

## Revisión

# Hepatitis C y trasplante renal: el tiempo de la erradicación del virus ha llegado

Núria Esforzado<sup>a</sup> y José María Morales<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Trasplante renal  
Hepatitis C  
Antivirales de acción directa  
Lista de espera  
Donantes VHC positivo

### R E S U M E N

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es considerada un factor que reduce la supervivencia del paciente y del injerto en trasplante renal (TR). La disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD), muy eficaces y con un excelente perfil de seguridad, está permitiendo erradicar el VHC de los pacientes con enfermedad renal, y ello supone un revolucionario cambio radical en la evolución natural de esta infección, hasta ahora sin un tratamiento eficaz y seguro por la contraindicación del interferón en los trasplantados renales.

La eficacia de algunos AAD para todos los genotipos, incluso en pacientes con insuficiencia renal, constituye una enorme contribución para erradicar el VHC en la población con TR al margen del genotipo, del grado de insuficiencia renal, de la progresión de la hepatopatía y de la existencia previa de tratamiento anti-VHC.

Todo ello está planteando, aunque con controversias, la posibilidad de utilizar riñones de donantes infectados VHC+ para trasplante en receptores no infectados y poder tratarse y curarse tras el TR precoz, aumentando así el pool total de riñones para TR.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Hepatitis C and kidney transplant: The eradication time of the virus has arrived

#### A B S T R A C T

Hepatitis C virus (HCV) infection is a factor that reduces the survival of the patient and the graft in renal transplant (RT). The availability of directly acting antiviral agents (DAAs), very effective and with an excellent safety profile, it allows eradicate HCV from patients with kidney disease, and this is a revolutionary radical change in the natural evolution of this infection, until now without effective and safe treatment for the contraindication use of interferon in kidney transplant patients.

#### Keywords:

Renal transplant  
Hepatitis C  
Directly acting antiviral agents  
Waiting list  
HCV positive donors

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmorales@h12o.es](mailto:jmorales@h12o.es) (J.M. Morales).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.002>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The efficiency of some DAAs for all genotypes, even in patients with renal insufficiency constitutes a huge contribution to eradicate HCV in the RT population independently the genotype, severity of kidney failure, progression of liver disease and previous anti HCV therapy.

All this is raising, although with controversies, the possibility of use kidneys from infected HCV+ donors for transplant in uninfected receptors and can be treated successfully in the early post-TR, thus increasing the total "pool" of kidneys for RT.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática en el trasplante renal (TR) y comporta un riesgo aumentado de enfermedad hepática crónica, cirrosis y hepatocarcinoma<sup>1-5</sup>. Además, la infección por VHC es un factor independiente de riesgo para pérdida del injerto y muerte del paciente<sup>1,2,5</sup>. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes VHC+ es significativamente mayor en los trasplantados comparado con los pacientes VHC+ en lista de espera<sup>1</sup>. Por tanto, el TR es el mejor tratamiento para los enfermos VHC ARN+ con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). También, el TR en pacientes VHC+ con riñones de donantes VHC+ ha demostrado ser eficaz y seguro a largo plazo<sup>5</sup>.

Desde 2014, los nuevos antivirales de acción directa (AAD) han conseguido la curación de la infección en casi el 100% de los casos con un esquema sin interferón (INF), por lo que la erradicación del VHC está cambiando la historia natural de esta infección<sup>6-8</sup>. Por tanto, es el momento de exponer la problemática de la infección por VHC en TR y detallar los datos más sobresalientes y actuales de los AAD.

Revisamos la relación entre la infección por VHC y el TR, el manejo de los pacientes en diálisis y trasplante en la era INF, los AAD y su impacto en los pacientes en lista de espera y con TR, y también las nuevas posibilidades de TR con riñones de donantes VHC+.

## Hepatitis C y trasplante renal

### Impacto del trasplante renal en la infección por VHC

#### Enfermedad hepática por la infección por VHC

Los pacientes VHC+ tienen un riesgo aumentado de progresión a enfermedad hepática crónica, y aunque esta suele ser lenta y no ocurre en todos los pacientes<sup>1,9-14</sup>, existe un riesgo mayor de cirrosis y hepatocarcinoma comparado con los pacientes TR sin VHC.

Exceptuando la hepatitis fibrosante colestásica, en el 1,5% de los casos<sup>15</sup> el curso inicial de la infección por VHC en el postrasplante es benigno, mientras que las alteraciones bioquímicas e histológicas aparecen a largo plazo<sup>1</sup>.

Se sabe que con el TR la inmunosupresión recibida se asocia a un aumento de la replicación viral y a la progresión de la fibrosis hepática. Según un estudio retrospectivo,

la progresión anual de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis hepática valorada mediante biopsias hepáticas secuenciales (periodo de  $7,1 \pm 4,0$  años) en 28 pacientes TR VHC+ comparado con 28 pacientes VHC+ inmunocompetentes, fue significativamente mayor en los pacientes TR VHC+<sup>10</sup>. Durante el seguimiento, la evolución a cirrosis fue del 21,4% en los pacientes TR VHC+ frente al 3,6% en el grupo inmunocompetente, mientras que la mortalidad hepática fue significativamente mayor en los pacientes TR VHC+ (10 vs 0%,  $p < 0,05$ )<sup>10</sup>.

Una mayor severidad de la hepatopatía en el momento del trasplante, la coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB), un mayor tiempo de evolución del trasplante y el tratamiento con antilinfocitarios se han relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática crónica<sup>1,3,16-18</sup>.

### Influencia de la hepatitis C en el trasplante renal

#### Rechazo agudo

Según la literatura, el riesgo de rechazo agudo en los pacientes TR VHC+ es motivo de controversia<sup>1</sup>. Nuestro grupo ha reportado que la infección por VHC induce un estado de inmunodeficiencia basado en una reducción en el porcentaje de linfocitos T *helper* y una alteración en la respuesta proliferativa a mitógenos de los linfocitos T<sup>19</sup>. Estas alteraciones pueden explicar una incidencia disminuida de rechazo agudo que ha sido descrita por algunos autores. Así, Roth et al.<sup>14</sup> han descrito una incidencia de rechazo agudo del 14,5% en los pacientes VHC+ con seguimiento durante 20 años. En un estudio español que comparaba los pacientes TR VHC+ durante los periodos 1990-1994 vs 1998-2002, la tasa de rechazo agudo fue mayor en la última época (25% vs 20,6%,  $p = 0,01$ ), probablemente por el hecho que en el segundo periodo había un mayor número de retrasplantes y de hiperinmunizados<sup>19</sup>.

#### Infecciones secundarias

Los pacientes TR VHC+ tienen una incidencia mayor de infecciones postoperatorias y de infecciones graves del sistema nervioso central, pulmonares y bacteriemia, que los TR VHC-<sup>1,2,20</sup>. De hecho, la infección es la segunda causa de muerte en estos pacientes, por delante de la hepatopatía<sup>21</sup>. Un estudio prospectivo y multicéntrico español realizado entre 2003 y 2005 no encontró diferencias entre los pacientes VHC+ frente a los VHC- en la incidencia media de infección, aunque los receptores VHC+ tuvieron una incidencia más alta de bacteriemia y de infecciones del tracto urinario. En este análisis, la presencia de la infección por VHC fue un factor de

riesgo independiente únicamente para la bacteriemia<sup>22</sup>. Por otra parte, en un estudio retrospectivo de casos y controles nuestro grupo demostró que la infección por VHC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de tuberculosis post-TR<sup>23</sup>.

#### *Neoplasias extrahepáticas postrasplante*

El registro de Australia y Nueva Zelanda ha reportado que las neoplasias representan la segunda causa de muerte en los pacientes VHC+, por delante de las causas hepáticas<sup>24</sup>. Aunque deben confirmarse por otros estudios, estos hallazgos sugieren que la infección por VHC puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad proliferativa postrasplante y de otras enfermedades hematológicas, como el mieloma múltiple<sup>25-28</sup>. En este sentido, se ha demostrado un efecto directo de la infección por VHC en la carcinogénesis de las células linfoides<sup>29</sup>, así como el control del linfoma de Hodgkin después del tratamiento antiviral<sup>30</sup>. Por ello, se recomienda una estrecha vigilancia para descartar neoplasias en los trasplantados renales VHC+.

#### *Diabetes de novo en el trasplante renal (NODAT)*

En un metaanálisis que incluía 30.099 pacientes con TR se constató un marcado incremento del riesgo de NODAT en los pacientes VHC+<sup>30</sup>. Además, la administración de tacrolimus en los pacientes VHC+ se asocia a un riesgo aumentado de NODAT<sup>31</sup>.

La resistencia a la insulina por la acción inhibitoria del virus en las vías regulatorias en el hígado, parece ser el mecanismo patogénico más aceptado para explicar la relación entre la infección por VHC y la NODAT.

Desde un punto de vista práctico, la actitud más racional puede ser disminuir las dosis de tacrolimus o aplicar estrategias eliminando los esteroides. De cualquier manera, el uso de fármacos que favorecen la NODAT debe ser balanceada para optimizar el tratamiento antirrechazo minimizando el riesgo de hiperglucemia<sup>1</sup>.

#### *Enfermedad renal inducida por la infección por VHC*

*Glomerulonefritis recurrentes y de novo.* Las lesiones glomerulares se han descrito en enfermos con infección por VHC en riñones nativos y riñones trasplantados<sup>32,33</sup>. Después del TR, se han descrito glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) recurrente o *de novo* crioglobulinémica o no crioglobulinémica, glomerulonefritis membranosa (GNM), glomerulopatía aguda postrasplante, microangiopatía trombótica y glomerulopatía del trasplante (GNT)<sup>34-37</sup>. De hecho, la infección por VHC es un predictor del desarrollo de proteinuria en el TR<sup>38</sup>. El cuadro más frecuente es la GNMP, usualmente recurrente después de un re-trasplante, seguido de la GNM<sup>32,34</sup>.

La patogénesis de la GNMP y la GNM está basada en el depósito de inmunocomplejos que contienen ARN viral en los glomérulos, paradójicamente en enfermos inmunosuprimidos<sup>32,33</sup>.

*Glomerulopatía del trasplante.* Un estudio del grupo de Boston publicó los resultados de 25 pacientes con GNT diagnosticada por microscopía óptica, encontrando que existen tres etiologías que se solapan: el rechazo agudo humoral, la hepatitis C

y la microangiopatía trombótica. Estos autores interpretaron que la GNT es un patrón de lesión histológica con diferente pronóstico e implicaciones terapéuticas<sup>39</sup>. Por lo tanto, la GNT no es sinónimo de rechazo crónico humoral, sino que otras etiologías pueden explicarla, como la infección por VHC. De hecho, nuestro grupo ha desarrollado un trabajo en pacientes GNT, diagnosticada por microscopio electrónico, demostrando que la infección por VHC es un factor de riesgo independiente para la GNT<sup>40</sup>. Además, los enfermos con GNT e infección por VHC perdieron el injerto más rápidamente que aquellos con GNT y VHC-. Si esta relación se explica por el riesgo inmunológico aumentado en los pacientes VHC+ o por la influencia directa del virus en el glomérulo, necesita ser aclarado.

#### *Impacto de la infección por VHC en las figuras de supervivencia*

*Supervivencia del paciente.* A pesar del peor pronóstico de los pacientes con infección activa por VHC, en los pacientes VHC+ el TR ofrece ventajas en la supervivencia respecto a los pacientes VHC+ en lista de espera para TR que siguen en diálisis<sup>41-45</sup>.

A pesar de las ventajas del TR frente a la diálisis, la supervivencia a largo plazo del paciente VHC+ tras el TR es significativamente inferior que la de los pacientes VHC-<sup>1,46-51</sup>. Un estudio español ha reportado una supervivencia de los pacientes VHC+ a 10 años del 77,5% vs 84,5% en los VHC-<sup>46</sup>. En dos metaanálisis, Fabrizi et al.<sup>52</sup> y Rostami et al.<sup>53</sup> demostraron claramente que los pacientes VHC+ tienen un riesgo aumentado de muerte tras el TR. De forma consistente con las revisiones previas, todas las causas de mortalidad fueron significativamente más elevadas en los pacientes VHC+, siendo la enfermedad cardiovascular la más frecuente. De hecho, la infección por VHC fue un factor de riesgo para el desarrollo de arterioesclerosis<sup>54</sup>. Las otras causas de muerte fueron, por orden de frecuencia, infecciones, tumores y enfermedad hepática. El impacto de la infección por VHC en todas las causas de mortalidad ha sido explorado, mostrando una odds ratio para la mortalidad hepática y cardiovascular de 11,6 (IC 95%: 5,54-24,4),  $p < 0,0001$ , y 2,15 (IC 95%: 1,58-2,91),  $p < 0,001$ , respectivamente<sup>55</sup>.

La supervivencia del paciente VHC+ con trasplante combinado hepatorenal (TCHR) es mayor que la observada en el trasplante secuencial «TH posterior a TR» o «TR posterior a TH»<sup>56</sup>. En los pacientes con coinfección por VHC y HIV, la infección por VHC es el mayor determinante de la supervivencia del paciente, sugiriendo que el tratamiento del VHC es prioritario en estos pacientes<sup>57</sup>.

*Supervivencia del injerto.* Varios estudios, la mayoría retrospectivos, han demostrado que los pacientes VHC+ tras el TR muestran una supervivencia significativamente menor que los VHC-<sup>1,2,17,48-52</sup>. Los estudios españoles de la infección por VHC en el TR con la base de datos de la «Nefropatía Crónica del Injerto» demuestran que a 10 años la supervivencia del injerto censurando la muerte fue del 69% en los VHC+ vs 79% en los VHC-<sup>46</sup>. En un metaanálisis, la presencia de anticuerpos anti-VHC mostró también un factor de riesgo independiente para la supervivencia del injerto<sup>44</sup> (riesgo relativo 1,56 [IC 95%: 1,35-1,80],  $p = 0,019$ ) en 4 de los 8 estudios incluidos en el análisis<sup>52</sup>. Este hallazgo ha sido confirmado en una revisión sistemática reciente en base a 18 estudios observacionales<sup>53</sup>.

**Tabla 1 – Tratamientos frente al VHC aprobados en España**

Hasta agosto de 2014:

- Biterapia con interferón más ribavirina para los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6
- Triple terapia (interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC antiviral de acción directa de primera generación boceprevir (Victrelis<sup>®</sup>) o Telaprevir (Incivo<sup>®</sup>) solo para el genotipo 1 del VHC

Desde el día 1 de agosto de 2014 para genotipo 1 y 4:

Triple terapia con simeprevir (Olysio<sup>®</sup>) más interferón pegilado y ribavirina

En noviembre de 2014 la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) publicó el informe de posicionamiento terapéutico de simeprevir (IPT)

En noviembre de 2014 la AEMPS publicó el IPT de sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>)

El 20 de febrero de 2015 la AEMPS publicó el IPT de daclatasvir (Daklinza<sup>®</sup>)

El 20 de marzo de 2015 la AEMPS publicó el IPT de:

- Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni<sup>®</sup>)
- Viekirax<sup>®</sup> (ombitasvir / paritaprevir / ritonavir) y Exviera<sup>®</sup> (dasabuvir)

El 3 de febrero 2017 la AEMPS publicó el IPT de:

- Elbasvir y grazoprevir (Zepatier<sup>®</sup>)

El 8 de junio 2017 la AEMPS publicó el IPT de:

- Sofosbuvir y velpatasvir (Eplclusa<sup>®</sup>)

El 12 de marzo 2018 la AEMPS publicó el IPT de:

- Glecaprevir y pibrentasvir (Marivet<sup>®</sup>)

Aprobado por la FDA en julio 2017, pendiente de su aprobación en España:

- Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi<sup>®</sup>)

La proteinuria por FIAT, las glomerulonefritis asociadas al VHC, la GNT y la NODAT pueden contribuir a la disminución de la supervivencia del injerto. De acuerdo con ello, la viremia VHC se ha relacionado con mayor frecuencia de fibrosis y atrofia intersticial (FIAT) y una menor supervivencia del injerto de los VHC ARN+ en el momento del TR<sup>58,59</sup>.

La supervivencia del injerto en el TCHR es mejor que la obtenida con el TR después del TH o del TH tras el TR<sup>56</sup>. En los pacientes coinfectados VHC-HIV la supervivencia del injerto es más baja en comparación con los TR HIV+<sup>57</sup>.

## Manejo y tratamiento VHC en diálisis o trasplante renal en la etapa terapéutica basada en interferón

### Manejo terapéutico del VHC en diálisis «era interferón»

Hasta el año 2014, antes de la disponibilidad de los nuevos antivirales de acción directa (AAD), los esquemas de tratamiento frente al VHC en los pacientes con IRCT se han basado en INF ± Rib<sup>60</sup> (tabla 1).

Tal como se ha dicho, la infección por VHC en TR se asocia a una peor supervivencia del paciente e injerto a largo plazo respecto a los pacientes sin infección<sup>24</sup>, y dado el riesgo del INF a inducir disfunción del injerto renal<sup>61,62</sup>, hasta la disponibilidad de los recientes regímenes sin INF, las guías internacionales han recomendado tratar la infección por VHC antes de someterse a TR<sup>1,63</sup>.

A pesar de las recomendaciones de tratar la infección por VHC antes del TR, en la era interferón solo el 1% de los pacientes VHC ARN+ en hemodiálisis reportados en el estudio DOPPS recibieron tratamiento antiviral con INF, un porcentaje muy bajo probablemente en contexto de la mala tolerancia y la pobre eficacia de este antiviral<sup>64</sup>.

Las guías internacionales han recomendado que los pacientes con infección activa VHC deben ser evaluados para el grado de fibrosis, y hasta hace pocos años solo se disponía de la biopsia hepática para tal evaluación. De la misma manera, en los pacientes con cirrosis se debe determinar si existe hipertensión portal, y si se constata un gradiente de presión venosa hepática  $\geq 10$  mmHg y/o la presencia de varices esofágicas, las guías de consenso lo han considerado como una contraindicación para TR aislado debiéndose en estos casos considerar la posibilidad de TCHR<sup>65</sup> (fig. 1).

El tratamiento antiviral de los pacientes dializados con infección activa VHC en la era interferón ha consistido en INF-pegilado durante 48 semanas para los genotipos 1 y 4, y durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3. Durante el tratamiento con INF los pacientes se excluían de lista de espera<sup>1</sup>, y una vez aclarado el virus tras finalizar la terapia se recomendaba esperar al menos 28 días antes de recibir un TR<sup>1,66</sup>.

Un metaanálisis de 287 pacientes tratados con INF y Rib ha mostrado una respuesta viral sostenida (RVS) del 60%, con un 18% de abandonos del tratamiento por los efectos secundarios, especialmente anemia e infecciones<sup>67</sup>. Estos datos supusieron que en la etapa pre-AAD el INF-pegilado y Rib debería ser el tratamiento estándar en los enfermos en diálisis.

Los pacientes en los que no se conseguía aclarar el virus ARN con el tratamiento antiviral podían ser incluidos en la lista de espera para TR, dado que la expectativa de vida de los pacientes con replicación por VHC es superior si se trasplantan que si permanecen en diálisis<sup>41-44,68</sup>.

### Tratamiento antiviral postrasplante renal «era interferón»

Un metaanálisis de 16 estudios clínicos demostró que la RVS sumatoria fue del 34% y el abandono del tratamiento, del 32%<sup>67</sup>.

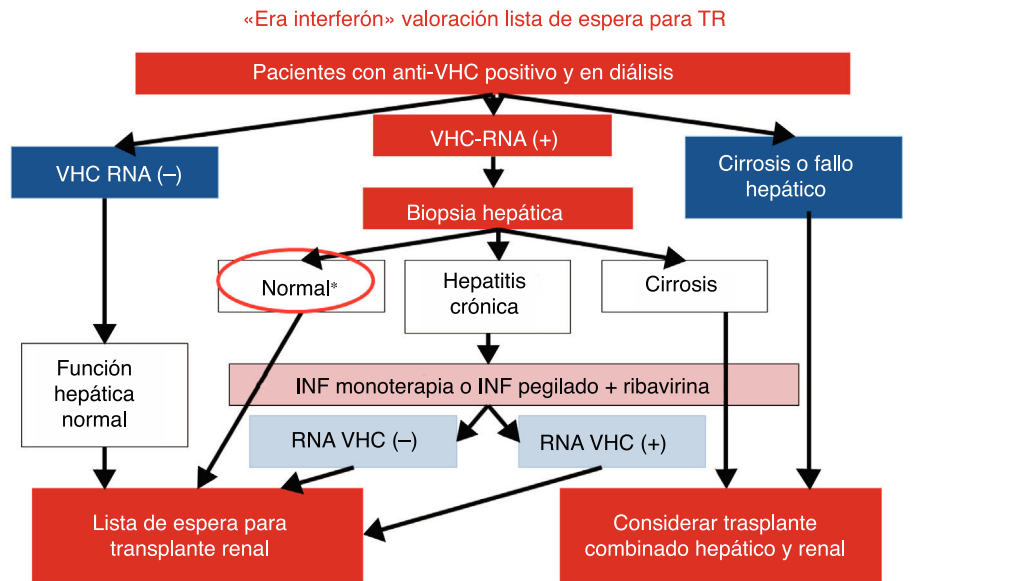
El efecto secundario más frecuente y grave del tratamiento con INF en los pacientes con TR fue la disfunción del injerto, generalmente como rechazo agudo corticorresistente, que requería la suspensión del tratamiento<sup>1,56,69</sup>.

Las guías KDIGO habían aconsejado en ese momento el uso de terapias con INF en la etapa de trasplante solo en los casos en que los beneficios de la terapia antiviral fueran superiores a los riesgos, como es el caso de la hepatitis fibrosante colestásica, la cirrosis de evolución rápida o la GNMP crioglobulinémica *de novo* o recurrente<sup>1</sup>.

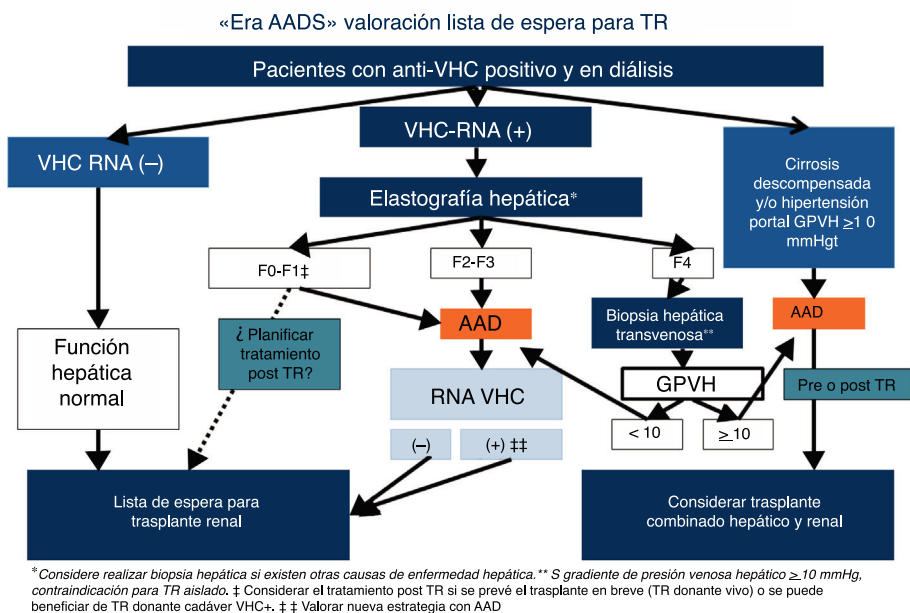
## Antivirales de acción directa en el tratamiento del VHC

### Estrategias terapéuticas frente al VHC con AAD

El gran avance en el conocimiento del ciclo vital del VHC y de las características estructurales de las proteínas de este virus



\* Considerar el tratamiento antiviral para minimizar las complicaciones post TR relacionadas con el VHC



\* Considere realizar biopsia hepática si existen otras causas de enfermedad hepática. \*\* S gradiente de presión venosa hepático  $\geq 10$  mmHg, contraindicación para TR aislado. ‡ Considerar el tratamiento post TR si se prevé el trasplante en breve (TR donante vivo) o se puede beneficiar de TR donante cadáver VHC+. ‡‡ Valorar nueva estrategia con AAD

**Figura 1 – Aproximación de la valoración del tratamiento frente al VHC en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal candidatos a trasplante renal.**

ha facilitado el desarrollo de nuevos AAD que actúan de forma específica sobre el ciclo vital del VHC<sup>70</sup> (fig. 2).

Según la fase del ciclo vital sobre la que actúa el AAD impidiendo la replicación del VHC, se clasifican en inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores del complejo de replicación NS5A e inhibidores de la polimerasa NS5B<sup>71</sup>.

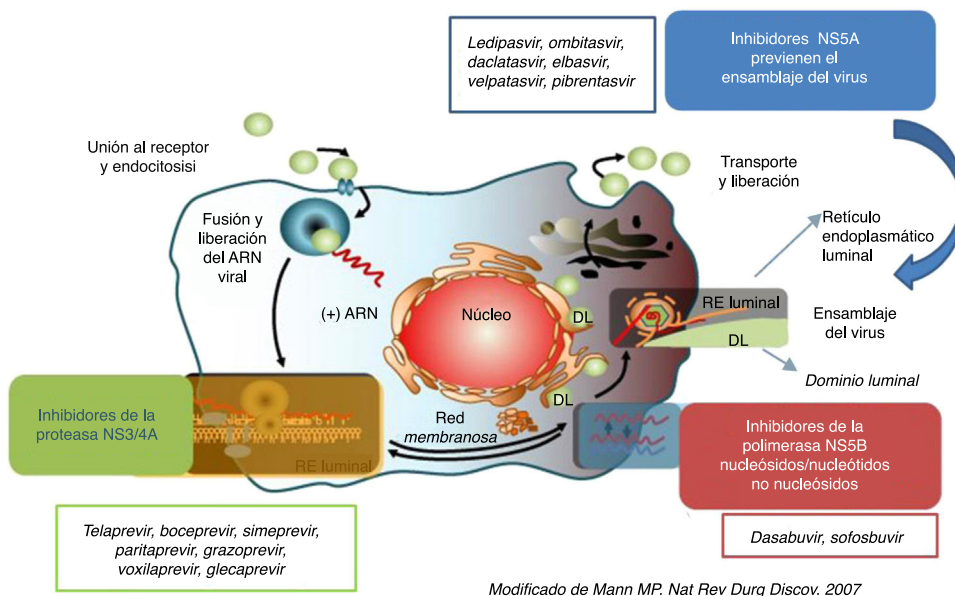
Desde el año 2014 se han comercializado los nuevos AAD<sup>60</sup> (tabla 1), consiguiendo en la población general una RVS superior al 95%.

Los primeros AAD utilizados para el tratamiento del VHC fueron los IP NS3/4A telaprevir<sup>72</sup> y boceprevir<sup>73</sup>, que se aprobaron para tratar el genotipo 1 del VHC en el año 2011 en combinación con INF-pegilado y Rib<sup>8</sup>. Aunque la tasa de RVS

alcanzaba el 75% de los casos, el coste, los efectos secundarios y la complejidad en su administración han limitado de manera sustancial las ventajas de estos antivirales.

El lanzamiento de la primera generación de IP NS3/4A ha servido de trampolín para el desarrollo de nuevos AAD, tales como los inhibidores de la polimerasa NS5B, los inhibidores del complejo de replicación viral NS5A y los IP de segunda generación con un perfil de eficacia y de seguridad muy mejorados<sup>7,8,74</sup>.

En 2013 en Estados Unidos y en febrero de 2014 en Europa se aprobaron tres nuevos AAD simeprevir (IP-NS3/NS4A), daclatasvir (Inhibidor-NS5A) y sofosbuvir (inhibidor polimerasa-NS5B). A partir de este momento, la disponibilidad de estos



**Figura 2 – Ciclo vital VHC y tratamientos dirigidos frente a él.**

nuevos AAD ha permitido desarrollar diferentes estrategias terapéuticas sin INF con un buen perfil de seguridad y gran eficacia frente al VHC, hecho que ha supuesto un gran avance en el tratamiento del VHC, y en especial para los pacientes en los que el INF está contraindicado, como ocurre en TR.

El esquema antiviral revolucionario de esta inicial etapa terapéutica frente al VHC ha consistido en combinar 2 o 3 de estos nuevos fármacos por vía oral, con o sin Rib pero sin INF, durante 12-24 semanas dependiendo de factores como el genotipo, el grado de fibrosis hepática, el antecedente previo de tratamiento anti-VHC y la función renal, consiguiendo una RVS del 90-100%, con un buen perfil de seguridad<sup>75,76</sup>.

La siguiente etapa en el desarrollo de nuevas estrategias frente al VHC a partir del año 2015 ha consistido en la utilización de combinaciones de AAD sin INF ni Rib a raíz de la aprobación de nuevas formulaciones<sup>60</sup> (tabla 1).

La combinación fija de sofosbuvir (SOF) con ledipasvir (LDV) se aprobó por la FDA en octubre de 2014, y en España en marzo del 2015. En los últimos 3 años han seguido incorporándose nuevos AAD, tales como elbasvir (EBR), glecaprevir (GLE), asunaprevir, paritaprevir (PTV), grazoprevir (GRA), pibrentasvir (PIB), velpatasvir (VEL), ritonavir (r), ombistavir (OBV), dasabuvir (DSV) y voxilaprevir (VOX)<sup>60,75</sup> (tabla 1).

El rápido avance en la investigación en este campo ha permitido en la actualidad ampliar la cobertura terapéutica a todos los genotipos del VHC (pangenotipo), reducir la duración del tratamiento, mejorar el perfil de seguridad y minimizar interacciones farmacológicas<sup>77</sup> (tabla 2).

### Efectos secundarios e interacciones farmacológicas

En general, la tolerancia de los nuevos AAD es buena y con pocos efectos secundarios (tabla 2). Los antivirales, solos o combinados, tales como SOF, SOF/LDV, SOF/VEL, GRA/LDV y GLE/PIB, se asocian a fatiga y cefalea<sup>76</sup>. La cefalea, la diarrea y las náuseas han sido los efectos secundarios más

frecuentes con SOF/VEL/VOX, aunque las manifestaciones gastrointestinales son superiores a las presentadas con la doble combinación SOF/VEL<sup>78</sup>.

Con los nuevos AAD en pautas sin INF, la tasa de curación del VHC es alcanzable en todos los genotipos, al margen de haber o no cirrosis; sin embargo, uno de los principales problemas es el riesgo de interacciones con otros fármacos, pudiendo dar lugar a la disminución de la eficacia clínica o a un aumento de la toxicidad.

Las interacciones más relevantes son las farmacocinéticas, principalmente por la enzima del citocromo P450 (CYP450). Las interacciones con la glicoproteína P (P-gp) y con la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) también tienen el potencial de afectar la biodisponibilidad del fármaco<sup>79,80</sup>. El ritonavir, potente inhibidor de la CYP3A4, si se coadministra con fármacos metabolizados por esta enzima puede resultar en un marcado incremento en las concentraciones plasmáticas. Por todo ello, antes de planificar el tratamiento antiviral es recomendable verificar la ficha técnica específica del fármaco para disponer de una descripción detallada de las interacciones con otros medicamentos.

La utilización de algunos inductores del CYP450 y de la P-gp está contraindicada en todos los regímenes por el riesgo de disminuir significativamente las concentraciones del AAD. Por otro lado, los regímenes que incluyen un IP NS3-4A, tal como PTV-r, GRA, GLE o VOX, no deben utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada Child-PigB oC, por el riesgo de incremento de la concentración del IP en estos pacientes y la toxicidad relacionada<sup>78</sup>.

En referencia a la función renal, solo existen recomendaciones con el inhibidor de la polimerasa NS5B SOF, dado que su eliminación es fundamentalmente renal, de manera que no se recomienda cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , salvo si no existen otras opciones terapéuticas, y si se emplea deberá utilizarse pero bajo una estrecha monitorización<sup>78</sup>.

Tabla 2 – Combinaciones recomendadas para el tratamiento frente al VHC (población general)

Combinaciones anti-VHC	Mecanismo antiviral	Excreción fármaco	Eficacia genotipo (GT)	Duración tratamiento (semanas)	Insuficiencia renal eGF < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Efectos secundarios más frecuentes	Posología
<b>SOF/VEL</b>							
SOF sofosbuvir	Inhibidor NS5B	SOF→renal	→1a, 1b, 2, 4, 5, 6	12	SOF no recomendado	Cefalea, fatiga y náuseas	400 mg/100 mg una tableta al día
VEL velpatasvir	Inhibidor NS5A	VEL→biliar	Útil GT3 si no cirrosis				
<b>SOF/VEL/VOX</b>							
SOF sofosbuvir	Inhibidor NS5B	SOF→renal	→1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6	12	SOF no recomendado	Cefalea, fatiga y náuseas	400 mg/100 mg/10 mg una tableta al día
VEL velpatasvir	Inhibidor NS5A	VEL→biliar	Indicación para GT3 con cirrosis				
VOX voxilaprevir	Inhibidor NS3-4A					VOX:Diarrea	
<b>SOF/LDV</b>							
SOF sofosbuvir	Inhibidor NS5B	SOF→renal	→1a, 4, 5, 6. Solo naïve y no naïve	8-12	SOF no recomendado	Cefalea, fatiga y náuseas	40 mg/90 mg una tableta al día
LDV ledipasvir	Inhibidor NS5A	LDV→biliar					
<b>OBV/PTVr+DSV</b>							
OBV ombitasvir	Inhibidor NS5A	OBV→fecal	→1b. Naïve y no naïve (con o sin cirrosis)	8-12	No ajuste dosis en insuficiencia renal	Fatiga y náuseas: vigilar interacción ritonavir con inmunosupresores	OBV/PTVr 50 mg/75 mg/12,5 mg una tableta al día +
PTV partaprevir	Inhibidor NS3-4A	PTV→fecal					
r ritonavir	Inhibidor CYP3A	DSV→metabolismo hepático					DSV 250 mg dos veces al día
DSV dasabuvir	Inhibidor NS5B						
<b>GZR/EBR</b>							
GZR grazoprevir	Inhibidor NS3-4A	Excreción biliar y fecal	→1A naïve y no naïve si ARN < 800.000 UI/ml	8-12	No ajuste dosis en insuficiencia renal	Cefalea, fatiga, elevación transaminasas	100 mg/50 mg una tableta al día
EBR elbasvir	Inhibidor NS5A		→1b independiente de ARN →4 solo naïve con ARN < 800.000 UI/ml				
<b>GLE/PIB</b>							
GLE glecaprevir	Inhibidor NS3-4 <sup>a</sup>	Excreción biliar	→1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6	8-12	No ajuste dosis en insuficiencia renal	Cefalea, fatiga	100 mg/40 mg una tableta al día
PIB pibrentasvir	Inhibidor NS5A						

Naïve: no tratamiento antiviral previo; No naïve: pretratados con interferón, interferón pegilado, ribavirina + sofosbuvir.

#### Interacciones con fármacos inmunosupresores

La potencial interacción de algunos AAD con fármacos inmunosupresores y, a consecuencia de ello, el riesgo de rechazo del órgano trasplantado es una de las principales preocupaciones con el uso de algunos antivirales en TR (tabla 3).

La ciclosporina es un inhibidor de la OATP1B1/3, BCRP y P-gp, además de ser también un inhibidor del citocromo CYP3A,

por lo que la administración conjunta con IP NS3-4A altera la eliminación del antiviral con elevación de su concentración plasmática, no recomendándose el uso concomitante de ambos fármacos, mientras que la coadministración de simeprevir-tacrolimus produce pequeños aumentos en la exposición del IP NS3-4A y un pequeño descenso en los niveles de tacrolimus que hacen recomendable la monitorización

Tabla 3 – Ajustes de los inmunosupresores en tratamiento con AAD

Antiviral	Azatioprina	Micofenolato	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Everolimus
Sofosbuvir (Sovaldi®)	–	--	–	–	–	–
Simeprevir (Olysio®)	–	–	No dar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar
Daclatasvir (Daklinza®)	–	–	–	–	–	–
Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)	–	–	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir (Viekirax®) y Dasabuvir (Exviera®)	–	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)	–	–	–	–	–	–
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®)	–	–	No dar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar
Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®)	–	–	No dar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar
Glecaprevir/pibrentasvir (Marivet®)	–	–	No dar	Monitorizar	Monitorizar	Monitorizar

–: no interacción clínica.  
Monitorizar: potencial interacción que requiere ajuste de dosis o monitorización adicional.

estrecha de los niveles plasmáticos del inhibidor de la calcineurina<sup>81-85</sup>.

En las nuevas combinaciones que contienen un IP NS3-4A, GRA/EBR, GLE/PIB, SOF/LDV/VOX, aunque pueden detectarse cambios en la exposición y en los niveles plasmáticos de tacrolimus, no es preciso el ajuste de dosis pero sí necesario realizar una estrecha monitorización plasmática del inmunosupresor (ver ficha técnica específica)<sup>86-89</sup>. La interacción de estos fármacos con imTOR no ha sido bien estudiada, por lo que es necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos de estos hasta que se disponga de más información.

Daclatasvir, SOF y la combinación fija SOF/LDV o SOF/VEL pueden ser administrados de forma segura con los inhibidores de la calcineurina tacrolimus/everolimus y los imTOR sirolimus/everolimus<sup>90</sup>.

En lo que hace referencia a la combinación OMB/PTVr/DSV con los diferentes fármacos inmunosupresores, la fuerte inhibición del CYP3A4 y de la P-gp producida por ritonavir es la principal causa de la alta exposición a los inhibidores de la calcineurina y/o imTOR, según proceda, siendo necesario realizar una estrecha monitorización del inmunosupresor correspondiente<sup>81</sup>. En un estudio la dosis de ciclosporina se redujo a una quinta parte la dosis basal y el tacrolimus de 0,5 mg/semanal a 0,2 mg/48 h para mantener unos niveles dentro del rango terapéutico<sup>91</sup>.

Se ha descrito que tras aclarar el VHC en pacientes trasplantados se constata una caída de los niveles plasmáticos del inhibidor de la calcineurina<sup>92,93</sup>, que se ha relacionado con la mejoría de la función hepática y el consiguiente aumento del metabolismo del inhibidor de la calcineurina<sup>94</sup>. Según Sawinsky et al.<sup>92</sup>, el 45% de los pacientes precisaron del aumento de la dosis de inhibidores de la calcineurina durante el tratamiento antiviral, manteniéndose esta dosis después de finalizado el tratamiento.

En resumen, la disponibilidad de los nuevos AAD en pautas libres de INF ofrece la posibilidad de tratar de manera eficaz a los pacientes TR infectados por VHC, hasta recientemente sin opciones terapéuticas. A pesar del adecuado perfil de seguridad de los AAD, la potencial interacción de estos fármacos con algunos inmunosupresores, así como la mejoría del funcionamiento hepático tras erradicar el VHC, obliga a la realización de una estrecha monitorización plasmática del inmunosupresor para minimizar el riesgo de rechazo, por lo que es esencial la

colaboración hepatólogo-nefrólogo en el seguimiento de los pacientes.

### Antivirales de acción directa y diálisis

La combinación OMB/PTVr/DSV para el genotipo 1, según datos del estudio RUBY-1 en pacientes sin cirrosis con IRCT, la RVS fue del 90%<sup>95</sup>.

El ensayo clínico fase III C-Surfer incluyó 122 pacientes con genotipo 1 en estadio 4 y 5 de insuficiencia renal (6% cirróticos y 20% no naïve), que se trataron con la combinación oral GRA/EBR durante 12 semanas. La respuesta conseguida excluyendo 6 pacientes con fracaso no virológico fue del 99,1%, y del 94,2% en el análisis completo<sup>96</sup> (tabla 4).

La combinación GLE/PIB ha sido evaluada en el ensayo Expedition-IV durante 12 semanas en pacientes con genotipos del 1 al 6, en pacientes naïve o pretratados con INF, y en pacientes con insuficiencia renal estadio 4 o 5, consiguiendo una RVS del 98%<sup>97</sup> (tabla 4).

En base a estos resultados, estas combinaciones han sido recomendadas regularmente para tratar el VHC en IRCT y en diálisis<sup>78,81</sup>.

### Antivirales de acción directa y trasplante renal

Estudios pioneros han demostrado unos resultados excelentes en el tratamiento del VHC en pacientes TR con regímenes con SOF<sup>92,93,98,99</sup>, consiguiendo una RVS a 12 semanas del 100%.

En base a los datos del registro español de pacientes TR tratados con AAD, de 103 pacientes tratados con diferentes regímenes antivirales sin INF, la RVS12 fue del 98%<sup>98</sup>. Las combinaciones más utilizadas fueron SOF/LDV (57%) y SOF/daclatasvir (17%), y el 41% de los pacientes recibieron Rib. Se requirió ajuste del inmunosupresor en el 55% de los pacientes. No se detectaron cambios significativos en la función renal y proteinuria antes y después del tratamiento, aunque en probable contexto de menor exposición al tratamiento inmunosupresor 3 pacientes presentaron un rechazo agudo humoral<sup>98</sup>.

Un estudio multicéntrico aleatorizado fase II que incluía 114 pacientes TR con infección por genotipo 1 y 4 consiguió una RVS del 98% con la combinación SOF/LDV durante 12 o 24 semanas<sup>86</sup>. El 18% de los pacientes precisaron ajuste en la



**Tabla 4 – Ensayos clínicos más relevantes basados en esquemas terapéuticos libres de interferón para el tratamiento del VHC en pacientes en diálisis o trasplantados renales**

Estudio	Status insuficiencia renal	Con o sin cirrosis Genotipo (GT)	Terapia	Duración (semanas)	Respuesta viral sostenida-RVS12
C-SURFER (Roth et al.)	FG < 30 ml/min (75% diálisis)	Cirrosis y no cirrosis. GT 1 naïve y no naïve	GRA/EBR	12 semanas	99% (94%)
RUBY-1 (n = 20) (Pockros et al)	ERC estadio 54 (FG 15-30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ERC estadio 5 (FG < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o en diálisis)	GT1 Sin cirrosis	PTVr-OBV-DSV	12 semanas	90%
Colombo et al. Fase II (n = 114)	TR con FG > 40 ml/ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Con o sin cirrosis Naïve y no naïve GT1 GT4	LDV/SOF	12-24 semanas	100%
EXPEDITION-4 (n = 104) (Gane et al.)	ERC estadio 4-5	GT1-6 naïve y no naïve GT1 (52%) GT2 (16%) GT3 (11%) GT4 (19%) GT5 o 6 (2%)	GLE/PIB	12 semanas	98,1%
MAGELLAN-2 (n = 100) (Reau et al.)	TR (n = 20) y TH (n = 80)	GT 1-6 naïve y no naïve GT3 solo naïve Sin cirrosis	GLE/PIB	12 semanas	98%

Naïve: no tratamiento antiviral previo; No naïve: pretratados con interferón, interferón pegilado, ribavirina + sofosbuvir  
DSV: dasabuvir; ELB: elbasvir; GRA: grazoprevir; OBV: ombitasvir; PTVr: paritaprevir-ritonavir.

**Tabla 5 – Combinaciones recomendadas para tratamiento VHC en enfermedad renal**

Estadio enfermedad renal	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
Si filtrado glomerular estimado < 30ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y en pacientes en diálisis	→ GLE/PIB 8-12 semanas → GZR/EBR 12 semanas si ARN > 800.000 UI/ml (5,9Log10/ml)	→ GLE/PIB 8-12 semanas → GZR/EBR 12 semanas → OBV/PTVr+DSV 12 semanas	→ GLE/PIB 8-12 semanas	→ GLE/PIB 8-12 semanas	→ GLE/PIB 8-12 semanas → GZR/EBR 12 semanas) si ARN ≤ 800.000 UI/ml (5,9Log10/ml)	→ GLE/PIB 8-12 semanas	→ GLE/PIB 8-12 semanas
Trasplante renal Con filtrado glomerular estimado > 30ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	→ SOF/LDV 8-12 semanas → SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/LDV 8-12 semanas → SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/LDV 8-12 semanas → SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/LDV 8-12 semanas → SOF/VEL 12 semanas	→ SOF/LDV 8-12 semanas → SOF/VEL 12 semanas
-----	-----	-----	→ GLE/PIB 8-12 semanas	→ GLE/PIB 12 semanas	-----	-----	-----
-----	→ GLE/PIB 12 semanas	→ GLE/PIB 12 semanas	-----	-----	→ GLE/PIB 12 semanas	→ GLE/PIB 12 semanas	→ GLE/PIB 12 semanas
Trasplante renal Con filtrado glomerular estimado < 30ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Naïve: no tratamiento antiviral previo; No naïve: pretratados con interferón, interferón pegilado, ribavirina + SOF  
DSV: dasabuvir; EBR: elbasvir; GLE: glecaprevir; GT: genotipo; GZR: grazoprevir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PIB: pibrentasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VHC: virus de la hepatitis C; VOX: voxilaprevir.

**Tabla 6 – Recomendaciones para el tratamiento de la infección por VHC en los pacientes con, trasplante renal**

- Todos los pacientes trasplantados renales con infección activa VHC deben ser evaluados para recibir tratamiento antiviral  
Régimen con AAD  
El tratamiento con interferón deber ser eliminado  
La elección del tratamiento se debe basar en el genotipo VHC, carga viral, interacción con fármacos, filtrado glomerular, grado de fibrosis hepática y comorbilidades
- Se debe realizar una evaluación pretratamiento de la interacción con fármacos entre el régimen con AAD y la medicación concomitante, incluyendo los fármacos inmunosupresores
- Deben elegirse los protocolos que han mostrado eficacia y seguridad de los regímenes basados en AAD en los enfermos con trasplante renal
- Durante y después del tratamiento con AAD deben monitorizarse  
Los inhibidores de la calcineurina  
La función renal  
La proteinuria

Modificada de KDIGO, 2018.

dosis del inmunosupresor sin episodios de rechazo. Según ello, en pacientes con buena función renal el régimen basado con SOF ha resultado útil y seguro (tabla 4).

Para escoger la combinación adecuada de AAD después del TR es necesario tener en cuenta el grado de función renal, así como el genotipo del VHC<sup>77,78</sup> (tablas 5 y 6).

El estudio en fase II MAGELLAN-II incluyó 100 pacientes con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sin cirrosis con TH (80%) o TR (20%), tratados durante 12 semanas con GLE/PIB. Excepto para el genotipo 3 (solo naïve), se incluyeron naïve y no naïve (pretratados con regímenes con INF, peg-INF, RBV ± SOF), alcanzándose una RVS12 en el 98% de los pacientes<sup>87</sup> (tabla 4).

Las recomendaciones para tratar el VHC en los pacientes con TR se detallan en la tabla 6. Durante y después de finalizar el tratamiento con AAD debe monitorizarse de forma estrecha los niveles del inhibidor de la calcineurina<sup>77,92,93</sup>, la función renal<sup>88</sup> y la proteinuria, habiéndose reportado la presencia de hialinosis segmentaria y focal tras el tratamiento con AAD<sup>89</sup>.

#### Manejo de pacientes en lista de espera para trasplante renal con infección por VHC, «era AAD»

El tratamiento recomendado antes o después del TR dependerá del tipo de donante, del tiempo en lista de espera para un determinado tipo de donante, de la posibilidad de utilizar órganos de donantes VHC+, del genotipo y del grado de fibrosis hepática<sup>77</sup> (fig. 1).

Como ya se ha comentado previamente, todos los pacientes VHC candidatos a TR deben ser evaluados para descartar cirrosis utilizando la biopsia hepática o un método no invasivo para estratificar el grado de fibrosis hepática<sup>77,78</sup>. En los pacientes con cirrosis compensada sin hipertensión portal se puede valorar el TR aislado, mientras que el TCHR se recomienda en cirrosis descompensada y/o hipertensión portal severa.

Es importante considerar cuál es el momento óptimo para realizar el tratamiento antiviral en lista de espera para trasplante. Excepto en pacientes con cirrosis descompensada o con hipertensión portal significativa, si está previsto realizar pronto (plazo de 6 meses aproximado) un TR de donante vivo puede programarse el tratamiento con AAD post-TR. Por el contrario, si el TR se planifica más allá de 24 semanas hay que valorar el riesgo-beneficio de aplazar el tratamiento para después del trasplante<sup>77</sup>.

De la misma manera, en los pacientes en lista de espera para TR de donante cadáver puede diferirse el tratamiento antiviral para después del TR para tener la posibilidad de recibir un riñón de donante VHC+ y reducir el tiempo en lista de espera<sup>66</sup>, especialmente si el riesgo inmunológico es bajo y la posibilidad de ofertarse pronto un donante compatible es alta. No obstante, los pacientes sin posibilidad de ser trasplantados de donante VHC+, o en los que las posibilidades de que se les oferte pronto un injerto compatible es improbable, el tratamiento antiviral debe ser ofertado antes del TR.

Es importante considerar que en los pacientes que siguen víremicos mientras están en lista de espera debe realizarse una evaluación anual del grado de fibrosis hepática, y si hay evidencia de progresión de daño hepático deberá iniciarse el tratamiento antiviral.

El tipo de genotipo también puede influir para decidir cuál es el momento óptimo para realizar el tratamiento antiviral. Hasta ahora en pacientes en lista de espera para TR infectados por genotipo 1 o genotipo 4 el tratamiento antiviral se indica antes del TR con GRA/EBR o con OMB/PTVr/DSV para el genotipo 1b, mientras que para genotipo no-1 o no-4 el tratamiento se pospone hasta después del TR, dado que los regímenes aprobados hasta la fecha se han basado en SOF. Con la reciente aprobación por la FDA de la combinación pangenotípica GLE/PIB, sin necesidad de ajuste en la insuficiencia renal, el tratamiento se podrá planificar en todos los casos antes del TR<sup>78</sup> (tabla 5).

Los pacientes en lista de espera con cirrosis a pesar de haber negativizado el VHC deben ser evaluados cada 6 meses con ultrasonidos para descartar la aparición de hepatocarcinoma<sup>96</sup>.

#### Coinfección por VHC y VHB

En coinfección por VHC y VHB, el nivel sérico de ADN-VHB a menudo es indetectable, siendo el VHC el principal agente causal de la actividad inflamatoria hepática, por lo que con el aclaramiento del VHC existe riesgo de reactivación del VHB.

Es esencial determinar el estado serológico para el VHB antes de iniciar el tratamiento frente al VHC y en los pacientes con coinfección por VHC-VHB debe iniciarse concomitantemente con la terapia anti-VHC, tratamiento frente al VHB con análogos nucleósidos/nucleótidos<sup>78</sup>. Si el HBsAg es positivo se debe realizar tratamiento específico frente al VHB durante 12 semanas después de finalizado el tratamiento con AAD. Si el HBsAg es negativo pero el anti-core VHB es positivo, debe monitorizarse el ADN-VHB y HBsAg en caso de incrementar o no normalizarse las transaminasas (determinaciones mensuales) durante o después del tratamiento frente al VHC, e

iniciar terapia anti-VHB en caso de detectarse HBsAg y/o ADN-VHB<sup>78</sup>.

## Trasplante renal utilizando riñones de donantes con viremia VHC

### Trasplante renal con riñones de donante VHC+ en receptor VHC+

Tras demostrarse que el trasplante de órganos puede transmitir el VHC<sup>100</sup> hubo consenso general en afirmar que los riñones de donantes VHC+ no se deben trasplantar en pacientes VHC-<sup>101</sup>. Sin embargo, debido a la escasez de órganos se planteó la posibilidad de trasplantarlos en receptores VHC+<sup>102,103</sup>.

Las primeras experiencias en TR utilizando riñones de donantes VHC+ en receptores VHC+, en las que nuestro país fue pionero, demostraron que a corto plazo esta política era factible y segura<sup>103-106</sup>. Como consecuencia, las guías nacionales e internacionales recomendaron esta práctica para evitar la pérdida de órganos.

A pesar de estas recomendaciones, el TR utilizando riñones de donantes VHC+ en receptores VHC+ ha seguido y sigue siendo controvertido<sup>104-107</sup>. Los estudios americanos, la mayoría basados en estudios de registro, muestran un tiempo de espera para el TR más corto pero asociado con un pequeño incremento del riesgo de muerte, pérdida del injerto y enfermedad hepática severa, en comparación con los trasplantados que recibieron riñones VHC-<sup>108-111</sup>. Estos autores sugieren que la alta incidencia de NODAT en los receptores VHC+ puede explicar la disminución de la supervivencia del paciente. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes que reciben riñones de donantes VHC+ es superior a la que obtienen los pacientes VHC+ que permanecen en lista de espera<sup>77,104-107</sup>.

El estudio cooperativo entre los hospitales 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona, en TR a partir de donantes VHC+ en receptores VHC ARN+, reportó que la serología positiva del donante no es un factor de riesgo independiente para la enfermedad hepática ni para la supervivencia de injertos y pacientes a largo plazo<sup>21</sup>. Estos resultados han sido corroborados por estudios recientes, señalando además que el menor tiempo en lista de espera contribuye a mejorar la supervivencia del injerto (muerte censurada) comparado con los receptores VHC+ trasplantados con riñones de donantes VHC-<sup>112</sup>. Por tanto, las guías KDIGO siguen recomendando el trasplante con donantes VHC+ en receptores VHC ARN+<sup>77</sup>.

En los últimos años la incidencia y la prevalencia de la infección por VHC en diálisis han disminuido, por lo que la oferta de un riñón de donante VHC+ en ocasiones no puede ser utilizada por falta de receptor adecuado<sup>110</sup>, sugiriendo que se adopten medidas organizativas, incluyendo la oferta de estos riñones para TR anticipado<sup>109</sup>.

El éxito de las AAD ayudará a aumentar el uso de los riñones de donante VHC+, tal como se ha sugerido recientemente (fig. 1), proponiéndose trasplantar a los pacientes VHC+ con leve fibrosis con un riñón de donante VHC+ y tratarlos después del TR con los nuevos AAD<sup>4</sup>, de manera que se conseguiría acortar el tiempo en lista de espera de estos pacientes. Además, ya existen experiencias de receptores VHC+ de un riñón

VHC+ que fueron tratados con AAD y consiguieron la erradicación del virus después del trasplante<sup>113</sup>.

En definitiva, el uso de riñones de donantes VHC+ en receptores VHC ARN+ es una política segura a largo plazo que ofrece una supervivencia del paciente mayor que la de los pacientes VHC+ que permanecen en lista de espera para TR. La disponibilidad de las AAD, instauradas post-TR, ayudará a incrementar el pool de donantes con el uso de los riñones VHC+ en receptores VHC+ en cualquier lugar del mundo. Sin embargo, el acceso al tratamiento antiviral de los pacientes con IRCT o en diálisis, en los países en que el tratamiento antiviral es/será casi universal, hará disminuir/desaparecer el número de posibles receptores VHC+, como está ocurriendo en España (datos no publicados).

### Trasplante renal con riñones de donantes VHC+ en receptores VHC-: ¿es factible en la era de los nuevos antivirales?

La lista de espera para TR va incrementándose cada año en la mayoría de los países, y el tiempo de espera para trasplante es demasiado largo. En este contexto, la pregunta que ha emergido en la comunidad trasplantadora es: «En la nueva era de los antivirales, el TR con riñones de donantes VHC+ en receptores VHC- ¿es factible y éticamente aceptable?»<sup>113,114</sup>.

Dos ensayos norteamericanos que utilizaron riñones de donantes VHC+ en receptores VHC- han sido los pioneros en evaluar la posibilidad y la seguridad de esta opción terapéutica<sup>115,116</sup>. El ensayo THINKER incluyó 10 pacientes VHC- que recibieron un riñón de donante VHC ARN+ genotipo 1. El tratamiento antiviral grazoprevir/elbasvir fue administrado cuando se evidenció viremia, hecho que ocurrió alrededor del tercer día postrasplante. Todos se infectaron, y tras 12 semanas de tratamiento todos mostraron una RVS<sup>115</sup>. De la misma manera, el ensayo EXPANDER incluyó 8 pacientes utilizando la misma pauta, grazoprevir/elbasvir, en el preoperatorio y después del trasplante, y de nuevo todos los pacientes fueron infectados y todos tuvieron RVS tras 12 semanas de tratamiento<sup>116</sup>. Completando y ampliando los datos publicados por Goldberg et al.<sup>115</sup>, Reese et al.<sup>117</sup> acaban de publicar los resultados a 12 meses en 20 pacientes VHC- después de recibir un injerto renal VHC ARN+ obteniendo una erradicación del virus a 12 meses en el 100% de los casos. Un estudio reciente confiere además ventajas económicas a favor de utilizar riñones VHC ARN+ para TR a receptores VHC- en comparación con los pacientes VHC- en diálisis y en lista de espera para un TR de donante VHC-<sup>118</sup>.

La política de utilizar donantes VHC ARN+ en receptores VHC- ofrece la posibilidad de aumentar el pool de donantes para TR y así disminuir la lista de espera<sup>119</sup>. Sin embargo, a pesar de que ya se ha instaurado en los protocolos de algunos centros nacionales e internacionales, la experiencia es aún escasa.

De la misma manera que estas experiencias son prometedoras, la cautela es absolutamente necesaria para esta opción revolucionaria hasta que no dispongamos de más información. De hecho, la Conferencia de Consenso del VHC de la Sociedad Americana de Trasplante recomienda que el trasplante de órganos de donantes VHC+ en receptores VHC- debe ser realizado únicamente como un protocolo de

investigación con un exhaustivo y riguroso consentimiento informado que debe ser autorizado por el comité ético de cada centro<sup>101</sup>.

## Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial. Sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73 Suppl 109:S1-9.
2. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section I: Evaluation, selection and preparation of the potential recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 7:3-38.
3. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int.* 1997;51:981-99.
4. Roth D. Hepatitis C virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Disease.* 1995;25:3-16.
5. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nature Rev Nephrol.* 2015;11:172-82.
6. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Update to hepatitis C. Review. *Kidney Int.* 2014;85:1236-9.
7. Terrault NS, Stock PG. Management of hepatitis C in kidney transplant patients: On the cusp of change. *Am J Transplant.* 2014;14, 1995-1957.
8. Lens S, Gambato M, Londono MC, Forns X. Interferon — free regimens in the liver-transplant setting. *Semin Liver Dis.* 2014;34:58-71.
9. Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:159-63.
10. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation. A case control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:129-33.
11. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne JM, Pasquier C, Rumeau JL, et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2000;181:852-8.
12. Alric L, di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2002;123:1494-9.
13. Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand D, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:1704-12.
14. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Clinical outcomes in hepatitis C patients before and after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1152-60.
15. Muñoz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, Castellano G, Fuertes A, Andrés A, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1109-113.
16. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Nephrology Forum. Kidney Int.* 1997;52:843-61.
17. Luan FL, Schaubel DE, Hui Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation.* 2008;85:1601-6.
18. Cortijo C. Impacto de la terapia de inducción con agentes biológicos en los resultados del trasplante renal en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C [tesis doctoral]. Universidad Europea de Madrid, Madrid; 2012.
19. Corell A, Morales JM, Mandroño A, Muñoz MA, Andrés A, Fuertes A, et al. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet.* 1995;346:1497-8.
20. Mitwalli AH, Alam A, al-Wakeel J, al-Suwaidi K, Tarif N, Schaar TA, et al. Effect of chronic viral hepatitis on graft survival in Saudi renal transplant patients. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c72-80.
21. Morales JM, Campistol JM, Domínguez-Gil B, Andrés A, Esforzado N, Oppenheimer F, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C positive donors into hepatitis C positive recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:2453-62.
22. Lopez Medrano F, Fernandez M, Morales JM, San-Juan R, Cervera C, Carratalá J, et al., Spanish Network for the Research of Infection in Transplantation/Network of 20 Research in Infectious Diseases (RESITRA/REIPI) Study Group. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation. Data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation.* 2011;92:543-9.
23. Torres J, Aguado JM, San Juan R, Andrés A, Sierra P, López-Medrano F, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: Experience with kidney transplantation. *Transplant Int.* 2008;21: 873-8.
24. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation.* 2010;90:1165-71.
25. Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanusi G, Calabrese F, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: Any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18: 1065-70.
26. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant.* 2006;6:2735-4227.
27. Caillard S, Agodoa LY, Bohem EM, Abbott KC. Myeloma Hodgkin disease and lymphoid leukaemia after renal transplantation: Characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation.* 2006;27:888-95.
28. Kondo Y, Shimosegawa T. Direct effect of hepatitis C virus on the lymphoid cells. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7889-95.
29. Takahashi K, Nishida N, Kawabata H, Haga H, Chiba T. Regression of Hodgkin lymphoma in response to antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Intern Med.* 2012;51:2745-7.
30. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation. Meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant.* 2005;5:2433-40.
31. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RS, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with post-transplant diabetes in

- renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1374-80.
32. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997;6:511-5.
  33. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin Am Soc Nephrol.* 2009;4:207-20.
  34. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus infection and kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:549-57.
  35. Cruzado JM, Gil Vernet S, Ercilla G, Seron D, Carrera M, Bas J, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2469-75.
  36. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation.* 1997;63:1634-9.
  37. Baid-Agrawal S, Pascual M, Williams WW Jr, Tolkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:146-53.
  38. Hestin D, Guillemin F, Castin N, le Faou A, Champigneulle J, Kessler M. Pre-transplant hepatitis C virus infection: A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;65:741-4.
  39. Baid-Agrawal S, Farris AB, Pascual M, Mauyyedi S, Farrell ML, Tolkoff-Rubin N, et al. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: Chronic humoral rejection, hepatitis C infection and thrombotic microangiopathy. *Kid Int.* 2011;80:879-85.
  40. Regidor D. Glomerulopatía del trasplante y su relación con el virus de la hepatitis C [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2016.
  41. Wolfe RA, Ashby VB, Milford E, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
  42. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:606-14.
  43. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int.* 1998;53:1374-81.
  44. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant.* 2005;5:139-44.
  45. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkinstian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013;95:943-8.
  46. Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 3:72-6.
  47. Legendre C, Garrigue V, le Bihan C, Mamzer-Bruneel MF, Chaix ML, Landais P, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:667-70.
  48. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology.* 1999;29:257-63.
  49. Maluf DG, Fisher RA, King AL, Gibney EM, Mas VR, Cotterell AH, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: Predictors of patient and graft survival. *Transplantation.* 2007;83:853-7.
  50. Bruchfeld A, Wilczek H, Einder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy and outcome after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78:745-50.
  51. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;94:2455-60.
  52. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005;5:1452-61.
  53. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, Bieraghdar F, Jahani Y, Einollahi B. The impact of hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational studies: The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat Mon.* 2011;11:247-54.
  54. Adinolfi L, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrero B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3410-7.
  55. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: Hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat.* 2014;21:314-24.
  56. Kramer P, ten Kate F, Bijnen A, Jeekel J, Weimar W. Recombinant leucocyte interferon-A induces steroid-resistant acute vascular rejection episodes in renal transplant recipients. *Lancet.* 1 1084 989-990.
  57. Xia Y, Friedmann P, Yaffe H, Phair J, Gupta A, Kayler LK. Effect of HCV HIV and coinfection in kidney transplant recipients: Mate kidney analyses. *Am J Transplant.* 2014;14:2037-47.
  58. Mahmoud IM, Elhabasi AF, Elsayy E, el-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kid Dis.* 2004;43:131-9.
  59. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, González-Roncero FM, Balaña M, Saval N, et al. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation.* 2012;94:1131-7.
  60. AASLD-IDSA. American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Disease Society of America Joint Guidelines, Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org).
  61. Agencia Española de Medicamentos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 24 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/#virus-hepatitisC-infecciosas>.
  62. Ozgur O, Boyacioglu S, Telatur H, Haberal M. Recombinant alpha interferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:2104-6.
  63. 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;59:1426-31.
  64. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2013;38:405-12.

65. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on simultaneous liver kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:2243-51.
66. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11:172-82.
67. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: Meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepatol*. 2014;21:681-9.
68. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama*. 1993;270:1339-43.
69. Kovarik J, Mayer G, Pohanka E, Schwarz M, Traindl O, Graf H, et al. Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant leukocyte interferon-alpha treatment in renal transplant recipients Cytomegalovirus infection prophylaxis leading to an increase incidence of irreversible rejections. *Transplantation*. 1988;45:402-5.
70. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment finding the right path. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:991-1000.
71. Vispo E, Barreiro P, Soriano V. Pharmacokinetics of new oral hepatitis C antiviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:5-16.
72. Aghemo A, de Francisco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapies with direct-acting antiviral. *Hepatology*. 2013;58:428-38.
73. Yau A, Yoshida E. Hepatitis C drugs: The end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: A concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:445-51.
74. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatitis C treatment in patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84:874-9.
75. Belga S, Doucette KE. Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1650-63.
76. Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: What is the current state — what come's next? 2016 Hepatitis C Virus: Global view. *World J Hepatol*. 2016;8:139-47.
77. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: Welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int*. 2018;94:663-73.
78. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
79. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:41-57.
80. Marquez B, van Bambeke F. ABC multidrug transporters: Target for modulation of drug pharmacokinetics in drug-drug interactions. *Curr Drug Targets*. 2011;12:600-20.
81. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med*. 2015;23:92-6.
82. Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-drug interactions with the NS3/4A protease inhibitor simeprevir. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:197-208.
83. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138539/anx.138539.es.pdf>.
84. Yeh WW, Feng H, Caro L. No Clinically Meaningful Pharmacokinetic Interactions Between HCV Inhibitors Grazoprevir/Elbasvir with Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Prednisone, but Cyclosporine Increases Grazoprevir/Elbasvir Exposures in Healthy Subjects. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Nov 13-17, 2015, San Francisco, CA [consultado 13 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD.185.htm>.
85. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138516/anx.138516.es.pdf>.
86. 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. *Ann Intern Med*. 2017;166:109-17.
87. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.3004>.
88. Fernández-Ruiz M, Polanco N, García-Santiago A, Muñoz R, Hernández AM, González E, et al. Impact of anti-HCV direct antiviral agents on graft function and immunosuppressive drug levels in kidney transplant recipients: A call to attention in the mid-term follow-up in a single-center cohort study. *Transplant International*. 2018, <https://doi.org/10.1111/tri.13118>.
89. Hogan JJ, Lim MA, Palmer MB, Bloom RD, Chung RT, Sise ME. Development of proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017;66:658-60.
90. Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: Drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20:235-41.
91. Kwo P, Mantry P, Coakley E, Te H, Vargas H, Brown RJr et al. Results of the phase 2 study M12-999: interferon-free regimen of ABT-450/r/ABT-267+ ABT-333+ ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection [Abstract O114]. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 9-13, 2014; London, United Kingdom.
92. Sawinsky D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant*. 2016;16:1588-95.
93. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2015;20:1474-9.
94. Saxena V, Terrault NA. Treatment of hepatitis C infection in renal transplant recipients: The long wait is over. *Am J Transplant*. 2016;16:1345-7.
95. Pockros PJ, Reddy KR, 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;150:1590-8.
96. 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;386:1537-45.
97. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients

- with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1455-88.
98. Fernandez I, Muñoz-Gomez R, Pascasio JM, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy for kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;66:718-23.
99. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One*. 2016;11:e0158431.
100. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325:454-60.
101. Levinsky J, Formica RN, Bloom RD, Charlton M, Curry M, Friedewald J, et al. The American Society of Transplantation consensus conference on the use of hepatitis C viremic donors in solid organ transplantation. *Am J Transpl*. 2017;17:2790-802.
102. Diethelm AC, Roth D, Fergusson RM, Schiff ER, Hardy MA, Starzl TE, et al. Transmission of HCV for organ transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326:410-1.
103. Morales JM, Andres A, Campistol JM. Hepatitis C virus and renal transplantation. *N Engl J Med*. 1993;328:511-2.
104. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, Andres A, Colina F, Fuertes A, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int*. 1995;47:236-40.
105. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, Rai R, Humphreys SL, Ratner L, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant*. 2000;14:391-6.
106. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Peters TG, Schnitzler MA. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis C-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant*. 2004;4:2032-7.
107. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, Sasaki TM, Currier CB Jr, Grandas O, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1694-7.
108. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV) infected patients transplanted with an HCV infected kidney. *Transplantation*. 1995;60:642-7.
109. Dominguez-Gil B, Andres A, Campistol JM, Morales JM. Should we be using kidneys from hepatitis C virus-infected donors? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:599-604.
110. Kucirka LM, Singer AL, Ros R, Montgomery RA, Dagher NN, Segev DL. Underutilization of hepatitis C-positive kidneys for hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1238-46.
111. AASLD-IDSA. American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Disease Society of America Joint Guidelines. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org).
112. Scalea JR, Barth RN, Munvenkatappa R, Philosophe B, Cooper M, Whitlow V, et al. Shorter waitlist times and improved graft survival are observed in patients who accepted hepatitis C virus + renal allografts. *Transplantation*. 2015;99:1192-6.
113. Roth D, Ladino M. Transplantation of kidneys from HVC-positive donors: How to best use a scarce resource. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3139-41.
114. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, Goldberg DS. Transplanting hepatitis C-positive kidneys. *N Engl J Med*. 2015;373:303-5.
115. 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;376:2394-5.
116. Durand C, Brown D, Wesson R, 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;168:533-40.
117. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, van Deerlin VM, Bloom RD, Potluru VS, et al. Twelve-month outcomes after transplant of hepatitis C-infected kidneys into uninfected recipients: A single-group trial. *Ann Intern Med*. 2018;169:273-81.
118. Gupta G, Zhang Y, Carroll NV, Sterling RK. Cost-effectiveness of hepatitis C-positive donor kidney transplantation for hepatitis C-negative recipients with concomitant direct-acting antiviral therapy. *Am J Transplant*. 2018;18:2496-505.
119. Ruck JM, Segev DL. Expanding deceased donor kidney transplantation: Medical risk, infectious risk, hepatitis C virus, and HIV. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:445-53.