un estudio de función renal: creatinina, estimación del filtrado glomerular por la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* de 4 variables (MDRD-4 = $186 \times \text{creatinina}^{-10,154} \times \text{edad}^{-00,203} \times 0,742$ si mujer), sedimento urinario, microalbuminuria en una micción, índice microalbuminuria/creatinina, de evaluación hepática (plaquetas, tiempo de protrombina, transaminasas, bilirrubina total, albúmina, carga viral, ecografía abdominal) y se realizó una estimación de fibrosis hepática por modelos matemáticos (índices de Forns, APRI y FIB-4) en los sujetos en los que no se había realizado una biopsia hepática. Las pruebas de función renal se repitieron al menos 3 veces durante un año para su confirmación. Se analizaron en un subgrupo los pacientes con microalbuminuria y obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus por la implicación de estas enfermedades en la aparición de microalbuminuria. Los pacientes con microalbuminuria y/o insuficiencia renal fueron derivados al servicio de nefrología para su valoración.

La microalbuminuria se definió por la presencia de un nivel mayor de 20 mg/l en una micción o mayor de 30 µg/mg en el índice microalbuminuria/creatinina. Se consideró que existía insuficiencia renal, según los criterios de las guías K/DOQI (*Kidney: Disease Outcomes Quality Initiative*), cuando el filtrado glomerular estimado por la fórmula de MDRD-4 era menor de 60 ml/min/1,73 m² y/o ante la presencia de microalbuminuria¹⁹.

No se correlacionó la presencia de microalbuminuria e insuficiencia renal con el tiempo de evolución de la infección crónica por el VHC debido a la imprecisión del cálculo de la primoinfección.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión (expresadas como media ± desviación estándar) para las variables cuantitativas y frecuencia absolutas y relativas (expresadas como porcentajes) para las cualitativas. Se realizó un contraste entre los 2 grupos de estudio (con y sin infección por el VHC), tanto de las variables de afectación renal (microalbuminuria, insuficiencia renal) como del resto de variables

explicativas mediante pruebas de ji cuadrado (indicadores cualitativos) y t de Student o U de Mann-Whitney, según las condiciones de aplicación, para indicadores cuantitativos. Finalmente, se construyeron modelos multivariantes de regresión logística para comprobar la asociación independiente de la hepatitis C crónica con los indicadores de daño renal. La asociación se estimó mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Los datos analizados fueron incluidos en el programa PASW versión 18 (SPSS Inc).

Resultados

Comparación de los pacientes VHC-positivos y los controles

El estudio se llevó a cabo en 120 pacientes VHC-positivos y 145 controles VHC-negativos. El grupo de VHC-positivos presentaba mayor predominio masculino, con una edad y una prevalencia de hipertensión arterial similares a las del grupo control, menor obesidad y mayor prevalencia de tabaquismo, enolismo y diabetes. Con respecto a las características analíticas, el grupo de VHC-positivos tenía niveles menores de colesterol, plaquetas, tiempo de protrombina y albúmina y niveles mayores de transaminasas, bilirrubina, microalbuminuria e índice microalbuminuria/creatinina. No hubo diferencias en el filtrado glomerular estimado (tabla 1).

Microalbuminuria

La prevalencia de microalbuminuria se estimó en el 19,3% en los VHC-positivos vs 10,5% en los VHC-negativos ($p = 0,04$), relacionándose significativamente con la edad ($62,3 \pm 16,5$ vs $54,6 \pm 16,4$ años, $p = 0,045$) y la presencia de ascitis ($66,7$ vs $17,9\%$, $p = 0,01$) (tabla 2). De los factores analizados en el análisis univariante, la infección crónica por el VHC ($p = 0,043$), la hipertensión arterial ($p = 0,028$), la diabetes ($p = 0,019$) y las enfermedades reumatológicas ($p = 0,004$) fueron predictores positivos independientes de microalbuminuria. En el análisis multivariante, la prevalencia de microalbuminuria se mantuvo para la infección por el VHC, la hipertensión arterial y las enfermedades reumatológicas (tabla 3).

Insuficiencia renal

Se halló deterioro de la función renal (filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1,73 m²) en el 11,7 vs 0,7% ($p < 0,001$) y se asoció de forma significativa con la edad ($68,5 \pm 14,4$ vs $54,3 \pm 16,2$ años, $p = 0,003$), la GPT ($60,6 \pm 52,6$ vs $37,8 \pm 28,4$ U/ml, $p = 0,039$) y la ascitis (50 vs 9,8%, $p = 0,02$) (tabla 2). El análisis univariante halló como predictores positivos independientes de insuficiencia renal la infección crónica por el VHC, edad avanzada, hipertensión arterial y diabetes. El análisis multivariante demostró que la infección por el VHC se asociaba de forma independiente y significativa con la probabilidad de deterioro de función renal (tabla 4).

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Características	VHC-positivos (n = 120)	VHC-negativos (n = 145)	p
Sexo masculino (%)	62,5	44,9	0,04
Edad (años)	56 ± 16,6	55,3 ± 15,7	0,72
Obesidad (%)	4,9	16,7	0,23
Tabaquismo (%)	30,3	4,8	< 0,001
Enolismo (%)	15,2	2,7	< 0,001
Hipertensión arterial (%)	30,3	30,1	0,97
Diabetes (%)	13,4	6,5	0,055
Plaquetas (/mm ³)	176.758 ± 62.776	217.452 ± 57.999	< 0,001
Tiempo de protrombina (%)	96,2 ± 16,6	101 ± 13,2	0,009
GOT (U/l)	47,4 ± 33,6	19,4 ± 8,3	< 0,001
GPT (U/l)	58 ± 50,8	23,8 ± 13,7	< 0,001
GGT (U/l)	69,8 ± 73,1	34,6 ± 37,3	< 0,001
Bilirrubina total (mg/dl)	0,7 ± 0,3	0,57 ± 0,3	< 0,001
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,5	4,4 ± 0,3	< 0,001
Colesterol (mg/dl)	170,8 ± 39,1	199,7 ± 35,6	< 0,001
Carga viral (log)	4,9 ± 2,4	0	-
Varices esofagógicas	6	0	-
Ascitis (%)	5,1	0	-
Esplenomegalia (%)	15,4	0	-
Fibrosis hepática histológica (%)			
(0)	48		
(1)	20	-	-
(2)	16		
(3)	8		
(4)	8		
Forns (%)			
(0-1)	24,5		
(2)	38,1	-	-
(3-4)	37,3		
APRI (%)			
(0-1)	44,9		
(2)	36,4	-	-
(3-4)	18,7		
FIB-4 (%)			
(0-1)	33,9		
(2)	40,7	-	-
(3-4)	25,4		
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	95,3 ± 27,8	97,9 ± 21	0,39
Microalbuminuria (mg/l)	78,6 ± 371	7,9 ± 33,3	0,04
Índice albúmina/creatinina (µg/mg)	60,1 ± 272	0,4 ± 3,2	0,02

La presencia de microalbuminuria y/o deterioro de función renal se encontró en el 26,1% de los pacientes VHC-positivos frente al 11,8% de los VHC-negativos ($p=0,003$). La prevalencia de microalbuminuria e insuficiencia renal se incrementó progresivamente con el aumento de la edad de los pacientes (fig. 1).

Discusión

Este estudio ha encontrado una mayor prevalencia de microalbuminuria y deterioro de la función renal en los pacientes VHC-positivos en comparación con población no infectada por el VHC. Más de una cuarta parte de los

pacientes VHC-positivos presentaba algún signo de daño renal, con una correlación significativa e independiente entre el VHC y la insuficiencia renal, de forma que el paciente VHC-positivo tenía 18,3 veces más riesgo de presentar insuficiencia renal independientemente de la existencia de otros factores predisponentes como edad avanzada, hipertensión arterial o diabetes. Estas condiciones y las enfermedades reumatológicas aumentaban el riesgo de microalbuminuria e insuficiencia renal en estos pacientes, al igual que lo hacen en la población general, y también los factores asociados a la hepatitis C crónica, como la hipertransaminasemia y la ascitis. La hipertransaminasemia podría reflejar un mayor grado de actividad necroinflamatoria hepática y, por lo tanto, conllevar

Tabla 2 Factores asociados a microalbuminuria e insuficiencia renal crónica

	Microalbuminuria			IRC (MDRD < 60 ml/min)		
	No	Sí	p ^a	No	Sí	p ^a
Edad (años)	54,6 ± 16,4	62,3 ± 16,5	0,045	54,3 ± 16,2	68,5 ± 14,4	0,003
Plaquetas (/mm ³)	177.803 ± 62.557	171.217 ± 65933	0,70	178.783 ± 62.740	161.429 ± 65.325	0,45
Tiempo de protrombina (%)	96,4 ± 16,6	94,9 ± 16,8	0,77	96,1 ± 16,5	96,4 ± 17,4	0,64
Albúmina (g/dl)	3,95 ± 0,52	3,90 ± 0,54	0,79	3,93 ± 0,52	4,01 ± 0,58	0,65
Bilirrubina (mg/dl)	0,70 ± 0,33	0,71 ± 0,32	0,71	0,70 ± 0,30	0,69 ± 0,50	0,30
GOT (UI/l)	48,8 ± 35,3	43,0 ± 25,3	0,67	49,1 ± 34,9	35,1 ± 17,1	0,15
GPT (UI/l)	60,4 ± 52,8	49,7 ± 42,0	0,30	60,6 ± 52,6	37,8 ± 28,4	0,039
GGT (UI/l)	66,4 ± 70,5	87,0 ± 84,2	0,14	72,4 ± 76,1	48,4 ± 36,1	0,36
Log Viremia	5,04 ± 2,24	4,42 ± 2,69	0,45	4,96 ± 2,32	4,09 ± 2,87	0,26
Varices	20 (18,2%)	3 (42,9%)	0,14	12 (10,9%)	2 (28,6%)	0,20
Ascitis	19 (17,1%)	4 (66,7%)	0,01	11 (9,8%)	3 (50%)	0,02
Esplenomegalia	17 (17,3%)	6 (33,3%)	0,19	11 (11,1%)	3 (16,7%)	0,45
Hipertensión portal	17 (16,8%)	6 (37,5%)	0,08	11 (10,8%)	3 (18,8%)	0,40
Fibrosis hepática histológica	4 (33,3%)	6 (46,2%)	0,69	1 (8,3%)	3 (23,1%)	0,59
<i>Forns</i>			0,50			0,64
(0-1)	4 (14,3%)			2 (6,9%)		
(2)	8 (17,8%)			6 (13,3%)		
(3-4)	11 (25%)			6 (13,6%)		
<i>APRI</i>			0,75			0,62
(0-1)	9 (17,3%)			8 (15,1%)		
(2)	10 (23,3%)			4 (9,3%)		
(3-4)	4 (18,2%)			2 (9,1%)		
<i>FIB-4</i>			0,69			0,23
(0-1)	6 (15,4%)			2 (5%)		
(2)	10 (20,8%)			8 (16,7%)		
(3-4)	7 (23,3%)			4 (13,3%)		

IRC: insuficiencia renal crónica.

^a U de Mann-Whitney.

un mayor daño renal. La asociación de ascitis con el daño renal, y no de otros signos de hipertensión portal, podría implicar la alteración de los mecanismos de regulación de la circulación esplácnica y la afectación del flujo sanguíneo renal. El grado de fibrosis hepática y la actividad necroinflamatoria no se asociaron con el daño renal, lo que podría explicarse por el menor número de biopsias hepáticas disponibles.

Los resultados de este estudio coinciden con los publicados por otros autores. Liangpunsakul et al.⁶ describen una

prevalencia de microalbuminuria del 12,4% en 362 sujetos VHC-positivos frente al 7,5% en 995 controles, a partir de la base de datos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), y demuestran una asociación independiente del VHC con la microalbuminuria. Este trabajo, sin embargo, define la presencia de microalbuminuria a partir de una única muestra de orina y no estudia el descenso del filtrado glomerular o el aumento de creatinina, así como la correlación entre la gravedad del daño hepático y la microalbuminuria. Asimismo, Tsui et al.⁷ analizan

Tabla 3 Asociación entre hepatitis C crónica y microalbuminuria

	Univariante	p	Multivariante ^a	p
Hepatitis C	2,04 (1,02-4,06)	0,043	2,05 (0,98-4,29)	0,054
Sexo femenino	0,57 (0,28-1,16)	0,12	-	
Edad	1,018 (0,996-1,040)	0,10	-	
Hipertensión arterial	2,17 (1,09-4,34)	0,028	2,23 (1,07-4,68)	0,03
Diabetes	2,98 (1,20-7,44)	0,019	-	
Enfermedad reumatológica	13,1 (2,31-74,3)	0,004	12,9 (2,12-79,2)	0,006
Obesidad	3,19 (0,49-20,9)	0,26	-	

Datos expresados como OR (IC 95%).

^a Estimaciones por modelo de regresión logística no condicional.

Tabla 4 Asociación entre hepatitis C crónica e insuficiencia renal

	Univariante	p	Multivariante ^a	p
Hepatitis C	19,4 (2,5-149,9)	0,004	18,3 (2,33-143)	0,006
Edad	1 (1-1,1)	0,003	1,038 (0,988-1,089)	0,14
Hipertensión arterial	5,3 (1,76-16,2)	0,003	2,70 (0,63-11,5)	0,18
Diabetes	3,7 (1-12,6)	0,036	-	
Enfermedad reumatológica	3,3 (0,3-30,3)	0,29	-	
Sexo femenino	1 (0,3-2,8)	0,99	-	
Obesidad	3,9 (0,6-26,1)	0,16	-	

Datos expresados como OR (IC 95%).

^a Estimaciones por modelo de regresión logística no condicional.

los datos del NHANES III con 366 pacientes VHC-positivos y determinan una correlación significativa entre el VHC y la albuminuria en adultos mayores de 40 años, pero no con el filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m².

En el estudio de Dalrymple et al.⁸ a partir de la base de datos del *Consumer Health Information and Performance Sets*, se demuestra la asociación entre el VHC y el filtrado glomerular estimado inferior a 50 ml/min y que los pacientes VHC-positivos tienen un 40% de riesgo de tener insuficiencia renal crónica frente a los VHC-negativos, pero no se analiza la microalbuminuria.

Satopathy et al.⁹ llevan a cabo un estudio retrospectivo para determinar la presencia de insuficiencia renal crónica mediante el filtrado glomerular estimado y la proteinuria a través de tira reactiva en 552 VHC-positivos y 313 controles y se halla una mayor prevalencia de insuficiencia renal y su asociación independiente del VHC.

Series de casos de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa y VHC han descrito la media de edad de

aparición de complicaciones extrahepáticas, como diabetes e insuficiencia renal, en más de 50 años^{20,21}.

Arase et al.^{22,23} demuestran que la fibrosis hepática avanzada se asocia con enfermedad renal crónica. Este grupo de trabajo estudió el desarrollo de insuficiencia renal tras el tratamiento de pacientes cirróticos VHC-positivos con interferón y demostró que la pérdida de función renal era mayor en los pacientes que no habían obtenido una respuesta viral sostenida²⁴.

Aunque estos estudios demuestran que el VHC se asocia independientemente con el riesgo de insuficiencia renal y que el tratamiento del VHC puede disminuir la proteinuria, hay que tener en cuenta que el daño renal puede no ser consecuencia única de glomerulopatías asociadas al VHC, sino que puede haber un daño añadido por la hipertensión arterial, la diabetes, la edad avanzada o la obesidad, no susceptible de mejoría con antivirales²⁵⁻²⁷. Hay que tener en cuenta que, en la población general española, la prevalencia de insuficiencia renal crónica estadios 3-5 y de

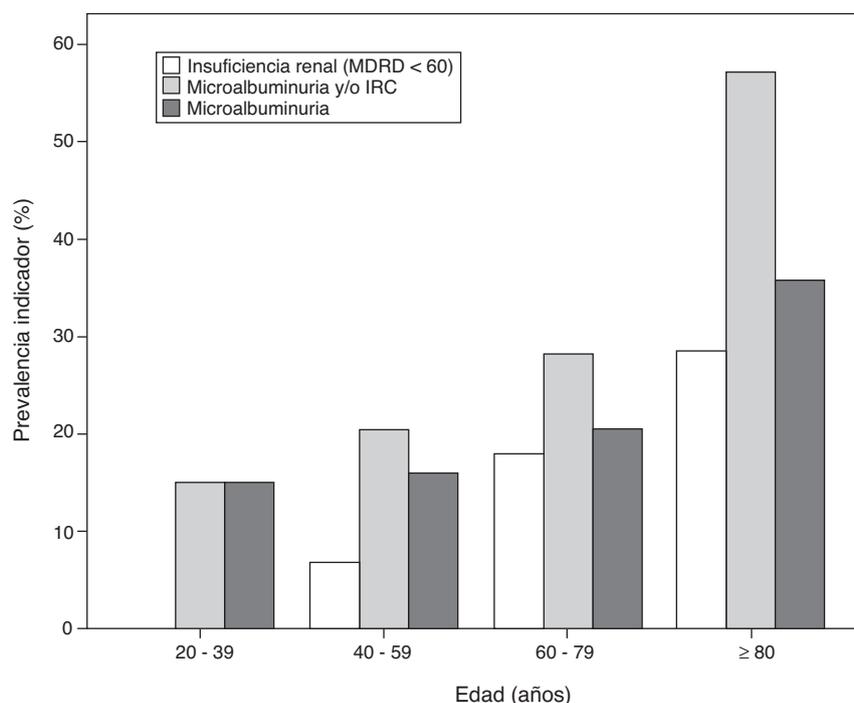


Figura 1 Prevalencia de diferentes indicadores de daño renal en relación con la edad en pacientes con infección crónica por el VHC. IRC: insuficiencia renal crónica.

microalbuminuria es del 6,8 y 0,99%, respectivamente²⁸, lo que destaca aún más el papel del VHC en la fisiopatología del daño renal en los pacientes con hepatitis C crónica. En el estudio actual, no se procedió a la biopsia renal por falta de indicaciones de la misma (síndrome nefrótico, proteinuria asociada a hematuria, manifestaciones extrahepáticas del VHC en ausencia de otras enfermedades sistémicas).

El estudio presentado tiene la ventaja de ser observacional analítico de tipo transversal, lo que ha permitido realizar el número de análisis de sangre y orina necesarios para establecer con certeza el diagnóstico de insuficiencia renal según la Sociedad Española de Nefrología, a partir de la estimación del filtrado glomerular por la fórmula de MDRD y la presencia de microalbuminuria en una micción y a través del índice microalbuminuria/creatinina, y relacionar el daño renal con factores asociados a la enfermedad hepática. Sin embargo, presenta algunas limitaciones. El diseño transversal del estudio impide establecer si la hepatitis C crónica precedió a la insuficiencia renal, así como estudiar la evolución de la microalbuminuria y la insuficiencia renal en el tiempo. La prevalencia de insuficiencia renal puede estar infraestimada debido a que la función renal se ha basado en el filtrado glomerular calculado por la fórmula de MDRD y algunos pacientes con hepatopatía crónica avanzada presentan una menor producción de creatinina por la disminución de la masa muscular²⁹. El número de pacientes puede ser una limitación para extrapolar los resultados a la población VHC-positiva, así como para analizar la influencia de la cirrosis hepática descompensada en la prevalencia de insuficiencia renal asociada al VHC.

Como conclusión, este estudio muestra que los pacientes VHC-positivos presentan una alta prevalencia de microalbuminuria e insuficiencia renal en comparación con individuos VHC-negativos. El riesgo de insuficiencia renal asociado al VHC es independiente en presencia de otros factores, aunque la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes y las enfermedades reumatológicas aumentan el daño renal, así como la GPT elevada y la ascitis.

Los resultados obtenidos y la disponibilidad de una herramienta accesible que permite el diagnóstico precoz de microalbuminuria e insuficiencia renal apoyan el cribado de insuficiencia renal en pacientes con infección crónica por el VHC con el fin de detectar enfermedad renal subclínica y prescribir un tratamiento precoz para evitar su progresión y el ensombrecimiento del pronóstico de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4: 207-20.
- Bandi L. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. Extrahepatic complications often are silent-and thus overlooked. *Postgrad Med*. 2003;113:73-6.
- Daghestani I, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med*. 1999;106:347-54.
- Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci*. 2003;325:135-48.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current sigues. *J Hepatol*. 2004;40: 341-52.
- Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int*. 2005;67:285-90.
- Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1168-74.
- Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, Louie T, Dominitz JA, Young B, et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2: 715-21.
- 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* 2011. Jun 23. [Epub ahead of print].
- Derbala M, Shebl FM, Rashid A, Amer A, Bener A. Microalbuminuria in hepatitis C-genotype 4: effect of pegylated interferon and ribavirin. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1226-31.
- Diercks GF, Van Boven AJ, Hillege JL, De Jong PE, Rouleau JL, Van Gilst WH. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk factor: a review. *Can J Cardiol*. 2002;18: 525-35.
- Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertension*. 2001;3:99-102.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of hepatitis chronic C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
- Sterling RK, Lissen E, Clumek CK, Sola R, Cassia-Correa M, Montaner J, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography fibrotest, APRI and liver biopsy for the assesment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128: 343-50.
- Romero M, Ramírez M, Otero MA, Vallejo M, Corpas R, Castellano-Megías VM. Estudio comparativo de dos modelos que utilizan parámetros bioquímicos en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C. *Med Clin*. 2005;124:761-4.
- González MI, Hinojosa C, Del Pozo J, Del Pozo MA. Estudio retrospectivo de la capacidad de evaluación de fibrosis hepática del FibroScan®, APRI, FIB-4 y FORNS con referencia a la biopsia hepática de pacientes con hepatitis crónica C, mono y coinfectados con VIH. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:425-32.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 2 Suppl 1:S1-266.
- Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1991-7.
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328: 465-70.

22. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Int Med.* 1998;37:836–40.
23. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki I, Sayito S, Kobayashi M, et al. Serum levels of gamma-globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2003;25:14–21.
24. 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. *Hepatol Res.* 2011;41:946–54.
25. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int.* 1994;46:1700–4.
26. Alric L, Plaisier E, Thebault S, Peron JM, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:617–23.
27. Rossi P, Bertani T, Baio P, Caldara R, Luliri P, Tengattini F, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int.* 2003;63:2236–41.
28. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P, García F. EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78–86.
29. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:269–78.