

Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C en pacientes con insuficiencia renal crónica, en diálisis o trasplantados renales: Indicaciones de Tratamiento 2018

Ezequiel Ridruejo^{1,2}, Omar Galdame³, en representación de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; Gustavo Laham⁴, en representación de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Nefrología y Sociedad Argentina de Trasplante.

¹Sección Hepatología, Departamento de Medicina.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno “CEMIC”.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.

Hospital Universitario Austral. Pilar, Prov. de Buenos Aires.

³Sección de Hepatología y Trasplante Hepático.

Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴Sección Nefrología, Departamento de Medicina.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno “CEMIC”.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Email: secretaria@aaeeh.org

Dirección: Azcuénaga 1222, 4^{to} piso. (1115) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Reconocimiento: estas Guías se realizaron con la colaboración de los miembros de la Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH): Bessone F, Colombato L, Daruich J, Fainboim H, Fassio E, Gadano A, Silva MO, Tanno H, Villamil F; de los miembros de la Comisión Directiva de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA); de los miembros de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN); del Consejo de Hemodiálisis de ANBA, del Grupo de Trabajo de Hemodiálisis de SAN: Martinez R, Dorado E, Tessey A, Grizzo M, Damiano M, Pernas V, Najun Zarazaga C; y de los miembros de la Comisión Directiva y Comisión Asesora de Trasplante Renal de la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT): Diaz C, Sleiman J, Arriola M .

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2012 la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado presentó las primeras guías de práctica clínica referidas al tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (HCV) [1]. En 2014 se publicó un Consenso Argentino de Hepatitis C, en el que se revisaron todos los temas concernientes a esta enfermedad [2]. Los sucesivos avances en el tratamiento de la hepatitis C crónica nos llevan a actualizar estas guías en forma periódica. Las sociedades científicas dedicadas al estudio de las enfermedades hepáticas: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [3], European Association for the Study of the Liver (EASL) [4], Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) [5], Organización Mundial de la Salud (OMS) [6] y Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) [7], han actualizado sus guías en base a los últimos tratamientos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y por la EMA (European Medicines Agency) para la hepatitis C. Dado el rápido avance en las investigaciones y desarrollo de nuevos tratamientos, la guía de la AASLD se actualiza periódicamente y solo se publica on line.

El manejo de los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, en hemodiálisis y los pacientes con trasplante renal implica un desafío particular. Si bien los lineamientos para el tratamiento de estos pacientes se encuentran en las recomendaciones presentadas por la AAEEH, esta población requiere algunas consideraciones especiales [8]. Es por ello que el Comité de expertos en hepatitis virales de la AAEEH ha decidido realizar las "Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C en pacientes con enfermedad renal crónica, en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal) o trasplantados renales" en conjunto con la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN), la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA) y la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT). En estas recomendaciones se incluyen los últimos tratamientos recomendados, empleando los antivirales aprobados o en vías finales de aprobación por las autoridades regulatorias en nuestro país.

Estas recomendaciones están basadas en el análisis sistemático de la información relevante recientemente publicada. Las referencias se obtuvieron a través de una búsqueda informática en MEDLINE hasta agosto de 2018, de la revisión de las guías de práctica clínica de la AASLD, la EASL, la ALEH, la APASL y la OMS [3-7], de la revisión de las presentaciones en congresos internacionales, y de la experiencia publicada de líderes de opinión y expertos en el tratamiento de la hepatitis C. Para caracterizar la evidencia que sustenta cada afirmación, se le asignó a cada recomendación la Clase (reflejando beneficio versus riesgo) y el Nivel de Evidencia (evaluando potencia o certeza), según ha sido recomendado [9,10] (Tabla 1). Se recomendarán los esquemas de tratamiento que se apliquen a la mayoría de los pacientes.

Asumimos que el tratamiento de la hepatitis C con estas drogas debe ser indicado y monitoreado por profesionales altamente entrenados en este campo y que cuenten con el soporte tecnológico y multidisciplinario adecuados, en caso contrario, corremos el riesgo de desaprovechar las oportunidades terapéuticas y de no utilizar adecuadamente un recurso caro y limitado.

2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5

2.1 Situación de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis

El HCV se transmite fácilmente por vía parenteral y su control ha sido un desafío en las unidades de diálisis [11, 12]. La terapia para la anemia con eritropoyetina, que disminuye los requerimientos de transfusiones, asociado a test más sensibles para detectar el HCV en sangre de donantes redujo la transmisión del virus por vía transfusional [13].

La prevalencia de la infección por HCV en hemodiálisis es muy variable, entre 1 y 70%; aunque se ha ido reduciendo progresivamente en los países desarrollados, siendo hoy del 1-2% [14]. En nuestro país la prevalencia de la infección por HCV en hemodiálisis en 2015 fue del 3% y de 4% en los pacientes en lista de trasplante renal, mostrando una reducción significativa con respecto a años anteriores [15]. La prevalencia en pacientes trasplantados renales también es variable y va del 7 al 40% [14].

La reducción en principio fue atribuida a la menor tasa de infecciones post transfusión, pero posteriormente esto fue asociado a otros métodos de control de infecciones utilizados en las unidades de hemodiálisis [16;17]. La prevalencia de infección por HCV en personas en hemodiálisis generalmente es inferior al 10% en la mayoría de los países, pero puede ser mayor (> 20%) cuando existen crisis sociales, guerras o recesión económica [18-20]. En estas situaciones, el mantenimiento de los programas de hemodiálisis crónica y el control de las infecciones son difíciles de mantener.

A pesar de una reducción en la tasa de infección, la transmisión del HCV en las unidades de diálisis sigue siendo un problema, por ende los pacientes presentan un mayor riesgo de infección por HCV comparado con la población general [21].

La seroconversión de HCV fue detectada en pacientes que nunca habían sido transfundidos, lo que nos lleva a pensar que hay otros mecanismos de transmisión en las unidades de diálisis [22]. La utilización de maquinas de diálisis por parte de pacientes HCV

negativos y positivos y el reproceso de dializadores (filtros de diálisis) en la misma sala han sido asociados a la transmisión del HCV en las unidades de diálisis [23, 24]. Otros factores como la proximidad entre pacientes positivos y negativos al momento de la diálisis, el mismo personal e instrumentos para tomar la presión o la temperatura, el no cumplimiento de las maniobras de bioseguridad como un manejo y preparación impropio de la medicación, pobre limpieza de la Unidad de diálisis y prácticas de higiene básicas, también se han asociado con el contagio del HCV [25-35].

La evidencia que existe sobre el uso del aislamiento en pacientes HCV positivos durante la diálisis es baja. Existen ciertas discrepancias en las guías respecto a las recomendaciones sobre el aislamiento de dichos pacientes. El CDC (Centres for Disease Control and Prevention) publicó guías para prevenir la transmisión del HCV y otras infecciones en pacientes en hemodiálisis, pero no recomendó el aislamiento de los pacientes HCV positivos [36-38]. Las guías KDIGO de 2008 sugieren que las Unidades de diálisis deberían asegurar la implementación y adherencia de los procesos de control de infecciones diseñados para la prevención de transmisión de patógenos provenientes de la sangre que incluye al HCV pero no recomiendan el aislamiento de pacientes HCV positivos [39]. La Asociación Renal de Gran Bretaña (The UK Renal) sostiene que los pacientes HCV positivos no necesitan dializar en un área de aislamiento, sin embargo el personal con mayor experiencia debería ser asignado a dichos pacientes. Si las seroconversiones llegaran a ocurrir con frecuencia a pesar de un refuerzo de las precauciones para evitar nuevos contagios se podrá realizar una política de aislamiento [40].

El Grupo europeo de buenas prácticas (The European Best Practice (ERBP) Work Group) considera que la implementación de medidas universales de higiene debería ser el estándar de cuidado. El aislamiento de pacientes HCV positivos podría ser considerado, pero solo si esta práctica no tiene un impacto negativo en la implementación y el reforzamiento de medidas básicas de higiene de la Unidad de diálisis [41].

Si bien la ley 22853 de diálisis de la Argentina no exige el aislamiento en una sala especial para pacientes HCV positivos, muchas unidades de diálisis del país optan por hacer un

aislamiento funcional, lo cual significa que los pacientes con hepatitis C dializan siempre en el mismo sector, con un mismo personal y con instrumentos de enfermería (tensiómetro, termómetro, etc.) propios para dichos pacientes. En el caso de reprocesamiento del dializador sí se exige que haya un sector especial para los dializadores o filtros que utilizan pacientes HCV positivos.

Algunos investigadores apoyan el aislamiento de pacientes HCV positivos en sala de diálisis destinada a dichos pacientes, o sugieren que la política de aislamiento no debería ser generalizada. Si los pacientes HCV positivos deberían ser aislados o no sigue siendo motivo de debate [26].

Recientemente las Guías KDIGO 2017 para hepatitis C con respecto a el aislamiento recomiendan lo siguiente [42]:

- Las unidades de diálisis deben adherir a los procedimientos estándares de control de infecciones. Esto incluye precauciones higiénicas que prevengan efectivamente la transferencia de sangre y fluidos contaminados entre pacientes para prevenir la transmisión de patógenos transmitidos por la sangre (A1).
- Deben realizarse auditorías regulares o procedimientos de control de infecciones en las unidades de diálisis (C1).
- No utilizar máquinas especialmente dedicadas a pacientes HCV positivos (C1).
- No aislar pacientes en hemodiálisis con HCV positivo (C2).

2.2 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 5

La infección por HCV es una de las principales causas de muerte de los pacientes en diálisis y trasplantados renales; además se asocia con disfunción del injerto renal y mayor riesgo de pérdida del mismo [43,44]. En el período post-trasplante aumenta el riesgo de desarrollar proteinuria, diabetes, glomerulonefritis de novo o nefropatía crónica del injerto; se asocia con progresión acelerada de la enfermedad hepática y con un mayor riesgo de infecciones.

Es por esto que el tratamiento de este grupo de pacientes previo al trasplante debe ser una prioridad. Los pacientes con ERC y HCV RNA detectable deben ser evaluados para recibir tratamiento. En la evaluación previa al tratamiento debe realizarse:

-Cuantificación del HCV RNA

-Genotipificación del HCV

-Evaluación del nivel de fibrosis hepática por métodos invasivos (biopsia hepática) o no invasivos (elastografía hepática, marcadores serológicos, etc.). La decisión del método a utilizar dependerá de la disponibilidad de cada centro y de la experiencia del mismo en la utilización de estos métodos.

-Evaluación por imágenes del hígado

-Laboratorio completo

Con esta evaluación se busca principalmente determinar la presencia o ausencia de fibrosis avanzada, el genotipo y el antecedente de tratamiento previo. Estos tres elementos permitirán al médico tratante decidir cuál es la mejor opción de tratamiento. En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), las opciones terapéuticas se encuentran limitadas.

La aparición de los antivirales de acción directa (AAD) cambió el escenario terapéutico del HCV, especialmente para los pacientes con ERC estadios 4-5D. En nuestro país se encuentran disponibles múltiples AAD. Los AAD daclatasvir; ledipasvir; paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir; grazoprevir/elbasvir; glecaprevir/pibrentasvir; velpatasvir y voxilaprevir tienen metabolismo hepático y pueden ser utilizados en pacientes con ERC estadios 4-5D (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²). El sofosbuvir, solo o en combinación con otros fármacos, no debe ser administrado a pacientes con un eGFR <30 ml / min / 1,73 m² o con enfermedad renal crónica terminal (B1). Todas las drogas actualmente aprobadas pueden ser utilizadas en pacientes con ERC estadios 1 a 3 (eGFR entre 30-90 ml/min).

Los AAD aprobados para su uso en pacientes con ERC estadíos 4-5D han sido evaluados en varios estudios demostrando una eficacia y seguridad semejante a la obtenida en pacientes sin ERC. No describiremos en detalle estos resultados, pero resumiremos los principales beneficios que avalan su uso en esta población.

En el estudio C SURFER se trató a pacientes con ERC estadíos 4 y 5, HCV positivos genotipos 1a y 1b con y sin cirrosis con la combinación grazoprevir/elbasvir y la tasa de RVS fue de 99% [45]. La combinación paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir con o sin ribavirina fue evaluada en pacientes con ERC avanzada y en diálisis con genotipos 1a y 1b con y sin cirrosis en los estudios RUBY I y II, lográndose una tasa de RVS del 94-96% [46-48]. En el estudio EXPEDITION IV, los pacientes con ERC avanzada y en hemodiálisis, HCV positivos con genotipos 1 al 6 con y sin cirrosis, fueron tratados con la combinación glecaprevir/pibrentasvir, logrando una tasa de respuesta viral sostenida (RVS) del 98 % [49]. Los resultados de estos estudios fueron confirmados en muchos estudios de la vida real presentados en diversos congresos y publicaciones recientes.

Recomendaciones

Si bien las recomendaciones internacionales pueden diferir con los estándares de cuidados locales, estas recomendaciones podrían seguirse en nuestras unidades de diálisis según el criterio que adopte cada una de ellas:

- No es necesario utilizar maquinas de diálisis especialmente dedicadas a pacientes HCV positivos (D1).
- Sugerimos no aislar pacientes en hemodiálisis con HCV positivo (C2).
- Sugerimos reusar el dializador de pacientes HCV positivos si hubiera adherencia a procedimientos de control estándar (C2).
- Recomendamos que los centros de hemodiálisis examinen y sigan todos los resultados de los test para HCV para identificar nuevos casos de infección por HCV (B1).
- Recomendamos que se tomen medidas agresivas para mejorar la higiene de manos (uso de guantes), inyectar medicamentos en forma segura, limpieza de la sala de

diálisis, y desinfección cuando un nuevo caso de HCV es identificado y posiblemente relacionado a la diálisis (A1).

- Las estrategias para prevenir la transmisión del HCV dentro de la unidad de diálisis deberían priorizar la adherencia a las prácticas de control de infección estándar y no se debería primariamente confiar en el tratamiento contra el HCV.
- El paciente que ha recibido tratamiento con AAD y logró una RVS, debería dializarse en el sector de pacientes HCV negativos (C1). La RVS se evalúa 12 semanas después de haber terminado el tratamiento con AAD. Sugerimos realizar controles de detección de HCV RNA cada 6 meses en los pacientes que han alcanzado una RVS mientras que permanezcan en diálisis.
- Respecto al dializador, una vez iniciado el tratamiento para la hepatitis C, el mismo deberá descartarse hasta lograr la RVS luego de 3 meses de finalizado el tratamiento con ADD. Una vez confirmada la RVS, pasados los 6 meses desde el inicio del tratamiento, el dializador podría ser reusado en el sector de reutilización de filtros negativos.

3. TRASPLANTE RENAL

3.1 Evaluación y manejo de los candidatos a trasplante renal en contexto de hepatitis C

Los pacientes HCV positivos que son candidatos para trasplante renal deberían ser evaluados para descartar cirrosis usando métodos invasivos o no invasivos que evalúan el grado de fibrosis hepática. En el caso de la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis es fundamental descartar la presencia de hipertensión portal, ya que esto define la posibilidad de realizar solo trasplante renal o un doble trasplante hepático y renal.

En pacientes con cirrosis compensada sin hipertensión portal, el aclaramiento del HCV con tratamiento específico puede inducir una regresión de la fibrosis, por lo que el trasplante renal es recomendado [50]. El Consensus Conference Group sobre el trasplante simultáneo de riñón e hígado propuso que dicho doble trasplante debería ser realizado en pacientes con cirrosis descompensada y/o hipertensión portal severa [51].

Hasta hace poco tiempo, el Interferón (IFN) era el único tratamiento disponible para el HCV. Dicha droga está contraindicada después del trasplante renal debido a sus propiedades inmunoestimulantes, las cuales aumentan el riesgo de rechazo agudo [52]. Por tal motivo se recomendaba que los candidatos a trasplante renal fueran tratados con IFN previo al trasplante [39].

El uso de AAD ha cambiado totalmente esta situación dado que el aclaramiento del HCV es posible en una gran mayoría de pacientes tanto antes como después del trasplante renal. Para considerar la terapia debemos evaluar si el donante es vivo o fallecido, el tiempo en lista de espera, políticas de cada Centro de trasplante para aceptar órganos de donantes HCV positivos y el genotipo del HCV. En pacientes con cirrosis compensada sin hipertensión portal que tienen la chance de un donante vivo anticipado (pre-emptive) sin necesidad de ingresar en lista de espera, el tratamiento anti HCV puede ser retrasado e iniciado post trasplante. En los casos que fuera posible, es de elección demorar el

trasplante por lo menos 24 semanas. Se realizan 12 semanas de tratamiento y 12 semanas de seguimiento y control del tratamiento anti viral para HCV y luego de ese período se hace el trasplante. En receptores renales con cirrosis compensada sin HTN portal en lista de espera para trasplante renal de donante cadavérico, donde es posible (dependiendo de las políticas del país o región), obtener un riñón de un donante HCV positivo sin una prolongada espera, en estos casos se podría diferir el tratamiento antiviral luego del trasplante. En esta situación el receptor deberá firmar un consentimiento informado. En caso contrario, en donde por cuestiones de normas que contraindiquen ese tipo de trasplante el receptor deberá recibir tratamiento anti viral antes del trasplante renal. En la figura 1 se propone un algoritmo de evaluación pre trasplante renal y el tiempo de inicio del tratamiento antiviral [adaptado de ref. 42].

3.2 Uso de riñones de donantes infectados con HCV

En el año 1991, Pereira et al. demostró que el HCV se transmite mediante el trasplante de órganos [53]. Varias experiencias publicadas poco después de la primera descripción del trasplante de riñones provenientes de donantes con HCV RNA positivo, corroboraron que inequívocamente se produce la transmisión del HCV a través del trasplante de órganos [54]. Por esta razón, las organizaciones de procuración de órganos y las directrices internacionales insisten en que todos los donantes de órganos se debe realizar serología por ELISA para detectar a aquellos que posean la infección con HCV [39,41].

El diagnóstico del HCV se hace mediante la detección de anticuerpos anti-HCV con técnica de ELISA. La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-HCV positivo, también poseen HCV RNA detectable en el suero. La utilización de la técnica de detección de ácidos nucleicos (NAT) como un análisis de emergencia en un donante cadavérico es óptimo pero no siempre está disponible por falta de tiempo. Por lo tanto en la mayoría de los casos los potenciales donantes fallecidos son evaluados solo con anticuerpos Anti-HCV previo al trasplante.

Hubo consenso en que riñones de donantes con HCV positivo, no deberían ser trasplantados en receptores con anticuerpos anti-HCV negativo. El problema fue (y sigue siendo) que la demanda de trasplantes de riñón claramente sobrepasa la oferta. De esta forma, el descarte universal de riñones de donantes con HCV positivo, podría llevar a la pérdida de hasta el 4.2% de órganos sobre todo es Estados Unidos. Este es un problema dada la continua falta de donantes de órganos, particularmente en áreas con prevalencia alta de la infección HCV [55].

La pregunta que nos hacemos es si es seguro trasplantar receptores HCV positivos con órganos obtenidos de donantes con HCV positivos.

Una experiencia en España, publicada en *Kidney International* en 1995, con trasplantes de riñones provenientes de donantes con anticuerpos HCV positivos a receptores HCV positivos ayudó a comprender la situación. Cuando el suero HCV RNA fue retrospectivamente evaluado en donantes y receptores (por NAT) se reconoció que algunos pacientes HCV positivos que eran HCV RNA negativo habían recibido órganos de donantes con HCV RNA positivo [56]. Como resultado de estos hallazgos, los grupos españoles modificaron su política, limitando el uso de riñones provenientes de donantes con HCV positivo hacia receptores con HCV RNA positivo. Esta estrategia fue respaldada por las guías internacionales [39,41]. Por tal motivo es de suma importancia conocer estado del HCV RNA en el receptor anti-HCV positivo, como así también el estado de HCV RNA del donante para una asignación óptima de órganos con anticuerpos anti-HCV positivo. De hecho, Nowak y col. recientemente reportó una serie de casos de 21 riñones anti-HCV positivos (20 donantes) quienes eran HCV RNA negativos. En ningún caso el uso de esos riñones llevo a la infección de HCV de novo en receptores anti-HCV negativos [57].

Muchos estudios provenientes de EEUU (registro o data hospitalaria), realizados antes de la disponibilidad de AAD, han demostrado que el trasplante de riñones de donantes con anticuerpos anti-HCV positivo hacia receptores HCV positivo reduce el tiempo de espera para el trasplante pero se asocia con un pequeño aumento de riesgo de muerte, perdida

de injerto y una enfermedad severa en el hígado comparado con receptores HCV positivos que recibieran riñones de donantes HCV negativo [58-64].

Notablemente, a pesar del aumento del riesgo, receptores con HCV positivo trasplantados con riñones que vienen de donantes con HCV positivo tienen más chances de sobrevivir que aquellos pacientes en lista de espera [60]. Los resultados a largo plazo del trasplante de donantes con HCV positivo y receptores con HCV positivo han demostrado que el donante con anti-HCV seropositivo no era un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente, pérdida de injerto y enfermedad del hígado [65]. Estos resultados eran comparables con un estudio de un único centro en Filadelfia, demostrando que el estado de HCV del donante no influencia en absoluto el injerto, la supervivencia del paciente ni la tasa de filtrado glomerular (eGFR) en receptores con HCV positivo [66].

Un estudio reciente de EEUU ha corroborado estos hallazgos y demostró una vez más que pacientes con HCV que han recibido riñones de donantes con HCV positivo, están menos tiempo en lista de espera, lo que probablemente contribuya a una mejor supervivencia del injerto censurada para muerte comparado con receptores que recibieron un injerto de donantes con HCV negativo [67]. La experiencia Canadiense usando riñones de donantes con HCV positivo demostró que el beneficio del trasplante es limitado para receptores HCV positivo que pasen los 50 años de edad [68].

La súper-infección por otro genotipo de HCV puede ocurrir y es por esto que donantes y receptores compatibles de acuerdo con su genotipificación puede ser el siguiente paso para mejorar la seguridad de esta política que permanece un tanto controversial [69].

En EEUU, el uso de donantes con HCV positivo está restringido para receptores con viremia a genotipo 1 (90-95% de los pacientes infectados con HCV en EEUU). La disponibilidad de agentes antivirales pangenotípicos permiten la expansión de esta estrategia en pacientes con genotipo no 1 de HCV [70,71].

A pesar de las recomendaciones internacionales actualmente hay un desaprovechamiento de órganos HCV positivo por variedad de razones, incluyendo: preocupaciones por la transmisión del HCV, miedo a responsabilidades legales, la falta de aceptación de riñones con HCV positivo provenientes de otra unidad y algunas veces mortalidad excesiva del receptor (en primera instancia, larga historia de de enfermedad renal, alto riesgo inmunológico) [72]. Se ha reportado que donantes con HCV positivo eran 2.6 veces más probable que fueran descartados que aquellos donantes con HCV negativo. En resumen, el uso de donantes con HCV RNA positivo hacia receptores con HCV RNA positivo (limitando el riesgo de trasmisión sin pérdida de órganos del grupo de donantes), parece ser un método aceptable. La capacidad de usar AAD poco después del trasplante debería incrementar el uso de estos órganos. El uso de riñones con HCV RNA positivo para receptores con HCV positivo ha sido incluido en los algoritmos para establecer la política de terapia AAD antes o después del trasplante [70,71]. Las guías KDIGO 2017 recomiendan que el trasplante de riñones provenientes de donantes HCV RNA positivo sean dirigidos hacia receptores con NAT positivo [42].

En Argentina no hay legislación alguna respecto al uso de donantes HCV positivos. En la actualidad los donantes HCV positivos están disponibles para trasplante y dependerá del Centro de trasplante si acepta los mismos o no para sus pacientes HCV positivo.

Los potenciales donantes vivos con HCV positivo deben ser tratados como la población general. Primero, debe evaluarse presencia de fibrosis del hígado y después, si no tiene cirrosis, puede recibir AAD basado en el genotipo. Aunque la RVS puede ser confirmada a las 12 semanas, parece razonable esperar a las 24 semanas para reconfirmar la RVS y reevaluar la extensión de la fibrosis. En la ausencia de fibrosis hepática una vez que la RVS se ha completado, la donación con donante vivo puede ser factible.

Recientemente fueron publicados en *Annals of Internal Medicine*, los resultados del estudio THINKER (Transplanting Hepatitis C kidneys Into Negative Kidney Recipients) 1 y 2. En donde 20 receptores HCV negativo recibieron un riñón proveniente de donantes HCV positivo con genotipo 1. Todos los receptores positivizaron el HCV RNA entre el 3 y 5 día y

todos recibieron luego de la positivización tratamiento antiviral con elbasvir–grazoprevir mas ribavirina en caso de resistencia a la NS5A. Todos los pacientes tuvieron RVS. Los autores concluyen que este estudio provee evidencia en términos de que un receptor negativo puede recibir un injerto renal de dador HCV positivo en forma segura. La cura del HCV ocurrió en el 100 % de los casos, tuvieron una excelente función renal y una buena calidad de vida. Esto representaría una excelente oportunidad para expandir el pool de donantes [73] .

3.3 Regímenes de inmunosupresión de mantenimiento

En pacientes trasplantados renales (TxR) infectados con HCV, la carga viral post trasplante inmediato aumenta así como la inmunosupresión (IS) facilita la replicación viral. Roth et al. reportó en estos pacientes un incremento de la tasa de muerte en los primeros 6 meses post trasplante, periodo en donde el impacto de la inducción y la IS de mantenimiento es importante [74]. Esta información sugiere tener precaución a la hora de elegir el protocolo de IS en estos pacientes. Dada la alta frecuencia de alto riesgo inmunológico de los receptores HCV positivos. La Inducción con Anticuerpos anti linfocitos en TxR con HCV, han sido asociados a un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad hepática [53].

Sin embargo varios estudios han sugerido que el uso de inducción con anticuerpos no tiene un efecto negativo sobre la supervivencia de los pacientes trasplantados renales con HCV positivo con enfermedad hepática crónica [75,76]. En la actualidad hay poca información acerca de la influencia de los esteroides en pacientes trasplantados renales con HCV positivo [77]. Respecto a los inhibidores de la calcineurina no hay diferencias significativas en la evolución de los trasplantados HCV positivos cuando se comparo ciclosporina vs tacrolimus [39].

Sin embargo debería ponerse atención en que el riesgo de DBT es alto en pacientes HCV positivos tratados con tacrolimus [78]. Por otro lado la ciclosporina inhibe la replicación del HCV en hepatocitos cultivados y se ha especulado con algún efecto antiviral, sin resultados concluyentes [79]. Se ha reportado el aumento de la viremia en pacientes que

reciben MMF, aunque sin un impacto clínico significativo [80]. También es escasa la información concerniente a los inhibidores de la mTOR en trasplantados renales HCV positivos y la influencia de estos (everolimus y sirolimus) sobre la supervivencia del trasplante renal es desconocida.

Un tema importante a destacar es la interacción entre los AAD y los inmunosupresores, ya que la ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus son metabolizados en el hígado por la citocromo P450 como la mayoría de los AAD,. Puede ocurrir una competición por el sustrato lo que puede influenciar su eliminación. El uso de los AAD puede incrementar los niveles de los CNi y mTOR lo cual requerirá reducción de sus dosis [80]. Es recomendable acceder a páginas que evalúan las interacciones farmacológicas como la de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org/>) antes de iniciar un tratamiento con AAD en estos pacientes.

3.4 Manejo de las complicaciones asociadas al HCV en receptores de trasplante renal

El pronóstico de los trasplantados renales con HCV sin fibrosis hepática extensa tratados exitosamente antes del trasplante renal debería ser equivalente a aquellos pacientes TxR sin HCV. El TxR en pacientes con una infección por HCV activa puede ser complicada a corto y largo plazo debido a la enfermedad hepática y a complicaciones extra-hepáticas [81]. Estos pacientes presentan una disminución de la supervivencia del paciente y del injerto y alto riesgo de enfermedad hepática severa comparado con los TxR HCV negativos [39,41,82]. Pacientes con carga viral persistente debido a no tratamiento previo al trasplante o falla en el tratamiento previo o posterior al trasplante renal deben ser considerados para una reevaluación hepática o retratamiento con AAD.

La infección por HCV es un factor de riesgo para el desarrollo de proteinuria en TxR [83]. Se han descrito varias lesiones glomerulares en estos pacientes como crioglobulinemia de novo o recidivada, GN membranoproliferativa, GN membranosa, glomerulopatía del trasplante aguda, microangiopatía trombótica y glomerulopatía del trasplante crónica [84-

86]. GNMP seguido de GNM son las más frecuentes. La presentación más habitual es proteinuria con o sin hematuria o síndrome nefrótico. La patogénesis de ambas patologías parecen relacionada al depósito de inmunocomplejos que contienen RNA de HCV en el glomérulo [39].

Los pacientes TxR HCV positivos deberían ser evaluados para descartar proteinuria y/o microhematuria. Según las guías KDIGO los trasplantados renales HCV positivos deberían ser testeados para proteinuria al menos cada 6 meses. Se sugiere que ante un paciente que desarrolla proteinuria de novo mayor a 1 g en 2 o más ocasiones debería hacerse una biopsia del injerto renal con inmunofluorescencia y microscopia electrónica [42]. También recomiendan tratamiento con AAD en pacientes con glomerulonefritis post trasplante asociado a HCV. En GNMP asociada a crioglobulinemia severa agregado al tratamiento antiviral con AAD, Rituximab y plasmaféresis deberían considerarse [81].

3.5 Tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados renales

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los tratamientos con AAD en pacientes trasplantados renales [87-90]. En estos pacientes la elección del esquema dependerá de la función renal y de las interacciones medicamentosas de los AAD con los inmunosupresores. Los esquemas a utilizar son iguales a los recomendados en pacientes sin trasplante renal. El detalle de estas indicaciones se encuentra disponible en las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C: Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de Tratamiento 2018 [8].

Como se menciona previamente, existe la posibilidad de trasplantar a un receptor HCV positivo o negativo con un donante HCV positivo. Estos pacientes son tratados luego del trasplante renal con los mismos esquemas recomendados previamente (Figura 1) [8]. Los resultados en el tratamiento en esta situación en particular son similares a los reportados en el tratamiento de la población general [91-93].

El beneficio y el riesgo del tratamiento antes o después del trasplante renal son desconocidos. La decisión del momento del tratamiento deberá individualizarse en cada paciente (B2) [42].

4. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es curar la infección por el HCV para prevenir las complicaciones hepáticas: la cirrosis, la descompensación de la cirrosis, el hepatocarcinoma (HCC), las manifestaciones extrahepáticas y la muerte (A1). En el contexto de la enfermedad renal crónica se suman otros objetivos: disminuir la transmisión en diálisis y aumentar la supervivencia del injerto renal.

El objetivo final del tratamiento, en la práctica, es lograr la respuesta virológica sostenida (RVS), definida por un RNA del HCV en sangre no detectable a las 12 semanas (RVS 12) o a las 24 semanas (RVS 24) después de haber finalizado el tratamiento, utilizando un método molecular sensible con un límite inferior de detección no menor a 15 UI/ml.

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la RVS corresponde a la cura definitiva de la infección por HCV en más de 99% de los casos.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, la erradicación del HCV reduce la tasa de descompensación de la hepatopatía y el riesgo de HCC, aunque no lo elimina definitivamente. En estos pacientes la vigilancia del HCC debe mantenerse independientemente de la RVS (A1).

4.1 Indicaciones de tratamiento: ¿quiénes deben ser tratados?

En los pacientes sin enfermedad renal crónica (ERC) se recomienda el tratamiento a todos aquellos con hepatitis crónica por HCV, no tratados o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C (A1) [3,4,8].

No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de progresión de su enfermedad hepática ni de sufrir las consecuencias de la misma o de las complicaciones extrahepáticas asociadas a la infección por HCV. Los pacientes con enfermedades de mayor riesgo deben

tratarse lo antes posible. Las recomendaciones de la AAEEH pueden consultarse en la referencia 8.

Los pacientes en diálisis y trasplantados renales se consideran una población de alto riesgo de progresión de su enfermedad hepática, por lo tanto deben tratarse sin demora, independientemente de la severidad de su enfermedad hepática (A1). La severidad de la enfermedad hepática debe ser evaluada para tomar las decisiones correspondientes con respecto al tratamiento [8].

Recomendaciones

- Se recomienda el tratamiento a todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV y ERC, naïve o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C, independientemente del nivel de la fibrosis hepática (A1).
- Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados en un centro de trasplante hepático y la decisión de inicio del mismo dependerá del equipo tratante (B1). En el caso de los pacientes con ERC deberá evaluarse la necesidad de un doble trasplante renal y hepático.
- El tratamiento no se recomienda en pacientes con expectativa de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado (B2).
- Se recomienda considerar el inicio de terapia antiviral en todos los pacientes infectados por el HCV que son candidatos a trasplante renal ya sea antes o después del trasplante (A1).
- En los candidatos a trasplante renal con un donante vivo infectados con HCV, sugerimos realizar el tratamiento antes o después del trasplante de acuerdo con el genotipo del HCV y al tiempo previsto para el trasplante (B2) (Figura).
- Sugerimos que, en el caso que recibir un riñón de un donante HCV positivo mejore las posibilidades de recibir un trasplante, el paciente con HCV RNA positivo puede

someterse a un trasplante con donante HCV positivo y recibir tratamiento para la infección por HCV después del trasplante (C2).

- Recomendamos que todos los donantes de riñón sean examinados para detectar la infección por HCV tanto con ELISA como con la detección del HCV RNA) (A1).
- Recomendamos que el trasplante renal con donantes HCV positivo se dirija a los receptores con HCV RNA positivo (A1).
- Después de la evaluación de la fibrosis hepática, los potenciales donantes vivos de riñón HCV positivo que no tienen cirrosis deben recibir tratamiento contra el HCV antes de la donación; pueden ser aceptados para la donación si alcanzan la RVS y permanecen elegibles para ser donantes (sin graduación de recomendación).
- Recomendamos que los pacientes previamente infectados con el HCV que alcanzaron la RVS antes del trasplante se sometán a prueba de HCV RNA 3 meses después del trasplante o si se produce una disfunción hepática (C1).
- Los receptores de trasplante de riñón HCV positivos no tratados deben tener el mismo seguimiento de la enfermedad hepática que los pacientes con trasplante de HCV positivo y no trasplantados, según las recomendaciones nacionales e internacionales (sin graduación de recomendación).
- Recomendamos el tratamiento con AAD en los pacientes con glomerulonefritis post-trasplante asociada al HCV (C1).

5. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

En estas guías presentamos todas las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país y su enumeración no incluye priorización de tratamiento o jerarquía de evidencia científica en la elección terapéutica.

Los regímenes **recomendados** en esta guía son los de elección en la mayoría de los pacientes en ese grupo, basado en la óptima eficacia, tolerancia favorable, perfil de seguridad y duración del tratamiento. Los regímenes considerados **alternativos** son aquellos que son efectivos pero tienen desventajas potenciales, limitaciones para el uso en ciertos subgrupos de pacientes o menor evidencia que sustente su uso, cuando se los compara con los regímenes recomendados. En algunas situaciones, un régimen alternativo puede ser un régimen óptimo, para alguna situación específica, de un paciente individual. Los regímenes **no recomendados** son claramente inferiores a los regímenes **recomendados** y **alternativos** en cuanto a su eficacia, tolerabilidad desfavorable, toxicidad, duración del tratamiento y/o en el número de pastillas.

Los esquemas disponibles en nuestro país para el tratamiento de la hepatitis C crónica son:

1- Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF/DCV)

El esquema consiste en un comprimido de sofosbuvir (400 mg) y un comprimido de daclatasvir (60 mg) una vez por día con alimentos. La dosis de daclatasvir debe ajustarse a 30 o 90 mg según las interacciones medicamentosas con otros fármacos.

2- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D, OMV/PTV/RTV + DSV)

El esquema consiste en comprimidos coformulados de ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) (posología: dos comprimidos juntos una vez por día con alimentos), y comprimidos de dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces por día)

3- Ledipasvir + Sofosbuvir (LDV/SOF)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de ledipasvir (90 mg) y sofosbuvir (400 mg) una vez por día con o sin alimentos.

4- Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de elbasvir (50 mg) y grazoprevir (100 mg) una vez por día con o sin alimentos.

5- Sofosbuvir + Velpatasvir (SOF/VEL)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) una vez por día con o sin alimentos.

6- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg) y voxilaprevir (100 mg) una vez por día con alimentos.

Este esquema puede no estar disponible en nuestro país por no haberse aprobado por la autoridad regulatoria al momento de escribir estas recomendaciones.

7- Glecaprevir + Pibrentasvir (GP)

El esquema consiste en tres comprimidos coformulados juntos de glecaprevir (100 mg) + pibrentasvir (40 mg) una vez por día con alimentos.

Las recomendaciones de la AAEEH para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes con ERC avanzada con los medicamentos disponibles, se efectúan teniendo en cuenta genotipo, subtipo, con o sin tratamiento previo y presencia o ausencia de cirrosis (Tabla 2). Dada la escasa

disponibilidad de regímenes terapéuticos en esta población, consideramos que todos los esquemas son recomendados. A diferencia del tratamiento en pacientes con ERC leve a moderada o sin ERC, ningún esquema es considerado alternativo.

Los AAD daclatasvir; ledipasvir; paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir; grazoprevir/elbasvir; glecaprevir/pibrentasvir; velpatasvir y voxilaprevir tienen metabolismo hepático y pueden ser utilizados en pacientes con ERC estadíos 4 y 5 (eGFR <30 ml / min / 1,73 m²). El sofosbuvir, solo o en combinación con otros fármacos, no debe ser administrado a pacientes con un eGFR <30 ml / min / 1,73 m² o en diálisis (B1).

Todas las drogas actualmente aprobadas pueden ser utilizadas en pacientes con ERC estadíos 1 a 3 (eGFR entre 30-90 ml/min).

Recomendaciones:

Genotipo 1a:

3D + ribavirina por 12 semanas (B1)

Se debe monitorear en forma estricta la dosis de RBV de acuerdo a los niveles de hemoglobina (B1).

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B1)

Genotipo 1b:

3D por 12 semanas (A1)

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1)

Genotipo 4:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1)

Genotipo 1,2,3,4,5,6

Glecaprevir /pibrentasvir por 8 a 16 semanas^a (B1)

^a La duración de glecaprevir/pibrentasvir debe estar basado en la presencia de cirrosis y la experiencia a tratamientos previos, tal como ha sido recomendado anteriormente en los pacientes sin falla renal.

En caso de una necesidad de tratamiento urgente y no disponer de la combinación GP, los pacientes con enfermedad renal avanzada infectados con los genotipos 2 y 3 pueden recibir tratamiento con sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (con ribavirina en el caso del genotipo 3). Esta decisión deberá individualizarse en cada paciente. Se realizará un monitoreo estricto de la función renal remanente y en caso de deterioro de la misma, se suspenderá el tratamiento (B1).

El beneficio y el riesgo del tratamiento antes o después del trasplante renal son desconocidos. La decisión del momento del tratamiento deberá individualizarse en cada paciente (B2).

Nivel de evidencia	
1	Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil o efectivo.
2	Condiciones en las cuales la evidencia sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento diagnóstico o tratamiento es contradictoria o hay diversidad de opiniones.
2a	El peso de la opinión/evidencia es a favor de la utilidad/eficacia.
2b	La utilidad/eficacia no está bien establecida por la opinión/evidencia.
3	Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento no es beneficioso, útil o efectivo, pudiendo ser perjudicial.
Grado de la recomendación	
A	La evidencia proviene de meta-análisis o de múltiples ensayos controlados, aleatorizados.
B	La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado o múltiples ensayos no aleatorizados.
C	La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Tabla 1: Grado de las recomendaciones.

Subtipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
GT 1a	EBR/GZR	12	EBR/GZR	12
GT 1a	GP	8	GP	12
GT 1a	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	24
GT 1b	EBR/GZR	12	EBR/GZR	12
GT 1b	GP	8	GP	12
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV #	12	OMV/PTV/RTV + DSV#	12
GT 2	GP	8	GP	12
GT 3	GP	8	GP	12
GT 4	EBR/GZR	12	EBR/GZR	12
GT 4	GP	8	GP	12

Tabla 2: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1-4 Naïve

Se considera un esquema recomendado hasta que esté disponible el esquema GP

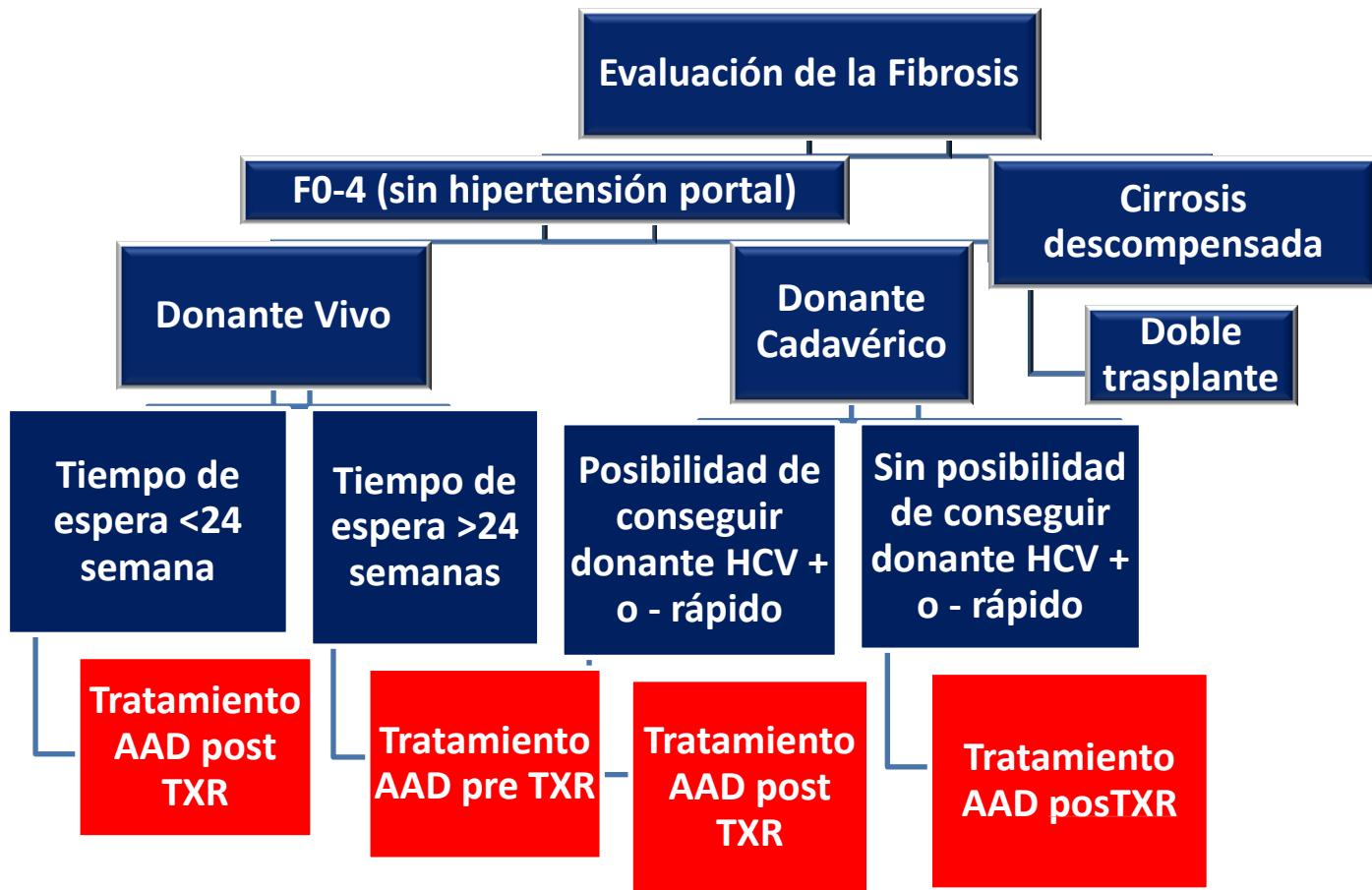


Figura 1: Algoritmo propuesto para la evaluación pre trasplante renal y la decisión de iniciar tratamiento para hepatitis C (Adaptado de ref. 42).

Referencias:

1. Silva MO, Ridruejo E, Galdame O, Bessone F, Colombato L, Daruich J, Fainboim H, Fassio E, Fay F, Frider B, Gadano A, Galoppo MC, González J, Tanno H, Terg R, Villamil F; Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42:234-249.
2. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. Argentine Consensus on hepatitis C 2013. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44:154-173.
3. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Disponible en <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>.
4. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1)153-194.
5. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014 Aug;13 Suppl 2:1-66.
6. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Disponible en <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>
7. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int* 2016;10(5)681-701.
8. Ridruejo E, Galdame O; Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C: Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de Tratamiento 2018. Disponible en <http://www.aeeh.org.ar/consensos-y-guias/>

9. American Heart Association. <http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm-319826.p4>. Accessed August 2011.
10. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498.
11. Natov SN, Pereira BJ. Hepatitis C virus in chronic dialysis patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2005;57:175-97.
12. Su Y, Norris JL, Zang C, Peng Z, Wang N. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2013;17:532-41.
13. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2948-54.
14. Fisell RB, Bragg-Gresaham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004;65(6):2335–2342.
15. <http://www.nefrodial.org.ar/descargas/registro/REGISTRO%20ARGENTINO%20DE%20DIALISIS%20CRONICA%202014-2015%20VERSION%20COMPLETA.pdf>
16. Djordjević V, Stojanović K, Stojanović M, Stefanović V. Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. *Int J Artif Organs.* 2000;23:181-8.
17. Valtuille R, Moretto H, Lef L, Rendo P, Fernández JL. Decline of high hepatitis C virus prevalence in a hemodialysis unit with no isolation measures during a 6-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2002;57:371-5.
18. Khan S, Attaullah S, Ali I, Ayaz S, Naseemullah, Khan SN, Siraj S, Khan J. Rising burden of Hepatitis C Virus in hemodialysis patients. *Viol J.* 2011;8:438.
19. Selm SB. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in a single center in Yemen. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21:1165-8.

20. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, Radasan A, Micu G, Pertache I. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010;19:43-8.
21. Ozer Etik D, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol.* 2015;7:885-95
22. Agarwal SK. Hemodialysis of patients with HCV infection: isolation has a definite role. *Nephron Clin Pract.* 2011;117:c328-32.
23. Elamin S, Abu-Aisha H. Prevention of hepatitis B virus and hepatitis C virus transmission in hemodialysis centers: review of current international recommendations. *Arab J Nephrol Transplant.* 2011;4:35-47.
24. Sartor C, Brunet P, Simon S, Tamalet C, Berland Y, Drancourt M. Transmission of hepatitis C virus between hemodialysis patients sharing the same machine. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:609-11.
25. Al-Ghamdi SM. Nurses' Knowledge and Practice in Hemodialysis Units: Comparison between Nurses in Units with High and Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2004;15:34-40.
26. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Transmission of hepatitis C virus infection in hemodialysis: current concepts. *Int J Artif Organs.* 2008;31:1004-16
27. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 2008;112:2617-26
28. Samandari T, Malakmadze N, Balter S, Perz JF, Khristova M, Swetnam L, et al. A large outbreak of hepatitis B virus infections associated with frequent injections at a physician's office. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:745-50.
29. Thompson ND, Novak RT, Datta D, Cotter S, Arduino MJ, Patel PR, Williams IT, Bialek SR.
30. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: importance of infection control practices and aseptic technique. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 200;30:900-3.

31. Girou E, Chevaliez S, Challine D, Thiessart M, Morice Y, Lesprit P, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis*. 2008;47:627-33.
32. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:371-8.
33. Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN, Almeshari K, Kessie G, Hamid M, Dela Cruz DM. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2000;20:103-6.
34. Shimokura G, Chai F, Weber DJ, Samsa GP, Xia GL, Nainan OV, et al. Patient-care practices associated with an increased prevalence of hepatitis C virus infection among chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:415-24.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis C virus transmission at an outpatient hemodialysis unit--New York, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:189-94.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50(RR05:);1-43.
37. Mbaeyi C, Thompson ND. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*. 2013;26:439-46.
38. Hussein MM, Mooij JM. Methods used to reduce the prevalence of hepatitis C in a dialysis unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:909-13.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;109:S1–S99.
40. Geddes C, Lindley E, Duncan N. Renal Association Clinical Practice Guideline on prevention of blood borne virus infection in the renal unit. *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl 1:c165-88.

41. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A, Leroux-Roels G, Samuel D, van Biesen W, Zoccali C, Zoulim F, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:719-27
42. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease *Kidney International Supplements* 2018;8(3)91-165.
43. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat* 2012;19(9):601–607.
44. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis C virus and kidney disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(4):328-33.
45. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr et al Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386(10003):1537–1545.
46. Pockros PJ, Rajender Reddy K, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150(7):1590–1598.
47. Vierling JM, Lawitz E, Reddy KR, Cohen E, Kemmer N, Morelli G, et al. RUBY-I: Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. Program and abstracts of the 2014 Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2016; Boston, Massachusetts. Abstract P886
48. Gane EJ, Solà R, Cohen E, Roberts SK, George J, Skoien R, et al. RUBY-II: Efficacy and Safety of a Ribavirin-free Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir Regimen in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotypes 1a or 4 Infection. Program and abstracts of the 2014 Annual Meeting of the

American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2016; Boston, Massachusetts. Abstract P935

49. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448-1455.
50. Pol S, Carnot F, Nalpas B, Lagneau JL, Fontaine H, Serpaggi J, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol*. 2004;35:107-12.
51. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-2251.
52. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 1426-143.
53. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-460.
54. Diethelm AG, Roth D, Ferguson RM, et al. Transmission of HCV by organ transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 410-411.
55. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 715-721.
56. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-240.
57. Nowak KM, Witzke O, Sotiropoulos GC, Benkö T, Fiedler M, Timm J, et al. Transplantation of Renal Allografts from Organ Donors Reactive for HCV Antibodies to HCV-Negative Recipients: Safety and Clinical Outcome. *Kidney Int Rep*. 2016;2:53-59.
58. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis c- positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 2032- 2037.

59. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-1697.
60. Bucci JR, Lentine KL, Agodoa LY, et al. Outcomes associated with recipient and donor hepatitis C serology status after kidney transplantation in the United States: analysis of the USRDS/UNOS database. *Clin Transpl* 2004: 51-61.
61. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2974-2982.
62. Maluf DG, Archer KJ, Mas VR. Kidney grafts from HCV-positive donors: advantages and disadvantages. *Transplant Proc* 2010; 42: 2436-2446.
63. Singh N, Neidlinger N, Djamali A, et al. The impact of hepatitis C virus donor and recipient status on long-term kidney transplant outcomes: University of Wisconsin experience. *Clin Transplant* 2012; 26: 684-693.
64. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391-396.
65. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2453- 2462.
66. Jawa P, Knorr J, Torres E, et al. Donor Hepatitis C Status Does Not Impact Outcomes in Hepatitis C Positive Kidney Transplant Recipients [abstract]. *Am J Transplant*. 2013; 13 (suppl 5): 403.
67. Scalea JR, Barth RN, Munivenkatappa R, et al. Shorter waitlist times and improved graft survivals are observed in patients who accept hepatitis C virus+ renal allografts. *Transplantation* 2015; 99: 1192- 1196.
68. Myint T, Wright A, Rose C, et al. The Benefit of Hepatitis C Donor Kidney Transplantation Is Limited to Hepatitis C Positive Patients Over 50 Years of Age [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3): 134.

69. Widell A, Mansson S, Persson NH, et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-647.
70. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2238-2246.
71. Sawinski D, Bloom RD. Novel Hepatitis C Treatment and the Impact on Kidney Transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 2458-2466.
72. Kucirka LM, Singer AL, Ros RL, et al. Underutilization of hepatitis C-positive kidneys for hepatitis C- positive recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1238-1246.
73. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Twelve-Month Outcomes After Transplant of Hepatitis C-Infected Kidneys Into Uninfected Recipients. A Single-Group Trial. *Ann Intern Med.* 2018;169:273-281.
74. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1152-1160.
75. Sureshkumar KK, Hussein SM, Thai NI, Marcus RJ. Kidney transplant outcomes in african american patients with hepatitis C: influence of induction agent. (abstract) *Am J Transplant* 2012, suppl 3: 320.
76. Linatoc, Q. Ren, M. Behnke, et al. Effect of Induction Therapy with Thymoglobulin on Outcome in Hepatitis C Infected Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience. *Am J Transplant* (abstract), 2013, Suppl 3: 85.
77. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2008; 85: 1601-1606.
78. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374-1380.
79. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282-1288.

80. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69: 991-994.
81. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 172-182.
82. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, et al. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 94: 1131-1137.
83. Hestin D, Guillemin F, Castin N, et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741-744.
84. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2469-2475.
85. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997; 63: 1634-1639.
86. Baid S, Pascual M, Williams WW, Jr., et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 146-153.
87. Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16: 1474-1479.
88. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant* 2016; 16: 1588-1595.
89. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166:109 - 117.

90. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA, et al. Safety and Efficacy of Current DAA Regimens in Kidney and Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Results from the HCV-TARGET Study [Epub ahead of print]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2017;66:1090-1101.
91. Durand CM, Bowring MG, Brown DM, Chattergoon MA, Massaccesi G, Bair N, et al. Direct-Acting Antiviral Prophylaxis in Kidney Transplantation From Hepatitis C Virus-Infected Donors to Noninfected Recipients: An Open-Label Nonrandomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018;168:533-540.
92. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, Van Deerlin VM, Levine M, Reddy KR, et al. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med*. 2017;376:2394-2395.
93. Sawinski D, Patel N, Appolo B, Bloom R. Use of HCV+ Donors Does Not Affect HCV Clearance With Directly Acting Antiviral Therapy But Shortens the Wait Time to Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017;101:968-973.