

Experiencia del nefrólogo en el tratamiento de la hepatitis C crónica

M. Adoración Martín-Gómez¹, Teresa Jordán-Madrid², Inés Pérez-Camacho³, Teresa Cabezas-Fernández⁴, M. Eugenia Palacios-Gómez¹, Carlos González-Oller⁵, Jesús Fernández-Martín⁶, Abelardo Caballero-González⁷, Sergio A. García-Marcos¹

¹ Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

² Unidad de Digestivo. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

³ Unidad de Medicina Tropical. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

⁴ Unidad de Microbiología-Servicio de Laboratorio. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

⁵ Servicio de Laboratorio. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

⁶ Servicio de Farmacia Clínica. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

⁷ Laboratorio de Inmunología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2013;4(3):38-44

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Apr.12079

RESUMEN

Introducción: El virus de la hepatitis C condiciona un peor pronóstico en el paciente con insuficiencia renal crónica avanzada. La terapia combinada con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) es más eficaz que la monoterapia con IFN. El aclaramiento renal de la RBV hace difícil su ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, provocando anemia hemolítica con necesidad de transfusión sanguínea, lo que lleva a hiperinmunizar a los susceptibles de un futuro trasplante. Presentamos los resultados en eficacia y seguridad de la monitorización de niveles de RBV y transfusión donante compatible en pacientes en hemodiálisis.

Metodología: Administramos IFN pegilado y RBV durante 48 semanas. Se monitorizan datos de hemólisis y niveles de RBV, y se realiza tipaje de los familiares para transfundir, en caso de necesidad, de aquellos más HLA compatibles. Se realiza Fibroscan® bianualmente. **Resultados:** Tres pacientes fueron tratadas bajo este protocolo, consiguiéndose respuesta viral sostenida en 2/3. La tercera paciente presentaba ya cirrosis al inicio. La dosis media de RBV fue de 121 mg/día. Se transfundieron 15 bolsas de hematies en total. En las pacientes que recibieron sangre compatible, el panel de anticuerpos no se modificó o lo hizo solamente en el análisis por citometría de flujo, al contrario que el aumento observado en la paciente que recibió sangre también de banco convencional. **Conclusión:** La monitorización de niveles de RBV puede aumentar su seguridad en enfermos en hemodiálisis. La donación de sangre dirigida puede disminuir la hipersensibilización HLA en pacientes pendientes de trasplante. Aquellos con cirrosis establecida son peores candidatos a terapia antiviral por desbalance riesgo/beneficio.

INTRODUCCIÓN

La presencia de virus de la hepatitis C (VHC) en la población en diálisis, además de ser más prevalente que en la población general¹, condiciona peor pronóstico en términos de morbimortalidad que la seronegatividad².

La carga viral del VHC en el paciente en hemodiálisis parece ser menor que en la población general, así como su expresión histológica³, pero no por ello el paciente nefrótico está exento de patogenicidad por hepatitis C, sea cual sea su nivel de transaminasas⁴, sobre lo cual hay discusión en los foros de ex-

pertos⁵. Aun así, las guías terapéuticas de diálisis aconsejan tratamiento antiviral en pacientes ARN-VHC-positivos que presenten una esperanza de vida razonable y elevación de las transaminasas, dudando sobre aquellos con normotransaminemia⁶, excepto si son susceptibles de recibir un trasplante renal^{7,8}. Es conocido el impacto negativo de la persistencia de este virus sobre la morbimortalidad del injerto renal y del paciente en global⁹, además del riesgo de rechazo e insuficiencia renal en pacientes trasplantados que reciben interferón (IFN)- α ¹⁰, por lo que se impone la indicación del tratamiento antiviral en época de diálisis y se contraindica durante el trasplante^{7,8,11}.

La respuesta al IFN en monoterapia en pacientes en diálisis se encuentra entre un 40-60 % según las series, por lo que se ha establecido como recomendación en todas las guías terapéuticas^{7,8}. Esta respuesta es superior a la de la población general, pudiendo mejorarse aún más si se añade ribavirina (RBV)

Correspondencia: M. Adoración Martín Gómez

Unidad de Nefrología.

Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

doritamg@gmail.com

como tratamiento combinado¹², disminuyendo así también el índice de recidivas al suspender el tratamiento¹³. El problema que se nos plantea con la RBV en nuestros pacientes es su aclaramiento renal y el consecuente ajuste de dosis^{14,15}, siendo la anemia hemolítica el principal y más importante efecto secundario, que lleva muchas veces a la necesidad de transfusión sanguínea a pesar de dosis máximas de eritropoyetina¹⁶ y hierro, hipersensibilizando de esta forma a los pacientes que estén en lista de espera de trasplante renal¹⁷⁻¹⁹.

Por ello, en nuestra unidad de hemodiálisis decidimos la medición de los niveles de RBV para el ajuste de dosis²⁰, así como la transfusión de sangre HLA-compatible en tiempo real¹⁹.

Con respecto al IFN, en la población general se ha demostrado la superioridad en eficacia del IFN pegilado con respecto al estándar (sobre todo en enfermos cirróticos y no respondedores), resultado que no ha podido observarse en los estudios hasta el momento publicados en la población sometida a diálisis. Por ello, las guías terapéuticas siguen recomendando el estándar para nuestros pacientes^{7,8}, a pesar de que, por farmacocinética, el pegilado debiera estar menos sometido a la condición renal que el estándar²¹.

Los efectos adversos de la monoterapia o la terapia combinada no son despreciables, y provocan, en un elevado porcentaje de casos, sintomatología psiquiátrico-neurológica que afecta de forma importante a la calidad de vida del paciente. Por esta razón el paciente en numerosas ocasiones rechaza un re-tratamiento o su prolongación al añadir RBV. Decidimos entonces comenzar con terapia combinada de primera elección, al disponer de niveles de RBV y una cercana monitorización de los efectos secundarios.

Por otro lado, el paciente nefrópata ya es de por sí pluripatológico, valorado con especial respeto por el resto de las especialidades médico-quirúrgicas que en ocasiones lleva a una infraterapia por desconocimiento o exceso de actitud conservadora. Esto es, el paciente en diálisis precisa, en la mayoría de las ocasiones, la implicación profunda de su nefrólogo cualquiera que sea la patología a examinar, aguda o crónica. En este aspecto, nuestra unidad de hemodiálisis decidió, conjuntamente con las unidades de digestivo y medicina tropical de nuestro centro, una implicación directa y de última responsabilidad en el manejo del paciente VHC que recibiera tratamiento antiviral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra unidad de hemodiálisis se compone de 60 pacientes repartidos en tres turnos. Los pacientes VHC-positivos se dializan en una zona reservada con misma toma de agua, pero en la misma sala que los VHC-negativos, con tres máquinas usadas exclusivamente para seropositivos y con una enfermera (DUE) y auxiliar específica, intentando agrupar el mayor número

de pacientes VHC por turno para evitar disgregación y poder llevar el cociente 1 DUE/4 pacientes.

La unidad de medicina tropical desarrollada en nuestro centro permite la estrecha colaboración interdisciplinaria entre nefrólogos, hepatólogos, internistas, microbiólogos, analistas y farmacéuticos. De manera que es así como somos capaces de llevar un seguimiento cercano y multidisciplinar de los pacientes a elegir, aunque el mayor peso en este tipo de pacientes recae sobre el nefrólogo.

Desde hace cuatro años, iniciamos tratamiento de entrada con IFN pegilado $\alpha 2a$, 135 μg /semana ajustados posteriormente según hemograma + RBV 100-150 mg/día de inicio según el peso del paciente, y monitorizando los niveles valle prediálisis (2,5-3 mg/l normalidad), mediante cromatografía líquida de alta resolución/tándem de masas.

Basal y mensualmente se miden también parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina, frotis, haptoglobina, coombs directo), perfil hepático-lipídico, ácido úrico, TSH (tirotropina), y semanalmente el hematocrito capilar (HemoCue®). Antes del comienzo del tratamiento, tipamos a los familiares que con elevada probabilidad no serían el futuro donante renal, para, en caso de precisar transfusión, realizarla del más HLA coincidente. Se realizan anticuerpos citotóxicos (cdc) y por citometría de flujo (Luminex®), tanto de clase I como de clase II, antes del tratamiento, y cada cuatro meses posteriormente, además de análisis extra 15 días después de recibir una transfusión. En caso de presentar niveles de hemoglobina (Hb) \leq 8-9 g/dl durante dos meses consecutivos, a pesar de dosis máxima de eritropoyetina y hierro, se solicitaba en previsión la donación de sangre de familiares, transfundiéndose por debajo de 7 u 8 según presencia o no de otras comorbilidades. Solicitamos carga viral a la semana 4, 12, 24 y 48, y ANA basal, a la semana 12 y 24.

En pacientes ya cirróticos con desnutrición, utilizamos suplemento enteral Hepatonutril® + parenteral intradiálisis Aminos-teril-N-HEPA®, modificando la pauta de diálisis de tres sesiones de 4 horas semanales a cuatro sesiones semanales de 3 horas, y disminuyendo la conductividad del bicarbonato para evitar episodios de encefalopatía hepática en cirróticos²².

A todos los pacientes anti-VHC-positivos se les realiza Fibros-Scan® bianualmente (M-XL para obesos-mala ventana), por un mismo operador y antes de la sesión de diálisis^{23,24}.

RESULTADOS

La prevalencia de pacientes VHC-positivos en nuestra unidad es del 8,3 % (26 % raza no caucásica). Hemos presenciado dos seroconversiones en nueve años, ambas VHC oculto, diagnosticadas por elevación de transaminasas o serología-RIBA «indeterminada» *de novo*.

En estos últimos tres años han recibido terapia combinada tres mujeres de 33, 58 y 67 años con genotipo 1b, previa firma de consentimiento informado especial de forma compasiva. El estado de la hepatopatía al inicio del tratamiento fue valorado por biopsia o Fibroscan® más eco-Doppler (tabla 1). Ninguna

tenía varices esofágicas. Dos de ellas habían sido previamente tratadas con IFN en monoterapia, no respondiendo una de ellas y recidiando la segunda. La tercera no había sido tratada previamente. La dosis de IFN hubo que descenderla en una ocasión por leucopenia. El estado de ánimo se alteró en todas

Tabla 1. Características basales y evolución de parámetros analítico-clínicos

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
EDAD/GÉNERO/PESO (kg)	33/F/43	58/F/45	67/F/54
GENOTIPO/CARGA VIRAL	1b/2707 UI/ml	1b/170 310 UI/ml	1b/9 004 941 UI/ml
ESTADO HEPATOPATÍA (1.Biopsia /2.E-doppler /3.Fibroscan)	1:Actividad (grado 2), Fibrosis (estadio 0), Hemosiderosis (1/4). 2: Normal. 3: Indeterminado (6,7 Kpa, Foros 5,05, APRI 0,75)	1: No realizada. 2: Normal 3: F0-F1, 4,4 Kpa	1: Hemosiderosis III-IV/IV (1986) 2: Cirrosis. HT portal. Esplenomegalia 3: Cirrosis. 29 Kpa
EDA/EDB	No varices/no realizada	No varices/no realizada	No varices/normal
TRATAMIENTO PREVIO: RESULTADO	IFN pegilado monoterapia (descenso de carga viral pero no RVS)	IFN pegilado monoterapia (RVS pero repositivización a 12 meses)	NO
DOSIS RBV (media de mg/día)/SUSPENSIÓN TRATAMIENTO	58/suspende RBV durante 3 sem por voluntad propia	147/NO	160/suspende IFN por citopenia
TRANSFUSIÓN (n.º)	1 [hematías] hermano compatible	1 [hematías] hermano compatible, 8 banco	5 [hematías] hermano compatible
AUMENTO DE HIERRO i.v. /EPO	SÍ/SÍ	SÍ/SÍ	SÍ/SÍ
EFICACIA (sem. 12/RVS/actual)	SÍ/SÍ/SÍ	SÍ/SÍ/SÍ	NO/NO (descenso de CV)/NO
OBSERVACIONES	Desnutrición (p <1 que contribuye a hemólisis). Salida accidental de aguja en hemodiálisis con pérdida sanguínea 300 cc. Plaquetopenia (LES, SAF)	Positivización de ANA que persiste. Frotis patológico que se normaliza. Síndrome de intolerancia a injerto (anemia) * rotura FAV (otro centro: 5 CH no HLA compatible, 1 pool plaquetas, 2 PFC)	Desnutrición (hipofosforemia <1 que contribuye a hemólisis). Pancitopenia.
EVOLUCIÓN HAPTOGLOBINA (mg/dl)	75/-/64/94/81/97/-/22/54/77/29/28	89/-/71/32/2/3/10/4/18/5/6/4	11/26/5/28/27/24/48/-/
EVOLUCIÓN BILIRRUBINA (mg/dl)	0,4/0,5/0,6/0,5/0,6/0,5/0,4/0,4/0,7/1,1/0,7/0,8	0,4/0,5/0,5/0,5/0,5/0,4/0,4/0,4/0,5/0,4/0,4	1,4/1,4/1/1,3/1,2/1,8/2,2/
EVOLUCIÓN LDH (0-247 UI/l)	197/229/237/240/227/-/339/333/323/190/-/	141/174/222/179/227/-/245/228/-/417/239/379	214/230/368/183/268/234/258/
% PRA (anti-HLA) pre-pos tratamiento Luminex®	HLA clase I: 44-31/38/11/56/47 (especificidad igual)	HLA clase I: 8-58/72//53 HLA clase II: 20-54/73/51	HLA clase I: 40-49/40 HLA clase II: 70-24/69

ANA: anticuerpos antinucleares; APRI: AST Platelet Ratio Index; CV: carga viral; EDA: endoscopia digestiva alta; EDB: endoscopia digestiva baja; EPO: eritropoyetina; F: femenino; FAV: fístula arteriovenosa; HLA: antígenos leucocitarios humanos; HT: hipertensión; IFN: interferón; i.v.: intravenoso; Kpa: kilopascales; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; PFC: plasma fresco congelado; PRA: panel de anticuerpos; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida; SAF: síndrome antifosfolípido.; sem: semana.

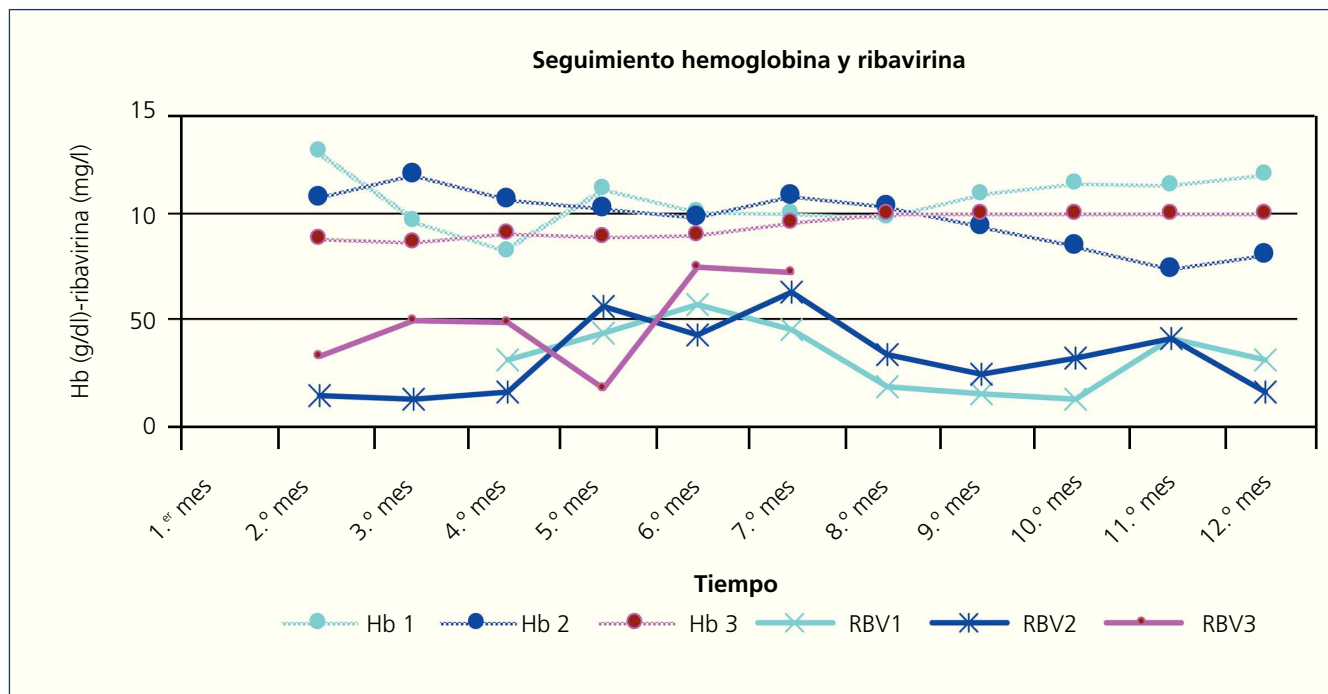


Figura 1. Evolución de hemoglobina y niveles de ribavirina.

Hb: hemoglobina; RBV: ribavirina. 1, 2, 3: pacientes. No se puede realizar análisis de correlación por escasa muestra.

las pacientes, precisando la prescripción de antidepresivos con/sin ansiolíticos. En todas ellas se aumentó la dosis de hierro y darbepoetina al máximo, a pesar de lo cual precisaron un concentrado de hematíes la primera, seis la segunda y cinco la tercera, teniendo en cuenta que dos de ellas presentaron hipofosforemia, y una rotura de fístula arteriovenosa y síndrome de intolerancia al injerto; en esta fue precisa la embolización, y finalmente, trasplantectomía (figura 1). La bilirrubina se mantuvo estable, excepto en la tercera paciente, en la que ya estaba alterada basalmente. La haptoglobina descendió en varias ocasiones consecutivas, así como la LDH (lactato-deshidrogenasa). Una paciente presentó alteración hematológica semejante a displasia de serie blanca, que se normalizó tras la suspensión del tratamiento. La media de dosis de RBV que necesitó cada paciente para estar en rango terapéutico fue de 58 mg/día la primera paciente, 147 la segunda y 160 la tercera (figura 2). En total, con una dosis media de 121 mg/día, los niveles se situaban supraterapéuticos (3,85 mg/l).

A la primera paciente se le transfundió una única bolsa de un hermano HLA clase I 100 % compatible, sin aumentar posteriormente el panel de anticuerpos (PRA). A la segunda se le transfundió un concentrado de hematíes de su hijo, con el que compartía un haplotipo, pero también recibió, en otro centro, 8 transfusiones (5 hematíes, 2 plasma fresco y 1 plaquetas) de donante de banco, aumentando el PRA de 8/20 a 72/73 % (clase I y II) por Luminex® y cdc. La tercera paciente recibió 5 unidades de hematíes de hermanos HLA 100 % compatibles,

manteniéndose el PRA por Luminex® entre 40-70 % sin nuevas especificidades (clase I y II), y en 0 % por cdc (tabla 1).

Las dos primeras pacientes fueron tratadas con algún tipo de vitamina D (calcitriol, calcifediol o paricalcitol), no así la tercera, porque, aun con niveles deficientes de 25OHD, no pudo ser tratada por PTH (hormona paratiroidea) en torno a 50 pg/ml.

En términos de eficacia, las dos primeras pacientes alcanzaron respuesta viral sostenida (RVS), manteniéndola tras dos años, aun habiendo recibido una de ellas IGIV + rituximab y esteroides por plaquetopenia relacionada con SAF. En la tercera, la carga viral descendió pero no negativizó a la semana 12, suspendiéndose finalmente la terapia y considerándose respondedora parcial.

Un cuarto paciente con hepatitis crónica activa grado III genotipo 1b fue tratado 10 años antes sin implicación especial del servicio de nefrología (no niveles de RBV ni transfusión HLA compatible), siendo necesaria la transfusión de 10 concentrados de hematíes convencionales y precisando la suspensión del tratamiento en numerosas ocasiones y su prolongación para alcanzar RVS, que mantiene en la actualidad por PCR en sangre total (en linfocitos mantiene ARN +, diagnosticado de VHC oculto). Su PRA pasó de 32 % a 90 % tras el tratamiento. Este y los otros dos pacientes con VHC oculto se encuentran en lista de espera de trasplante renal. Los tres habían recibido previamente un trasplante y son hiperinmunizados.

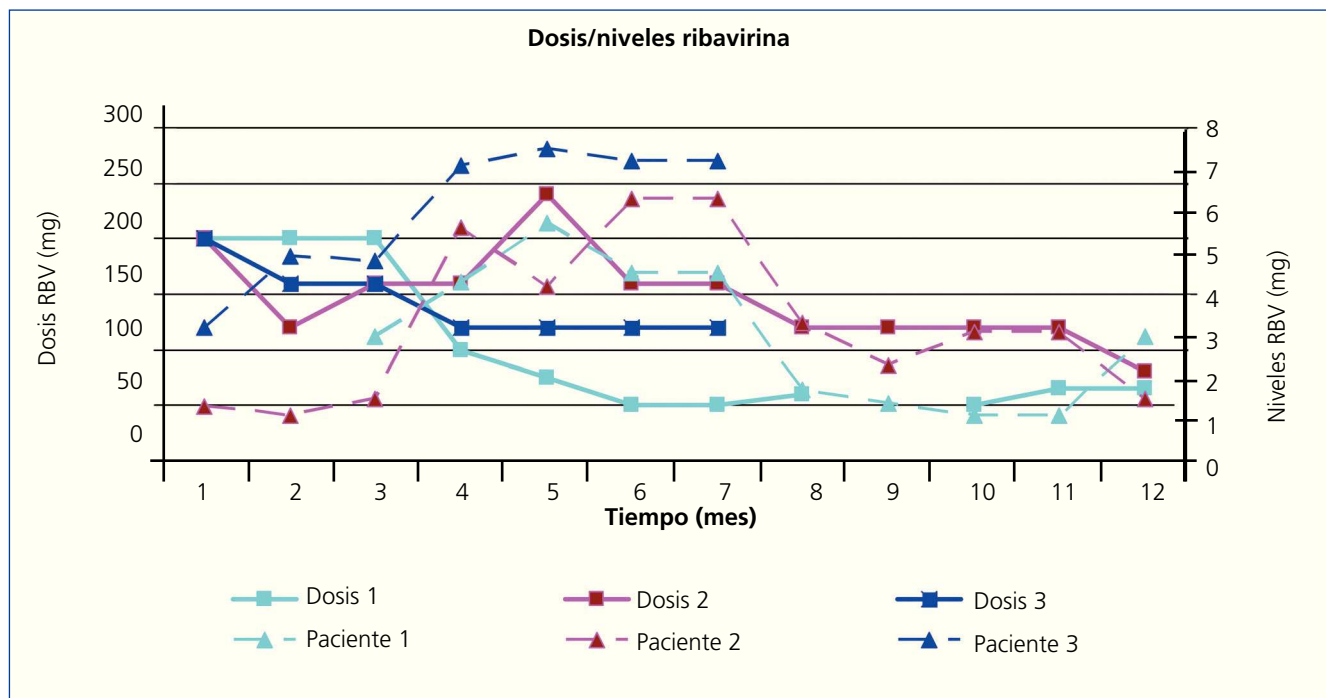


Figura 2. Dosis ajustadas a niveles de ribavirina.
RBV: ribavirina.

En la evolución desde el año 2009 a 2012 se ha realizado Fibroscan® semestralmente. La primera paciente partió de 7,9 Kpa, APRI 0,46, FORNS 3,69, diagnosticándose de resultado indeterminado por, además, presencia de plaquetopenia. En las determinaciones sucesivas, ha presentado 6,7, 8,9 y 9 Kpa. En el eco-Doppler realizado a los dos años no se observó cambio. La segunda paciente partía de 4,8 Kpa (F0-1), APRI 0,22, FORNS 4,47, permaneció estable durante dos años (4,1-4,4) y en la actualidad presenta 6,3-7, sin modificaciones en el eco-Doppler. La tercera paciente partía de 33,8 y en la actualidad presenta 46,4 Kpa, sin cambios tampoco en el eco-Doppler. No se han realizado biopsias de protocolo en ninguna paciente.

La paciente lúpica no presentó brote alguno de su enfermedad.

DISCUSIÓN

La prevalencia y seroconversiones de nuestra unidad se encuentran en el límite bajo de lo publicado por otras series¹. Las dos seroconversiones han sido a VHC oculto y, aunque no se realizó estudio de segregación, estas dos pacientes se dializaban en días y máquinas diferentes, seroconvirtieron con años de diferencia y las analíticas del personal sanitario han observado seronegatividad persistente, quedando, pues, incierta la etiología del contagio.

Aunque aparentemente no hay correlación entre los datos de hemólisis, hemoglobina y niveles de RBV, la muestra es pequeña para valorarlo. Lo mismo ocurre con la dosis y los niveles de RBV (figuras 1 y 2). Con una dosis media de 121 mg/día, muy inferior a la reflejada en otras publicaciones¹¹, la mayoría de los niveles se situaban supratrapéuticos, por lo que se deduce una dosis inferior de entrada, debiendo considerar el peso de cada paciente.

Aun sin comparar con controles actuales, proponemos la utilización del hematocrito capilar semanal, con una buena correlación con el hemograma, para evitar la anemia producida por el vampirismo iatrogénico²⁵.

Dos pacientes poseían injerto renal fallido en fosa ilíaca, con similar tiempo desde la vuelta a diálisis. Una de ellas presentó síndrome de intolerancia al injerto que puede atribuirse al efecto inmunogénico del IFN¹⁰. La anemización que acompaña a este síndrome nos hace plantear trasplante o embolización del injerto pretratamiento antiviral.

El aumento de PRA en la segunda paciente puede ser resultado de las numerosas transfusiones no HLA compatibles que recibió en otro centro por causas diferentes al tratamiento antiviral. En ese caso fueron síndrome de intolerancia al injerto y rotura de fístula arteriovenosa. La diferencia entre la citometría de flujo y el cdc de la tercera paciente pudiera ser debida

a falsos positivos de la primera; en cualquier caso, no se produjo aumento en ninguno de los métodos.

Entre los factores que pueden haber influido en la no respuesta de la tercera paciente, se consideran la presencia de hemodiosis III/IV (biopsia hepática 1986)²⁶, cirrosis (Fibroscan® y eco-Doppler 2009)²⁷, deficiencia no respuesta de vitamina D²⁸ y una elevada carga viral. En estos pacientes respondedores parciales, pudiera plantearse la triple terapia con inhibidores de proteasa, ya que por su metabolismo hepático no precisan ajuste de dosis en insuficiencia renal²⁹, aunque, dadas sus múltiples interacciones y la anemia más intensa aún que provocan, actualmente se están utilizando en protocolos muy específicos que excluyen al paciente renal.

Los pacientes con VHC oculto (ARN + en hepatocitos o células mononucleares de sangre periférica [CMSP]) no están siendo tratados en la actualidad, salvo en protocolos de investigación³⁰. Hay evidencia, aunque escasa, de la patogenicidad del virus C oculto y del comportamiento replicador ante estímulos inmunodepresores³¹, por lo que, ante pacientes hiperinmunizados que precisarían en el peritrasplante un tratamiento inmunosupresor agresivo y la no suspensión de esteroides de por vida, queda la duda de si deberíamos plantearles la terapia antiviral. En nuestro caso, uno de ellos recibió desensibilización con inmunoglobulina intravenosa, a pesar de la cual descendió la carga viral en CMSP hasta negativizarse (1170 copias a 404 a 0), a la vez que aumentó la titulación de anticuerpos séricos anti-VHC (2,2 a 6,8), pero sin considerarse aún anti-VHC convencional por presentar tan solo positivo el NS3.

CONCLUSIÓN

La monitorización de los niveles de RBV, con su consecuente ajuste de dosis, puede aumentar la seguridad de este fármaco en pacientes sometidos a hemodiálisis. Disponer de la realización de hematocrito capilar en estos pacientes puede ser beneficioso. La donación programada de sangre dirigida puede disminuir la hipersensibilización a antígenos HLA en pacientes susceptibles de recibir un trasplante renal. Si el paciente conserva injerto renal previo, puede ser una opción la embolización o trasplantectomía de este antes del comienzo de la terapia antiviral. Los pacientes con cirrosis establecida son peores candidatos a la terapia antiviral actual por menor eficacia y mayores efectos adversos. La utilidad del Fibroscan® y la pretensión de sustituir la biopsia hepática queda por definir en nuestros pacientes, así como el efecto de los nuevos inhibidores de proteasas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fissell RB, Braga-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in haemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2004;65:2335-42.
2. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjetson DW, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1584-93.
3. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G, Covini G, Bredi E, Braccaccio D, et al. Changes in viremia and circulating interferon-alfa during hemodialysis in hepatitis c virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis* 2003;42:143-50.
4. Pol S, Romeo Raffaella, Zins B, Driss F, Lebki B, Carnot F, et al. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993;44:1097-100.
5. Garassini ME. Terapia de la hepatitis C en insuficiencia renal crónica y transaminasas normales. *Gastr Latinoam* 2006;17(2):282-4.
6. Fabrizi F, De Vecchi AF, Qureshi AR, Aucella F, Lunghi G, Bruchfeld A, et al. Gamma glutamyltranspeptidase activity and viral hepatitis in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2007;30(1):6-15.
7. Barril G, González-Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. *Nefrología* 2004;24:43-66.
8. K-DIGO Guideline 4.1: management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation. *Kidney Int Suppl* 2008;73(S109):S53-68.
9. Hernández D, Burgos D, Cabello M, Sola E, Gutiérrez C, López V, et al. Trasplante renal y virus de la hepatitis C. *Nefrología* 2009;29(Suppl Ext 5):17-21.
10. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, Chung R, Williams WW, Auchincloss H, et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003;3(1):74-8.
11. Aoufi Rabi S, García-Agudo R. Manejo de la infección por el VHC en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
13. Pol S, Thiers V, Carnot F, Zins B, Romeo R, Berthelot P, et al. Efficacy and tolerance of alpha-2b-interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995;47:1412-8.
14. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Ståhle L. Dosage or ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002;24:701-8.
15. Gupta SK, Kantesaria B, Glue P. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ribavirin in hemodialysis-dependent patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(4):415-8.
16. Carriero D, Fabrizi F, Uriel AJ, Park J, Martin P, Dieterich DT. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs* 2008;31:295-302.

17. Grimm PC, Sinai-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int* 1990;38:12-8.
18. Vella JP, O'Neill D, Atkins N, Donohoe JF, Walshe JJ. Sensitization to human leukocyte before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2027-32.
19. López-Hoyos M, Arias M. La barrera inmunológica en el trasplante renal de donante vivo. *Nefrología* 2005;25(Supl 2):39-45.
20. Svenson JO, Bruchfeld A, Schvarcz R. Determination of ribavirin in serum using highly selective solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 2000;22(2):215-8.
21. Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, Marbury TC, Tobillo E, Batra V, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha 2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002;42(10):1109-15.
22. Ahyna SN, Soler JM, Levitsky L, Battle D. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol* 2006;26(6):466-70.
23. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B, et al. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic C virus. *Transplantation* 2005;80(11):1550-5.
24. Kellner P, Anadol E, Hüneburg R, Hundt F, Bös D, Klein B, et al. The effect of hemodialysis on liver stiffness measurement: a single-center series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:368-72.
25. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986;314:1233-5.
26. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108(4):1104-9.
27. Davis GC, Lau JIN. Factors predictive of a beneficial response to therapy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):1225-7.
28. Nimes A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. *World J Gastroenterol* 2012;18(8):800-5.
29. Perry CM. Telaprevir. A review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C. *Drugs* 2012;72(5):619-41.
30. Pardo M, López-Alcorocho JM, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Perez-Mota A, Carreño V. Effect of anti-viral therapy for occult hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1153-9.
31. Lee WM, Polson JE, Carney DS, Sahin B, Gale M Jr. Reemergence of hepatitis C virus after 8.5 years in a patient with hypogammaglobulinemia: evidence for an occult viral reservoir. *J Infect Dis* 2005;192:1088-92.