

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología I



**IMPACTO A CORTO PLAZO DE LA INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LOS RESULTADOS DEL
TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA EN EL PERÍODO 1990-
2002**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Jorge Andrés Muñoz Robles

Bajo la dirección de los doctores

José M^a Morales Cerdán
Antonio Serrano Hernández
Daniel Serón Micas

MADRID, 2013

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Inmunología

**Impacto a Corto Plazo de la Infección por
el Virus de la Hepatitis C en los
Resultados del Trasplante Renal en
España en el Período 1990 – 2002**

Tesis Doctoral

Jorge Andrés Muñoz Robles

Directores de Tesis: José M^a Morales Cerdán

Antonio Serrano Hernández

Daniel Serón Micas

Madrid, 2013

A Ainhoa

A Christian, Nathalia y Patricia

A mi madre

A mi padre (in memoriam)

A mi tía Melba

A mis hermanos

Agradecimientos

Ante todo quiero dedicar esta tesis a mi madre, quien a lo largo de mi vida me ha brindado un inconmensurable y desinteresado apoyo en todos mis proyectos tanto intelectuales como personales.

Para realizar esta tesis he contado con la colaboración y el empeño de muchas personas que han creído en mí y a las que quiero agradecer.

En primer lugar al Dr José M^a Morales quien me ofreció la oportunidad de aprender con él lo que hoy sé sobre el trasplante renal y quien me motivó a escribir este trabajo. Su dirección de la tesis ha sido impecable y siempre estaré agradecido por el esfuerzo y dedicación para presentar un trabajo de la máxima calidad.

A Ainhoa, mi mujer, quien ha tenido que soportar las interminables horas que he pasado frente al ordenador pero que no ha dudado en darme ánimos para seguir adelante. Gracias por creer en mí y por brindarme tu amor.

A mis hijos, Christian, Nathalia y Patricia, que son el principal motor que me impulsa a seguir aprendiendo y trabajando y quienes siempre hablan orgullosos de los logros de su padre.

A mi madre Ayda, quien a pesar de las dificultades, nunca dudó en sacrificarse por todos sus hijos para que llegáramos a ser lo que hoy somos y, en mi caso, no dudó ni un segundo en ofrecerme todo su apoyo para que yo estudiara medicina. Nada será suficiente para agradecerte lo que tú has hecho por mí.

A mi padre Alfonso (in memoriam), incansable trabajador hasta el último día de su vida y quien hoy estaría muy orgulloso de verme alcanzar este objetivo.

A mi tía Melba, a quien siempre tengo en mi mente por su sencillez y humildad y porque siempre me ha dado amor y cuidados como si fuese mi madre.

A mis hermanos, Guillermo, Luis y Diego porque sé que puedo contar con ellos y porque se enorgullecen de mis triunfos desde la distancia.

A mi suegra Anselma, porque me ha acogido como uno más en su familia y disfruta conmigo de cada meta que alcanzo.

A mi cuñado Antonio, a su mujer y a mi suegro, y a toda mi familia en España por permitirme entrar en sus vidas.

Al Dr Antonio Serrano, eminente inmunólogo y amigo con quien nunca he dejado de aprender y quien me ha ayudado en la redacción de esta tesis.

Al Dr Daniel Serón Micas, quien en su momento valoró positivamente y coordinó personalmente la base de datos del Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante sin la que este trabajo y muchos otros que se han publicado no hubiese sido posible.

A mi tía Alba, a Valentina, Juan Sebastián, Polo, Elizabeth, Diana, Angie, Tito y a toda mi familia en Colombia a quienes siempre recuerdo con nostalgia.

A mis amigos tanto de infancia como de ahora, porque de cada uno he aprendido lecciones que me han hecho crecer como persona.

ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN p.11

1. El virus de la hepatitis C (VHC) p.11

1.1 Estructura viral p. 11

1.2 Heterogeneidad del VHC: Genotipos/Cuasiespecies p.12

1.2.1 Genotipos p. 12

1.2.2 Cuasiespecies p.13

1.3 Epidemiología p.13

1.3.1 Prevalencia del VHC en poblaciones seleccionadas p. 14

1.3.2 Vías de transmisión p. 15

1.4 Patogenia p. 16

1.5 Historia natural de la infección por VHC p. 17

1.5.1 Progresión histológica de la enfermedad por VHC p. 20

1.5.1.1 Factores que influyen la progresión de la enfermedad por VHC p. 21

1.5.2 Inmunidad del huésped contra el VHC p. 22

1.6 Pruebas de detección y diagnóstico del VHC p. 24

1.6.1 Pruebas serológicas y virológicas p. 25

1.6.2 Pruebas de función hepática p. 27

1.6.3 Biopsia Hepática p. 28

1.6.4 Pruebas VHC en la práctica clínica p. 29

- 1.7 Tratamiento de la infección por el VHC p. 30**
 - 1.7.1 Interferón α p. 30
 - 1.7.2 Rivabirina p. 31
 - 1.7.3 Dosificación p. 32
 - 1.7.4 Nuevos tratamientos Boceprevir – Telaprevir p. 32
 - 1.7.5 Importancia de la adherencia al tratamiento p. 34
 - 1.7.6 Definiciones de respuesta virológica al tratamiento del VHC p. 35
 - 1.7.7 Definición de no respuesta virológica p. 36
 - 1.7.8 Importancia de la respuesta al tratamiento p. 37
 - 1.7.8.1 Significado clínico de la respuesta viral sostenida (RVS)
p. 38
 - 1.7.8.2 Predictores de respuesta virológica p. 39
 - 1.7.8.3 Eficacia del tratamiento con Interferón/Ribavirina en la
infección crónica por virus de hepatitis C p. 40
- 2 Infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en diálisis p. 41**
 - 2.1 Epidemiología y prevención de la transmisión del VHC p. 41**
 - 2.2 Prevalencia actual del VHC en pacientes en hemodiálisis p. 42**
 - 2.3 Historia natural del VHC en la población en diálisis p. 43**
 - 2.4 Carga viral VHC de los pacientes en diálisis p. 44**
 - 2.5 Histopatología de la enfermedad hepática relacionada con VHC en
pacientes en hemodiálisis p. 44**

- 2.6 Hemodiálisis y supervivencia p. 45**
- 2.7 Diálisis Peritoneal y supervivencia p. 46**
- 2.8 Tratamiento de la hepatitis C en los pacientes en diálisis p. 47**
- 3 Infección por el virus de la hepatitis C en trasplante renal p. 49**
 - 3.1 Impacto del trasplante renal sobre la infección VHC y sobre la enfermedad hepática p. 50**
 - 3.2 Importancia de la infección por VHC en el rechazo, infección y neoplasia p. 52**
 - 3.2.1 Rechazo agudo en pacientes VHC positivos p. 52
 - 3.2.2 Infecciones en pacientes VHC positivos p. 52
 - 3.2.3 VHC y neoplasias extra hepáticas post trasplante p. 53
 - 3.3 Supervivencia del paciente con infección VHC postrasplante p. 54**
 - 3.4 Supervivencia del injerto en el paciente VHC positivo p. 55**
 - 3.5 Tratamiento de la infección por VHC después del trasplante renal p. 56**
 - 3.6 Inmunosupresión en el paciente trasplantado renal VHC+ p. 58**
- II. OBJETIVOS p. 61**
- III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN p. 62**
- IV. HIPÓTESIS p. 62**
- V. PACIENTES Y MÉTODOS p. 63**
 - 1. Fuente de datos p. 63**
 - 2. Población a estudiar p. 63**

3. **Métodos p. 64**
4. **Definiciones p. 64**
5. **Estadística p. 66**
- VI. RESULTADOS p. 68**
- 1 **Características del donante p. 68**
- 2 **Características del receptor p. 68**
 - 2.1 **Edad p. 68**
 - 2.2 **Sexo p. 69**
 - 2.3 **Tiempo en diálisis p. 69**
 - 2.4 **Retrasplante p. 69**
 - 2.5 **Prevalencia del VHC p. 71**
 - 2.6 **Anticuerpos frente a panel (PRA: Panel Reactive Antibodies) p. 72**
 - 2.7 **Incompatibilidad HLA p. 74**
 - 2.8 **Diabetes pre y post-trasplante al año p. 75**
 - 2.9 **Tratamiento inmunosupresor p. 77**
 - 2.10 **Retraso en la función del injerto p. 80**
 - 2.11 **Rechazo agudo p. 81**
 - 2.12 **Tasa de Filtrado Glomerular estimado (TFGe) p. 84**
 - 2.13 **Evolución de la creatinina sérica p. 86**
 - 2.14 **Evolución de la proteinuria p. 88**
 - 2.15 **Evolución de la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) p. 90**

2.16 Biopsia post-trasplante p. 92

2.17 Supervivencia del injerto p. 94

2.18 Supervivencia del paciente p. 99

VII. DISCUSIÓN p. 103

Supervivencia del injerto p. 104

Supervivencia del paciente p. 110

Limitaciones del estudio p. 116

VIII. CONCLUSIONES p. 117

IX. BIBLIOGRAFÍA p. 119

ABSTRACT

Background: Renal transplantation is the best therapy for patients with hepatitis C virus (HCV) infection with endstage renal disease. Patient and graft survival are lower in the long term compared with HCV-negative patients. The current study evaluated the results of renal transplantation in Spain in a long period (1990–2002), focusing on graft failure.

Methods: Data on the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group including 4304 renal transplant recipients, 587 of them with HCV antibody, were used to estimate graft and patient survival at 4 years with multivariate Cox models.

Results: Among recipients alive with graft function 1 year post-transplant, the 4-year graft survival was 92.8% in the whole group; this was significantly better in HCV-negative vs HCV-positive patients (94.4% vs 89.5%, $P < 0.005$).

Notably, HCV patients showed more acute rejection, a higher degree of proteinuria accompanied by a diminution of renal function, more graft biopsies and lesions of de novo glomerulonephritis and transplant glomerulopathy. Serum creatinine and proteinuria at 1 year, acute rejection, HCV positivity and systolic blood pressure were independent risk factors for graft loss. Patient survival was 96.3% in the whole group, showing a significant difference between HCV-negative vs HCV-positive patients (96.6% vs 94.5%, $P < 0.05$). Serum creatinine and diastolic blood pressure at 1 year, HCV positivity and recipient age were independent risk factors for patient death.

Conclusions: The prevalence of HCV infection has been decreased significantly in Spain along the period 1990 – 2002. Renal transplantation is an effective therapy for HCV-positive patients with good survival but inferior than results obtained in HCV-negative patients in the short term. Notably, HCV-associated renal damage appears early with proteinuria, elevated serum creatinina showing chronic allograft nephropathy, and transplant glomerulopathy and, less frequently, HCV-associated de novo glomerulonephritis. We suggest that HCV infection should be recognized as a true risk factor for graft failure, and preventive measures could include pre-transplant therapy with interferon.

I INTRODUCCIÓN

1. El virus de la hepatitis C (VHC)

1.1. Estructura viral

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN (ácido ribonucleico) de cadena simple y polaridad positiva que pertenece a la familia Flaviviridae¹. Estaba incluido en las infecciones conocidas como hepatitis no A no B hasta que en 1989 fue secuenciado y fue formalmente denominado como hepatitis C por Choo y cols.² El VHC tiene aproximadamente 9500 bases que codifican una única poliproteína de 3011 aminoácidos^{1,2}. El genoma del VHC incluye una única región de lectura abierta (ORF= Open Reading Frame) y dos regiones no codificantes en los extremos 5' y 3', muy conservadas entre los distintos genotipos y fundamentales para la transcripción y la replicación del virus. En el extremo 5' terminal del genoma viral, se localiza una región no codificante de alta estabilidad³, seguida de una región estructural que codifica las proteínas del “core” y de la “envoltura” (E1 y E2)^{4,5}. La región no estructural (NS = Non structural) se compone de varios genes (NS2 a NS5) que codifican proteínas con acción enzimática^{2,6}. Las dianas naturales del VHC son las células hepáticas pero también puede infectar células de médula ósea, órganos secundarios del sistema inmune, glándulas adrenales y tiroides⁷. El VHC tiene un rango de hospederos bastante

reducido; de hecho, solo se puede alojar en chimpancés y en humanos lo que complica el desarrollo de una vacuna¹.

1.2. Heterogeneidad del VHC: Genotipos/Cuasiespecies

El VHC, como la mayoría de los virus RNA, se caracteriza por su heterogeneidad genómica y por una alta tasa de mutación. La gran heterogeneidad genética explica la existencia de genotipos distintos y la existencia de cuasiespecies en un mismo individuo⁴.

1.2.1. Genotipos

Los genotipos VHC se definen como los principales tipos de virus de hepatitis C encontrados en la población, diferenciados por variaciones genéticas⁴. Se han identificado 6 genotipos del VHC, clasificados del 1 al 6, cada uno con patrones de distribución característicos, con una divergencia entre genotipos del 30-35% en sus nucleósidos y, más de 100 subtipos diferentes que difieren del 15 a 20% en su secuencia de nucleósidos^{1, 8}. Clínicamente, los genotipos y subtipos del VHC son importantes porque pueden ayudar a predecir la respuesta a la terapia anti viral^{9, 10}. De hecho se sabe, por ejemplo, que el genotipo 1 es el más difícil de tratar y típicamente requiere un periodo de tratamiento más largo con los tratamientos estándar disponibles respecto a los genotipos 2 y 3^{11, 12}.

La distribución de los genotipos del VHC a lo largo del mundo es muy variable. Así, el genotipo 1a predomina en Estados Unidos en tanto que en África los

genotipos predominantes son el 4 y el 5. En el sur de Asia y en Sur América predomina el genotipo 3 y en Europa el genotipo predominante es el 1b. También se ha descrito variabilidad en cuanto a la distribución de los genotipos cuando se subdividen los pacientes por edad, predominando el genotipo 3a en personas jóvenes¹³ y el genotipo 1b en los pacientes de edad avanzada con una duración más larga de la enfermedad^{14,15}.

1.2.2. Cuasiespecies

Las cuasiespecies del VHC son variaciones genéticas de los genotipos que originalmente han infectado al paciente^{16,17}. Las cuasiespecies confieren dos características importantes al VHC. La primera, la rápida replicación del VHC que genera hasta 1 billón de nuevos virus al día en un individuo infectado^{18,19}. La segunda, que como el VHC se replica rápidamente, se pierde la función de “corrección de pruebas” para la ARN polimerasa del VHC, por eso se produce una tasa de mutación excepcionalmente alta cuando se está formando el material genético, un factor que puede ayudarle a eludir las defensas del huésped²⁰. La variante viral que predomina puede diferir en el individuo con el tiempo y con el estadio de la enfermedad hepática^{21,22}.

1.3. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud, estima que hay aproximadamente 180 millones de personas con infección crónica por VHC; se diagnostican 4.1 millones

de casos nuevos anualmente y más de 350.000 personas mueren cada año de enfermedad hepática relacionada con el VHC^{23, 24, 25}. Solo en Estados Unidos, de acuerdo a los datos aportados por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, se estima que anualmente aparecen 19 mil casos nuevos y que más de 3.4 millones de personas están infectadas con VHC²⁶. En la mayoría de pacientes, el VHC causa una enfermedad hepática crónica lentamente progresiva que puede llevar a cirrosis, cáncer hepático o a la necesidad de trasplante hepático. No en vano, el VHC se ha convertido en la primera causa de trasplante hepático en adultos del mundo occidental²⁶. Igualmente, la infección por el VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los pacientes trasplantados renales²⁷.

1.3.1. Prevalencia del VHC en poblaciones seleccionadas

Más del 60% de casos de infección por VHC se presentan en hombres con una distribución variable de los casos teniendo en cuenta aspectos socio económicos²⁸. La prevalencia es particularmente alta entre los individuos que utilizan drogas intravenosas²⁹, alcohólicos³⁰, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³¹ y en pacientes con patología social tales como los individuos privados de la libertad en cárceles³² y las personas que viven en la calle³³.

1.3.2. Vías de transmisión

La transfusión de sangre y de hemoderivados supuso la principal vía de transmisión del VHC en los países desarrollados hasta 1992, año en que se generalizaron las pruebas de detección de anticuerpos frente al VHC en el cribado de donantes de sangre. En la actualidad se considera que la transfusión de sangre y hemoderivados tanto en Europa como en Estados Unidos es muy segura, y no se han notificado casos de transmisión del VHC a través de transfusiones desde 1994³⁴. El riesgo residual de hepatitis C asociada a la transfusión se limita a las unidades donadas durante el periodo en el que los donantes han adquirido la infección pero aún no han generado anticuerpos frente al VHC³⁵.

El consumo de drogas por vía intravenosa es la principal vía de transmisión del VHC en Europa Occidental y en los Estados Unidos^{27,36}. El 31-98% de los adictos a drogas por vía intravenosa presenta infección crónica por el VHC debido al uso compartido de jeringuillas contaminadas. Esta transmisión es especialmente rápida durante el primer año de consumo de drogas³⁷, y al cabo de 5 años entre un 50-90% de los adictos han estado expuestos al VHC³⁸. Salvo raras excepciones, esta vía de transmisión del VHC sigue sin estar controlada³⁹. Hoy en día la transmisión por vía parenteral de la infección por el VHC explica el 30-70% del total de casos, según regiones geográficas.

En cuanto a la transmisión nosocomial de la infección por el VHC, el personal sanitario y los pacientes en hemodiálisis constituyen dos grupos de riesgo.

También se ha descrito la transmisión mediante el trasplante de órganos, intervenciones quirúrgicas^{40,41} o procedimientos endoscópicos⁴².

La transmisión sexual del VHC es controvertida⁴³. Únicamente parece aumentar en grupos promiscuos o con prácticas de alto riesgo, en los que resulta difícil descartar la transmisión parenteral. En cualquier caso, la eficacia de esta vía parece inferior a la demostrada para otros virus como el de la hepatitis B (VHB) o el VIH⁴⁴.

La transmisión vertical, o de la madre al feto, del VHC, es relativamente baja y explica entre el 4 y el 7% de los casos de hepatitis C⁴⁵. Sin embargo, la transmisión vertical puede explicar hasta el 25% de los casos diagnosticados de hepatitis C en pacientes coinfectadas con VIH⁴⁶; en este subgrupo es posible que el riesgo dependa del grado de viremia, precisándose un nivel de RNA del VHC superior a 10⁶ equivalentes de genomas/ml en sangre materna para que se dé la transmisión. Aunque en un 30-60% de los pacientes VHC positivos no se llega a establecer con certeza el mecanismo de transmisión, una anamnesis cuidadosa permite identificar hasta en un 90% de los casos algún factor de riesgo⁴⁷.

1.4. Patogenia

El VHC inicialmente se adhiere a la membrana de la célula diana y entra por endocitosis, con la particularidad de que su material genético no se integra en la célula⁴⁸. A continuación, el virus sin la envoltura, libera el ARN VHC de cadena

simple en el citoplasma, y así entra en el retículo endoplásmico, en donde es traducido a una poliproteína larga que tiene cerca de 3000 aminoácidos. Esta poliproteína es inactiva hasta que no es disgregada por enzimas, incluyendo los enzimas virales no estructurales NS3 y el cofactor NS4A. El complejo NS3-NS4A rompe la poliproteína en varios sitios activando las polimerasa del ARN dependiente de ARN (RdRp=RNA-dependent RNA polymerase), entre las cuales la mejor descrita es la NS5B. La activación de RdRp lleva a la rápida replicación del ARN del VHC⁴⁹. Una vez completada la replicación viral se lleva a cabo el ensamblaje viral y así salen los virus de la célula infectada reinfectando a las células vecinas.

1.5. Historia natural de la infección por VHC

Después de la exposición directa al VHC a través de sangre contaminada, el período de incubación para la infección es de 15 a 150 días^{43, 50, 51}. Aproximadamente 15% de las personas desarrollarán una infección aguda y alcanzarán el aclaramiento viral. Durante este tiempo, el virus se replica en el hígado causando necrosis celular e inflamación. El enzima hepático alanino amino transferasa (ALT), anteriormente conocido como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), se eleva rápidamente hasta alcanzar un pico en los primeros estadíos de la infección. Si se chequea por otras razones, la elevación de ALT debería llevar a los investigadores al diagnóstico de la infección por VHC⁵¹. Clínicamente, la mayoría

de estas infecciones cursan asintomáticas. Cuando hay síntomas, estos se describen como inespecíficos, como un cuadro pseudogripal con astenia, dolor en hipocondrio derecho o anorexia. Ocasionalmente aparece ictericia⁴³. Es muy raro que la infección sea fulminante, lo que ocurre en menos del 1% de los casos⁵². Durante la fase aguda de la enfermedad, el paciente infectado desarrollará anticuerpos contra el VHC lo que significa que se produce una respuesta inmune adaptativa. Sin embargo, si estos anticuerpos no pueden eliminar totalmente los virus, el paciente se hace típicamente ARN VHC positivo, presentado síntomas de la enfermedad que se desarrollarán a lo largo de décadas⁵³. Los pacientes que presentan síntomas, las mujeres y los infectados por un genotipo distinto del 1 presentan tasas superiores de eliminación viral, y por tanto de resolución espontánea de la hepatitis⁵⁴.

Un 80% de las personas expuestas al VHC desarrollarán una infección crónica⁴³. Desde el punto de vista clínico estos pacientes suelen permanecer asintomáticos a lo largo de décadas, si bien algunos refieren síntomas anodinos como astenia, dolor en hipocondrio derecho u otros. La hepatitis crónica por el VHC se caracteriza por una elevación en los niveles séricos de transaminasas, de carácter muy variable y fluctuante. Así, hasta un 30% de estos pacientes presentan transaminasas normales a lo largo de su evolución, lo que suele relacionarse con un carácter no progresivo de la enfermedad hepática⁵⁵.

La progresión a cirrosis se presenta en hasta el 20% de los que han desarrollado infección crónica por el VHC⁵⁶. En cuanto se ha establecido la cirrosis, el paciente puede permanecer en fase compensada durante un tiempo variable. La incidencia anual de descompensación hepática, una vez establecida la cirrosis, se estima en un 2-4%⁵⁷. El curso de la enfermedad se acelerará por la coinfección con otros virus y por el abuso del alcohol. Hay tres tipos de progresión hacia la cirrosis: de curso lento (más de 30 años), que afecta a un 30% de los infectados; de progresión intermedia (11-30 años), que afecta a un 20% de ellos; y de progresión rápida (menos de 10 años), presente en un 10% de los sujetos infectados⁵⁸.

El 20% de los infectados por VHC progresarán a enfermedad hepática en estado terminal y entre el 15 a 20% a hepatocarcinoma. De hecho, en España la principal causa de carcinoma hepatocelular es la infección por VHC^{25,59}. Por último, cada año entre un 3 y un 4% aproximadamente de los pacientes infectados por el VHC requerirán trasplante hepático^{60, 61}.

Por otro lado, los pacientes infectados con VHC pueden presentar manifestaciones extra hepáticas que derivan posiblemente de la invasión tisular directa o, con mayor probabilidad, de la inducción de una respuesta inmunitaria con síntesis de anticuerpos⁶². El proceso mejor conocido es el de la crioglobulinemia mixta de tipo II, caracterizada por la presencia de crioglobulinas en suero capaces de inducir vasculitis y manifestada clínicamente por artralgias, artritis, fenómeno de Raynaud, púrpura cutánea y glomerulonefritis^{63, 64}.

1.5.1. Progresión histológica de la enfermedad por VHC

Actualmente existen varios sistemas de estadificación histopatológica para describir la gravedad de la enfermedad por VHC. Entre otros, los más utilizados son el sistema Batts-Ludwig⁶⁵ y el METAVIR⁶⁶ que clasifican la fibrosis en grados 1, 2 y 3, y el sistema Ishak que asigna grados del 1 al 5⁶⁷. La puntuación se basa en el grado de fibrosis de menor a mayor gravedad. Muestras de biopsias de hígados normales revelarán tejido funcional en toda la muestra sin signos de fibrosis. Por el contrario, estados iniciales de fibrosis mostrarán signos de fibrosis en algunas áreas de los espacios portales. En cuanto la enfermedad progresa, el estado 3 muestra fibrosis en la mayoría de espacios portales con algunos puentes de fibrosis visibles. En el estado 4, la fibrosis se hace más notable con puentes de fibrosis extendidos a áreas centrales. El estado final de la enfermedad es descrito como cirrosis, acompañado por pérdida de las funciones hepáticas y eventualmente descompensación hepática definida por ascitis, edema, trastornos de la hemostasia, encefalopatía y sangrado gastrointestinal. Este estado es irreversible, llevando en algunos casos a empezar la evaluación para un trasplante hepático. Además del estadio de la fibrosis, el estado de la enfermedad describe el grado de necroinflamación en el hígado mientras la fibrosis progresa.

La enfermedad por hepatitis C puede estar acompañada de síntomas clínicos que afectan un amplio espectro de los sistemas del organismo. La presentación y el tratamiento de estos síntomas pueden retrasar el diagnóstico y el posible

tratamiento de la enfermedad por VHC, permitiendo el progreso de la enfermedad⁶⁸.

Las pruebas de detección de VHC en las muestras de donantes de sangre han llevado a una disminución significativa en el número de infecciones por VHC. Sin embargo, el ciclo de progresión de la enfermedad a lo largo de décadas, la ausencia de pruebas de detección de rutina y la naturaleza asintomática de la enfermedad al comienzo, se espera que generen un incremento en la incidencia de la enfermedad relacionada con el VHC al menos hasta el año 2020^{69, 70}. La enfermedad por VHC es la principal indicación para trasplante hepático en los países occidentales. De hecho, la proporción de trasplantes realizados en Estados Unidos en pacientes positivos para VHC actualmente es de aproximadamente el 60% cuando se tienen en cuenta la combinación de esta enfermedad con otras relacionadas⁷¹.

1.5.1.1. Factores que influyen en la progresión de la enfermedad por VHC

Factores del huésped, factores ambientales y factores virales tienen un impacto muy importante en la infección por VHC y en la tasa de progreso de la enfermedad^{72,73, 74}.

Factores del huésped

Una variedad de factores del huésped contribuyen a la progresión de la enfermedad por VHC. De hecho, la edad mayor de 35 años y un estado de inmunosupresión, que se presenta por ejemplo en pacientes coinfectados por VIH y en receptores de

trasplante hepático y renal, se asocian con la progresión acelerada de la enfermedad. Por otro lado, los afroamericanos parecen tener un aclaramiento espontáneo menor del VHC y tienden a experimentar una progresión más lenta del daño hepático⁷⁵.

Factores ambientales

El abuso del alcohol se sabe que afecta adversamente el progreso de la fibrosis. La esteatosis, la hepatitis de causa no alcohólica y la sobrecarga de hierro se asocian también con progresión de la enfermedad hepática⁴³.

Factores virales

A diferencia del VIH, la carga viral del VHC no se asocia con la progresión de la enfermedad o con daño hepático. Sin embargo, los títulos de carga viral del VHC se correlacionan con la respuesta al tratamiento antiviral. Casi la mitad de los pacientes infectados por VIH están también infectados por VHC. Los pacientes coinfectados por VHB y VIH experimentan una progresión de la enfermedad más acelerada y más grave⁷⁶. De igual forma, se sabe que los pacientes infectados por VHC genotipo 1b presentan una evolución más grave de la enfermedad hepática⁷⁷.

1.5.2. Inmunidad del huésped contra el VHC

El sistema inmune responde a la infección por el VHC generando anticuerpos que en la mayoría de los casos no controlan por completo la progresión de la enfermedad⁷⁸. Las pruebas de detección que se utilizan cuando se sospecha la

infección, miden la producción de anticuerpos específicos contra el VHC. Por otro lado, mientras se requiere que la inmunidad mediada por los linfocitos T provea algún control sobre la infección total, es esta respuesta inmunológica del huésped contra el VHC, más que el virus por sí mismo, la que contribuye al daño hepático; en particular los linfocitos T citotóxicos producen moléculas que causan daño hepático⁷⁹. Es importante tener en mente, que los hígados de receptores positivos para el VHC son reinfectados inmediatamente. Como ellos reciben inmunosupresión, estos pacientes experimentan un curso de la enfermedad significativamente más acelerado⁷⁸.

El VHC contribuye con la inadecuada respuesta del huésped evadiendo el sistema inmune por al menos 2 vías: por un lado, la alta mutabilidad y el desarrollo de cuasiespecies virales en la persona infectada neutraliza la respuesta inmune⁷⁹. Esto es, como la respuesta inmune adaptativa que se produce es altamente específica, los anticuerpos y células T producidas contra una generación de virus no son eficaces cuando aparecen nuevas cuasiespecies lo que a su vez complica el desarrollo de vacunas⁸⁰. Por otro lado, el VHC tiene la capacidad de infectar directamente linfocitos T y B limitando su función inmune adaptativa. El virus también produce moléculas que inducen apoptosis en células T y B suprimiendo la inmunidad del huésped^{60, 78, 79}.

1.6. Pruebas de detección y diagnóstico del VHC

Una gran variedad de factores complican la realización de pruebas de detección para VHC. Actualmente dos de cada tres pacientes con enfermedad por VHC permanecen sin diagnosticar⁸¹. Hay 2 causas fundamentales para esto: una, el modo de presentación único de la enfermedad del VHC y dos, la identificación y expresión de los factores de riesgo. Muchos pacientes permanecen asintomáticos cuando se infectan por el VHC. Cuando los pacientes se presentan con síntomas pseudogripales inespecíficos, la prueba para VHC no se hace de rutina por parte de los médicos de atención primaria. De hecho, por lo general solo se realiza un panel de pruebas hepáticas cuando se encuentra una elevación de la ALT en el marco de una investigación de laboratorio no relacionada con el VHC⁸². Respecto a los factores de riesgo para VHC, es importante saber que en más del 69% de los casos no se identifican factores de riesgo. Además, los pacientes a menudo no son conscientes de los factores de riesgo para contraer el VHC o rechazan admitir que han estado relacionados con algún factor de riesgo. Todos estos hechos comprometen la realización de las pruebas de detección o retrasan el diagnóstico por años o incluso décadas hasta que la fibrosis y el daño hepático están muy avanzados^{82,83}. De hecho, la hepatitis C pasa tan desapercibida que ni los pacientes ni los médicos ven la necesidad de tomar las medidas adecuadas hasta relativamente tarde en el proceso de la enfermedad. Si la hepatitis C fuera más

obvia en las etapas tempranas, el público y la comunidad médica daría pasos más rápidos para diagnosticarla y controlarla⁸².

Por tanto, los objetivos de las pruebas de detección y el diagnóstico son: primero, evitar la infección por el VHC y, cuando esto falla, seleccionar los pacientes para que reciban el tratamiento efectivo evitando la progresión a estadios avanzados de la enfermedad. Para conseguir estos objetivos, es importante establecer lo más pronto posible cualquier dato que permita conocer si el individuo está infectado con VHC.

A pesar de todos los desafíos asociados con el diagnóstico del VHC se deben enfocar los esfuerzos en cuatro puntos que permitirán diagnosticar y tratar la enfermedad: exámenes serológicos, exámenes virológicos, pruebas de función hepática y análisis histológicos y de imagen del hígado.

1.6.1. Pruebas serológicas y virológicas

En conjunto, las pruebas serológicas y las virológicas nos sirven para medir la exposición al VHC y el estado de la infección. Las pruebas serológicas miden la presencia de anticuerpos en el suero de personas infectadas⁸⁴. De esa manera, se detecta la respuesta inmune contra el virus que sigue a una exposición en el pasado o que está ocurriendo actualmente en respuesta a una infección en curso. El test de EIA, que detecta la inmunoglobulina G (IgG) específica contra el VHC es el método más utilizado por su simplicidad y bajo coste⁸⁵. Actualmente se utiliza el

EIA de segunda y de tercera generación. El primero contiene la proteína del core y las proteínas NS 3 y 4 del VHC, y el segundo la proteína NS5⁸⁶. En cualquier caso, pueden darse falsos positivos, especialmente en personas sin factores de riesgo o sin signos de enfermedad hepática^{87,88}. También pueden darse falsos negativos, especialmente en pacientes con infección por VIH, con insuficiencia renal o con crioglobulinemia mixta asociada a la infección por el VHC⁸⁹. Debido a que la producción de anticuerpos toma un tiempo para ser detectada, los análisis serológicos solo se tornan positivos aproximadamente 6 meses tras la exposición al VHC.

Por el contrario, los análisis virológicos se utilizan para determinar si actualmente hay o no una infección por VHC, detectando la presencia del ARN del VHC^{51, 90}. Ya que esta prueba detecta el virus, el resultado será positivo a las pocas semanas después de la exposición⁹¹. Las dos pruebas son extremadamente sensibles y específicas, dando la seguridad de que si los resultados son positivos, el paciente está infectado con VHC y requiere el tratamiento apropiado (Tabla 1)^{92,93}.

Tabla 1: Diagnóstico serológico y virológico del VHC

	TIPO DE TEST DIAGNÓSTICO	
	Serológico	Virológico
Modo de detección	Anticuerpos	Virus
Sensibilidad	>95%	>98%
Especificidad	>99%	>98%
Detección post- exposición	2 – 6 meses	2 – 6 semanas
Uso	Cribaje	Confirmación

Las pruebas virológicas responden a 3 preguntas básicas acerca de la infección por VHC:

1. Está presente el VHC?
2. Cuánto VHC está presente?
- 3.Cuál es el genotipo VHC que está presente?

La prueba basada en la detección del ARN VHC por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) responde a las 2 primeras preguntas. La respuesta a la tercera pregunta acerca del genotipo es importante, porque como sabemos esto condicionará la decisión del tratamiento y su duración⁹⁴.

Para interpretar los resultados de las pruebas virológicas, debemos reconocer primero que los valores de la carga viral pueden estar expresados en uno de los dos sistemas de unidades: copias virales/ml o UI/ml. Los cambios en la carga viral en el tiempo se miden para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y para monitorizar el progreso de la infección. Los cambios en la carga viral se expresan en logaritmos de base 10. Si el logaritmo en lugar de disminuir aumenta, esto significa que el tratamiento anti VHC no está funcionando⁹⁵.

1.6.2. Pruebas de función hepática

Medir la carga viral es solo uno de los aspectos importantes para monitorizar la infección por VHC. Las pruebas de función hepática proveen un elemento

adicional para la vigilancia. El hígado desempeña funciones fisiológicas vitales en dos categorías principales:

- biosíntesis de proteínas
- Aclaramiento de los productos de desecho

El hígado sintetiza proteínas críticas responsables del volumen de la sangre, coagulación, inmunidad y el transporte de otras proteínas y minerales incluyendo el hierro. El incremento de las aminotransferasas indica lesión de las células hepáticas. La ALT es un enzima aminotransferasa más específico para el hígado que la aspartato amino transferasa (AST). Elevaciones de la ALT indican, por tanto, con mayor seguridad daño hepático⁹⁶. La capacidad del hígado para sintetizar proteínas vitales y factores de coagulación puede también estar afectada por la infección VHC y deben monitorizarse de rutina en los pacientes infectados. Finalmente, valores elevados de bilirrubina en sangre indican daños en la capacidad de aclaramiento en el hígado⁹⁷.

1.6.3. Biopsia Hepática

Cuando se realiza el diagnóstico, se debe examinar de forma detallada la estructura del hígado para determinar la integridad global del órgano, para determinar la cantidad de fibrosis o el progreso a cirrosis. Hay dos métodos para monitorizar la integridad del hígado:

- Biopsia: es un procedimiento quirúrgico invasivo que se considera el estándar de oro recomendado incluso por la FDA en la investigación de nuevos tratamientos para VHC. La biopsia revela información histológica detallada de los cambios microscópicos del hígado causados por VHC^{96,98}.
- Ultrasonografía: que se realiza con el FibroScan, es un método menos invasivo aunque el nivel de detalle que aporta no es tan bueno como el de la biopsia⁹⁹.

1.6.4. Pruebas VHC en la práctica clínica

La tabla 2 ilustra cada uno de las pruebas utilizadas para el diagnóstico y monitorización del progreso la enfermedad de los pacientes con VHC⁹⁶.

Tabla 2. Pruebas VHC en la práctica clínica

	Cribaje	Confirmación diagnóstica	Pronóstico pretratamiento	Tratamiento individualizado	Monitoreo	Marcador de respuesta al tratamiento
Anti-VHC	+					
ALTs	+				+	+
Biopsia hepática			+			+
Imagen del hígado			+(?)			+(?)
Marcador de fibrosis hepática no invasivo			+(?)			+(?)
ARN VHC cualitativo	+	+			+	+
ARN VHC cuantitativo			+	+	+	
Genotipo VHC			+	+		

1.7. Tratamiento de la infección por el VHC

Durante la última década el tratamiento para la hepatitis C ha evolucionado desde la monoterapia a la combinación de fármacos con mecanismos de acción complementarios y de mayor eficacia. Sin embargo, aún hay que afrontar desafíos como por ejemplo la tolerabilidad y la eficacia de estos regímenes de tratamiento, y la dificultad de tratar a esta población de pacientes.

El tratamiento estándar para la infección crónica por hepatitis C consiste en la combinación de una de las múltiples formas farmacéuticas disponibles de la citoquina interferón (IFN) alfa, incluido el IFN alfa pegilado, y el análogo de nucleósidos ribavirina¹⁰⁰. En pacientes que no toleran la terapia combinada, se puede utilizar IFN alfa sólo pero obteniendo una eficacia más reducida^{101, 102}.

1.7.1. Interferón α

El interferón α es miembro de la clase de citoquinas conocidas como interferón tipo 1 o inmunointerferón. Producida por una gran variedad de células del sistema inmune, el IFN alfa funciona estimulando la inmunidad anti viral no específica del huésped y ejerciendo efectos inhibitorios en la replicación viral¹⁰³. De hecho, esta citoquina se denomina así a partir de las observaciones originales en las que se demostró que interfería con la replicación viral en sistemas de experimentación iniciales. Su mecanismo de acción no es específico. Actúa como antiviral gracias a que se une a receptores monoméricos de membrana en el hepatocito¹⁰⁴.

Desafortunadamente, también tiene receptores en otras células del organismo tales como células endoteliales, músculo liso, fibroblastos, progenitores de médula ósea o células CD 34+, células T y NK, monocitos y células B¹⁰⁵, lo que origina efectos “fuera” de su diana, de tipo tóxico, como la neutropenia y los síntomas pseudogripales¹⁰⁶. La fórmula original del IFN no es muy utilizada actualmente en la práctica clínica. En su lugar, hoy en día se utilizan formas pegiladas de este fármaco cuya biodisponibilidad es mejor. Hay dos formulaciones farmacéuticas de IFN pegilado comercializadas: PEG-IFN- α 2b (PEG-intron®) y PEG-IFN- α 2a (Pegasys®). Muchas compañías farmacéuticas suministran ribavirina, incluyendo aquellas que comercializan PEG-intron y Pegasys^{100, 101, 102, 107}.

1.7.2. Rivabirina

El mecanismo de acción de la ribavirina no se conoce aún completamente¹⁰³. Sin embargo, se sabe que al igual que el IFN alfa, la ribavirina tiene actividad contra una gran variedad de virus. Para actuar la ribavirina sufre un proceso de fosforilación en la célula infectada utilizando enzimas tisulares como la adenosin cinasa. La ribavirina monofosfato inhibe la síntesis de guanósín monofosfato, reduciendo sus niveles intracelulares. Así, como análogo de los nucleósidos, la ribavirina incorpora errores dentro del RNA viral cuando este se está replicando y depleta porciones que constituyen los ácidos nucleicos reduciendo efectivamente la producción de nuevos viriones. Así mismo, la ribavirina estimula las células T del

sistema inmune para que ataquen al virus y pueden inhibir la infección de nuevas células¹⁰³.

1.7.3. Dosificación

La dosis de interferón alfa depende del genotipo que haya causado la infección y del tipo de IFN pegilado que se prescriba. Los pacientes infectados con el genotipo 1, o genotipos 4, 5 o 6 requieren altas dosis del fármaco y un período de tratamiento muy extendido en el tiempo. Mientras Pegasys se prescribe como una dosis fija semanal¹⁰⁸, la dosis de PEG-intrón se calcula de acuerdo al peso¹⁰⁹. Mantener la dosis total acorde con las directrices recomendadas para el tratamiento por el fabricante puede significar un importante desafío. Fallar en alcanzar este desafío incrementa el precio y disminuye la efectividad del tratamiento¹¹⁰.

1.7.4. Nuevos tratamientos: Boceprevir y Telaprevir

Los avances recientes que han estudiado la cinética viral, los factores del huésped que predisponen a la terapia antiviral y la estructura de las proteínas virales, han establecido las bases de una nueva era en el tratamiento de la infección por VHC. Los inhibidores de proteasa NS3/4A, boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), son los dos primeros agentes de una nueva y promisoriosa generación de agentes antivirales de acción directa (DAA, direct-acting antiviral), que fueron aprobados por la FDA en mayo de 2011¹¹¹. Aunque Pef-IFN y Ribavirina siguen siendo los pilares fundamentales del tratamiento de la infección por VHC, la aparición de

DAAs ha llevado a una extraordinaria mejoría en las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) y a la posibilidad de abreviar el tratamiento en muchos pacientes con infección por VHC con genotipo 1¹¹². Los dos inhibidores de la serin proteasa BOC y TVR han demostrado una potente inhibición de la replicación del genotipo 1 del VHC y una notable mejoría en las tasas de RVS tanto en pacientes con tratamiento *näive* como en no respondedores y en aquellos con recaídas previas. Hay datos muy limitados sobre la utilización de BOC y TVR en la infección VHC por genotipos 2 y 3 por lo que ninguno de estos dos fármacos debería ser utilizado para tratar este tipo de pacientes. Por otro lado, cuando se utilizan en monoterapia, cada uno de los inhibidores de proteasas selecciona variantes resistentes del virus lo que lleva a fracaso virológico. La combinación de cualquiera de los dos inhibidores de proteasas con Peg IFN y Ribavirina limita la selección de variantes resistentes y mejora la respuesta antiviral^{111, 113}.

Estos nuevos agentes representan solo el comienzo de una revolución en el tratamiento del VHC, la cual incluye inhibidores de proteasa adicionales así como otros fármacos actualmente en investigación, tales como inhibidores de la polimerasa, inhibidores NS5A e inhibidores de factores del huésped como los antagonistas de la ciclofilina. El futuro de los tratamientos del VHC es muy prometedor por la mayor tasa de RVS con tratamientos de duración más corta así como el potencial para alcanzar la cura virológica con regímenes terapéuticos libres de IFN. No obstante, nuevos retos relacionados con la resistencia viral y los

efectos adversos de estos nuevos fármacos deben mantener alerta a los clínicos con el fin de seleccionar apropiadamente a los pacientes que se beneficiarán de estos tratamientos y con el objetivo de evitar el incremento de su morbilidad¹¹¹⁻¹¹⁴.

1.7.5. Importancia de la adherencia al tratamiento

Dos estudios diferentes han mostrado que se requieren entre el 60 y el 80% de las dosis óptimas (Ribavirina e IFN respectivamente) para alcanzar resultados óptimos^{114, 115}.

No todos los pacientes que en una prueba de detección resultan positivos para VHC son tratados con el esquema estándar de interferón alfa y ribavirina. Los pacientes deben alcanzar un nivel de enfermedad que justifique el riesgo-beneficio del tratamiento¹¹⁵.

Cuando un médico se enfrenta a un paciente infectado con VHC, la decisión de tratar se basa en el potencial beneficio del tratamiento contra el riesgo asociado a los efectos adversos del fármaco. Varios factores deben tomarse en consideración.

Con respecto a la progresión de la enfermedad, como regla general, los pacientes en estadios finales del espectro de la enfermedad no son candidatos para recibir el tratamiento estándar. En general, los pacientes deben tener al menos un estadio 2 de fibrosis para considerar el tratamiento. Hay que tener en cuenta que, debido a la buena respuesta esperada al tratamiento, los pacientes infectados por VHC con los genotipos 2 o 3 pueden ser tratados en estadios más tempranos de la enfermedad.

En el otro lado del espectro, los pacientes con cirrosis descompensada no son candidatos para el tratamiento estándar pero deben ser evaluados para un trasplante hepático^{60,61}.

Los predictores de mala tolerancia al tratamiento incluyen un índice de masa corporal alto y edad por encima de los 35 años. Finalmente, las preferencias de los pacientes pueden ser un factor decisivo una vez se les explica en detalle el curso del tratamiento y los potenciales efectos adversos¹¹⁶.

1.7.6. Definiciones de respuesta virológica al tratamiento del VHC

La respuesta al tratamiento estándar anti-VHC se describe como respuesta virológica, la cual se refiere a la disminución de la detección del ARN VHC en la sangre del paciente. Hay una gran cantidad de patrones de respuesta virológica, pero el objetivo del tratamiento es conseguir una respuesta virológica sostenida o RVS que hace referencia a alcanzar la no detección de ARN VHC 24 semanas después de haber completado el tratamiento^{61, 102, 107}.

Los diferentes tipos de respuesta virológica describen cuán rápido empieza a decrecer el ARN VHC después de iniciar el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina⁶¹ y se definen de la siguiente forma:

- *Respuesta virológica temprana* (EVR= Early virologic Response) se define como la disminución de 2 logaritmos de base 10 del ARN VHC tras 12 semanas de iniciado el tratamiento.

- *Respuesta Viroológica Temprana Completa* (cEVR) se refiere a lograr la no detección de ARN VHC después de 12 semanas del inicio del tratamiento.
- *Respuesta Viroológica Rápida* (RVR= Rapid Virologic Response) se produce cuando el ARN VHC se hace indetectable tras solo 4 semanas de iniciado el tratamiento.
- *Respuesta Viroológica Rápida Extendida* (eRVR) ocurre cuando el ARN VHC se hace indetectable tras solo 4 semanas después iniciado el tratamiento y continúa así a lo largo de las primeras 12 semanas de tratamiento.
- *Respuesta Lenta* (SL= slow response) se produce cuando se requieren al menos 24 semanas de tratamiento para que el ARN VHC se torne indetectable.

Las definiciones actuales para los diferentes tipos de respuesta virológica descritos aquí pueden ser ligeramente diferentes dependiendo de cuál sea la organización o comité que los haya propuesto. Pero en general, cuanto más rápido disminuya el ARN VHC en respuesta al tratamiento será más grande la opción de que se alcance una respuesta virológica sostenida^{61, 102, 107, 116}.

1.7.7. Definición de no respuesta virológica

Los pacientes tratados con IFN pegilado y ribavirina, que fracasan en alcanzar una RVS se conocen como no respondedores. Es importante definir los tipos de no

respondedores, porque puede ser posible alcanzar una RVS después de culminar el tratamiento. Y la probabilidad de que esto ocurra dependerá del tipo de no respuesta que se presente inicialmente^{61, 103}, a saber:

- *Respuesta nula* (NR= Null Response) se presenta cuando se fracasa en disminuir el ARN VHC en al menos 1 logaritmo en las primeras 4 semanas o al menos 2 logaritmos para la semana 12. En los pacientes con respuesta nula es menos probable que se alcance respuesta con el tratamiento estándar.
- *Respuesta parcial* (PR= Partial Response) con la cual se alcanza una EVR, esto es, la disminución de 2 logaritmos del ARN VHC tras 12 semanas del inicio del tratamiento, pero persiste detectable el ARN VHC hasta completar el tratamiento.
- *Recurrencia* (B= Breakthrough) se produce cuando el ARN VHC se hace detectable tras haber alcanzado inicialmente niveles indetectables.
- *Recaída* (R= Relapsed) se produce cuando el ARN VHC es indetectable al final del tratamiento, pero el ARN VHC reaparece cuando se ha discontinuado el tratamiento. Los recaedores en su mayoría probablemente alcanzarán una RVS si se reinicia el tratamiento¹¹⁶.

1.7.8. Importancia de la respuesta al tratamiento

Las definiciones para la respuesta del paciente al tratamiento pueden ser diferentes de acuerdo a las preferencias de los clínicos y a las guías particulares de

tratamiento que existen^{61, 116}. No obstante, estas definiciones son importantes porque se utilizan para seleccionar pacientes para ensayos clínicos y para comparar los resultados clínicos en diferentes estudios.

Hablar de curación para la infección y la enfermedad por VHC es social y clínicamente controvertido. Sin embargo, se acepta que alcanzar una respuesta virológica sostenida es el primer objetivo del tratamiento porque es una señal de remisión de la enfermedad indicando que el VHC ya no se está replicando y que se ha detenido el progreso de la enfermedad.

1.7.8.1. Significado clínico de la respuesta viral sostenida (RVS)

Clínicamente la importancia de alcanzar una RVS se puede resumir en que el ARN VHC no es detectable al menos 24 semanas después de completar todo el tratamiento, la recuperación es duradera y se correlaciona con la detención del progreso de la enfermedad. Demostrar durabilidad en un estudio de seguimiento prospectivo de al menos cientos de pacientes, quiere decir que el VHC no se detecta en el 99% de los pacientes después de 5 años de haber alcanzado una RVS después del tratamiento con IFN alfa y ribavirina¹¹⁷. Con respecto a la progresión de la enfermedad, en un estudio con biopsias de seguimiento, los pacientes que alcanzan RVS también experimentan estabilización o mejoría de la histología hepática¹¹⁸. Una persona que alcanza una RVS después de una primera infección con VHC y que vuelve a ser reinfectada por el virus, deberá ser retratado y la

evaluación de la respuesta deberá hacerse de acuerdo a los criterios antes descritos¹¹⁵.

1.7.8.2. Predictores de respuesta virológica

Aún cuando no hemos discutido la carga de los efectos adversos asociados al tratamiento, la decisión de tratar la infección por VHC es complicada, requiere el compromiso del paciente para asistir a múltiples visitas al médico cada mes, por casi 4 años cuando el paciente está infectado por el genotipo 1¹¹⁹. Además, es un tratamiento costoso. Por eso existen importantes ventajas que hay que conocer antes de iniciar el tratamiento, hay algunas indicaciones pronósticas para identificar a los pacientes que pueden ir bien o menos bien con el tratamiento. Estos predictores se enmarcan dentro de 3 grandes categorías: factores virales, factores del huésped y factores sociales^{43, 72- 77}. Ya hemos discutido algunos de estos, resaltando que el genotipo 1 es el más importante predictor para fracaso del tratamiento. También es importante recordar que, a diferencia de la situación de la infección por VIH, la carga viral de VHC pretratamiento no predice progresión de la enfermedad pero puede predecir la probabilidad de respuesta temprana al tratamiento⁷. Con respecto a los factores del huésped, análisis multivariantes han revelado que los pacientes más jóvenes y la presencia de cirrosis avanzada predicen el logro de RVS. Sin embargo estos análisis han fracasado en tratar de

demostrar correlación en cuanto a la gravedad y la raza cuando se han analizado pacientes asiáticos y afroamericanos¹²⁰.

1.7.8.3. Eficacia del tratamiento con Interferón/Ribavirina en la infección crónica de la hepatitis C

Cuando el virus de la hepatitis C fue identificado como un virus infeccioso se hicieron intentos por detener su replicación. A principios de los 90s' se utilizó la monoterapia estándar con IFN, que aunque se utilizaba durante 1 año, fracasaba en generar una RVS en casi el 90% de los pacientes^{11,121}. Debido a esto surgieron especulaciones acerca de los potenciales beneficios del tratamiento considerando la carga de efectos adversos. Para 1998, la RVS alcanzó casi el 50% cuando se asoció el IFN alfa y la Ribavirina^{11,121}. Pero el verdadero adelanto se alcanzó a principios de este siglo con la utilización del IFN pegilado^{101,102}. La pegilación es la modificación química de la molécula del IFN que mejora su biodisponibilidad incrementando la exposición total del paciente y del virus al fármaco. La pegilación genera 2 importantes beneficios: primero, la pegilación estabiliza la exposición al IFN en el tiempo, manteniendo niveles constantes en sangre y ejerciendo una constante presión sobre el virus inhibiendo su replicación. Segundo, como la exposición es más constante, el fármaco puede ser administrado menos frecuentemente mejorando la calidad de vida de los pacientes y promoviendo adherencia al régimen de tratamiento.

2. Infección por el Virus de Hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

2.1. Epidemiología y prevención de la transmisión del VHC

La epidemiología de los pacientes infectados por el VHC en hemodiálisis cambió radicalmente desde la identificación y secuenciación del virus en 1989 ya que este hecho permitió conocer mejor las vías de transmisión del VHC en este tipo de pacientes. De hecho, inicialmente se atribuyó a las transfusiones sanguíneas la alta prevalencia de la infección por VHC en los pacientes en hemodiálisis¹²². Luego se demostró que el tiempo en diálisis era otra importante causa de infección por VHC ya que se detectó el virus en pacientes que no habían recibido transfusiones¹²³. Con la llegada de técnicas de detección muy sensibles, la transmisión del VHC a través de transfusiones sanguíneas ha disminuido dramáticamente de acuerdo a los registros americanos (de un 0.5% por unidad de sangre a un 0.0001%)¹²⁴. Por tanto, la preocupación por la transmisión nosocomial se ha incrementado y, de hecho, en España se han llegado a tomar medidas como las de aislar a los pacientes VHC+, con monitores y/o salas solo para ellos, extremando además las medidas higiénicas; con esto se ha conseguido disminuir, aunque no evitar por completo, la transmisión del virus^{125,126}.

Si bien es cierto que la proporción de pacientes que se infectaban en las unidades de diálisis ha disminuido, se ha incrementado la cantidad de pacientes que ingresan a hemodiálisis y que ya están infectados con el VHC. Entre las causas que pueden

explicar esta situación se pueden incluir las transfusiones antes de la aparición de pruebas de detección adecuadas, el uso de drogas intravenosas, la transmisión por otras vías décadas atrás y también el hecho de que el VHC causa glomerulonefritis crioglobulinémica que lleva a enfermedad renal en estado terminal que requiere de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis^{127,128, 129}.

2.2. Prevalencia actual del VHC en pacientes en hemodiálisis

La prevalencia de anticuerpos anti-VHC+ de los pacientes en hemodiálisis está actualmente por debajo del 10% en la mayoría de los países occidentales, aunque en los países pobres la incidencia sigue siendo de más del 20%^{130, 131}. Por tanto, el entrenamiento de los miembros de las unidades de hemodiálisis debe ser una prioridad para prevenir la transmisión del VHC asociado a la hemodiálisis aunque no se pueden generalizar los grandes avances en prevención alcanzados en los países occidentales³⁵.

Cuando un paciente se torna seropositivo para el VHC en una unidad de hemodiálisis siempre deben hacerse varias preguntas para tratar de determinar el foco, entre otras, si el paciente adquirió la infección dentro o fuera de la unidad de diálisis, si el paciente ha viajado a otro país de vacaciones y ha estado expuesto a factores de riesgo o ha recibido transfusiones, si el paciente ha sido dializado en una máquina que inmediatamente antes ha sido utilizada por un paciente VHC+, etc.

Todo lo que se pueda averiguar es importante para poder mejorar cualquier fallo que haya habido dentro de la propia unidad de diálisis¹³².

2.3. Historia natural del VHC en la población en hemodiálisis

No está completamente aclarada la historia natural del VHC en los pacientes que están sometidos a hemodiálisis y esto se debe, entre otras cosas, a que en la mayoría de los casos la primo infección es asintomática, generalmente no se sabe dónde ni cuándo se adquirió la infección y a que es una enfermedad de larga evolución que coexiste ocasionalmente con otros factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad hepática tales como el consumo de alcohol, la coinfección con VHB y/o la coinfección con VIH. No obstante, debido a que la edad promedio de los pacientes en hemodiálisis es generalmente mayor que la de los pacientes sin enfermedad renal, los índices de morbimortalidad son también mayores. La evaluación bioquímica de los pacientes con enfermedad renal crónica infectados por VHC no es del todo fiable ya que los valores séricos de las aminotransferasas son típicamente más bajos que los de los pacientes no urémicos¹³³. Los niveles séricos de GGT son mayores en los pacientes VHC+ en hemodiálisis que en los no infectados aunque el incremento es pequeño y no se presenta en todos los pacientes¹³⁴.

La evolución clínica hacia la gravedad de la enfermedad hepática de los pacientes VHC+ en hemodiálisis no es lo más común¹³⁵. En cuanto a la tasa de incidencia de

hepatocarcinoma y cirrosis en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Japón se encontró que era más baja al compararla con los adultos no urémicos¹³⁶.

2.4. Carga viral VHC de los pacientes en hemodiálisis

En los estudios disponibles actualmente no se ha encontrado un incremento en la carga del VHC en los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento a pesar de que estos pacientes presentan anormalidades inmunes relacionadas con la uremia y con la propia hemodiálisis. Un metanálisis muestra que en al menos 5 estudios transversales, la carga del VHC fue más baja en los pacientes VHC+ en diálisis que en aquellos con hepatitis crónica por hepatitis C pero con función renal intacta, mientras que al menos otros 3 estudios han fracasado en encontrar alguna diferencia en la carga viral entre los pacientes en diálisis y los controles no urémicos¹³⁷.

2.5. Histopatología de la enfermedad hepática relacionada con VHC en pacientes en hemodiálisis

Hay pocos estudios que comparen los hallazgos histológicos del hígado entre pacientes en diálisis y los no urémicos. En un estudio controlado de larga duración se encontró que la AST y la ALT eran significativamente más bajas en los pacientes en diálisis que en los pacientes control no urémicos; así mismo, los pacientes urémicos mostraban menos inflamación y menos puentes de fibrosis o cirrosis que los pacientes control¹³⁸. Otros autores han encontrado resultados

similares aunque con número de pacientes pequeño por lo que las conclusiones derivadas se deben tomar con cautela¹³⁹. Como está bastante bien establecido que la lesión hepática causada por el VHC se debe principalmente a la respuesta inmune más que a la actividad citopática directa del virus, todos los datos sugieren que los múltiples disturbios inmunes que presentan los pacientes en hemodiálisis, y la más baja competencia inmune de los pacientes urémicos podrían explicar la reacción inflamatoria más atenuada y la reducida destrucción de hepatocitos causada por el VHC en esta población al compararla con los VHC+ no urémicos. Parece además, que la hemodiálisis *per se* puede proteger a los pacientes de una evolución más agresiva del VHC reduciendo la carga viral. Los mecanismos por los cuales se podría disminuir la carga viral durante la hemodiálisis podrían ser el paso de partículas virales dentro del dializado¹⁴⁰, el atrapamiento del VHC en la membrana de diálisis^{141,142,143} e indirectamente los fenómenos inmunológicos mediados por el huésped antes citados.

2.6. Hemodiálisis y supervivencia

Se ha encontrado en estudios longitudinales que existe una relación entre la positividad para el VHC y la supervivencia reducida^{144, 145}. En un metanálisis que incluyó 11.589 pacientes se demostró que el VHC es un factor de riesgo independiente sobre la mortalidad de los pacientes que están recibiendo hemodiálisis a largo plazo. De hecho se encontró en todos los estudios que, el

carcinoma hepatocelular y la cirrosis hepática fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con anticuerpos positivos para VHC en diálisis que aquellos con anticuerpos negativos para el VHC¹⁴⁶. El Estudio de Resultados en Diálisis y el Modelo de Prácticas en pacientes sometidos regularmente a diálisis en tres continentes reportó una asociación independiente y significativa entre los anticuerpos anti-VHC positivos y el riesgo de mortalidad (riesgo relativo ajustado RRa, 1.17; $p < 0.0159$)¹⁴⁷.

Igualmente se ha establecido por varios autores una relación entre la infección por VHC y la mortalidad de causa cardiovascular^{148,149}.

2.7. Diálisis Peritoneal y supervivencia

Los datos disponibles sobre la relación entre VHC y diálisis peritoneal son muy escasos. En un estudio retrospectivo, se analizaron 538 pacientes en diálisis peritoneal desde 1996 a 2005¹⁵⁰. De estos pacientes, 75 (13,9%) eran positivos para VHC al empezar la diálisis peritoneal. El análisis de regresión de Cox sugirió que la infección crónica por VHC se asociaba con un incremento de la mortalidad a 10 años. El *hazard ratio* ajustado para infección por VHC fue de 2.195 (IC95%, 1.486-3.243, $p = 0,001$). La incidencia de mortalidad relacionada con cirrosis hepática fue más alta en pacientes con infección por VHC que en aquellos sin ella, sin embargo no fue estadísticamente significativa ($p = 0.146$). La frecuencia de las tres causas más frecuentes de muerte (enfermedad cardiovascular, infección y

cáncer) no fue significativamente diferente en los pacientes con o sin VHC (p=0.597). Los niveles de albúmina sérica, colesterol y triglicéridos fueron más bajos en los pacientes anti-VHC positivos, sugiriendo que la infección por VHC podría resultar en un incremento en la mortalidad debido a un estado nutricional deteriorado.

2.8. Tratamiento de la hepatitis C en los pacientes en diálisis

El tratamiento de los pacientes VHC+ en diálisis está bastante justificado, en la medida que se conoce el impacto de la infección en la mortalidad global de estos pacientes y en la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática¹⁴⁶, así como en la progresión del daño hepático después de someterse al trasplante renal¹⁵¹ y en el incremento del riesgo de rechazo y pérdida del injerto cuando se da interferón después del trasplante renal¹²⁶. Por tanto, el objetivo del tratamiento es la erradicación del virus para mejorar la supervivencia del injerto y del paciente y la morbilidad asociada con el VHC. Las opciones de tratamiento incluyen el IFN alfa o el IFN pegilado solos o en combinación con ribavirina.

El tratamiento en estos pacientes es complicado debido a que presentan alteraciones con la farmacocinética, muestran un riesgo incrementado relacionado con la toxicidad al fármaco y a la necesidad manifiesta de someterse a un trasplante renal.

Varios ensayos clínicos han evaluado la monoterapia con IFN mostrando una RVS

más alta pero a su vez una tasa de discontinuación más alta de los pacientes en diálisis comparada con pacientes con función renal normal (Tabla 3).

Tabla 3. Metanálisis de terapia con IFN en pacientes con enfermedad renal en estado terminal

Referencia	Año	Pacientes	Tratamiento	Dosis	Semanas de tratamiento	%RVS	%parada*
Fabrizi et al. ¹⁵²	2003	269	IFN- α	1.5-6.0 MU/día 3 veces/semana	12-48	37	17
Russo et al. ¹⁵³	2003	213	IFN- α	3.0-5.0 MU/día 3 veces/semana	24-48	33	30
Fabrizi et al. ¹⁵⁴	2008	645	IFN- α	1.0-6.0 MU/día 3 veces/semana	8-48	39	19
			pegIFN- α	135-180 μ g/ semana (α 2a) o 0.5-1.0 μ g/kg /semana(α 2b)	48	31	27
Gordon et al. ¹⁵⁵	2008	546	IFN- α	1.0-6.0 MU/día 3 veces/semana	16-48	41	26
			pegIFN- α (\pm RBV)	135-180 μ g/ semana (α 2a) o 0.5-1.0 μ g/kg /semana(α 2b)	24-48	37	28
Gordon et al. ¹⁵⁶	2009	428	IFN- α	1.0-6.0 MU/día 3 veces/semana	16-48	45	26
Fabrizi et al. ¹⁵⁷	2010	254	pegIFN- α	135-180 μ g/ semana (α 2a) o 0.5-1.0 μ g/kg /semana(α 2b)	24-48	33	23

*Parada significa discontinuación del tratamiento

Los datos sobre IFN pegilado solo o en combinación con ribavirina son prometedores pero muy limitados (Tabla 4). El tratamiento de la infección aguda por VHC con IFN convencional o con IFN pegilado, en los pacientes con enfermedad renal en estado terminal, es efectivo y relativamente bien tolerado¹⁶⁶.

Es siempre prudente monitorizar los niveles del ARN VHC en las primeras 8 a 12 semanas después de la infección porque un porcentaje pequeño de estos pacientes presentará cura espontánea de la hepatitis C y se evitará someterlos a un tratamiento innecesario¹²⁶.

Tabla 4. Tratamiento con IFN y RBV en pacientes con enfermedad renal en estado terminal

Estudio	Año	Pacientes	Tratamiento	Semanas de tratamiento	%RVS	%parada
IFN + RBV						
Bruchfeld et al. ¹⁵⁸	2001	6	IFN- α 2b + RBV	28	17	33
Mousa et al. ¹⁵⁹	2004	20	IFN- α + RBV	24 48	67 36	0 0
IFN pegilado + RBV						
Bruchfeld et al. ¹⁶⁰	2006	6	pegIFN- α 2a o 2b +RBV	24 ¹ - 48 ²	50	33
Rendina et al. ¹⁶¹	2007	35	pegIFN- α 2a +RBV	24 ³ - 48 ⁴	97	14
Carriero et al. ¹⁶²	2008	14	pegIFN- α 2a +RBV	48	29	71
Van Leusen et al. ¹⁶³	2008	7	pegIFN- α 2a +RBV	24 ¹ - 48 ²	71	0
Hakim et al. ¹⁶⁴	2009	15	pegIFN- α 2a +RBV	48	7	33
Liu et al. ¹⁶⁵	2009	35	pegIFN- α 2a +RBV	24 ¹ - 48 ⁴	60	17
¹ Genotipo 2						
² Genotipo 1 y Genotipo 4						
³ No-Genotipo 1						
⁴ Genotipo 1						

3. Infección por el virus de Hepatitis C en trasplante renal

Actualmente la infección por VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los receptores de trasplante renal, con una prevalencia superior a la de la población general lo que genera un incremento en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes trasplantados^{126, 167}. No obstante, en general la prevalencia tanto en la

lista de espera como en los receptores de un aloinjerto renal han disminuido tal como lo veremos en los resultados de nuestro estudio retrospectivo en España y como aparece reflejado en datos ya publicados ¹⁶⁸.

3.1. Impacto del trasplante renal sobre la infección VHC y sobre la enfermedad hepática

La prevalencia de los anticuerpos anti VHC medidos por EIA 2/3 varía entre un 10% y un 49% dependiendo del tipo de población y el área geográfica estudiadas¹²⁶. La mayoría de pacientes hemodializados EIA 2/3 positivos son también positivos para el ARN VHC en el suero y este estado de seropositividad persiste en casi todos los pacientes después del trasplante. Los títulos de ARN VHC no difieren con o sin enfermedad hepática postrasplante pero están relacionados con la progresión de la enfermedad hepática¹²⁶. La infección por VHC después del trasplante renal tiene una evolución benigna, excepto por el cuadro de hepatitis colestásica fibrosante^{169,170}, aunque a largo plazo aparecen anomalías bioquímicas e histológicas. El riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica después del trasplante depende de la duración y gravedad de la infección antes del trasplante, la histología hepática, la coinfección por virus de hepatitis B, el tiempo después del trasplante y la inmunosupresión^{126, 171}. La mortalidad por enfermedad hepática y el riesgo de hepatocarcinoma en los receptores de un trasplante renal VHC+ es mayor comparado con los VHC-¹⁷². En tanto que algunos estudios

muestran que la infección por VHC no tiene una influencia negativa a largo plazo en la histología hepática, otros estudios muestran una rápida progresión de la fibrosis^{126, 172, 173}. Hay pocos estudios prospectivos que evalúan la histología del hígado de los receptores ARN VHC+, con resultado controvertidos. Zyldeberg y cols.¹⁵¹ mostraron que la enfermedad hepática progresa más rápidamente en los receptores de trasplante renal al compararlo con pacientes con función renal normal o aquellos pacientes en diálisis. Por el contrario, Alric y cols.¹⁷⁴ demostraron que la mayoría de pacientes ARN VHC+ trasplantados renales no tenían casi progresión de la morbilidad hepática relacionada con VHC, teniendo como base los cambios en la escala de fibrosis METAVIR, mostrando valores similares a los de aquellos pacientes ARN+ VHC+ en diálisis y significativamente más bajos que los pacientes ARN+ VHC+ con función renal normal. No obstante, casi el 20% de estos pacientes desarrollaron fibrosis hepática grave después del trasplante por lo que se debería considerar el tratamiento antiviral post trasplante para esos pacientes. De Oliveira y cols. estudiaron 22 pacientes VHC positivos con biopsias pre y post trasplante. La progresión de la fibrosis después del trasplante fue observada en 50% de estos pacientes y se detectó actividad necroinflamatoria en el 32% de los pacientes. La progresión de la enfermedad ocurrió entre los que no tenían lesiones histológicas significativas en las biopsias pre trasplante¹⁷⁵.

3.2. Importancia de la infección por VHC en el rechazo, infección y neoplasia

La glomerulonefritis y la diabetes de reciente aparición después del trasplante son complicaciones frecuentes asociadas con la presencia de infección por VHC en estos pacientes^{126, 167, 176}. Así mismo, el VHC puede tener influencia en la aparición de rechazo agudo y por tanto en la supervivencia del injerto y del paciente¹²⁶.

3.2.1. Rechazo agudo en pacientes VHC positivos

No existe consenso respecto a la influencia del VHC en el rechazo agudo de los aloinjertos renales^{126, 177, 178}. Por tanto, deben tenerse en cuenta las variables clínicas que se asocian tanto a la adquisición de la infección por VHC como a los prolegómenos del trasplante como son el tiempo en diálisis, el número de transfusiones sanguíneas y la necesidad de retrasplante que conllevan un riesgo inmunológico alto asociado al trasplante y que podría explicar la más alta prevalencia de rechazo agudo^{126, 179}. También es importante tener en cuenta el rechazo agudo subclínico que ha sido encontrado, junto con el VHC, en una serie de pacientes sometidos a biopsias de protocolo, como factores de riesgo independientes para pérdida del injerto¹⁸⁰.

3.2.2. Infecciones en pacientes VHC positivos

Como ya se ha comentado la infección por VHC induce un estado de inmunodeficiencia que puede explicar la disminución de rechazo agudo en comparación con los VHC- y como consecuencia también una mayor incidencia de

infecciones. De hecho, varios autores han encontrado una asociación entre la presencia de infección por VHC y el incremento de bacteriemia e infecciones del tracto urinario superior en pacientes trasplantados renales^{181, 182}. Igualmente se han publicado datos que relacionan la infección VHC con la diabetes lo que llevaría a un incremento en la susceptibilidad a infecciones en los pacientes trasplantados asociado a la inmunosupresión que reciben^{183,184}. Por tanto, es necesario tener en mente ese entorno especial en este tipo de pacientes al momento de iniciar el tratamiento inmunosupresor para balancear muy bien el riesgo beneficio que comporta el alto riesgo inmunológico de los pacientes infectados con VHC¹⁷⁸.

3.2.3. VHC y neoplasias extra hepáticas post trasplante

Se ha encontrado asociación alta entre infección por VHC y enfermedad linfoproliferativa post trasplante cuando se compara con los pacientes VHC negativos¹⁸⁵. Así mismo, se ha encontrado que la incidencia de mieloma múltiple era superior en los pacientes VHC positivos que en los negativos en el registro americano que incluyó más de 66.000 pacientes¹⁸⁶. Incluso se ha publicado cómo el cáncer ha llegado a ser la tercera causa de mortalidad en los pacientes con infección por VHC del registro de Australia y Nueva Zelanda¹⁴⁹. Por tanto, es importante hacer un seguimiento muy cuidadoso de este tipo de pacientes con respecto a enfermedades malignas que puedan aparecer en el transcurso del trasplante.

3.3. Supervivencia del paciente con infección VHC post trasplante

La mortalidad a largo plazo en los pacientes trasplantados renales ha sido demostrada por varios autores^{187, 188, 189}. Si bien se trata de estudios de tipo retrospectivo que adolecen de limitaciones como por ejemplo que no se presentan datos como los de biopsias hepáticas pre trasplante que podrían evidenciar el impacto de la función hepática en los resultados a largo plazo, prácticamente todos coinciden en que la infección por VHC conlleva peores resultados desde el punto de vista de la mortalidad en esta población de pacientes^{190, 191}.

Por otro lado, aunque no se pueden llevar a cabo estudios prospectivos para determinar los beneficios del trasplante renal en los pacientes VHC positivos comparados con los pacientes en diálisis, hay varias publicaciones que muestran una disminución significativa en la mortalidad de los pacientes VHC+ que fueron trasplantados al compararlos con aquellos que permanecieron en diálisis^{183, 192, 193}. Estos resultados son consistentes con los datos publicados en las poblaciones sin infección por hepatitis C en lista de espera, que han demostrado que los pacientes que reciben un aloinjerto renal presentan tasas de mortalidad inferiores a las de los pacientes que continúan en diálisis¹⁹⁴.

Teniendo en cuenta los datos publicados, queda claro que la mejor opción para los pacientes con enfermedad renal en estado terminal con anticuerpos anti VHC positivos sigue siendo el trasplante renal ya que mejora la esperanza de vida de este tipo de pacientes.

3.4. Supervivencia del injerto en el paciente VHC positivo

La mayoría de publicaciones a cerca de la supervivencia del injerto en los pacientes VHC positivos comparados con los VHC negativos han demostrado que los primeros presentan un riesgo relativo de pérdida del injerto mayor que los pacientes seronegativos^{168, 195, 196}. Las causas más probablemente relacionadas con pérdidas del injerto en los pacientes VHC+ fueron la glomerulonefritis¹⁹⁷ y la nefropatía crónica del aloinjerto (NCA)¹⁴⁹.

Las múltiples complicaciones asociadas al VHC pueden contribuir a la menor supervivencia del aloinjerto después del trasplante, incluyendo el desarrollo de proteinuria debida a NCA/fibrosis intersticial-atrofia tubular y/o glomerulonefritis asociada al VHC y diabetes post trasplante de reciente aparición. Varios autores han propuesto que la infección por VHC bien sea directa o indirectamente o por inducir la liberación de citoquinas tales como el interferón, pueden inducir daños en las células endoteliales que eventualmente se expresan como glomerulopatía del trasplante^{168, 197, 198}.

Está claro que los pacientes VHC+ deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar y/o detectar la aparición de patologías asociadas al trasplante y a la infección por VHC que disminuyan tanto la supervivencia del paciente como del injerto.

3.5. Tratamiento de la infección por VHC después del trasplante renal

Las manifestaciones extra hepáticas de la infección por hepatitis C incluyen la crioglobulinemia mixta, la enfermedad linfoproliferativa y la enfermedad renal¹⁷⁶.

El tipo de glomerulonefritis más relacionado con la infección por VHC es la Glomerulonefritis Membranoproliferativa asociada con crioglobulinemia tipo II; aunque la relación causa efecto aun se desconoce¹⁹⁹. Para evitar el daño renal asociado al VHC se recomienda el tratamiento de los pacientes en diálisis antes de recibir el aloinjerto renal, ya que se ha demostrado que, aquellos pacientes en diálisis que alcanzan RVS y que permanecen negativos para el ARN VHC después del trasplante renal, tienen significativamente menos glomerulonefritis post trasplante relacionada con el VHC²⁰⁰. Así mismo, se ha visto que a pesar de la fuerte presión inmunosupresora después del trasplante, esos pacientes no presentan recaídas de la infección por VHC²⁰¹. En cambio, en aquellos pacientes ARN VHC+ que reciben un aloinjerto renal, la infección por VHC tiene efectos deletéreos en la supervivencia del aloinjerto y del paciente y pueden presentar una disfunción hepática tipo hepatitis colestásica fibrosante¹⁶⁹, así como cirrosis o incluso hepatocarcinoma¹⁹⁰.

El tratamiento de los pacientes VHC+ post trasplante renal no está exento de riesgos. De hecho, el éxito en monoterapia con IFN ha sido bastante desalentador alcanzando RVS de tan solo el 25% mientras el paciente estaba en tratamiento y con numerosos efectos adversos que hacían inviable la continuación del

tratamiento^{202, 203}. Igualmente, el IFN se asoció con un incremento en las tasas de rechazo agudo merced a sus propiedades inmunomoduladoras, lo que conllevó pérdidas de aloinjertos^{203, 204}. La mayoría de esos rechazos eran de tipo humoral²⁰⁵. Así, varios autores han concluido que el tratamiento con IFN alfa es mal tolerado y poco seguro para los pacientes trasplantados renales²⁰⁶. Los resultados con tratamiento combinado con IFN pegilado y ribavirina son más alentadores pero siguen siendo pobres debido a los efectos adversos incluyendo el rechazo agudo y la anemia que requiere tratamiento con eritropoyetina^{207, 208}. Kamar y cols²⁰⁹ encontraron que, menos del 50% de las biopsias hepáticas evaluadas de pacientes VHC+ trasplantados renales después de 10 años de seguimiento mostraban deterioro. Por tanto, ellos sugieren que los pacientes que se podrían beneficiar de los tratamientos para la infección por VHC son aquellos pacientes que desarrollan enfermedad hepática que pone en peligro su vida, tal como la hepatitis colestásica fibrosante.

Por otro lado, se ha visto que la crioglobulinemia se asocia al trasplante renal, particularmente en los pacientes VHC+ y que esto lleva a una proteinuria grave y a disfunción del aloinjerto²¹⁰. Estos pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con Rituximab aunque las complicaciones infecciosas graves son factores a valorar antes de iniciar el tratamiento.

Por todo lo anterior está claro que lo ideal es tratar la infección por el VHC+ antes del trasplante, lo que garantiza al menos dos cosas: que los pacientes con RVS

permanecen negativos después del trasplante y que así se evita la morbilidad renal asociada al propio virus como lo es la glomerulonefritis membranoproliferativa con crioglobulinemia y, por otro lado, se evitan las complicaciones derivadas del tratamiento, especialmente el rechazo agudo.

3.6. Inmunosupresión en el paciente trasplantado renal VHC+

El tratamiento inmunosupresor puede tener consecuencias muy importantes sobre la replicación del VHC y/o la enfermedad hepática después del trasplante. Los fármacos inmunosupresores incrementan la viremia VHC aunque se ha publicado que la ciclosporina, in vitro, inhibe la replicación del VHC^{211, 212}. El tratamiento de inducción no está contraindicado y una inducción por un corto período de tiempo puede ser muy beneficiosa para los receptores de un trasplante renal infectados por VHC de alto riesgo inmunológico, como son los hiperinmunizados y los retrasplantados. La utilización de anticuerpos como tratamiento de inducción no influye ni en la mortalidad^{211, 212} ni en la enfermedad hepática²¹³. También puede ser una opción aceptable retirar los corticosteroides en pacientes con infección por VHC que padecen otras patologías concomitantes como osteoporosis o diabetes mellitus. Aún no está claro cuál sería el mejor inhibidor de calcineurina a utilizar en los pacientes VHC+ ya que no se han hecho estudios controlados a largo plazo para determinar este tópico en particular. Sin embargo, tacrólimus es el ICN preferido como ocurre en los pacientes VHC-. En general, los regímenes

inmunosupresores deben ser individualizados de acuerdo a parámetros clínicos como el riesgo inmunológico y la comorbilidad y no solo teniendo en cuenta la infección por VHC.

Teniendo en cuenta todas las evidencias previamente expuestas, se puede afirmar que los pacientes VHC+ que reciben un trasplante renal muestran una menor supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo con respecto a los VHC-. Sin embargo, no existe evidencia clara del efecto deletéreo de la infección VHC en los resultados del trasplante renal a corto plazo.

El proyecto de investigación que se presenta en esta tesis doctoral intenta dar luz sobre este tema ya que el conocimiento de esta posible realidad implicaría consecuencias clínicas importantes que inducirían a un manejo clínico pre trasplante más agresivo. Por tanto, aquí se presentarán los datos recogidos por el Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante que se constituyó en el año 2000, auspiciado por la Sociedad Española de Nefrología con el soporte de Wyeth, y cuyo objetivo era describir la evolución de las características de donante/receptor y los resultados del trasplante renal durante el periodo 1990-2002 en pacientes con injerto funcionando al año del seguimiento y evaluar los factores de riesgo asociados con la supervivencia del injerto y del paciente después del primer año del trasplante. Se presentarán los datos de un estudio en el que el tesitante participó de manera activa cuyo origen tuvo lugar en

otro estudio publicado sobre el tema en cuestión en 2004 por Morales y colaboradores¹⁶⁸.

El estudio **“Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience”** publicado en “Nephrology Dialysis & Transplantation” en junio de 2010 (suppl 2:ii41-ii46) es un estudio multicéntrico español diseñado en 2002 con el objetivo de analizar los resultados del trasplante renal en pacientes infectados por VHC durante el periodo 1990 – 2002 focalizado en la pérdida del injerto y sus causas y comparando dos períodos: 1990 – 1994 vs 1998 – 2002. En este estudio se amplían los resultados publicados previamente por Morales y colaboradores y que abarcaban los datos desde 1990 hasta 1998. Este estudio pone de relieve la disminución espectacular de la prevalencia de la infección por VHC desde 1990 hasta 2002 en los pacientes trasplantados renales y el daño renal precoz asociado al VHC representado por proteinuria y aumento de la creatinina sérica mostrando nefropatía crónica del aloinjerto, glomerulopatía del trasplante y con menor frecuencia glomerulonefritis *de novo* asociada al VHC.

Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience

Jose María Morales¹, Roberto Marcén², Amado Andres¹, Beatriz Domínguez-Gil³, Josep María Campistol⁴, Roberto Gallego⁵, Alex Gutierrez⁶, Miguel Angel Gentil⁷, Federico Oppenheimer⁴, María Luz Samaniego⁸, Jorge Muñoz-Robles⁹ and Daniel Serón¹⁰

¹Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain, ²Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain, ³Organización Nacional de Trasplantes, Madrid, Spain, ⁴Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ⁵Hospital Dr Negrin, Las Palmas, Spain, ⁶Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain, ⁷Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, ⁸Statistical Department of Pfizer, Madrid, Spain, ⁹Medical Department of Pfizer, Madrid, Spain and ¹⁰Hospital Vall d' Hebrón, Barcelona, Spain

Correspondence and offprint requests to: Jose M. Morales; E-mail: jmorales@h120.es

Abstract

Background. Renal transplantation is the best therapy for patients with hepatitis C virus (HCV) infection with end-stage renal disease. Patient and graft survival are lower in the long term compared with HCV-negative patients. The current study evaluated the results of renal transplantation in Spain in a long period (1990–2002), focusing on graft failure.

Methods. Data on the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group including 4304 renal transplant recipients, 587 of them with HCV antibody, were used to estimate graft and patient survival at 4 years with multivariate Cox models.

Results. Among recipients alive with graft function 1 year post-transplant, the 4-year graft survival was 92.8% in the whole group; this was significantly better in HCV-negative vs HCV-positive patients (94.4% vs 89.5%, $P < 0.005$). Notably, HCV patients showed more acute rejection, a higher degree of proteinuria accompanied by a diminution of renal function, more graft biopsies and lesions of *de novo* glomerulonephritis and transplant glomerulopathy. Serum creatinine and proteinuria at 1 year, acute rejection, HCV positivity and systolic blood pressure were independent risk factors for graft loss. Patient survival was 96.3% in the whole group, showing a significant difference between HCV-negative vs HCV-positive patients (96.6% vs 94.5%, $P < 0.05$). Serum creatinine and diastolic blood pressure at 1 year, HCV positivity and recipient age were independent risk factors for patient death.

Conclusions. Renal transplantation is an effective therapy for HCV-positive patients with good survival but inferior than results obtained in HCV-negative patients in the short term. Notably, HCV-associated renal damage appears early with proteinuria, elevated serum creatinine showing chronic allograft nephropathy, transplant glomerulopathy and, less frequently, HCV-associated *de*

novo glomerulonephritis. We suggest that HCV infection should be recognized as a true risk factor for graft failure, and preventive measures could include pre-transplant therapy with interferon.

Keywords: hepatitis C; proteinuria; renal function; renal transplantation

Introduction

Renal transplantation is the best therapeutic option for hepatitis C virus-positive (HCV) patients with end-stage renal disease [1,2]. However, graft and patient survival are lower in most series comparing with patients without HCV infection [3–5]. In fact, HCV infection is an independent risk factor for mortality, and also for graft loss [5,6]. In this way, although the presence of HCV-related post-transplant complications such as glomerulonephritis and diabetes can contribute to graft loss, why HCV infection negatively influences graft survival is unknown. In spite of these, results after renal transplantation in HCV patients are better than those obtained in HCV patients in the waiting list [1,3].

We previously published the influence of HCV infection on late graft loss in Spain including the period 1990–98, demonstrating that HCV infection was an independent risk factor for graft loss and mortality [5]. In this way, the decreasing incidence of the prevalence of HCV infection was an important factor together with the low incidence of acute rejection to improve the results from 1990 to 1998 in our country. Now, we extended the data of chronic allograft study to include the year 2002 that represents a time with modern immunosuppression. We analysed the results of renal transplantation in HCV patients during the period 1990–2002 focusing on graft loss and their causes. We also compared two periods, 1990–94 vs 1998–2002.

Materials and methods

Sources of data

The data on recipients were collected from individual transplant centres participating in the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group, which comprised 34 out of 38 adult kidney transplant centres in Spain and 96% of all adult kidney transplant recipients in Spain who were alive with a functioning graft at 1 year post-transplant, during the studied years (1990, 1994, 1998 and 2002).

Study population

According to the Spanish National Transplant Organization (ONT), total cases of transplanted patients in the years 1990, 1994, 1998 and 2002 were 6901 (source: www.ont.msc.es), of which 5060 (73.3% of total) transplants were included by the 34 centres participating in the study. The inclusion criteria were to be recipients of a single organ with a functioning graft at 1 year post-transplant and more than 2 years of follow-up. We found 89 (1.8%) patients younger than 18 years. Furthermore, 91 (1.8%) cases were excluded for having an inferior graft survival at 1 year. Eighty-six (1.7%) patients were not included because no data were available for monitoring, and therefore, the total number of patients analysed was 4842 (95.7%).

Distribution of patients according to the serology for hepatitis C and B virus was the following: 97.5% of patients ($n = 4304$) did not have hepatitis B virus, of which 13.6% ($n = 587$) presented HCV+ and the remaining 86.4% ($n = 3717$) HCV-.

Methods

For the following analysis, we have taken into account all evaluable patients not showing HBV+ ($n = 4304$), disaggregated by the year of transplantation: 1990–94 ($n = 1659$, 38.5%) vs. 1998–2002 ($n = 2645$, 61.5%). To avoid the need to adjust survival per year of transplant, given that monitoring of patients is significantly higher in those transplanted between 1990 and 1994 than in those transplanted between 1998 and 2002 (and as its follow-up varies from 16–12 years to 8–4 years, respectively), graft and patient survival were examined during the first 4 years after transplantation. Thus, patients whose graft or patient survival was more than 4 years were only assessed until the fourth year after transplantation.

Definitions

The glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation: $eGFR$ (mL/min/1.73 m²) = $\exp(5.228 - 1.154 \times \ln(\text{SCr}) - 0.203 \times \ln(\text{age}) - (0.299 \text{ if female}) + (0.192 \text{ if black}))$. Induction was considered whether the immunosuppressive was ALG/ATG or OKT3 or anti-IL-2R.

HCV infection was defined by the presence of HCV antibody (ELISA2/3).

Statistical analysis

Statistical treatment of data was done with the support of SPSS version 17.0. Continuous variables were described using measures of central tendency (mean, median) and measure of dispersion (standard deviation, minimum and maximum). Categorical variables were described as absolute and relative frequency.

The survival function was evaluated by Kaplan–Meier, Cox regression and log-rank test, to study graft and patient survival, as well as the association between graft and patient survival and the presence of HCV+ or the cohort (transplanted in 1990–94 or 1998–2002).

Results

Donor and recipient characteristics

Mean donor age was 42.39 ± 16.9 (range 12–86) years that was significantly higher in HCV-negative 42.77 ± 16.9 than HCV-positive patients 39.98 ± 16.31 years ($P < 0.001$). Donor age significantly increased in the period

1998–2002, 45.35 ± 16.81 vs 37.56 ± 15.9 in 1990–94 ($P < 0.001$) in all patients and separated in HCV+ and HCV- patients.

Mean recipient age was 46.6 ± 13.27 (range 18–78) years; this also was significantly higher in HCV-negative 46.8 ± 13.3 years than HCV-positive patients 45.2 ± 12.8 years ($P < 0.005$). Recipient age increased significantly in the period 1998–2002, 48.21 ± 13.4 vs 44.1 ± 12.6 years in 1990–94 ($P < 0.001$) in all patients and separately in HCV+ and HCV- patients.

Gender was 62.2% males and 37.8 females without differences according to HCV status.

Re-transplantation was more frequent in 1998–2002 than 1990–94 (13.2% vs 10.6%, $P < 0.05$). In the subpopulation of HCV+ patients, the frequency of re-transplants was higher than HCV- patients (32.4% vs 9%, $P < 0.001$) and notably was significantly higher in the modern period (51.2% vs 21.8%, $P < 0.001$) in HCV-positive patients.

Pre-transplant panel-reactive antibodies (PRA) were significantly higher in HCV+ than HCV-negative patients (7.54 vs 3.79, $P < 0.01$), and the subpopulation of HCV-positive PRA was higher in those transplanted in 1998–2002 (10.68% vs 5.83%, $P < 0.01$). The percentage of patients with PRA >50% was higher in the HCV+ group (4.4% vs 2%, $P < 0.05$).

Time on dialysis was higher in HCV+ patients (6.86 ± 5.3 vs 2.64 ± 2.89 year, $P < 0.001$) and in those transplanted in 1998–2002 HCV+ (8.4 ± 5.9 vs 5.9 ± 4.3 year, $P < 0.001$) but not in the HCV- subpopulation.

HLA mismatching DR and B was higher in the modern era: 38.6% vs 29.1% ($P < 0.001$) had two incompatibilities in the HLA-B, and 11.3% vs 4.4% ($P < 0.001$) had two mismatches in HLA-DR. In the subpopulation of HCV, the same happened with the locus DR.

The percentage of pre-transplant diabetes was low in the whole group (5.5%), showing a higher frequency in HCV-negative vs HCV-positive patients (5.9% vs 3.4%, $P < 0.05$). Interestingly, pre-transplant diabetes was higher in the modern era in HCV-negative (6.8% vs 4.1%, $P < 0.001$) and HCV-positive patients comparing with the 1990–94 period (6.3% vs 1.7%, $P < 0.001$).

Immunosuppression

Induction therapy was more frequent in HCV+ patients (39.8% vs 34.1%, $P < 0.05$). ALG/ATG was preferentially used in 63% of them. Cyclosporine was used in 71.2%, MMF in 49%, and tacrolimus in 25% without differences in HCV subpopulations. However, cyclosporine was more used in HCV-positive patients (81.3% vs 69.5%, $P < 0.005$).

Prevalence of HCV infection was decreasing progressively from 27.7% in 1990 to 5.9% in 1998 ($P < 0.001$), as we demonstrated in the previous analysis [5].

Delayed graft function, acute rejection, renal function and proteinuria

Delayed graft function was higher in HCV-positive patients 38.5% vs 29.4%, $P < 0.001$, but with no difference between periods.

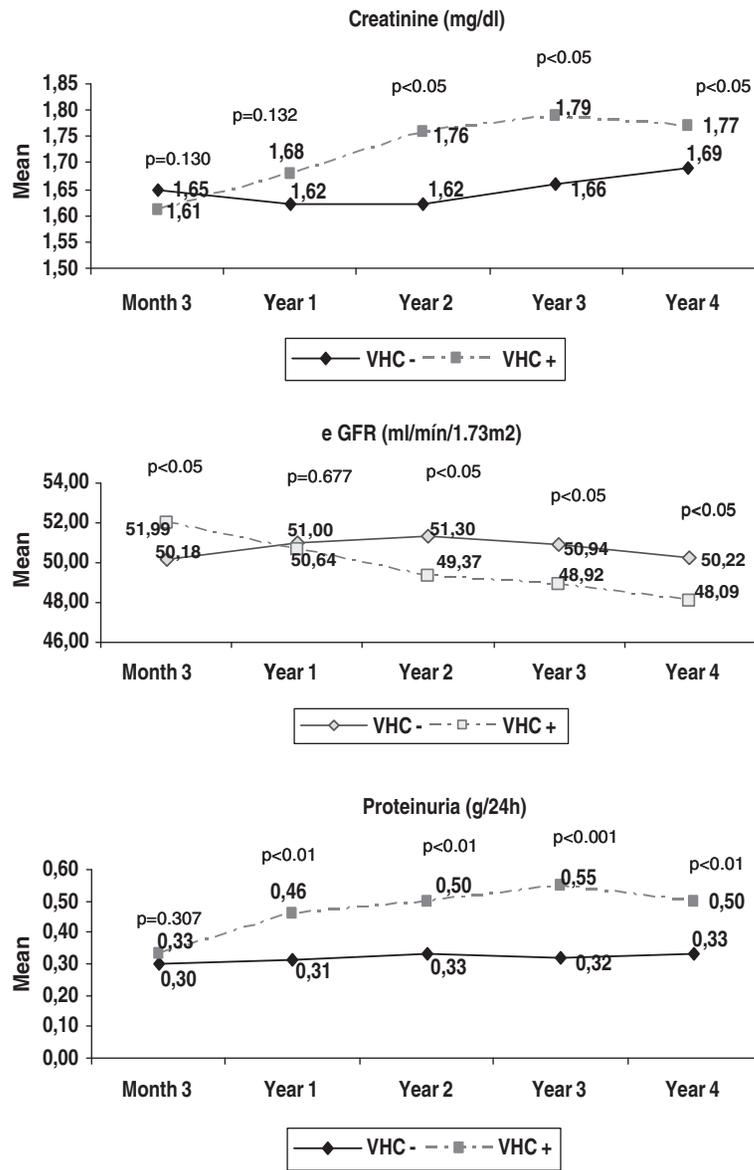


Fig. 1. Renal function and proteinuria.

Acute rejection was more frequent in HCV+ patients 32.5% vs 27.3%, $P < 0.01$. Patients transplanted in 1990–94 suffered more acute rejection episodes than those transplanted in the modern era (39.1% vs 21%, $P < 0.001$), as well as in the two subpopulations HCV negative (39.8% vs 20.6%, $P < 0.001$) and HCV positive (36.6% vs 25.2%, $P < 0.01$). It is interesting to note that acute rejection in HCV patients was higher than HCV-negative patients in the modern era (25% vs 20.6%, $P < 0.01$). The majority of acute rejection episodes were in the first year (84.6%).

Mean values of eGFR were lower in HCV+ vs HCV- patients from the second year post-transplant. From the first year, there was a much better GFR in the whole group transplanted in the period 1998–2002, including both HCV+ and HCV- patients. Serum creatinine (SCr) showed higher mean values in HCV+ vs HCV- patients from the second

year post-transplant. From the first year, SCr was lower in the whole group transplanted in the modern era, including both HCV+ and HCV- patients.

Mean values of proteinuria were higher from the first year in HCV+ vs HCV- patients. Proteinuria was lower in the whole group of patients transplanted in the modern era, but only in the second and in the third years post-transplant (see evolution of eGFR, creatinine and proteinuria in Figure 1).

Interestingly, the percentage of patients with at least one graft biopsy during these 4 years was higher in HCV+ versus HCV- group: 34.6% vs 25%, $P < 0.05$. The indications of biopsy were worsening of renal function and/or proteinuria in both groups of patients. Transplant glomerulopathy and *de novo* glomerulonephritis were more frequent in HCV patients (Table 1).

Table 1. Pathological lesions of graft biopsies

Diagnosis	HCV(-) n = 463	HCV(+) n = 140	ALL n = 603
Transplant glomerulopathy	23 (5.0%)	16 (11.4%)	39 (6.5%)
<i>De novo</i> GN	24 (5.2%)	13 (9.3%)	37(6.1%)
Normal	22 (4.8%)	2 (1.4%)	24 (4.0%)
CAN Ia	65 (14.0%)	16 (11.4%)	81 (13.4%)
CAN Ib	43 (9.3%)	5 (3.6%)	48 (8.0%)
CAN IIa	60 (13.0%)	21 (15.0%)	81 (13.4%)
CAN IIb	52 (11.2%)	18 (12.9%)	70 (11.6%)
CAN IIIa	27 (5.8%)	8 (5.7%)	35 (5.8%)
CAN IIIb	17 (3.7%)	5 (3.6%)	22 (3.6%)
Others	57 (12.3%)	12 (8.6%)	69 (11.4%)
Acute rejection	35 (7.6%)	15 (10.7%)	50 (8.3%)
Recurrent disease	38 (8.2%)	9 (6.4%)	47 (7.8%)
	<i>P</i> < 0.05		

GN, glomerulonephritis; CAN, chronic allograft nephropathy.

Graft survival

Graft loss during the 4 years of follow-up was 7.2%, but significantly higher in HCV+ vs HCV- patients: 12.1% vs 6.4%, *P* < 0.001. Therefore, graft survival was 92.8% across the whole group. There were no differences in graft survival in HCV+ patients comparing the period 1990–94 vs 1998–2002: 87.5% vs 93%, *P* = 0.084. However, in HCV- patients, graft survival was significantly better in the modern period: 95.3% vs 92.9%, *P* < 0.005. Causes of graft loss are displayed in Table 2.

In the univariate analysis: donor age, recipient age, acute rejection, HCV positivity, cohort (year of transplantation), pre-transplant PRA, acute tubular necrosis, post-transplant diabetes at 1 year, therapy with steroids, induction, tacrolimus, cyclosporine, anti-IL2 R, value of proteinuria, serum creatinine, eGFR, total cholesterol, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and body weight were statistical significant factors for graft survival. These factors

Table 2. Causes of graft loss and Cox regression analysis for graft loss

Causes of graft loss at the fourth year after renal transplantation			
	HCV(-) n = 227	HCV(+) n = 70	All n = 297
Biopsy-proven CAN	61 (30%)	22 (34.4%)	83 (30%)
No biopsy-proven CAN	68 (33.5%)	20 (31.3%)	88 (33%)
Death with functioning graft	10 (4.9%)	3 (4.7%)	13 (4.9%)
<i>De novo</i> glomerulonephritis	6 (3%)	4 (6.3%)	10 (3.7%)
Late acute rejection	13 (6.4%)	6 (9.4%)	19 (7.1%)
Recurrent original disease	16(7.9%)	4 (6.3%)	20 (7.5%)
Non-compliance	9 (4.4%)	0 (0)	9 (3.4%)
Others	20 (9.9%)	5 (2.8%)	25 (9.4%)
	<i>P</i> = NS		
Cox-regression analysis: factors for graft failure.			
	<i>P</i> -value	OR	CI 95% OR Low-high
Serum creatinine at 1 year	<0.001	1.937	1.563–2.401
Proteinuria at 1 year	<0.001	1.360	1.272–1.454
SBP at 1 year	<0.01	1.013	1.005–1.021
Body weight at 1 year	<0.001	0.974	0.961–0.987
GFR at 1 year	<0.001	0.969	0.952–0.987
Acute rejection	<0.05	1.439	1.031–2.009
Recipient age	<0.01	0.982	0.970–0.995
Hepatitis C antibody	<0.001	1.702	1.264–2.291
Transplantation 1998–2002	<0.01	0.676	0.525–0.871

were introduced in the Cox regression model analysis showing that only serum creatinine and proteinuria at 1 year, acute rejection, HCV positivity, and SBP were independent risk factors for graft loss, while body weight, GFR, recipient age and year of transplantation were protective factors for the graft (Table 2).

Patient survival

During the first 4 years of follow-up, 4.3% of the whole group died, showing a decrease of death in the modern era: 3.7% vs 5.2%, *P* < 0.05. Mortality was higher in HCV+ vs HCV-: 6.1% vs 4%, *P* < 0.05, but there was no difference in both periods: 1990–94 6.4% vs 5.7% (*P* = NS) in 1998–2002.

Patient survival in the whole group was 96.3% showing a significant difference between HCV-negative and HCV-positive patients: 96.6% vs 94.5%, *P* < 0.05. Causes of death are represented in Table 3. Ages of the patients who died were higher in both groups, HCV+ and HCV-, in the period 1998–2002.

In the univariate analysis, donor age, recipient age, acute rejection, HCV+, proteinuria, serum creatinine, GFR, SBP, DBP and treatment with steroids were associated factors with mortality. Cox regression analysis including all significant data in the univariate demonstrated that serum creatinine and SBP at 1 year, HCV+ and recipient age were independent risk factors for patient death (Table 3).

Discussion

In the present national study performed in Spain, we show the results of renal transplantation in patients with hepatitis C antibody compared with patients HCV- in the period 1990–2002. At 4 years after transplantation, graft and patient survival were lower than HCV-negative patients, and

Table 3. Causes of mortality and Cox regression analysis for patient death

Causes of death at the fourth year after renal transplantation			
	HCV(-) n = 149	HCV(+) n = 36	All n = 185
Heart disease	32 (25.4%)	11(59.3%)	43 (27.9%)
Neoplasia	30 (23.8%)	1 (3.6%)	28 (18.2%)
Infection	27 (4.4%)	6 (4.4%)	36 (23.4%)
Liver disease	1 (0.8%)	2 (7.1%)	3 (1.9%)
Others	36 (28.6%)	8 (28.6%)	44 (28.6%)
	<i>P</i> < 0.05		

Risk factors for mortality at the fourth year after renal transplantation: Cox regression analysis			
	<i>P</i> -value	OR	CI 95% OR Low-high
Serum creatinine at 1 year	<0.001	1.905	1.573–2.306
Diastolic blood pressure	<0.05	1.016	1.000–1.032
Hepatitis C antibody	<0.05	1.684	1.110–2.557
Recipient age	<0.001	1.064	1.048–1.081

remarkably, HCV+ patients exhibited a greater degree of proteinuria and lower renal function from the first post-transplant year. Comparison among the two periods showed no difference in survival figures or renal function and/or proteinuria in the two cohorts of HCV-positive patients. Fortunately, the prevalence of HCV infection in our patients is decreasing progressively.

Graft survival at 4 years was lower in HCV patients, and HCV infection was an independent risk factor for graft loss at short time after transplantation. This is an interesting finding because, in most series, graft survival is lower in the long term [3,4,6]. In addition, proteinuria was higher, and renal function was lower after the first year, which explains why these patients were biopsied more frequently than HCV-negative patients. Also, the presence of HCV-associated GN and transplant glomerulopathy were more frequent in HCV patients. In this way, we showed that HCV infection seems to be a risk factor for transplant glomerulopathy as has been recently described by the group of the Mayo Clinic in protocol biopsies [7]. In addition, acute tubular necrosis and acute rejection rate were more frequent in HCV patients; particularly, acute rejection was higher in the modern era. This incidence of acute rejection could be explained because hyperimmunized and re-transplants were more frequent in the HCV+ population [8], because in low risk patients, the presence of acute rejection is lower compared with HCV-negative patients [9]. These factors, acute rejection, hyperimmunization and re-transplantation are risk factors for chronic rejection and transplant glomerulopathy. Therefore, it is reasonable to think that HCV-positive patients could have an increased risk for chronic humoral rejection and graft failure.

The presence of proteinuria is important because it is well known that HCV infection is an independent risk factor for proteinuria [5,10]. We demonstrated that proteinuria is higher than in the HCV- population, and accompanied by a concomitant diminution of renal function after the first

year. These factors *per se* are risk factors for allograft failure [5,6] and clinically represent the early damage of the allograft, mainly by chronic allograft nephropathy. So, in protocol biopsies at 6 months, HCV infection was an independent risk factor for graft loss [11] and for transplant glomerulopathy [7]. Our data demonstrated that HCV infection is associated with early greater rates of proteinuria, lower renal function, chronic rejection, *de novo* GN and graft loss. Therefore, HCV infection may be included as a true risk factor for graft loss and chronic allograft nephropathy/chronic rejection. In this way, pre-transplant treatment with interferon could decrease the incidence of chronic allograft nephropathy [12].

Patient survival at 4 years in the whole group transplanted in 1990–2002 is excellent. As expected, patient survival was lower in HCV+ patients compared with HCV negative, but in spite of this mortality can be considered low taking into consideration the presence of the chronic condition of HCV infection. The most important series demonstrated that, in the short term, patient survival is similar to non-infected renal transplant patients, and in the long term, mortality is higher in HCV+ patients [3,6,13,14]. Notably, in our series, mortality is earlier and more elevated at 4 years, very similar to recently published American findings [15]. In patients transplanted in the modern era, mortality was a little bit lower than in 1990–94 but without statistical differences. Cardiovascular, infections and neoplasia were the most frequent causes of death in our patients, and liver disease was higher in HCV+. Cox regression analysis showed that, once again, HCV+ was an independent risk factor for mortality at 4 years together with recipient age, Scr and DBP at 1 year. Therefore, a good blood pressure control and an improvement of renal function are mandatory to improve this early mortality. In these patients, the presence of post-transplant diabetes, proteinuria and a lower renal function are cardiovascular risk factors that could explain why heart disease is the first cause of death. Also, the longer time on dialysis and the presence of arterial hypertension could also contribute.

The main limitation of this study was that we have no information of HCV RNA at transplantation and in the follow-up. Also, there is no information about liver enzyme values or liver biopsy. Therefore, because we do not know how many patients had viraemia and if they had liver fibrosis, we cannot demonstrate the role of liver disease in survival figures [16]. In spite of this, our work is the longest numerically and in follow-up in renal transplant patients showing the role of HCV infection on early graft failure.

In summary, renal transplantation is an effective therapy for patients with HCV infection, with survival figures that are good but inferior to those obtained in HCV-negative patients in the short term. Notably, HCV-associated renal damage appears early with proteinuria and elevated serum creatinine showing chronic allograft nephropathy, transplant glomerulopathy and less frequently HCV-associated *de novo* GN. We suggest that HCV infection should be recognized as a true risk factor for graft failure, and preventive measures could include pre-transplant therapy with interferon in viraemic patients [17].

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Pereira BJ, Levey A. Hepatitis C in organ transplantation: its significance and influence on transplantation policies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 912–922
2. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section I: evaluation, selection and preparation of the potential recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 3–38
3. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: S1–S99
4. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A *et al.* Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 719–727
5. Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D *et al.* The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 72–76
6. Fabrizi F, Martin P, Dixit V *et al.* Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452–1461
7. Gloor J, Sethi S, Stegall MD *et al.* Transplant glomerulopathy sub-clinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007; 7: 2124–2132
8. Forman JP, Tolkoﬀ-Rubin N, Pascual M *et al.* Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3249–3255
9. Corell A, Morales JM, Mandroño A *et al.* Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet* 1995; 346: 1497–1498
10. Hestin D, Guillemin F, Castin N *et al.* Pre-transplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741
11. Moreso F, Ibernón M, Goma M *et al.* Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747–752
12. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 745–750
13. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C *et al.* Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667–670
14. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T *et al.* Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257–263
15. Maluf DG, Fisher RA, King Al *et al.* Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007; 83: 853–857
16. Kamar N, Rostaing L, Selves J *et al.* Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704–1712
17. Domiguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int* 2009; 22: 117–131

Received for publication: 18.12.09; Accepted in revised form: 29.3.10

II. OBJETIVOS

Primario

El objetivo principal del estudio fue investigar la influencia del virus de la hepatitis C a acorto plazo en los resultados del trasplante renal de cadáver en España en el período 1990-2002 en comparación con los pacientes hepatitis C negativos.

Secundarios

1. Comparar los resultados de supervivencia del injerto y del paciente en las 2 cohortes: 1990-1994 vs 1998-2002.
2. Evaluar la incidencia de rechazo agudo en los pacientes infectados por el VHC.
3. Determinar las causas de pérdida del injerto y los factores de riesgo para la misma.
4. Determinar las causas de muerte y los factores de riesgo para la misma.
5. Evaluar la función renal y la proteinuria de los pacientes VHC+ y compararla con los pacientes seronegativos.
6. Valorar la biopsia renal en el seguimiento de los pacientes VHC+ y determinar los diagnósticos patológicos más frecuentes.
7. Evaluar el tratamiento inmunosupresor en dos cohortes definidas de pacientes y comparar los resultados en los pacientes VHC+ versus los VHC-.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La presencia de infección por VHC en los pacientes que van a recibir un trasplante renal influye en los resultados del trasplante a corto plazo?

IV. HIPÓTESIS

La infección por VHC influye de forma decisiva en los resultados del trasplante renal no solo a largo plazo sino también a corto plazo; definiendo corto plazo como los primeros cuatro años postrasplante.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Fuente de datos

Los datos de la población a estudiar fueron recolectados por cada uno de los centros participantes en el marco del Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Crónica del Trasplante que estaba conformado por 34 de los 38 centros que realizan trasplante renal de adultos en España en el periodo comprendido entre 1990 – 2002.

2. Población a estudiar

De acuerdo a la Organización Nacional de Trasplantes de España (ONT), el total de pacientes trasplantados en los años 1990, 1994, 1998 y 2002 fue de 6.901 (fuente: www.ont.msc.es), de los cuales 5060 (73.3% del total) fueron reclutados por los 34 centros que participaron en el estudio. En este estudio solo se tuvieron en cuenta pacientes adultos (≥ 18 años) que recibieran un único riñón, el cual debía estar funcionando al final del primer año post trasplante en el período comprendido entre 1990 – 2002, y que tuvieran un seguimiento mayor de dos años. Así, se tuvieron en cuenta 4304 pacientes y un total de 756 pacientes fueron excluidos por las siguientes razones: edad menor de 18 años, trasplante multiórgano, doble trasplante, pérdida del injerto durante el primer año, VHB+ o datos no disponibles.

La distribución de pacientes de acuerdo a la serología para la hepatitis B y C fue la siguiente: 4304 no tenían infección por virus de hepatitis B, de los cuales el 13.6%

(n=587) presentaban anticuerpos anti-VHC positivos y el 86.4% restante (n=3717) eran negativos para el VHC (Tabla 5).

Tabla 5. Casos reclutados versus casos analizados

	N	%
Pacientes reclutados a fecha 01.09.06	5060	100,0
Pacientes evaluables	4304	100,0
Pacientes VHC+	587	13,6
Pacientes VHC-	3717	86,4
Pacientes no evaluables*	756	15,0

*Un paciente puede ser considerado no evaluable por más de un motivo

3. Métodos

Para el siguiente análisis, tuvimos en cuenta todos los pacientes evaluables que no mostraban positividad para el VHB (n=4304), separándolos por el año del trasplante: 1990-94 (n=1659, 38.5%) vs. 1998-2002 (n=2645, 61.5%) (Tabla 8).

Para evitar la necesidad de ajustar la supervivencia por año del trasplante, dado que el seguimiento de los pacientes era significativamente mayor en aquellos trasplantados entre 1990 y 1994 que en aquellos trasplantados en 1998 y 2002 (entre 16 – 12 años y 8 – 4 años respectivamente), la supervivencia del injerto y del paciente fue evaluada durante los primeros 4 años después del trasplante. Así, los pacientes cuya supervivencia del injerto o paciente fue mayor de 4 años solo fueron evaluados hasta el cuarto año después del trasplante.

4. Definiciones

El número total de incompatibilidades HLA se calculó como la suma del número de incompatibilidades en los loci A, B y DR.

Retraso en la función del injerto se definió como la necesidad de hemodiálisis durante la primera semana después de la cirugía después de haber descartado el rechazo hiperagudo o acelerado, complicaciones vasculares y obstrucción del tracto urinario.

El diagnóstico de rechazo agudo se definió de acuerdo a los criterios de cada centro basado en los datos clínicos e histológicos. El tipo histológico de rechazo agudo se clasificó de acuerdo a los criterios de Banff 1997²¹⁴ como intersticial (tipo I) o vascular (tipos II y III). El momento del primer episodio de rechazo agudo antes o después del tercer mes se utilizó para definir rechazo agudo temprano o tardío.

Hipertensión arterial se definió como tensión arterial mayor de 140/90 mm Hg.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) fue estimada utilizando la ecuación abreviada MDRD (Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal): $TFGe (ml/min/1.73m^2) = \exp (5.228 - 1.154 \times \ln (Cr \text{ en sangre}) - 0.203 \times \ln (edad) - (0.299 \text{ si es mujer}) + (0.192 \text{ si es de raza negra}))$.

Tratamiento de inducción se definió como la inmunosupresión inicial basada en ALG/ATG u OKT3 o anti-IL-2R.

La infección por VHC se definió por la presencia de anticuerpos anti-VHC (Enzimo Inmuno Análisis-EIA- 2/3).

5. Estadística

Las variables continuas se describen utilizando medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, mínimo y máximo). Las variables categóricas se describen como frecuencias absolutas y relativas.

La función de supervivencia del paciente y del injerto censurada por muerte fue evaluada por el test de Kaplan-Meier. Los test de regresión de Cox y log-rank se utilizaron para estudiar la asociación entre supervivencia del injerto y del paciente y la presencia de virus de hepatitis C o la cohorte (trasplantados en 1990-94 o 1998-2002).

Con el fin de determinar qué factores intervenían en la variación de la función renal, tanto a nivel global (desde el momento del trasplante hasta la finalización del estudio), como para cada una de las visitas de seguimiento de los pacientes (año post trasplante), se realizó un modelo lineal mixto, cuya variable dependiente fue la función renal de los pacientes en todo su seguimiento, como variable dependiente aleatoria las visitas de seguimiento de los pacientes (años post-trasplante) y como variables/covariables independientes fijas, todos aquellos posibles factores que resultaron significativos a nivel individual (datos demográficos del donante y el receptor, tiempo en diálisis, rechazo agudo, incompatibilidades HLA, PRA, tratamiento de inducción, tratamiento inmunosupresor, etc). El modelo se realizó con todos aquellos pacientes evaluables que no presentaban infección por VHB y

de los que se conocía el valor de la función renal en el primer año del trasplante (N=4203), lo que llevó a un total de 23.121 observaciones.

El tratamiento estadístico fue hecho con el apoyo del SPSS versión 17.0.

VI. RESULTADOS

1 Características del donante

Del total de pacientes evaluables, la media de edad del donante fue de 42,39 años (rango 12-86 años), siendo ésta significativamente mayor en los pacientes VHC negativos que en los pacientes VHC+ (42,77 años vs 39,98 años respectivamente; $p < 0,0001$).

La edad del donante fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados en la cohorte 1998-2002 que en los trasplantados en 1990-1994 ($45,35 \pm 16,81$ años vs $37,56 \pm 15,95$ años; $p < 0,0001$) (Tabla 6).

Tabla 6. Edad del donante de acuerdo a su estatus serológico

Edad (años)	VHC-			VHC+			Total		
	1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
N válido	1223	2373	3596	360	206	566	1583	2579	4162
Media	37,45	45,50	42,77	37,93	43,55	39,98	37,56	45,35	42,39
Desviación típica	16,19	16,72	16,98	15,14	17,66	16,31	15,95	16,81	16,91
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)	<0,001			<0,001			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)	<0,001			<0,001			<0,001		

2 Características del receptor

2.1 Edad

La media de edad de los receptores de trasplante renal entre los años 1990 - 2002 fue de 46,64 años (rango 12-78 años). Sin embargo, los pacientes trasplantados en la era moderna (1998-2002) tienen una media de edad significativamente mayor

que la de los pacientes trasplantados en 1990-1994 ($48,21 \pm 13,40$ años vs $44,13 \pm 12,66$ años; $p < 0,001$) (Tabla 7).

2.2 Sexo

Respecto al sexo de los receptores de un trasplante renal durante el período 1990-2002, encontramos que el 62,2% (N=2676) de los pacientes eran varones y el 37,8% (N=1628) mujeres. Valorando por separado cada uno de los dos períodos, no se observan diferencias significativas en cuanto a la proporción de hombres y mujeres que reciben un trasplante renal ($p=0,584$) (Tabla 7).

2.3 Tiempo en diálisis

Analizando la muestra global, teniendo en cuenta el estatus serológico para el VHC, encontramos que el tiempo que los pacientes permanecieron en diálisis esperando ser trasplantados fue significativamente mayor en la sub-población de enfermos VHC+ que en los VHC- ($6,86 \pm 5,39$ vs $2,64 \pm 2,89$ años; $p < 0,001$). Igualmente observamos que en la sub-población de pacientes VHC+, aquellos pacientes que fueron trasplantados en la era moderna permanecieron más tiempo en diálisis que los de la otra cohorte, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($8,43 \pm 6,43$ vs $5,91 \pm 4,32$ años; $p < 0,001$) (Tabla 7).

2.4 Retrasplante

En la sub-población de pacientes VHC positivos la frecuencia de retrasplantes fue

significativamente mayor que en la sub-población de pacientes VHC negativos (32,4% vs. 9,0%; $p < 0,001$). Discriminando el análisis de los pacientes VHC+ según el año del trasplante, vemos como el porcentaje de pacientes que recibieron un retrasplante en el período 1998-2002 fue más del doble que los pacientes que fueron retrasplantados entre 1990-1994 (51,2% vs. 21,8%; $p < 0,001$). Esto a su vez está en consonancia con los datos globales de las cohortes ya que el porcentaje global de pacientes retrasplantados durante el período 1998-2002 fue significativamente mayor que los realizados en el periodo 1990-1994 (13,2% vs 10,6%; $p < 0,05$) (Tabla 7).

Tabla 7. Datos demográficos de los receptores

Edad (años)		VHC-			VHC+			Total		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
N válido		1274	2426	3700	374	210	584	1648	2636	4284
Media (años)		44,06	48,33	46,86	44,37	46,91	45,28	44,13	48,21	46,64
Desviación típica		12,63	13,44	13,32	12,77	12,88	12,66	12,66	13,40	13,27
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,05			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,005								
Sexo										
Varón	N	799	1525	2324	224	128	352	1023	1653	2676
	%	62,3	62,7	62,5	59,6	60,7	60,0	61,7	62,5	62,2
Mujer	N	484	909	1393	152	83	235	636	992	1628
	%	37,7	37,3	37,5	40,4	39,3	40,0	38,3	37,5	37,8
Total	N	1283	2434	3717	376	211	587	1659	2645	4303
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,821			0,796			0,584		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,235								
Tiempo en diálisis										
N válido		983	1955	2838	271	163	434	1254	2118	3372
Media		2,69	2,61	2,64	5,91	8,43	6,86	3,39	3,06	3,18
Desviación típica		2,63	3,01	2,89	4,32	6,53	5,39	3,35	3,74	3,60
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,473			<0,001			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001								
Retrasplante										
No	N	1189	2193	3382	294	103	397	1483	2296	3779
	%	92,7	90,1	91,0	78,2	48,8	67,6	89,4	86,8	87,8
Sí	N	94	241	335	82	108	190	176	349	525
	%	7,3	9,9	9,0	21,8	51,2	32,4	10,6	13,2	12,2
Total	N	1283	2434	3717	376	211	587	1659	2645	4303
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,01			<0,001			<0,05		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001								

2.5 Prevalencia del VHC

A principios de los 90s' la prevalencia del virus del la hepatitis C era de un 27,7%.

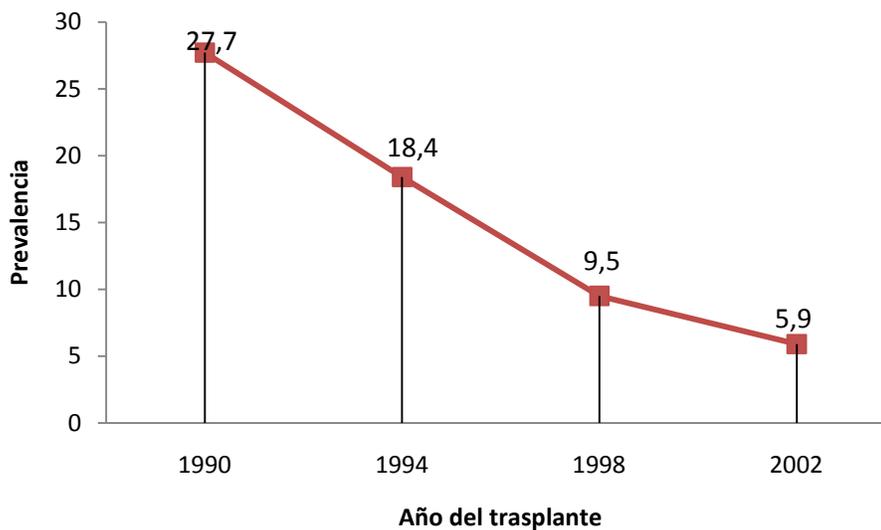
A partir de esta fecha, esa prevalencia ha ido disminuyendo de forma espectacular

hasta llegar al 5,9% en el 2002 (Tabla 8, Figura 1). Estos resultados han coincidido con el mejor conocimiento del virus y con el desarrollo de técnicas de detección cada vez más sensibles y específicas.

Tabla 8. Distribución de pacientes según serología VHC - VHB

	Año de trasplante									
	1990		1994		1998		2002		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
VHC + VHB +	12	1,8	7	7	7	5	7	5	33	7
VHC + VHB -	185	27,7	191	18,4	135	9,5	76	5,9	587	13,3
VHC - VHB +	17	2,5	12	1,2	18	1,3	28	2,2	75	1,7
VHC - VHB -	455	68,0	828	79,8	1254	88,7	1180	91,4	3717	84,2
Total	669		1038		1414		1291		4412	

Figura 1. Prevalencia del VHC entre 1990 – 2002



2.6 Anticuerpos frente a panel (PRA= Panel Reactive Antibodies)

La media del porcentaje de anticuerpos reactivos contra el panel fue significativamente mayor en los pacientes VHC+ que en los pacientes VHC-

(7,54% - 3,79%; $p < 0,001$).

En la sub-población de pacientes VHC+, el porcentaje de anticuerpos linfocitotóxicos fue prácticamente el doble en los pacientes trasplantados en 1998-2002 que en los trasplantados en 1990-1994 (10,68% vs 5,83%; $p < 0,01$)

Nueve de cada diez pacientes trasplantados entre 1990 – 2002 tenían un PRA \leq al 20% y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes.

Pero, la proporción de pacientes con PRA entre el 20 y el 50% y aquellos con PRA $>$ del 50%, fue más alta en los pacientes positivos para el VHC que en los negativos (9,8% vs 5,0% y 4,4% vs 2% respectivamente; $p = 0,051$) (Tabla 9).

Tabla 9. Reactividad contra panel (PRA: Panel Reactive Activity)

Anticuerpos linfocitotóxicos (pretrasplante)	VHC-			VHC+			Total			
	1990- 1994	1998- 2002	Total VHC-	1990- 1994	1998- 2002	Total VHC+	1990- 1994	1998- 2002	Total	
N válido	1055	1929	2984	336	183	519	1391	2112	3503	
Media	3,37	4,03	3,79	5,83	10,68	7,54	3,96	4,60	4,35	
Desviación típica	12,23	13,16	12,84	14,49	23,04	18,10	12,85	14,40	13,81	
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)	0,170			$< 0,01$			0,168			
P_valor (VHC- vs. VHC+)	$< 0,001$									
$\leq 20\%$	N	991	1782	2773	296	149	445	1287	1931	3218
	%	93,9	92,4	92,9	88,1	81,4	85,7	92,5	91,4	91,9
$> 20\% \leq 50\%$	N	45	105	150	30	21	51	75	126	201
	%	4,3	5,4	5,0	8,9	11,5	9,8	5,4	6,0	5,7
$> 50\%$	N	19	42	61	10	13	23	29	55	84
	%	1,8	2,2	2,0	3,0	7,1	4,4	2,1	2,6	2,4
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)	0,282			0,051			0,464			
P_valor (VHC- vs. VHC+)	$< 0,001$									

2.7 Incompatibilidad HLA

Más del 50% de los pacientes que recibieron un trasplante renal durante el periodo 1990 – 2002 presentaban 2 incompatibilidades HLA A siendo prácticamente igual la proporción entre las cohortes estudiadas de acuerdo al año del trasplante. En cuanto a la incompatibilidad HLA B, se observan diferencias estadísticamente significativas entre la cohorte moderna y la más antigua en los pacientes con 3 incompatibilidades HLA B, tanto en la muestra global como en la sub-población de pacientes negativos para el VHC (38,6% vs 29,1% y 39,0% vs 27,6% respectivamente; $p < 0,001$ para las dos muestras). No obstante, en la sub-población de pacientes VHC+ no se detectan diferencias apreciables entre las dos cohortes. Así mismo, al analizar el locus DR, se observan diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes en la muestra global así como en las dos subpoblaciones VHC- y VHC+ ($p < 0,001$ en todas las muestras) (Tabla 10).

Tabla 10. Incompatibilidades HLA

		VHC-			VHC+			Total			
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total	
Incompatibilidad A	A0	N	209	395	604	80	42	122	289	437	726
		%	16,4	16,4	16,4	21,9	20,6	21,4	17,7	16,7	17,1
	A1	N	663	1220	1883	196	101	297	859	1321	2180
		%	52,2	50,6	51,2	53,6	49,5	52,1	52,5	50,6	51,3
	A2	N	399	794	1193	90	61	151	489	855	1344
		%	31,4	33,0	32,4	24,6	29,9	26,5	29,9	32,7	31,6
Total	N	1271	2409	3680	366	204	570	1637	2613	4250	
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,604			0,386			0,148			
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001									
Incompatibilidad B	B0	N	172	278	450	49	26	75	221	304	525
		%	13,5	11,6	12,3	13,5	12,7	13,2	13,5	11,7	12,4
	B1	N	748	1185	1933	190	110	300	938	1295	2233
		%	58,9	49,4	52,7	52,2	53,7	52,7	57,4	49,7	52,7
	B2	N	351	937	1288	125	69	194	476	1006	1482
		%	27,6	39,0	35,1	34,3	33,7	34,1	29,1	38,6	35,0
Total	N	1271	2400	3671	364	205	569	1635	2605	4240	
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,936			<0,001			
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,788									
Incompatibilidad DR	DR0	N	540	703	1243	148	60	208	688	763	1451
		%	43,3	29,3	34,1	41,7	29,9	37,4	42,9	29,4	34,5
	DR1	N	657	1424	2081	188	116	304	845	1540	2385
		%	52,6	59,4	57,1	53,0	57,7	54,7	52,7	59,3	56,8
	DR2	N	51	269	320	19	25	44	70	294	364
		%	4,1	11,2	8,8	5,4	12,4	7,9	4,4	11,3	8,7
Total	N	1248	2396	3644	355	201	556	1603	2597	4200	
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,001			<0,001			
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,295									

2.8 Diabetes pre y post-trasplante al año

En el periodo 1990 – 2002, el porcentaje de pacientes que padecía diabetes pre-trasplante era bastante bajo (5,5%) y, de acuerdo a su estatus serológico, la proporción de pacientes afectados por esta patología era más alta en la sub-población VHC negativa que en aquellos pacientes positivos para el VHC (5,9% vs

3,4%). Si analizamos las dos cohortes, se nota claramente como este problema afectaba más a los pacientes de la era moderna tanto en la sub-población VHC negativa como en la VHC positiva al compararlo con los pacientes trasplantados en 1990 – 1994 (6,8% vs 4,1% y 6,3% vs 1,7% respectivamente).

El porcentaje de pacientes que desarrolló diabetes post-trasplante en la muestra global al año fue del 5,5%. Analizando las dos cohortes, los pacientes de la era moderna son los que presentan más diabetes post-trasplante al compararlos con la cohorte 1990 – 1994 (6,3% vs 4,2%; $p < 0,001$).

Por otro lado, podemos ver que en el periodo de tiempo analizado, el porcentaje de pacientes considerados no diabéticos al año post-trasplante fue significativamente mayor en la cohorte 1990 – 1994 que en la era moderna (77,3% vs 65,3%; $p < 0,001$). Igualmente, el diagnóstico de no diabético es notablemente más alto en los pacientes VHC+ que en los VHC- (75,0% vs 69,0%; $p < 0,05$) (Tabla 11).

Tabla 11. Diabetes pre y postrasplante

Diabetes al año		VHC-			VHC+			Total		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
Diabéticos pre-trasplante	N	49	161	210	6	13	19	55	174	229
	%	4,1	6,8	5,9	1,7	6,3	3,4	3,5	6,8	5,5
Diabéticos post-trasplante	N	49	150	199	17	12	29	66	162	228
	%	4,1	6,3	5,6	4,7	5,9	5,1	4,2	6,3	5,5
Intolerantes a la glucosa post-trasplante	N	184	514	698	50	43	93	234	557	791
	%	15,3	21,7	19,5	13,9	21,0	16,5	15,0	21,7	19,1
No diabéticos post-trasplante	N	923	1541	2464	286	137	423	1209	1678	2887
	%	76,6	65,1	69,0	79,7	66,8	75,0	77,3	65,3	69,8
Total	N	1205	2366	3571	359	205	564	1564	2571	4135
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,001			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								

2.9 Tratamiento inmunosupresor

Inducción

Una tercera parte del total de los pacientes estudiados durante el periodo 1990 – 2002 recibió tratamiento de inducción. El porcentaje de pacientes que recibió esta terapia fue más alto en la cohorte 1990 – 1994 al compararlo con la era moderna (37,7% vs 33,1%; $p < 0,05$). Analizando las dos sub-poblaciones de pacientes vemos que el tratamiento de inducción fue más frecuente en los pacientes VHC+ con respecto a los pacientes VHC- (39,8% vs 34,1%; $p < 0,05$). Así mismo se observa una diferencia estadísticamente significativa al comparar las dos cohortes en los pacientes seronegativos para el VHC ($p < 0,05$) mientras que la sub-población VHC+ no presenta apenas diferencias en las dos épocas.

El tipo de tratamiento más frecuentemente utilizado tanto en la población global como en cada una de las subpoblaciones estudiadas fue ALG/ATG. No obstante, la tendencia para su uso fue mucho menor en la cohorte más moderna que en la de 1990 – 1994 (42,2% vs 77,3%; $p < 0,001$) Por otro lado, se invirtió la frecuencia de uso de Anti-IL-2R a lo largo de los años, pasando a ser de menos del 3% en 1990 – 1994 a alrededor del 50% en la cohorte 1998 – 2002 siendo su uso más alto en la sub-población VHC- al compararlo con los pacientes VHC+ ($p < 0,001$) (Tabla 12).

Tabla 12. Tratamiento de inducción

		VHC-			VHC+			Total			
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total	
Tratamiento de Inducción	No	N	801	1618	2419	222	129	351	1023	1747	2770
		%	63,3	67,4	65,9	59,2	62,0	60,2	62,3	66,9	65,2
	Sí	N	465	784	1249	153	79	232	618	863	1481
		%	36,7	32,6	34,1	40,8	38,0	39,8	37,7	33,1	34,8
	Total	N	1266	2402	3668	375	208	583	1641	2610	4251
	P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,05			0,505			<0,05		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05									
Tipo de tratamiento	OKT3	N	92	67	159	41	16	57	133	83	216
		%	19,8	8,5	12,7	26,8	20,3	24,6	21,5	9,6	14,6
	ALG/ATG	N	368	328	696	110	36	146	478	364	842
		%	79,1	41,8	55,7	71,9	45,6	62,9	77,3	42,2	56,9
	Anti-IL-2R	N	13	395	408	4	27	31	17	422	439
		%	2,8	50,4	32,7	2,6	34,2	13,4	2,8	49,9	29,6
	Total	N	465	784	1249	153	79	232	618	863	1481
	P_valor										
	OKT3	1990 – 1994 vs 1998 - 2002	<0,001			0,207			<0,001		
		VHC- vs VHC+	<0,001								
ALG/ATG	1990 – 1994 vs 1998 - 2002	<0,001			<0,001			<0,001			
	VHC- vs VHC+	<0,001									
Anti-IL-2R	1990 – 1994 vs 1998 - 2002	<0,001			<0,001			<0,001			
	VHC- vs VHC+	<0,001									

Mantenimiento

Los inhibidores de calcineurina fueron los inmunosupresores más utilizados como tratamiento de inicio y de mantenimiento en la población estudiada. La ciclosporina se utilizó en un 71,2% de los pacientes en tanto que tacrólimus fue utilizado por el 24,9%. Si observamos la cohorte 1998 – 2002, encontramos que, si bien la ciclosporina fue el tratamiento más utilizado, su uso disminuyó prácticamente a la mitad al compararlo con la cohorte 1990 – 1994. Por el contrario, la utilización de tacrólimus a lo largo del estudio pasó de menos del 1% en la cohorte 1990 - 1994, a más del 40% en la era moderna. Algo similar pasó con micofenolato, el cual en la cohorte 1990 – 1994 solo era utilizado por el 1% de los pacientes, en tanto que en la era moderna su uso sobrepasaba ya el 79% de los pacientes. Los corticosteroides han permanecido prácticamente sin cambios como terapia de mantenimiento a lo largo de todo el periodo 1990 – 2002 siendo utilizados por más del 98% de los pacientes (Tabla 13).

Tabla 13. Tratamiento inmunosupresor

Inmunosupresor	VHC-			VHC+			Total			
	1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total	
Prednisona	N	1235	2385	3620	347	207	554	1582	2592	4174
	%	97,6	99,4	98,7	92,8	99,5	95,2	96,5	99,4	98,3
Micofenolato	N	14	1908	1922	3	162	165	17	2070	2087
	%	1,1	79,5	52,4	0,8	77,9	28,4	1,0	79,4	49,1
Tacrólimus	N	8	961	969	3	86	89	11	1047	1058
	%	0,6	40,0	26,4	0,8	41,3	15,3	0,7	40,1	24,9
Azatioprina	N	817	274	1091	224	23	247	1041	297	1338
	%	64,5	11,4	29,8	59,9	11,1	42,4	63,5	11,4	31,5
Ciclosporina	N	1231	1320	2551	360	114	474	1591	1434	3025
	%	97,2	55,0	69,6	96,3	54,8	81,4	97,0	55,0	71,2
Sirolimus	N	1	115	116	0	4	4	1	119	120
	%	0,1	4,8	3,2	0,0	1,9	0,7	0,1	4,6	2,8
Otros	N	5	31	36	0	2	2	5	33	38
	%	0,4	1,3	1,0	0,0	1,0	0,3	0,3	1,3	0,9
Total	N	1266	2400	3666	374	208	582	1640	2608	4248

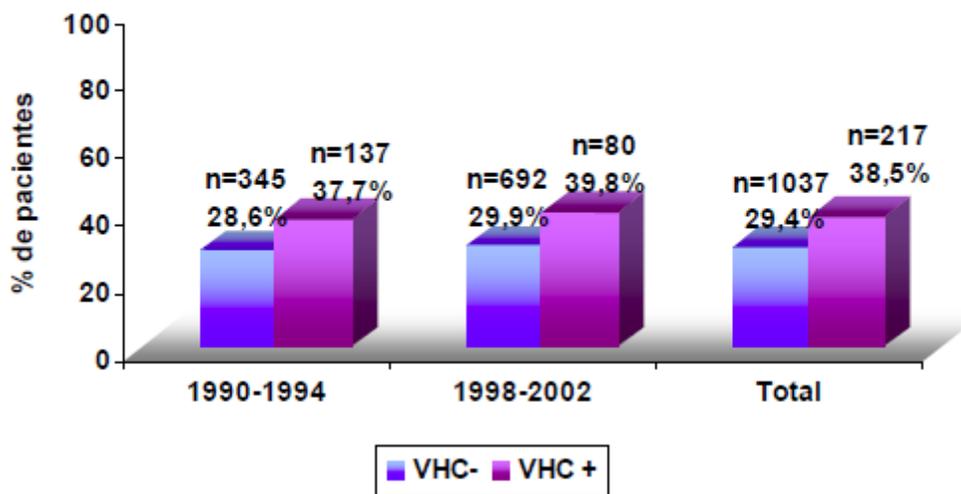
2.10 Retraso en la función del injerto

La frecuencia de retraso en la función del injerto fue significativamente mayor en la subpoblación de pacientes VHC+ al compararla con los pacientes VHC- (38,5% vs 29,4%; $p < 0,001$). Sin embargo, al observar el comportamiento de cada una de las subpoblaciones por separado, de acuerdo a la cohorte en el tiempo, no se aprecian diferencias significativas. Es más, el porcentaje global de pacientes con retraso en la función del injerto fue idéntico para los pacientes trasplantados en 1990 – 1994 y 1998 – 2002 (30,7%) (Tabla 14, figura 2).

Tabla 14. Retraso en la función del injerto

		VHC-			VHC+			Total			
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total	
Función retardada del injerto	No	N	861	1625	2486	226	121	347	1087	1746	2833
		%	71,4	70,1	70,6	62,3	60,2	61,5	69,3	69,3	69,3
	Sí	N	345	692	1037	137	80	217	482	772	1254
		%	28,6	29,9	29,4	37,7	39,8	38,5	30,7	30,7	30,7
	Total	N	1206	2317	3523	363	201	564	1569	2518	4087
	P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,436			0,630			0,967		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001									

Figura 2: Retraso en la función del injerto



2.11 Rechazo agudo

El porcentaje de pacientes que presentaron rechazo agudo en el total de la población durante el periodo 1990 – 2002 fue del 28%. Los pacientes trasplantados en el periodo 1990 – 1994, sufrieron más episodios de rechazo agudo que aquellos trasplantados en la era moderna y esta diferencia fue estadísticamente significativa

(39,1% vs 21%; $p < 0,001$) (Figura 3 a)). Teniendo en cuenta el estado serológico de los pacientes, en la figura 3b) se aprecia que la población de pacientes VHC+ presenta un porcentaje notablemente más alto de rechazo agudo al compararlo con la sub-población VHC- (32,5% vs 27,3%; $p < 0,005$). De igual forma, como se puede ver en la figuras 3c) y 3d), al analizar cada una de la sub-poblaciones VHC con respecto al año del trasplante, la frecuencia de rechazo agudo fue significativamente más alta en el periodo 1990 – 1994 que en la era moderna tanto para los pacientes VHC- (39,8% vs 20,6 %; $p < 0,001$) como para los VHC+ (36,6% vs 25,2%; $p < 0,01$). Si nos detenemos a analizar los pacientes que presentaron rechazo agudo en la era moderna podemos ver cómo aquellos receptores de trasplante renal que eran seropositivos para el VHC sufrieron más rechazo agudo que aquellos VHC negativos (25% vs 20,6%; $p < 0,019$) (Figura 3d).

El 84,6% de los pacientes que presentaron un episodio de rechazo agudo lo sufrieron a lo largo de los primeros 12 meses postrasplante. De estos, la población menos afectada fue la de pacientes trasplantados en la era moderna, en la que podemos apreciar una disminución estadísticamente significativa con respecto a los pacientes que sufrieron rechazo agudo durante el primer año en la cohorte 1990 – 1994 (18,2 vs 32,4; $p < 0,001$). Si analizamos las subpoblaciones de acuerdo a su serología VHC, los pacientes VHC negativos presentaron menos rechazo agudo en el primer año en la era moderna que en la cohorte 1990 – 1994 (17,8 vs 33,35; $P < 0,001$). Sin embargo, estas diferencias no alcanzan la significación estadística

cuando se analizan sólo los pacientes VHC+ en las dos cohortes (22,4 vs 29,3; P=0,066) (Tabla 15).

Figura 3: a) Rechazo agudo en toda la población estudiada; b) Rechazo agudo en los pacientes VHC+ y VHC- durante todo el periodo 1990 – 2002; c) Rechazo agudo en la cohorte 1990 – 1994; d) Rechazo agudo en la cohorte 1998 – 2002.

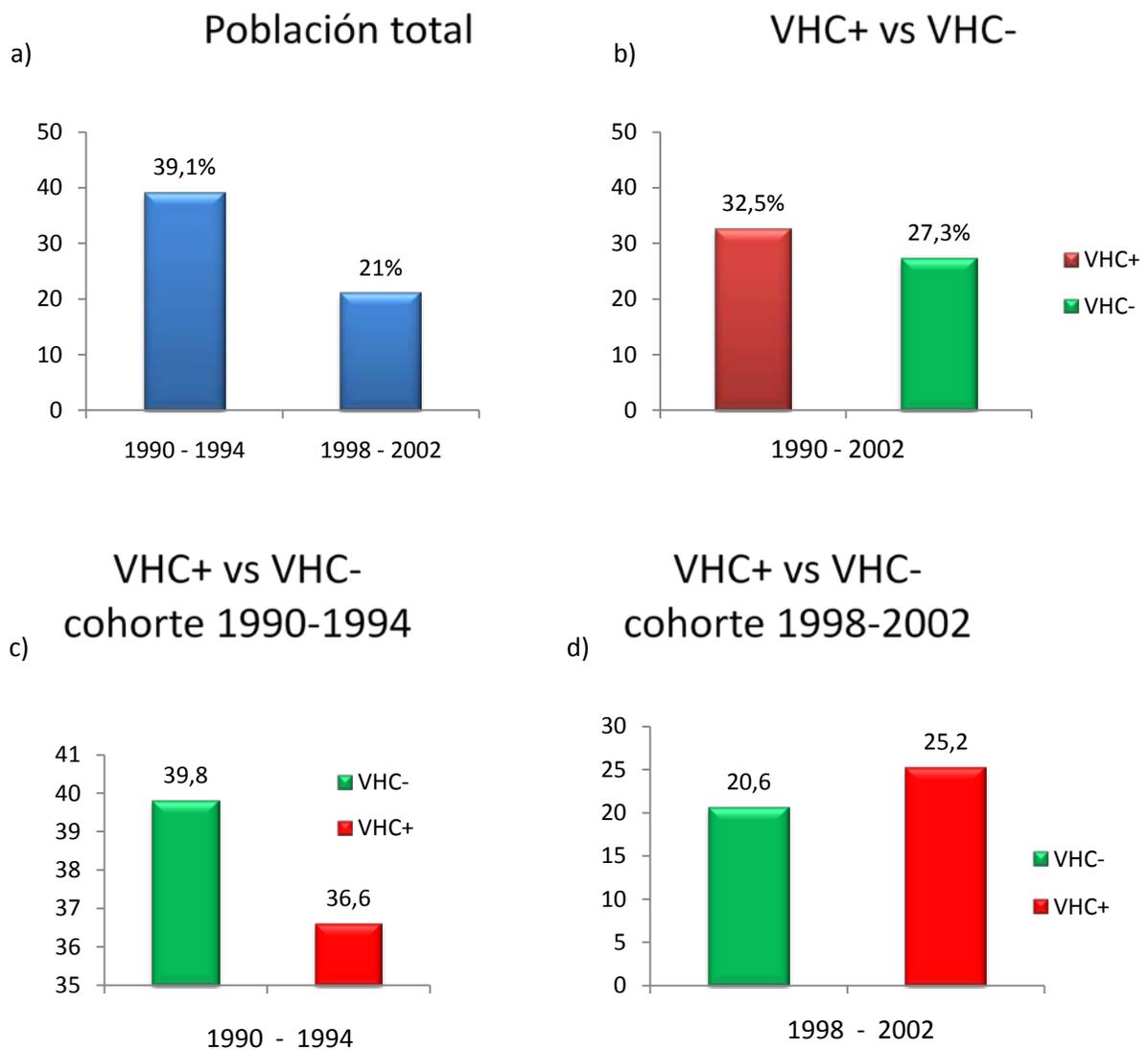


Tabla 15. Rechazo agudo

		VHC-			VHC+			Total			
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total	
Rechazo agudo	No	N	763	1906	2669	237	157	394	1000	2063	3063
		%	60,2	79,4	72,7	63,4	74,8	67,5	60,9	79,0	72,0
	Sí	N	505	495	1000	137	53	190	642	548	1190
		%	39,8	20,6	27,3	36,6	25,2	32,5	39,1	21,0	28,0
	Total	N	1268	2401	3669	374	210	584	1642	2611	4253
	P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,01			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,005									
Rechazo agudo 1^{er} año	No	N	846	1973	2819	264	163	427	1110	2136	3246
		%	66,7	82,2	76,8	70,6	77,6	73,1	67,6	81,8	76,3
	Sí	N	422	428	850	110	47	157	532	475	1007
		%	33,3	17,8	23,2	29,4	22,4	26,9	32,4	18,2	23,7
	Total	N	1268	2401	3669	374	210	584	1642	2611	4253
	P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,066			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,005									

2.12 Tasa de Filtrado Glomerular estimado (TFGe)

El valor medio de la TFGe en toda la población estudiada estuvo alrededor de los 50ml/mín/1.73m² a lo largo del periodo 1990 – 2002. Si bien a los 3 meses, la TFGe fue similar en las dos cohortes, a partir del primer año se observa que la TFGe es mayor en la cohorte de la era moderna al compararla con el periodo 1990 – 1994 (51,68±18,47ml/mín/1.73m² vs 49,77±18,50ml/mín/1.73m²; p<0,001) y así se mantiene a lo largo del 2^o, 3^{er} y 4^o año de seguimiento independientemente del estatus serológico de los pacientes.

Así mismo, podemos observar que, al comparar las dos sub-poblaciones VHC, la sub-población VHC- presenta una mejor función renal que la VHC+ a partir del 2^o año post-trasplante (51,30±19,29ml/mín/1.73m² vs 49,37±19,84ml/mín/1.73m²;

p<0,05) manteniéndose en esta misma línea hasta el 4º año de seguimiento (Figura 4, tabla 16).

Figura 4: Tasa de filtrado glomerular estimado

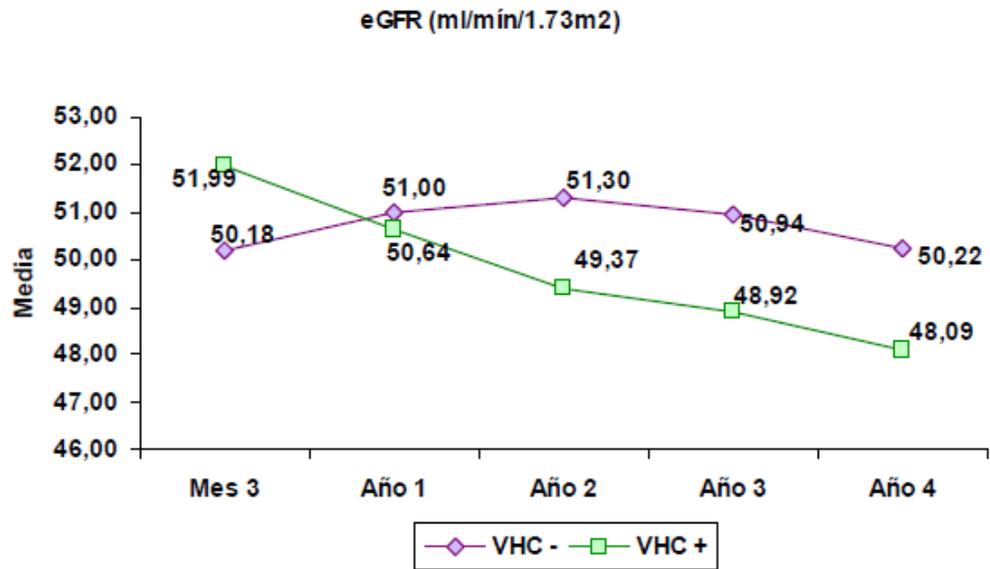


Tabla 16. Tasa de filtrado glomerular estimado

TFGe (ml/min/1.73m ²)		VHC-			VHC+			Total		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
Mes 3	N válido	1244	2376	3620	368	204	572	1612	2580	4192
	Media	49,79	50,38	50,18	51,99	51,98	51,99	50,29	50,51	50,42
	Desviación típica	19,36	18,60	18,86	18,87	18,87	18,85	19,27	18,62	18,87
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,372			0,993			0,722		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								
Año 1	N válido	1241	2369	3610	368	203	571	1609	2572	4181
	Media	49,62	51,72	51,00	50,25	51,33	50,64	49,77	51,68	50,95
	Desviación típica	18,25	18,41	18,38	19,33	19,18	19,26	18,50	18,47	18,50
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,524			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,677								
Año 2	N válido	1189	2286	3475	349	195	544	1538	2481	4019
	Media	49,32	52,33	51,30	48,05	51,72	49,37	49,03	52,28	51,04
	Desviación típica	19,10	19,31	19,29	19,32	20,57	19,84	19,15	19,41	19,37
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,05			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								
Año 3	N válido	1148	1434	2582	331	139	470	1479	1573	3052
	Media	49,14	52,37	50,94	48,33	50,31	48,92	48,98	52,19	50,63
	Desviación típica	14,92	20,03	19,82	20,82	21,50	21,02	19,74	20,16	20,02
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,352			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								
Año 4	N válido	1097	905	2002	300	96	396	1397	1001	2398
	Media	48,97	51,72	50,22	48,34	47,31	48,09	48,84	51,30	49,86
	Desviación típica	18,92	20,46	19,68	20,06	18,81	19,74	19,16	20,34	19,70
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,01			0,657			<0,01		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								

2.13 Evolución de la creatinina sérica

El valor medio de la creatinina fue significativamente más alto en la cohorte 1990 – 1994 al compararlo con la era moderna a lo largo de todo el periodo de estudio incluyendo las dos sub-poblaciones de pacientes VHC- y VHC+ (p<0,01 al 3^{er} mes y p<0,001 del primero al 4^o año). Si bien los valores de creatinina son

relativamente bajos en el primer año post trasplante en las dos subpoblaciones, a partir del segundo año el valor de la creatinina sérica se incrementa significativamente en la sub-población VHC+, llegando a alcanzar al 4º año de seguimiento un valor medio de $1,77 \pm 0,80$ mg/dl respecto a los pacientes VHC- con una creatinina de $1,66 \pm 0,77$ mg/dl ($p < 0,001$) (Figura 5, tabla 17).

Figura 5: Evolución de la creatinina sérica

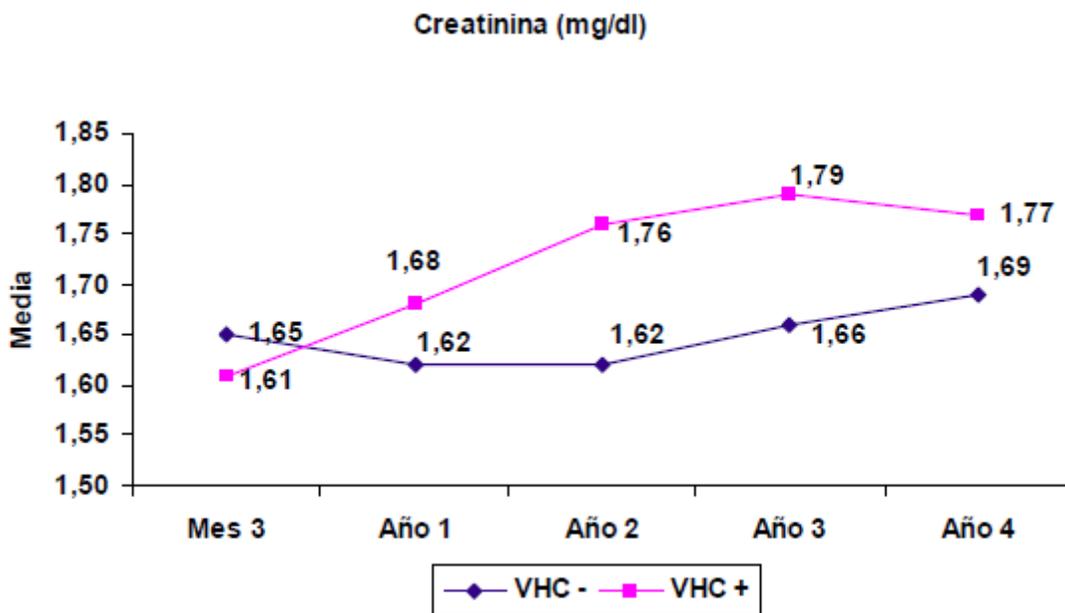


Tabla 17. Evolución de la creatinina sérica

Creatinina (mg/dl)		VHC-			VHC+			Total		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
Mes 3	N válido	1253	2381	3634	369	205	574	1622	2586	4208
	Media	1,70	1,63	1,65	1,63	1,57	1,61	1,68	1,62	1,65
	Desviación típica	0,73	0,63	0,67	0,75	0,54	0,68	0,73	0,63	0,67
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,01			0,238			<0,01		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,130								
Año 1	N válido	1250	2374	3624	369	204	573	1619	2578	4197
	Media	1,70	1,58	1,62	1,71	1,61	1,68	1,70	1,58	1,63
	Desviación típica	0,76	0,60	0,66	0,87	0,64	0,79	0,78	0,60	0,68
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,089			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,132								
Año 2	N válido	1198	2291	3489	349	196	545	1547	2487	4034
	Media	1,71	1,58	1,62	1,83	1,65	1,76	1,73	1,58	1,64
	Desviación típica	0,73	0,62	0,66	1,01	0,76	0,93	0,80	0,63	0,70
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			<0,05			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								
Año 3	N válido	1157	1437	2594	331	139	470	1488	1576	3064
	Media	1,75	1,60	1,66	1,81	1,74	1,79	1,76	1,61	1,68
	Desviación típica	0,84	0,67	0,75	0,95	0,84	0,92	0,86	0,69	0,78
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,436			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								
Año 4	N válido	1106	908	2014	300	96	396	1406	1004	2410
	Media	1,74	1,62	1,69	1,77	1,79	1,77	1,75	1,64	1,70
	Desviación típica	0,82	0,69	0,77	0,83	0,72	0,80	0,82	0,69	0,77
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,001			0,760			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05								

2.14 Evolución de la proteinuria

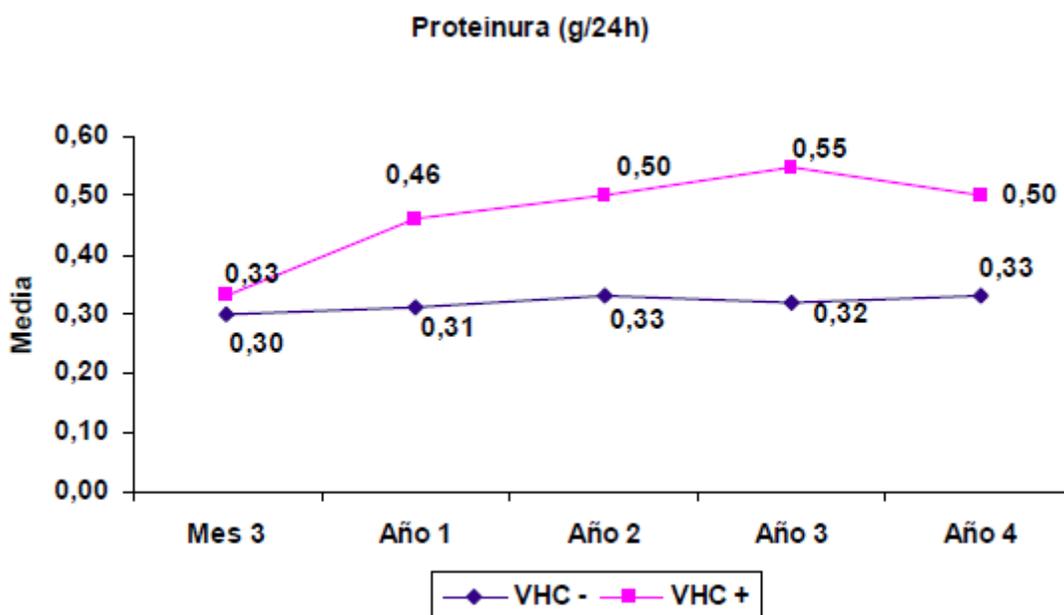
El valor medio de la proteinuria fue bastante estable en la sub-población de pacientes VHC negativos con valores que oscilaron entre $0,30 \pm 0,86$ g/24h a los 3 meses de seguimiento y $0,33 \pm 0,86$ g/24h a los 4 años. Entre tanto, los pacientes VCH+ presentaron un incremento moderado a lo largo del periodo 1990 – 2002

alcanzando un pico de $0,55 \pm 1,26$ g/24h en el seguimiento a los 3 años. Analizando las dos cohortes, incluyendo las dos subpoblaciones VCH- y VHC+, el valor de la proteinuria fue siempre menor en la población de la era moderna al compararlo con los pacientes trasplantados en 1990 – 1994, pero las diferencias solo fueron estadísticamente significativas al 2º y 3er año de seguimiento ($p < 0,05$ y $p < 0,001$ respectivamente) (Tabla 18, figura 6).

Tabla 18. Evolución de la proteinuria

Proteinuria (g/24h)		VHC-			VHC+			Total		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+	1990-1994	1998-2002	Total
Mes 3	N válido	1186	2322	3508	360	200	560	1546	2522	4068
	Media	0,29	0,30	0,30	0,34	0,32	0,33	0,30	0,31	0,30
	Desviación típica	0,76	0,64	0,68	0,93	0,66	0,84	0,80	0,64	0,71
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,486			0,757			0,791		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		0,307								
Año 1	N válido	1208	2327	3535	360	198	558	1568	2525	4093
	Media	0,32	0,31	0,31	0,49	0,40	0,46	0,36	0,32	0,33
	Desviación típica	0,92	0,72	0,79	1,20	0,86	1,09	0,99	0,73	0,84
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,893			0,334			0,201		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,01								
Año 2	N válido	1159	2248	3407	341	191	532	1500	2439	3939
	Media	0,36	0,32	0,33	0,52	0,45	0,50	0,39	0,33	0,36
	Desviación típica	0,95	0,83	0,87	1,22	0,98	1,14	1,02	0,84	0,91
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,314			0,482			<0,05		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,01								
Año 3	N válido	1118	1396	2514	329	135	464	1447	1531	2978
	Media	0,37	0,28	0,32	0,59	0,46	0,55	0,42	0,29	0,35
	Desviación típica	1,12	0,63	0,88	1,37	0,94	1,26	1,18	0,67	0,96
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		<0,05			0,233			<0,001		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001								
Año 4	N válido	1068	889	1957	296	94	390	1364	983	2347
	Media	0,33	0,32	0,33	0,48	0,56	0,50	0,36	0,34	0,35
	Desviación típica	0,93	0,77	0,86	1,04	1,02	1,03	0,95	0,80	0,89
P_valor (1990-1994 vs. 1998-2002)		0,695			0,532			0,496		
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,01								

Figura 6: Evolución de la proteinuria



2.15 Evolución de la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD)

En general, la TAS del grupo de pacientes con infección VHC+ fue claramente superior a la de los pacientes VHC- alcanzando esta diferencia significancia estadística tanto al tercer como al cuarto año de seguimiento ($p < 0,05$) (Figura 7).

Con respecto a la TAD, los pacientes VHC+ presentaron valores más elevados a partir del primer año de seguimiento si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de la misma excepto en el tercer año de seguimiento en el cual la TAD estaba significativamente más elevada en la población VHC+ que en los VHC- ($81,62 \pm 11,18$ vs $80,35 \pm 11,17$ mm Hg; $p < 0,05$) (Figura 8).

Figura 7. Evolución de la tensión arterial sistólica

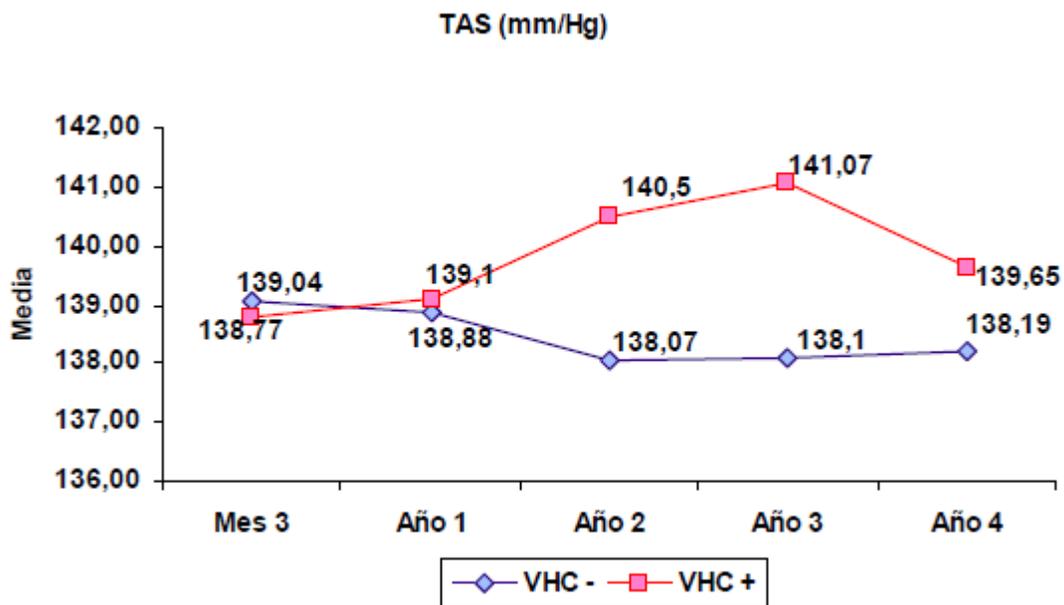
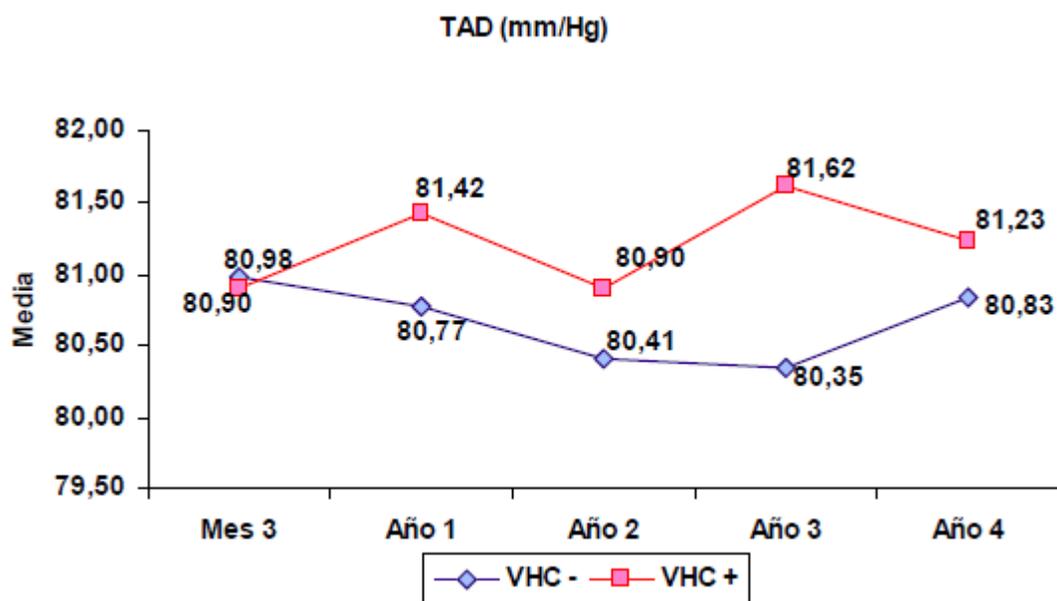


Figura 8. Evolución de la tensión arterial diastólica



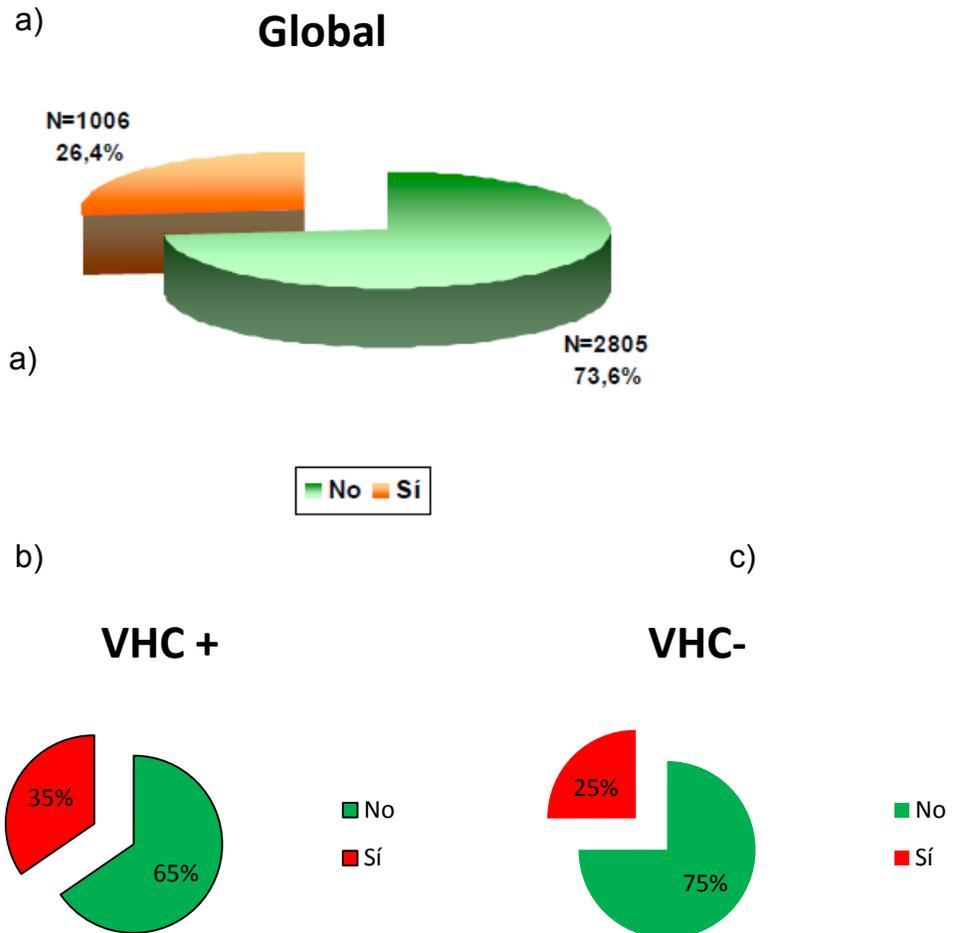
2.16 Biopsia post-trasplante

Durante el periodo 1990 – 2002, se realizaron biopsias post-trasplante al 24,6% del total de los pacientes evaluados (Figura 9a). La necesidad de realizar al menos una biopsia post trasplante a lo largo de los primeros 4 años fue significativamente más alta en la sub-población de pacientes VHC+ cuando se compara con los VHC-: 34,6% vs 25%, $p < 0,001$ (Figuras 9b y c). Las 2 principales causas que motivaron la realización de las biopsias en las dos subpoblaciones de pacientes fueron el deterioro de la función renal y la proteinuria. Los diagnósticos más frecuentemente encontrado en las biopsias de los pacientes VHC+ fueron: NCT IIa (15%), seguido por NCT IIb (12,9%), NCT Ia (11,4%), glomerulopatía del trasplante (11,4), rechazo agudo (10,7%) y glomerulonefritis (9,3%). Para los pacientes VHC- los diagnósticos más frecuentemente encontrados en las biopsias fueron: NCT Ia (14%), NCT IIa (13%), NCT IIb (11,2%), recurrencia de la enfermedad primaria (8,2%) y rechazo agudo (7,6%). La glomerulopatía del trasplante y la glomerulonefritis *de novo* fueron diagnósticos mucho menos frecuentes en los pacientes VHC- que en los VHC+ ($p < 0,05$) (Tabla 19).

Tabla 19. Biopsias post-trasplante

		VHC-		VHC+		Total	
		N	%	N	%	N	%
Se ha realizado biopsia post-trasplante	No	2441	75,0	364	65,4	2805	73,6
	Sí	813	25,0	193	34,6	1006	26,4
	Total	3254		557		3811	
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,001					
Motivo por el cual se realiza la biopsia	Deterioro de la función renal	331	67,7	109	74,7	440	69,3
	Proteinuria	105	21,5	33	22,6	138	21,7
	Otros motivos	53	10,8	4	2,7	57	9,0
	Total	489		146		635	
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05					
Diagnóstico de la biopsia	Glomerulopatía del trasplante	23	5,0	16	11,4	39	6,5
	Glomerulonefritis de novo	24	5,2	13	9,3	37	6,1
	Normal	22	4,8	2	1,4	24	4,0
	NTC 1a	65	14,0	16	11,4	81	13,4
	NTC 1b	43	9,3	5	3,6	48	8,0
	NTC 1a	60	13,0	21	15,0	81	13,4
	NCTIIb	52	11,2	18	12,9	70	11,6
	NCTIIIa	17	3,7	5	3,6	22	3,6
	NCTIIIb	17	3,7	5	3,6	22	3,6
	Otros	57	12,3	12	8,6	69	11,4
	Rechazo agudo	35	7,6	15	10,7	50	8,3
	Recurrencia de la enfermedad primaria	38	8,2	9	6,4	47	7,8
	Total	463		140		603	
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05					

Figura 9. a) Porcentaje de biopsias post-trasplante en la población total 1990-2002; b) Porcentaje de biopsias cohorte VHC+ 1990-2002; c) Porcentaje de biopsias cohorte VHC- 1990-2002.



2.17 Supervivencia del injerto

Teniendo en cuenta que la población de estudio correspondía a los pacientes que tenían el injerto funcionando al año, globalmente hubo un 7,2% de pérdida del injerto en el seguimiento a los 4 años. La sub-población que más sufrió pérdida del

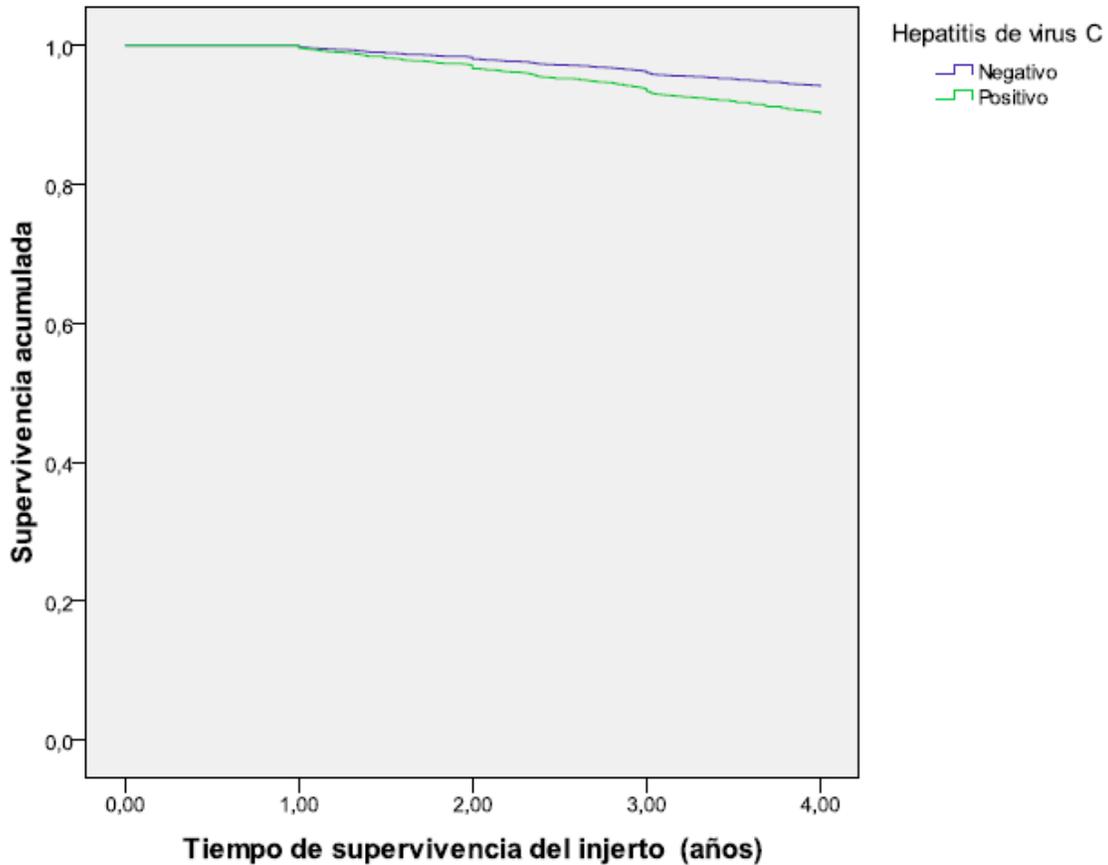
injerto fue la de pacientes VHC+ en quienes la frecuencia de este evento fue significativamente mayor que en los pacientes seronegativos para el VHC (12,1% vs 6,4%; $p < 0,001$). El principal motivo de pérdida del injerto fue la nefropatía crónica del trasplante en un 63,3% de los pacientes afectados con una frecuencia similar en ambas sub-poblaciones (Tabla 20).

Tabla 20. Supervivencia del injerto y causas de pérdida del injerto

Pérdida del injerto a los 4 años	VHC-		VHC+		Total		
	N	%	N	%	N	%	
No	3307	93,6	510	87,9	3817	92,8	
Sí	227	6,4	70	12,1	297	7,2	
Total	3534		580		4114		
P_valor (VHC- vs. VHC+)	<0,001						
Motivo de pérdida del injerto	Glomerulonefritis de novo	6	3,0	4	6,3	10	3,7
	Incumplimiento del tratamiento	9	4,4	0	0,0	9	3,4
	Muerte con injerto funcionando	10	4,9	3	4,7	13	4,9
	Nefropatía crónica del trasplante con confirmación	2	1,0	0	0,0	2	0,7
	Nefropatía crónica del trasplante con confirmación histológica	59	29,1	22	34,4	81	30,3
	Nefropatía crónica del trasplante sin confirmación histológica	68	33,5	20	31,3	88	33,0
	Otros	20	9,9	5	7,8	25	9,4
	Rechazo agudo irreversible	13	6,4	6	9,4	19	7,1
	Recurrencia de la enfermedad primaria	16	7,9	4	6,3	20	7,5
	Total	203		64		267	
P_valor (VHC- vs. VHC+)	0,602						

Otras causas mucho menos frecuentes de pérdida del injerto fueron la recurrencia de la enfermedad primaria (7,5%) y el rechazo agudo irreversible (7,1%). La supervivencia del injerto en el total de pacientes estudiados fue de 92,8% (Figura 10).

Figura 10. Supervivencia del injerto según estatus serológico VHC



Al analizar las dos sub-poblaciones, VCH+ y VHC-, teniendo en cuenta el año del trasplante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto en el grupo VHC+ trasplantados en 1990 – 1994 con respecto a los trasplantados en la era moderna: 87,5% vs 93%, $p=0,084$. En cambio, en la sub-población VHC negativa, los pacientes trasplantados en 1998 – 2002 si presentan una supervivencia del injerto mucho mejor que los pacientes trasplantados en 1990 – 1994: 95,3% vs 92,9%; $p<0,005$ (Tabla 21; figuras 11 y 12).

Tabla 21. Supervivencia del injerto en pacientes VHC- y VHC+

Año del trasplante		VHC-			VHC+		
		1990-1994	1998-2002	Total VHC-	1990-1994	1998-2002	Total VHC+
Pérdidas de injerto	N	90	105	195	46	14	60
Injerto funcionando	N	1175	2132	3307	323	187	510
	%	92,9	95,3	94,4	87,5	93,0	89,5
Total	N	1265	2237	3502	369	201	570
Tiempo medio de supervivencia (años)		3,892	3,923	3,911	3,845	3,872	3,854
P_Valor		<0,005			0,084		

Figura 11. Supervivencia del injerto de los pacientes VHC+

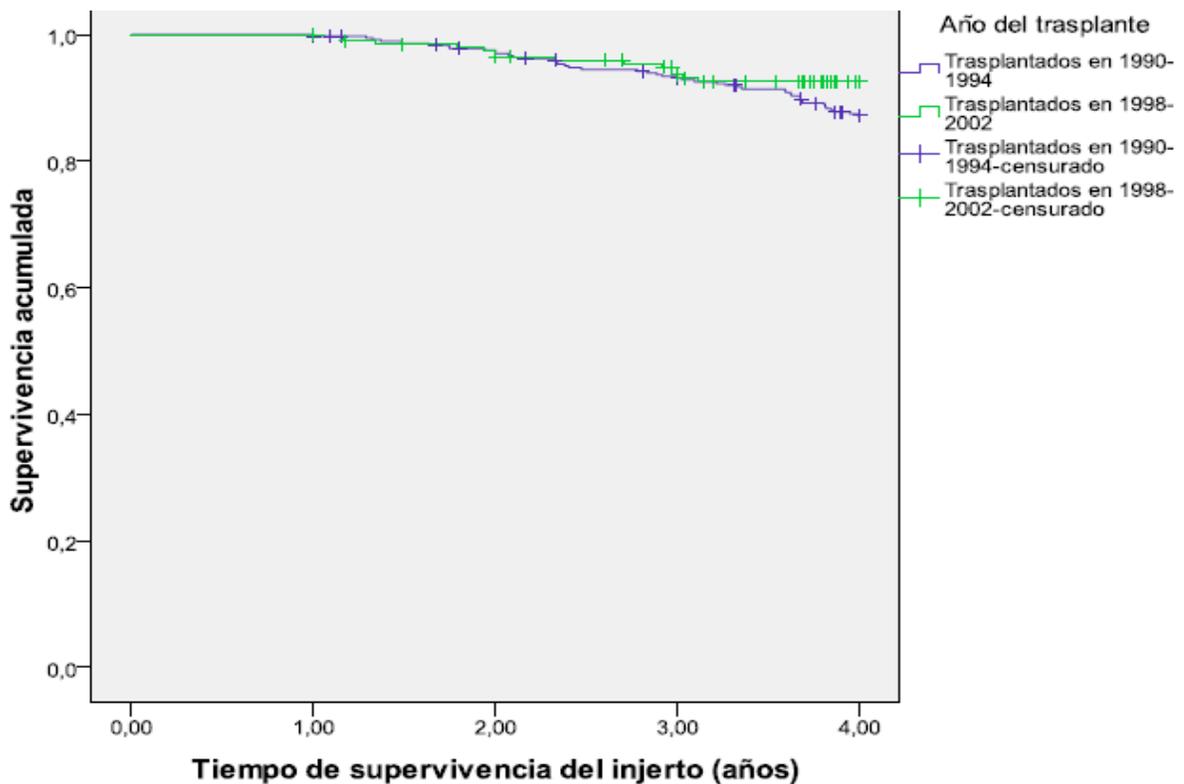
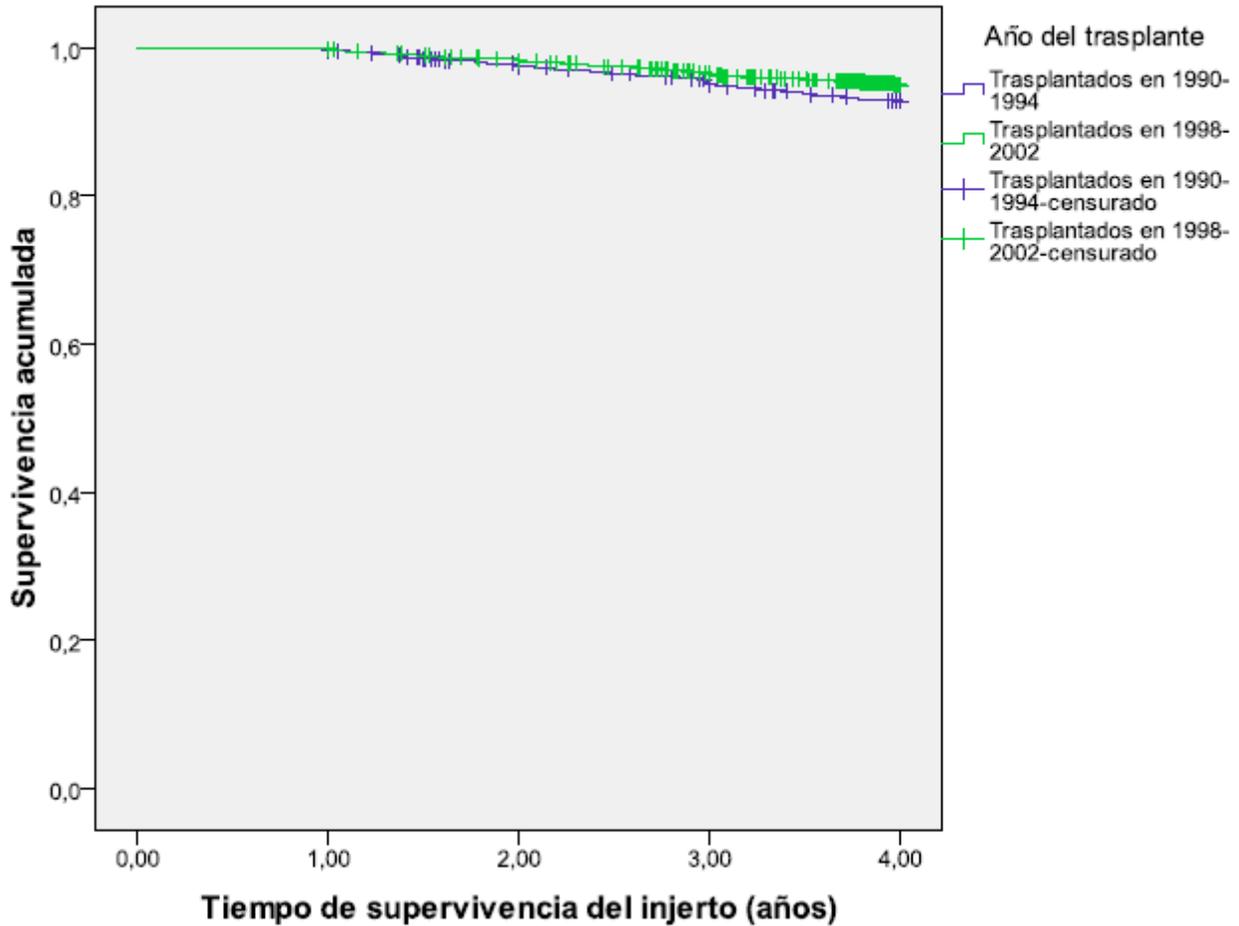


Figura 12: Supervivencia del injerto de los pacientes VHC-



Al realizar el análisis univariante, los factores que se asociaron a pérdida del injerto de forma estadísticamente significativa fueron: edad del donante, edad del receptor, rechazo agudo, positividad para el VHC, año del trasplante (cohorte), PRA pre-trasplante, necrosis tubular aguda, diabetes post-trasplante al año, tratamiento con esteroides, tratamiento de inducción, tacrólimus, ciclosporina, anti-IL2 R, valor de la proteinuria, creatinina sérica, TFGe, colesterol total, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y el peso corporal.

Analizando estos factores con un modelo de regresión de Cox encontramos que los factores de riesgo independientes para pérdida del injerto fueron: creatinina sérica al año, proteinuria al año, rechazo agudo, positividad para el VHC y presión arterial sistólica. Por otro lado, como factores protectores para la pérdida del injerto encontramos el peso corporal, la TFG, la edad del receptor y el año en que se realizó el trasplante (Tabla 22).

Tabla 22. Factores de riesgo significativos para pérdida del injerto

Factor de riesgo	P_valor	OR	IC _{95%} para OR	
			L_Inferior	L_Superior
Creatinina al año	<0,001	1,937	1,563	2,401
Proteinuria al año	<0,001	1,360	1,272	1,454
TAS al año	<0,01	1,013	1,005	1,021
Peso al año	<0,001	0,974	0,961	0,987
Filtrado glomerular al año	<0,001	0,969	0,952	0,987
Rechazo agudo	<0,05	1,439	1,031	2,009
Edad del receptor	<0,01	0,982	0,970	0,995
VHC	<0,001	1,702	1,264	2,291
Cohorte	<0,01	0,676	0,525	0,871

2.18 Supervivencia del paciente

A lo largo del periodo de estudio desde 1990 a 2002, la mortalidad global en el seguimiento a 4 años fue del 4,3% habiendo descartado previamente los pacientes que fallecieron antes del año post trasplante. El porcentaje de exitus fue significativamente mayor en la sub-población VHC+ que en los pacientes negativos para el VHC: 6,1% vs 4,0%; $p < 0,05$. La principal causa de muerte fue la cardiopatía, seguida por las neoplasias y las infecciones (27,9%, 23,4% y 18,2% respectivamente). Los eventos cardiovasculares fueron significativamente más

frecuentes en la sub-población VHC+ (39,3% vs 25,4%; $p < 0,05$), en tanto que las infecciones, como causa de mortalidad predominaron claramente en la sub-población VHC- (21,4% vs 3,6%) (Tabla 23).

Tabla 23. Mortalidad y causas de mortalidad

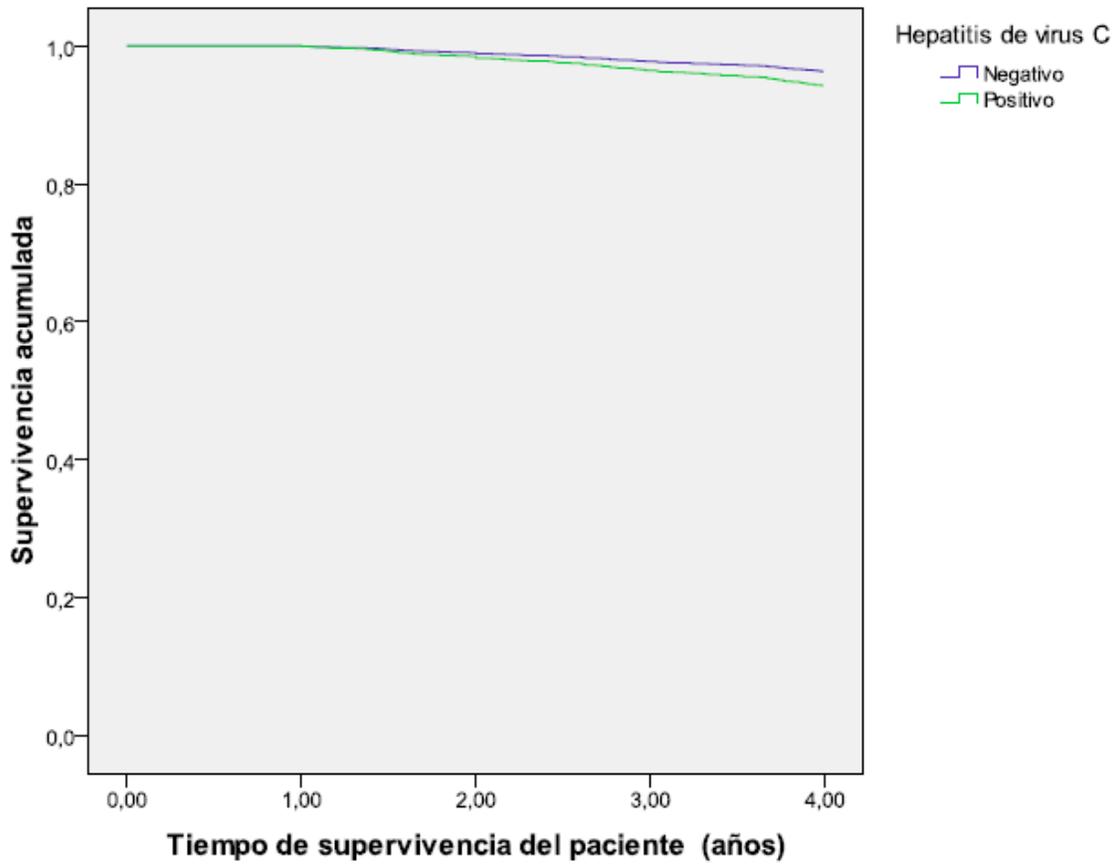
		VHC-		VHC+		Total	
		N	%	N	%	N	%
Exitus	No	3568	96,0	551	93,9	4119	95,7
	Sí	149	4,0	36	6,1	185	4,3
	Total	3717		587		4304	
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05					
Motivo del exitus	Cardiopatía	32	25,4	11	39,3	43	27,9
	Infección	27	21,4	1	3,6	28	18,2
	Insuficiencia hepática	1	0,8	2	7,1	3	1,9
	Neoplasia	30	23,8	6	21,4	36	23,4
	Otros	36	28,6	8	28,6	44	28,6
	Total	126		28		154	
P_valor (VHC- vs. VHC+)		<0,05					

El porcentaje global de supervivencia de los pacientes a 4 años resultó en un 96,3%, mostrando una diferencia significativa a favor de los pacientes negativos para el VHC con respecto a los VHC+ (96,6 % vs 94,5%; $p < 0,05$) (Tabla 24; figura 13).

Tabla 24. Supervivencia del paciente según serología VHC

Año del trasplante	N total	Exitus	Vivos		P_Valor
			N	%	
VHC-	3694	126	3568	96,6	<0,005
VHC+	583	32	551	94,5	
Global	4277	158	4119	96,3	
Tiempo medio de supervivencia					
	Tiempo medio (años)	IC _{95%}			
		L_Inferior	L_Superior		
VHC-	3,950	3,940	3,960		<0,005
VHC+	3,929	3,899	3,959		
Global	3,947	3,938	3,957		

Figura13. Supervivencia del paciente según estatus serológico VHC



La edad de los pacientes que murieron en la era moderna fue más alta independientemente de su estatus serológico para el VHC.

En el análisis univariante, los factores de riesgo asociados con mortalidad fueron la edad del donante, edad del receptor, rechazo agudo, VHC+, proteinuria, creatinina sérica, TFG, TAS, TAD, y el tratamiento con esteroides. El análisis de regresión de Cox, en el que se incluyeron todos los factores que resultaron significativos en el análisis univariante, mostró que la creatinina sérica, TAD, VHC y edad del receptor fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad de los pacientes (Tabla 25).

Tabla 25. Factores de riesgo significativos para supervivencia del paciente

	P_valor	OR	IC _{95%} para OR	
			L_Inferior	L_Superior
Creatinina al año	<0,001	1,905	1,573	2,306
TAD año	<0,05	1,016	1,000	1,032
VHC	<0,05	1,684	1,110	2,557
Edad del receptor	<0,001	1,064	1,048	1,081

VII. DISCUSIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal en estado terminal. Sin embargo, la supervivencia tanto del injerto como del paciente depende no solo de poder acceder a órganos de donantes óptimos sino también de la comorbilidad que presenta cada uno de los receptores de un aloinjerto renal. Así, en la práctica clínica encontramos varios subgrupos de pacientes que presentan factores de riesgo que pueden afectar de una manera u otra a los resultados del trasplante renal como son los pacientes hiperinmunizados, diabéticos, hipertensos, mayores de 65 años y/o con infecciones virales crónicas tipo VHC, VHB o VIH entre otras. Actualmente la infección por VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los receptores de trasplante renal, con una prevalencia superior a la de la población general lo que genera un incremento en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes trasplantados^{126, 167}. No obstante, la prevalencia tanto en la lista de espera como en los receptores de un aloinjerto renal muestra una tendencia a la baja tal como lo hemos mostrado previamente: 28% en 1990 vs 6% en 2002. Esta tendencia ya aparecía reflejada en el estudio realizado con la población 1990 – 1998¹⁶⁸.

En esta tesis doctoral, analizamos detalladamente los resultados del trasplante renal en España durante el período 1990 – 2002 en un subgrupo de pacientes muy característico, los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, y los hemos comparado con pacientes seronegativos para el VHC. Es importante resaltar que

dicho estudio incluye una de las cohortes de pacientes más numerosas evaluadas a nivel mundial.

En primer lugar podemos destacar la espectacular disminución de la prevalencia de la infección VHC en la población de pacientes trasplantados renales que ha pasado de un 27,7% en 1990 a un 5,9% en 2002, hallazgo que demuestra las eficaces medidas preventivas realizadas en los pacientes en hemodiálisis en España, así como en otros países de Europa^{122, 215}. Así mismo, al analizar los resultados separando a los pacientes en dos cohortes, 1990 – 1994 y 1998 – 2002, podemos apreciar también importantes diferencias en cuanto a la evolución de los trasplantes renales que se podrían explicar fundamentalmente por los avances en la inmunosupresión, destacando la incorporación de micofenolato mofetil a mediados de los 90s' a los regímenes basados en inhibidores de la calcineurina (ciclosporina 1990 – 1998, tacrólimus 2002), con una notable disminución del rechazo agudo. La disminución de la prevalencia del VHC fue otro factor clave en esta mejora²¹⁶. Estos resultados son especialmente relevantes teniendo en cuenta que la edad del donante y receptor era mayor en la época moderna.

Supervivencia del injerto

La mayoría de publicaciones a cerca de la supervivencia del injerto en los pacientes VHC positivos comparados con los VHC negativos han demostrado que los primeros presentan un riesgo relativo de pérdida del injerto mayor que los

pacientes seronegativos^{168, 195, 196}. Las causas más probablemente relacionadas con pérdidas del injerto en los pacientes VHC+ fueron la nefropatía crónica del trasplante fundamentalmente (NCT) y las glomerulonefritis¹⁴⁹.

Los resultados de nuestro estudio, cuando analizamos la supervivencia del injerto post trasplante renal a los 4 años en los pacientes VHC+, muestran que esta población de pacientes presenta una pérdida del injerto, a corto plazo, significativamente mayor que en la población libre de infección por hepatitis C. Este hallazgo es muy importante ya que la mayoría de estudios publicados muestran una disminución de la supervivencia del injerto únicamente a largo plazo^{27,126, 189}.

De acuerdo al modelo de regresión de Cox aplicado, los factores de riesgo independientes para pérdida del injerto fueron: la creatinina sérica al año, la proteinuria al año, el rechazo agudo, la presencia de infección por virus de hepatitis C y la tensión arterial sistólica.

La creatinina sérica es un factor de riesgo determinante en la supervivencia del injerto y del paciente tal como se ha sido mostrado en varias publicaciones^{216, 217}.

La elevación de la creatinina en la población de pacientes con infección por VHC de nuestro estudio fue prácticamente constante a partir del 3er mes del trasplante a diferencia de lo que sucedió en la población seronegativa en la que los valores de creatinina se estabilizaron a la baja a partir del post trasplante inmediato. Esta diferente tendencia en la evolución de la creatinina conllevó una disminución en la

función renal, en los pacientes VHC+, a los cuatro años de seguimiento, que fue mucho más marcada que la que encontramos en la población de pacientes libres de la infección por VHC.

La asociación entre proteinuria y VHC ha sido descrita en varias publicaciones^{168, 218}. Nuestro estudio muestra que la proteinuria fue más alta en los pacientes VHC+ y que fueron estos los que presentaron peor función renal al año. Se ha descrito previamente que tanto la proteinuria como la peor función renal son factores de riesgo *per se* para el fallo del aloinjerto^{168, 189} y esto se manifiesta clínicamente como daño temprano del aloinjerto principalmente por nefropatía crónica del aloinjerto. Igualmente, en biopsias de protocolo se ha implicado a la presencia del virus de la hepatitis C como factor de riesgo independiente para pérdida del injerto¹⁸⁰ y más recientemente para glomerulopatía del trasplante²¹⁹. En nuestro estudio demostramos que la infección por VHC se asoció con valores prematuramente altos de proteinuria después del trasplante renal, con un mayor grado de insuficiencia renal, con lesiones fundamentalmente de rechazo crónico, glomerulonefritis *de novo* y con pérdida del injerto. Por tanto, nuestros datos refuerzan la idea de que la infección por VHC debería ser incluida como un verdadero factor de riesgo para pérdida del injerto y para el desarrollo de nefropatía crónica del aloinjerto / rechazo crónico. En este sentido se ha publicado recientemente un estudio español que muestra que los pacientes VHC+ARN+ en el momento del trasplante pierden antes el injerto que los pacientes VHC+ARN-

²²⁰.Tomando estos datos en consideración, el tratamiento del virus de la hepatitis C pre trasplante de los pacientes VHC+ARN+ con los tratamientos disponibles permitiría probablemente disminuir no solo la diabetes mellitus post trasplante y la glomerulonefritis asociada al VHC sino también la incidencia de nefropatía crónica del aloinjerto^{195, 200}.

La influencia del VHC en la aparición del rechazo agudo en los trasplantados renales es tema de controversia constante. Corell y colaboradores¹⁷⁷ demostraron que la infección por VHC induce un estado de deficiencia inmune en los trasplantados renales a través de una reducción en la tasa de linfocitos T ayudadores *näive* y una alteración en la respuesta linfoproliferativa de los linfocitos T a los mitógenos, lo que se traduciría en una disminución en la incidencia del rechazo agudo. Otros autores han encontrado tasas similares¹⁷⁸ o incluso mayores de rechazo agudo en esta población¹²⁶. En nuestro estudio la presencia de rechazo agudo fue un diagnóstico significativamente más frecuente en los pacientes VHC+ que en los seronegativos en la serie global. Sin embargo en la época antigua la tasa de rechazo agudo fue menor en los pacientes HCV+ que en los seronegativos. Por el contrario, a pesar de los avances en la inmunosupresión, la incidencia de rechazo fue mayor en los pacientes VHC+ en la era moderna comparados con los pacientes seronegativos en ese mismo periodo. Esto se podría explicar, en parte, en base a que el porcentaje de pacientes con PRA mayor del 50% era significativamente más alto en los pacientes VHC+ que en el resto de pacientes, y esto se correlaciona muy

bien con el hecho de que los pacientes de bajo riesgo inmunológico presentan menores tasas de rechazo agudo y viceversa¹⁷⁷. Por otra parte, en el grupo de pacientes VHC+ hubo una mayor tasa de re trasplantes lo que acrecienta el riesgo inmunológico de estos pacientes haciéndolos más susceptibles de presentar un rechazo agudo²²¹. Es importante también destacar que casi el 85% de los rechazos agudos se presentaron durante el primer año post trasplante no encontrándose diferencias importantes cuando se analizaron los datos de los pacientes VHC+ en la era moderna y en la cohorte 1990-94.

Es un hecho bien conocido que el rechazo agudo, la hiperinmunización y los re trasplantes son factores de riesgo para el rechazo crónico. Por lo tanto es razonable pensar que el virus de la hepatitis C podría incrementar el riesgo de rechazo humoral y fallo del aloinjerto, ya que en nuestro estudio los pacientes VHC+ son los que más se han visto afectados por estos factores de riesgo.

Nuestros resultados también muestran que, la necesidad de realizar al menos una biopsia post trasplante, durante los primeros cuatro años de seguimiento, fue mayor en los pacientes con infección por VHC. La indicación de la biopsia se debió fundamentalmente a la presencia de proteinuria y/o deterioro de la función renal. Los hallazgos anatomopatológicos más frecuentemente encontrados en las biopsias de los pacientes VHC+ fueron en primer lugar la nefropatía crónica del aloinjerto, seguida de la glomerulopatía del trasplante y la glomerulonefritis *de novo*. En una publicación reciente de Baid-Agrawal y colaboradores²²², explican que la

glomerulopatía del trasplante no es un diagnóstico específico de rechazo crónico humoral sino un patrón de lesión histológica que implica tres importantes etiologías que se solapan: anticuerpos C4d positivos que explicarían el rechazo agudo humoral, hepatitis C positiva y microangiopatía trombótica. Por tanto, podemos afirmar que la presencia del VHC parece ser un factor de riesgo para la glomerulopatía del trasplante y esto concuerda con los datos publicados por el grupo de la Clínica Mayo en biopsias de protocolo²¹⁹. Estos datos refuerzan de nuevo la idea de la necesidad de tratamiento pre trasplante de la infección VHC²²³. El control estricto de los valores de presión arterial en límites normales en los receptores de un trasplante renal es muy importante para permitir la viabilidad de los aloinjertos renales. De hecho, incrementos en los valores de la presión arterial se correlacionan negativamente con la función del aloinjerto renal²²⁴. En nuestro estudio encontramos que el incremento en la TAS fue mucho mayor en el grupo de pacientes VHC+ a lo largo de todo el seguimiento pero de manera más importante y significativa en el tercer y cuarto años, y esto se correlacionó negativamente con la función renal.

En cuanto al retraso en la función del injerto, los pacientes con infección por VHC fueron los que padecieron más necrosis tubular aguda (NTA) al compararlos con el grupo de seronegativos probablemente debido al mayor número de hiperinmunizados y retrasplantes. Aunque hay datos contradictorios en la literatura, en nuestra serie la NTA fue un factor de riesgo de pérdida de injerto.

Supervivencia del paciente

Varias publicaciones muestran la existencia de un riesgo aumentado de mortalidad en los receptores de trasplante renal que presentaban anticuerpos anti VHC positivos especialmente al analizar los resultados después de un seguimiento superior a 10 años^{126, 187, 188, 189}.

Los resultados globales de supervivencia del paciente que hemos obtenido en este estudio, entre los individuos que recibieron un aloinjerto renal en 34 centros españoles entre 1990 y 2002, son muy buenos llegando a ser del 96,3%. La presencia de anticuerpos positivos contra el VHC se asoció con una tasa de mortalidad más alta que la de los pacientes sin infección por VHC, hecho por lo demás lógico teniendo en consideración que los pacientes tienen hepatopatía crónica^{193, 194, 195}. No obstante, el porcentaje de supervivencia de los pacientes VHC+ a los 4 años post trasplante fue considerablemente alto, alcanzando el 94,5%. Este es un resultado muy satisfactorio si tenemos en cuenta la morbilidad asociada al VHC como enfermedad crónica en los receptores de un trasplante renal. En este sentido, varios trabajos demuestran claramente que el trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes VHC+ ya que la expectativa de vida es mayor tras el trasplante que la que proporciona la hemodiálisis en los pacientes VHC+ en lista de espera^{178, 183}.

Los datos de supervivencia que presentamos son muy interesantes ya que muestran que la mortalidad en el grupo de pacientes VHC+ fue más alta y más precoz que la

de los pacientes seronegativos en el seguimiento a 4 años. Estos resultados son muy similares a los publicados recientemente por Maluf y cols.¹⁸⁸ pero difieren de los presentados en la mayoría de series que muestran que la supervivencia del paciente VHC+ es menor pero a largo plazo, en tanto que a corto plazo la supervivencia del paciente es similar al compararla con los no infectados por hepatitis C^{126, 189,190, 191}.

El análisis de regresión de Cox mostró que la presencia del VHC, entre los pacientes que recibieron un trasplante renal entre 1990 y 2002, es un factor de riesgo independiente para la muerte del paciente, concretamente de causa cardíaca, a los 4 años y se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad de 1,684 veces (1,110 – 2,557 veces) confirmando los resultados de otros grupos¹⁹³ que muestran que la infección por VHC pre trasplante se asocia con un incremento en la mortalidad post trasplante.

La principal causa de muerte del grupo de pacientes VHC+ en nuestro estudio fue de origen cardiovascular aunque se identificaron otros 3 factores de riesgo independientes que se asociaron con la más alta mortalidad de los pacientes VHC positivos: la función renal, la tensión arterial diastólica al año y lógicamente la edad del receptor. Entre los factores de riesgo cardiovascular que podrían explicar por qué la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en nuestro estudio podemos mencionar: 1) la presencia de diabetes mellitus post trasplante cuyo diagnóstico fue significativamente superior en los pacientes VHC+ que en los no

infectados por VHC y que a su vez fue superior en la época moderna comparada con la cohorte 1990-94. Un factor coadyuvante para la aparición de diabetes mellitus en la época moderna sería la mayor utilización de tacrólimus como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, que como es bien conocido, incrementa la prevalencia de diabetes mellitus post trasplante en la población trasplantada²²⁵. 2) La proteinuria, que aunque no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad, si objetivamos que los pacientes con infección por VHC presentaron unos valores de proteinuria mayores que los de los pacientes libres del VHC. Estas diferencias fueron especialmente significativas en el segundo y tercer año de seguimiento. 3) El grado de función renal representada por unos valores de creatinina que a partir del primer año empiezan a incrementarse más significativamente en los pacientes VHC+ que en los no infectados por VHC y por otro lado la TGF que prácticamente desciende a partir del tercer mes post trasplante en los pacientes VHC+ y que sigue esta tendencia de manera sostenida hasta los 4 años post trasplante. Sin embargo, los pacientes sin infección por VHC muestran una tendencia a la estabilidad de la TFGe durante todo el seguimiento.

Por otra parte los pacientes VHC+ permanecen mayor tiempo en diálisis que los pacientes VHC- lo que probablemente favorece el desarrollo de arteriosclerosis más severa. Así mismo, una gran parte de nuestros pacientes VHC+ eran retrasplantes y/o hiperinmunizados, hecho que dificulta el trasplante precoz en

estos pacientes. En este sentido se ha demostrado que una mayor estancia en diálisis implica una mayor mortalidad en el post trasplante renal²²⁶.

En cuanto a la hipertensión arterial está claramente demostrado que es un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente^{224, 227}. Por lo tanto no es extraño que nuestra población tanto virus C+ como negativo la HTA sea un factor de riesgo para la mortalidad del paciente.

Además de la enfermedad cardiovascular, las otras causas de muerte que predominantemente encontramos en la población estudiada fueron las neoplasias, las infecciones y la enfermedad hepática. Estos datos son similares a los observados en otros estudios tanto en España como en otros países de nuestro entorno^{189, 228}. Es importante resaltar que los enfermos con VHC no fallecen por hepatopatía crónica en los primeros años postrasplante sino que probablemente lo hacen con más frecuencia a los 10 o más después del trasplante¹⁹¹.

Finalmente, es importante destacar que, después del trasplante, los pacientes con hepatitis C deben ser seguidos cuidadosamente en la consulta de trasplante renal para detectar deterioro de la función hepática, enfermedades infecciosas, proteinuria, disfunción renal, diabetes mellitus post trasplante, enfermedad cardiovascular o neoplasias (Tabla 26)²²⁹.

En resumen, el trasplante renal es un tratamiento efectivo para los pacientes con infección por VHC, con tasas de supervivencia que son muy buenas aunque naturalmente inferiores a las obtenidas en los pacientes VHC seronegativos en el

corto plazo. Es de destacar que, el daño renal asociado al VHC aparece precozmente con elevación de la proteinuria y la creatinina sérica resultando en nefropatía crónica del aloinjerto, glomerulopatía del trasplante y con menor frecuencia glomerulonefritis *de novo* asociada al VHC. Así, se sugiere que la infección VHC debería ser reconocida como un verdadero factor de riesgo para pérdida del injerto y que las medidas preventivas podrían incluir el tratamiento pre trasplante del virus C con interferón y ribavirina en pacientes virémicos¹⁸⁷.

Tabla 26. Medidas recomendadas para minimizar las complicaciones relacionadas con el VHC después del trasplante renal²²⁹

<p><i>Inmunosupresión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar protocolos inmunosupresores “no agresivos”: no utilizar de rutina ATG, ALG u OKT3, excepto en pacientes de alto riesgo inmunológico. • La inmunosupresión en la fase de mantenimiento dependerá de la gravedad de la enfermedad hepática. • Todos los fármacos inmunosupresores pueden ser utilizados en pacientes VHC+. • El régimen inmunosupresor seleccionado debe dirigirse a optimizar la eficacia anti rechazo y al mismo tiempo a minimizar el riesgo de diabetes post trasplante de reciente aparición.
<p><i>Enfermedad hepática</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se deben medir en cada visita los enzimas hepáticos, bilirrubina y protrombina; se debe pedir serología VHC y ARN VHC al menos 2 veces al año • Se debe considerar la biopsia hepática en pacientes con función hepática anormal (diagnóstico, pronóstico, modulación de la inmunosupresión, posible tratamiento). • Muy importante: se debe realizar biopsia hepática urgentemente si el paciente VHC+ presenta colestasis grave. Si se encuentra hepatitis fibrosante colestásica se debe considerar caso por caso el tratamiento con interferón. • Los pacientes con cirrosis se deben monitorizar frecuentemente con ecografía y niveles de alfafetoproteína para detectar tempranamente cáncer hepático. • Puede ser útil el Fibroscan para monitorizar la fibrosis hepática. • En los pacientes con enfermedad hepática terminal se debería considerar la posibilidad de trasplante hepático. • Se deben evitar drogas potencialmente hepatotóxicas y el alcohol.
<p><i>Infecciones</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe estar alerta para detectar infecciones graves como la tuberculosis e infecciones oportunistas. • En caso de fiebre se debe iniciar tratamiento antibiótico adecuado rápidamente.
<p><i>Glomerulonefritis relacionada con el VHC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medir proteinuria y microhematuria en cada visita • En pacientes con proteinuria/hematuria microscópica se debería realizar biopsia del aloinjerto. • En caso de glomerulonefritis relacionada con el VHC se deben iniciar fármacos antiproteinúricos.
<p><i>Diabetes post trasplante de reciente aparición relacionada con el VHC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estar alerta ante la hiperglicemia. • Los pacientes con hiperglicemia deben ser remitidos al diabetólogo.
<p><i>Neoplasias extra hepáticas relacionadas con el VHC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estar alerta ante la enfermedad linfoproliferativa post trasplante. • Estar alerta ante neoplasias hematológicas. • Los pacientes con neoplasias deben ser remitidos al oncólogo.

Limitaciones del estudio

1. La principal limitación de este estudio fue la falta de información sobre el ARN VHC en el momento del trasplante y en el seguimiento. Por lo tanto no podemos determinar en nuestro estudio si la infección viral activa (ARN+VHC) juega un papel fundamental en los resultados del trasplante renal a corto plazo.
2. Ausencia de conocimiento de los niveles de los enzimas hepáticos y/o biopsia hepática. Por tanto, no podemos demostrar si histológicamente hubo empeoramiento de la fibrosis hepática a lo largo del seguimiento. En definitiva no podemos demostrar el papel de la hepatopatía crónica en los datos de supervivencia²⁰⁹.

A pesar de estas limitaciones, nuestra serie de pacientes VHC+ (EIA 2/3) es una de las más numerosas de la literatura con datos clínicos de gran calidad.

VIII. CONCLUSIONES

- 1. La prevalencia de la infección por hepatitis C en la población trasplantada renal ha disminuido significativamente en España pasando de un 28% en 1990 a un 6% en 2002.**
- 2. La supervivencia del injerto en los pacientes VHC+ es significativamente menor que en los pacientes VHC- a los cuatro años del trasplante.**
- 3. La causa más frecuente de pérdida del injerto fue la nefropatía crónica del trasplante (63,3% de los pacientes afectados).**
- 4. Los factores de riesgo independientes para la pérdida del injerto fueron: creatinina sérica al año, proteinuria al año, rechazo agudo, infección por VHC y tensión arterial sistólica.**
- 5. La necesidad de realizar biopsias post trasplante fue mayor en los pacientes VHC+ que en los seronegativos en el seguimiento clínico post trasplante en los primeros 4 años: 34,6% vs 25% respectivamente.**
- 6. La glomerulopatía del trasplante fue claramente un hallazgo más frecuente en los pacientes VHC+.**
- 7. La supervivencia del paciente es significativamente menor en los pacientes VHC+ que en los seronegativos.**
- 8. Las principales causas de mortalidad fueron: la cardiopatía, las neoplasias y las infecciones.**

- 9. Los factores de riesgo independientes para la supervivencia del paciente fueron la creatinina sérica, la tensión arterial diastólica, la presencia del VHC y la edad del receptor.**
- 10. La función renal y la proteinuria al año del trasplante son factores independientes de riesgo para la supervivencia del injerto y del paciente en la población de pacientes VHC+.**
- 11. El tratamiento de la infección del VHC antes del trasplante y el seguimiento adecuado post trasplante para controlar las complicaciones a corto y largo plazo pueden mejorar los resultados del trasplante renal en el futuro.**

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Houghton. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939–948.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood– borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–362.
3. Buck J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' non coding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4942-4946.
4. Buck J, Miller R, Purcell R. Genetic Heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Sem Liver Dis* 1995;15(1):41-63.
5. Parfieniuk A, Jaroszewicz J, Flisiak R. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2007;13(43):5673-5681.
6. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM. Characterization of the hepatitis C virus-encoded serine proteinase: determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. *J. Virology* 1993;67:2832-2843.
7. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
8. Soest H, Boland GJ, Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. *Nether J Med.* 2006;64(4):96-99.

9. Trapero-Marugán M, Marín M, Pivel JP, Del Rio JM, Nunez O, Clemente G, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Predictive graphical model, network-based medical tool for the prognosis of chronic hepatitis C patients treated with per-interferon plus ribavirina. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(4):468–474.
10. Sinn DH, Paik SW, Kang P, Kil JS, Park SU, Lee SY, Song SM, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008 Dec;28(10):1363-9.
11. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk G, Ideo G et al. Randomized trial of interferón α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferón α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
12. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Pynard T, Lindsay K, Trepo C, Dienstag J, Lee W, Mak C, Garaud JJ, and Albrecht JK, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-1069.
13. Pol S, Thiers V, Nousbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H, Bréchet C. The changing prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology.* 1995;108:581-583.

14. López-Labrador FX, Forns X, Ampurdanés S, Castells A, Bruix J, Sáiz JC, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with chronic HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1997;27:959-65.
15. Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Bethelot P, Bréchet C and the Collaborative Study Group. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Medicine* 1995;122:161-8.
16. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genesca J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992;66:3225-3229.
17. Domingo E, Menendez-Arias L, Quinones-Mateu ME, Holguin A, Gutierrez-Rivas M, Martinez MA, et al. Viral quasispecies and the problem of vaccine-escape and drug-resistant mutants. *Progress in Drug Research.* 1997;48:99-128.
18. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH, Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3392-96.
19. Okamoto H, Kojima M, Okada S, Yoshizawa H, Izuka H, Tanaka T, Mucmore EE. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2 year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 1992;190:894-899.
20. Kim AY, Timm. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(4):463-478.

21. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, Hall JE, Mason TJ, Saracco G, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:3468-3472.
22. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258:135-140.
23. Ghany M, Strader D, Thomas D, and Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
24. www.who.int/immunization/topics/hepatitis
25. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet* 2005;5(9):558-67.
26. www.cdc.gov/incidod/diseases/hepatitis/c/fact.htm
27. Covic A, Abramowicz D, Bruchfeld A, Leroux-Roels G, Samuel D, van Biesen W, Zoccali C, Zoulim F, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:719–727.
28. Alter M, Kruszon-Moran D, Naian O, et al. The prevalence of hepatitis C virus infections in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999;341:556-562.

29. Edlin B. Prevention of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*. 2002;36(5 suppl 1):S210-S219
30. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extra hepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206:469–77.
31. Poles M, Dieterich D. Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection: clinical management issues. *Clin Infect Dis*. 2000;31:154-161.
32. Centers for Disease Control. Preventions and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings: recommendations and reports. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52 (RR-1):1-33.
33. Nyamathi A, Dixon E, Robbins W, et al. Risk factors for hepatitis C virus infections among homeless adults. *J Gen Intern Med*. 2002;17:134-143.
34. Daniele Prati. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *J Hepatol* 2006;45:607–616.
35. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010; 50:1495–504.
36. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology* 2008: 48;148–162.

37. Sutton AJ, Hope VD, Mathei C, Mravcik V, Sebakova H, Vallejo F, Suligoi B, Brugal MT, Ncube F, Wiessing L, Kretzschmar M. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modeling study. *J Viral Hepat.* 2008;15:809–816.
38. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol* 1997;35:3274–7.
39. van de Laar TJ, Langendam MW, Bruisten SM, Welp EA, Verhaest I, van Ameijden EJ, Coutinho RA, Prins M. Changes in risk behavior and dynamics of hepatitis C virus infections among young drug users in Amsterdam, the Netherlands. *J Med Virol.* 2005 Dec;77(4):509-18.
40. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, González A, Otero T, Moya A, Esteban R, et al. Transmission of hepatitis c virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):555-60.
41. Ross RS, Viazov S, Khudyakov YE, Xia GL, Lin Y, Holzmann H, Sebesta C, Roggendorf M, Janata O. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward. *J Med Virol.* 2009 Feb;81(2):249-57.
42. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, Monhoven N, Gastin I, Choné L, Hudziak H, Rihn B, Delanoë C, LeFaou A, Bigard MA, Gaucher P. Patient-to-patient

- transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997;337(4):237-40.
43. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 1):S3-9.
 44. Taketa K, Ikeda S, Sukanuma N, Phornphutkul K, Peerakome S, Sitvacharanum K, Jittiwutikarn J. Differential seroprevalences of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among intravenous drug users, commercial sex workers and patients with sexually transmitted diseases in Chiang Mai, Thailand. *Hepatol Res.* 2003 Sep;27(1):6-12.
 45. Della Bella S, Riva A, Tanzi E, Nicola S, Amendola A, Vecchi L, Nebbia G, Longhi R, Zanetti AR, Villa ML. Hepatitis C virus-specific reactivity of CD4C-lymphocytes in children born from HCV-infected women. *J Hepatol.* 2005 Sep;43(3):394-402.
 46. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880–9.
 47. Miriam J Alter. Prevention of Spread of Hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8.
 48. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G, Abrignani S. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 1998 Oct 30;282(5390):938-41.

49. Lin K, Perni R, Kwong A, and Lin C. VX-950, a Novel Hepatitis C Virus (HCV) NS3-4A Protease Inhibitor, Exhibits Potent Antiviral Activities in HCV Replicon Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1813-1822.
50. Busch MP, Glynn SA, David J. Wright, Dale Hirschorn, Megan E. Laycock, Joan McAuley, Yongling Tu, Cristina Giachetti, James Gallarda, John Heitman, and Steven H. Kleinman for the National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Relative sensitivities of licensed nucleic acid amplification tests for detection of viremia in early human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfusion* 2005; 45:1853–63.
51. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4):631-57.
52. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008 Jul 26;372(9635):321-32.
53. Irving WL, Salmon D, Boucher C, Hoepelman IM. Acute hepatitis C virus infection. *Euro Surveill.* 2008 May 22;13(21). pii: 18879.
54. Sanaa M Kamal. Acute Hepatitis C: A Systematic Review *Acute Hepatitis C. Am J Gastroenterol.* 2008 May;103(5):1283-97.
55. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol.* 2005 Jul-Aug;15(4):235-68.

56. Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Natural history models for hepatitis C-related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antivir Ther.* 2003 Oct;8(5):365-72.
57. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.
58. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005 Mar;51(1):31-46.
59. Vilana R, Forner A, García A, Ayuso C, Bru C. Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, staging, and treatment strategy. *Radiologia.* 2010;52(5):385-98.
60. Darling JM and Wright TL. Immune responses in hepatitis C: is virus or host the problem? *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:193-198.
61. Booth JC, O'Grady J, Neuberger J; The Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut.* 2001;49(Suppl 1):11-21.
62. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:1017–29.
63. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L. Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 502156.

64. Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, Realdi G. Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(4):897-907.
65. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19(12):1409–1417.
66. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24: 289–293.
67. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Degroote J, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995;22: 696–699.
68. Sene D, Limal, Cacoub, et al. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. 2004;19:357-381.
69. Gary L. Davis, James E. Albright, Suzanne F. Cook, and Daniel M. Rosenberg. Projecting Future Complications of Chronic Hepatitis C in the United States. *Liver Transplantation*. 2003;9:331-338.
70. Deuffic-Burban S, Poynard T, Sulkowski MS, Wong JB. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *J Viral Hepat* 2007;14:107-115.
71. www.srtr.org/annual_reports/2010/ar_archives.htm
72. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31(supple 1):17-24.

73. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. *Lancet*. 2003;362(9401):2095-100.
74. Lindh M, Lagging M, Arnholm B, Eilard A, Nilsson S, Norkrans G, Soöderholm J, Wahlberg T, Wejsta R, Westin J and Hellstrand K. IL 28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in patients receiving peginterferon/ ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat*. 2011 Jul;18(7):e325-31.
75. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and non modifiable factors. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1699-714.
76. Newcomb-Fernández J. Co-infection with HIV and hepatitis C: an overview. *Res Initiat Treat Action*. 2004 Fall;10(2):5-16.
77. Leonard B. Seeff. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S35-S46.
78. Kanto T and Hashasi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med* 2006;45(49):183-191.
79. Elliott L, Lloyd A, Ziegler J and Ffrench R. Protective immunity against hepatitis C virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2006;84:239-249.
80. Lechmann M, Liang TJ. Vaccine development for hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2000;20(2):211-26.

81. Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Diagnosis and Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2012 Dec;26(4):995-1010.
82. Shehab TM, Orrego M, Chunduri R, Lok AS. Identification and management of hepatitis C patients in primary care clinics. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):639-44.
83. Rawls RA, Vega KF. Viral hepatitis in minority America. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:144-151.
84. Younossi Z, McHutchison J. Serological tests for HCV infection. *Viral hepatitis reviews.* 1996;2:161-173.
85. Double-antigen sandwich ELISA for the detection of anti-hepatitis C virus antibodies. He J, Xiu B, Wang G, Chen K, Feng X, Song X, Zhu C, Ling S, Zhang H. *J Virol Methods.* 2011;171(1):163-8.
86. Galel SA, Strong DM, Tegtmeyer GE, Holland PV, Kuramoto IK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion.* 2002;42(11):1507-13.
87. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Cardoso JR, Freire FC, Sampaio JP, Bordin JO, Soares MA, Silva AE, Ferraz ML. Anti-HCV reactive blood donors: clinical and epidemiological factors associated with false-reactive results *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(11):1071-6.

88. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive tests for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):674-8.
89. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575-577.
90. Stéphane Chevaliez and Jean-Michel Pawlotsky. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver International* 2009; 29(s1): 9–14.
91. Jean-Michel Pawlotsky. Use and Interpretation of Virological Tests for Hepatitis C Hepatology. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S65-73.
92. Stéphane Chevaliez, Jean-Michel Pawlotsky. *Int J Med Sci. Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and Clinical Diagnosis of HCV-Related Liver Disease* 2006;3:35-40.
93. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Vir Hep*. 2001;8:87-95.
94. Hadziyannis SJ, Koskinas JS. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatology Res*. 2004;29(3):129-135.
95. Franciscus A, Highleyman L. HSPC factsheet v2.1;May 2012.

96. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C Hepatology. 2004;39:1147-1171.
97. R. Loomba, M. M. Rivera, R. McBurney, Y. Park, V. Haynes-Williams, B. Rehermann, H. J. Alter, S. K. Herrine, T. J. Liang, J. H. Hoofnagle & T. Heller. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:559–565.
98. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng ZZ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002;97:2614–2618.
99. Boursier J, Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F and Calès P. Multicentric groups from SNIFF 32, VINDIAG 7, and ANRS/HC/EP23 FIBROSTAR studies. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. Hepatology. 2012;55(1):58-67.
100. Pawlotsky JM, Chevaliez S, and Mchutchison J. The Hepatitis C Virus Life Cycle as a Target for New Antiviral Therapies. Gastroenterology 2007;132:1979–1998.
101. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus

- ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
102. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-82.
 103. Feld JJ and Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967–972.
 104. Miller DM, Klucher KM, Freeman JA, Hausman DF, Fontana D, and Williams DE. Interferon Lambda as a Potential New Therapeutic for Hepatitis C. *AAAn NY Acad Sci* 2009;1182:80-87.
 105. Dusheiko G. Side effects of alfa interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3), Suppl. 1:112S-121S.
 106. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):580-93.

107. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. et al: N Engl J Med. 2000;343(23):1666-1672
108. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
109. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
110. Hoofnagle J, Seeff L. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2444-51.
111. Jesudian AB, Gambarin-Gelwan M, and Jacobson IM. Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology & Hepatology. 2012;8(2):91-101.
112. Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, and Seeff L. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(4):1433-1444.
113. Nelson DR, Jensen DM, Sulkowski MS, Everson G, Fried MW, Gordon SC, Jacobson I, Reau NS, Sherman K, Terrault N, Thomas D. Hepatitis C virus: a critical appraisal of new approaches to therapy. Hepat Res Treat. 2012;2012:138302.

114. Cristina Simona Strahotin and Michael Babich. Hepatitis C Variability, Patterns of Resistance, and Impact on Therapy. *Adv Virol.* 2012;2012:267483.
115. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastro Ent Hepatol.* 2007;5:124-129.
116. Management of Hepatitis C: 2002 National Institutes of Health Consensus Conference Statement June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002hepatitisc2002116html.htm>
117. Seventy-Two Weeks of Peginterferon and Ribavirin for Patients with Partial Early Virologic Response? *Hepatology.* 2007;46(6):1671-1674.
118. Karen L. Lindsay. Introduction to Therapy of Hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S114-S120.
119. Fasiha Kanwal, Tuyen Hoang, Brennan M.R. Spiegel, Seth Eisen, Jason A. Dominitz, Allen Gifford, Mathew Goetz and Steven M. Asch. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection—Role of patient versus nonpatient factors. *Hepatology* 2007;46:1741-1749.
120. Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M. Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. *Hepat Res Treat.* 2010;2010:703602.

121. McHutchinson J, Gordon S, Schiff E, Shiffman M, Lee W, Rustgi V, Goodman Z, Ling MH, Cort S, Albrecht JK, for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-1492.
122. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Non A, non-B hepatitis in dialysis patients: diagnostic, prevention and treatment; in Andreucci VE, Fine LG (eds): *International Year book of Nephrology 1992*. Berlin, Springer, 1991, pp 253-270.
123. Pereira BJ, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997;51:981-999.
124. Blajchman MA, Vamvakas EC: The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006;355:1303-1305.
125. Barril G, Traver JA. Decrease in the hepatitis C virus (HCV) prevalence in hemodialysis patients in Spain: effect of time, initiating HCV prevalence studies and adoption of isolation measures. *Antiviral Res*. 2003;60:129-134.
126. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(suppl 109):S1-S99.
127. Bergman S, Accortt N, Turner A, Glaze J. Hepatitis C infection is acquired pre-ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1598-1603.

128. Lemos LB, Perez RM, Lemos MM, Draibe SA, Silva IS, Silva AE, Ferraz ML. Hepatitis C among predialysis patients: prevalence and characteristics in a large cohort of patients. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c135-c140.
129. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;69:436-439.
130. Ali I, Siddique L, Rehman LU, Khan UN, Iqbal A, Munir I, Rashid F, Khan SU, Attache S, Swati ZA, Aslam MS, Prevalence of HCV among the high risk groups in Khyber Pakhtunkhwa. *Virologia* 2011;8:296.
131. El-Ottol AEY, Elmanama AA, Ayesh BM. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in Gaza strip, Palestine. *Virologia* 2010;7:210.
132. Bhattacharya S, Price N, Boxall E, Adu D, Lipkin G, Smith S, Osman H. Holiday haemodialysis and imported hepatitis C virus infection: a series of sixteen cases in two large haemodialysis units. *J Clin Virol* 2009;45:296-299.
133. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Gerosa S, Vinson S, Mousa M, Gitnick G. Quantitative assessment of HCV load in chronic haemodialysis patients: a cross sectional survey. *Nephron* 1998;80:428-433.
134. Fabrizi F, De Vecchi A, Qureshi A, Aucella F, Lunghi G, Bruchfeld A, Bisegna S, Mangano S, Limido A, Vigilante D, Forcella M, Delli Carri P, Martin P. Gamma glutamyltranspeptidase activity and viral hepatitis in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2007;30:6-15.

135. Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on haemodialysis: case control study with 4 – 23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:2209-2212.
136. Ishida H, Agishi T, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Utsumi K, Tsuji K, Kawase T, Nakajima I, Mineshina M, Fushinoue S, Yoshioka T. Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in anti-hepatitis virus C-antibody positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001;25:58-71.
137. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Impact of haemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. *Int J Artif Organs*. 2009;32:1-11.
138. Cotler S, Diaz G, Gundlapalli S, Jakate S, Chawla A, Mital D, Jensik S, Jensen DM. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:191-195.
139. Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, Gaullini P, Libetta C, Maggio M, Ranghino A, Silini E, Soccio G, Dal Canton A. Haemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999;56:2286-2291.
140. Lombardi M, Cerrai T, Dattolo P, et al. Is the dialysis membrane a safe barrier against HCV infection? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:578-579.
141. Nori E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S. Hepatitis C virus in blood and dialysate in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:38-42.

142. Mizuno M, Higuchi T, Yanai M, Kanmatsuse K, Esumi M. Dialysis-membrane-dependent reduction and adsorption of circulating C virus during haemodialysis. *Nephron* 2002;91:235-242.
143. Hayashi H, Okuda K, Yokosuka O, et al. Adsorption of hepatitis C virus particles onto the dialyzer membrane. *Artif Organs* 1997;21:1056-1059.
144. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara M, Alijama P. Risk of death and liver cirrosis in anti HCV positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1669-1674.
145. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S. The lazio Dialysis Registry: Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9 year study in an Italian registry. *Am J Kidney Dis* 2006;48:629-636.
146. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007;14:697-703.
147. Goodkin D, Bragg-Gresham J, Koenig K, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan and the United States: the dialysis outcomes, and practice patterns study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3270-3277.

148. Kalantar-Zadeh K, McAllister C, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive hemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1662-1669;
149. Scott DR, Wong J, Spicer T, Dent H, Mensah F, McDonald S, Levy M. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zeland. *Transplantation* 2010;90:1165-1171.
150. Wang SM, Liu H, Chou C, Huang C, Shih C, Chen W. Mortality in hepatitis C-positive patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Intern* 2008;28:183-187.
151. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, Bréchet C, Pol S. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:129-133.
152. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071-1081.
153. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1610-1615.

154. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008;15:79-88.
155. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:263-277.
156. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon for hepatitis C virus in hemaodilysis – an individual meta-analysis of factors associated with sustained virological response. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1449-1458.
157. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Pegylated interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Med Virol* 2010;82:768-775.
158. Bruchfeld A, Stahle L, Anderson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection – a pilot study. *J Vial Hepat* 2001;8:287-292.
159. Mousa Dh, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004;36:1831-1834.

160. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.
161. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, Di Leo, Francavilla A. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2^a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysis patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46:768-774.
162. 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.
163. Van Leusen R, Adang RP, de Vries RA, Cnossen TT, Konings CJ, Schalm SW, Tan AC. Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:721-725.
164. Hakim W, Sheikh S, Inayat I, Cladwell C, Smith D, Lorber M, Friedman A, Jain D, Bia M, Formica R, Mehal W. HCV response in patients with end stage renal disease treated with combination pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:477-481.
165. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tsai HB, Hung PH, Hsu SJ, Chen SI, Lin JW, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Pegylated interferon alfa-2a plus low dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314-316.

166. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-239.
167. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1343-1353.
168. Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, et al. 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):72-76.
169. Muñoz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, Castellano G, Fuertes A, Andrés A, Aguado JM, Rodicio JL, Morales JM. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(6):1109-13.
170. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Rodicio JL. Hepatitis C virus and renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7(2):177-83
171. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis C-related liver disease in dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2012;176:42-53
172. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol.* 2011;2011:593291
173. Morales JM, Aguado JM. Hepatitis C and renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Dec;17(6):609-15

174. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002;123(5):1494-9.
175. de Oliveira Uehara SN, Emori CT, Pereira PD, Perez RM, Medina JO, Pereira V, Souza I, Benedito A, Cardoso M. Histological evolution of hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Clin Transplant* 2012;26(6):842-848.
176. JM Morales. Hepatitis C virus infection and renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(3):760-2.
177. Corell A, Morales JM, Mandroño A, et al. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet* 1995;346:1497-1498.
178. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Clinical outcomes in hepatitis C patients before and after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1152-1160.
179. Morales JM, Marcen R, Andres A, Domínguez-Gil B, Campistol JM, Gallego R, Gutiérrez A, Gentil MA, Oppenheimer F, Samaniego ML, Muñoz-Robles J, Serón D. Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience. *NDT plus* 2010;3(suppl 2):ii41-ii46.
180. Moreso F, Ibernón M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006;6:747-752.

181. Mitwalli AH, Alam A, Al-Wakeel J, et al. Effect of chronic viral hepatitis on graft survival in Saudi renal transplant patients. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c72-c80.
182. Lopez Medrano F, Fernandez M, Morales JM, et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation. Data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011;92:543-549.
183. Bloom RD, Sayer G, Fa K, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant* 2005;5:139-144.
184. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2908-2918.
185. Burra P, Buda A, Livi U, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepat* 2006;18:1065-1070.
186. Caillard S, Agodoa LY, Bohlen EM, Abbott KC, et al. Myeloma, Hodgkin disease and lymphoid leukaemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006;27:888-895.
187. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transplant Int* 2009;22:1117-1131, 23-26.

188. Maluf DG, Fisher RA, King AL, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007;83:853-857.
189. 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;5:1452-1461.
190. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:667-670.
191. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.
192. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:606-614.
193. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot, et al. Effects of hepatitis C infection in renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998;53:1374-1381.
194. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EI, 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;341:1725-1730.

195. Bruchfeld A, Wilczek H, Einder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:745-750.
196. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;94:2455-2460.
197. Morales JM, Campistol JM, Andres, Rodicio JL. Glomerular disease in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997 Nov;6(6):511-5.
198. Cosio FG, Roche Z, Agrawal A, et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplanted kidneys. *Am J Kidney Dis* 1996;28:752-758.
199. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, Praga M, Martinez MA, Usera G, Fuertes A, Oppenheimer F, Artal P, Darnell A, Rodicio JL. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation.* 1997 Jun 15;63(11):1634-9.
200. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyò JM. Pretransplant interferón prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003;3:357-360.

201. Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeau-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 2008;69:149-160.
202. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferón alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;59(10):1426-31.
203. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, et al. Interferon-alpha-induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995;59(7):1068-70.
204. Rostaing L, Modesto A, Baron E, et al. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferón alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996;74(3):512-6.
205. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S, et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003;3(1):74-8.
206. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1413-22.
207. Pageaux GP, Hilleret MN, Garrigues V, et al. Pegylated interferon-alpha-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transpl Int* 2009;22(5):562-7.

208. Shu KH, Lan JL, Wu MJ, et al. Ultralow-dose interferon alpha plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients 2004;77(12):1894-6.
209. Kamar N, Rostaing L, Selves J, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(7):1704-12.
210. Basse G, Ribes D, Kamar N, et al. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38(7):2308-10.
211. Manuel O, Baid-Agrawal S, Moradpour D, Pascual M. Immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after kidney transplantation. *Contrib Nephrol*. 2012;176:97-107.
212. Kahraman A, Witzke O, Scherag A, Pütter C, Miller M, Dechêne A, Ross SR, Gerken G, Hilgard P. Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis C infection after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2011 Jan;75(1):16-25.
213. Morales JM, Bloom R, Roth D. Kidney transplantation in the patient with hepatitis C virus infection. *Contrib Nephrol* 2012;176:77-86.
214. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-723.

215. Sauné K, Kamar N, Miédougé M et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2309-16.
216. Serón D, Gómez Ullate P, Gutierrez-Colón JA, Lampreabe I, Ruiz-Millán JC, Rengel M. Early post transplant renal allograft function between 1990 and 1998 in Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 3):iii43-6.
217. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002;62(1):311-8.
218. Hestin D, Guillermir F, Castin N, et al. Pre-transplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998;65(5):741-4.
219. Gloor J, Sethi S, Stegall MD, et al. Transplant glomerulopathy subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007;7:2124-2132.
220. Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, Roncero FM, Balaña M, Saval N, Morales JM. Harmful Effects of Viral Replication in Seropositive Hepatitis C Virus Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2012;94(11):1131-1137
221. Forman JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M et al. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3249-3255.

222. Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, Mauiyyedi S, Farrel ML, Tolloff-Rubin N, Collins AB, Frei U, Colvin RB. Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2011;80(8):879-885.
223. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012;176:10-23.
224. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J. Transplant* 2005;5(11):2725-31.
225. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with post transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1374-80.
226. Meier –Kriesher HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):1311-7.
227. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(5):434-9.
228. Morales JM, Campistol JM, Domínguez-Gil B, Andrés A, Esforzado N, Oppenheimer F, Castellano G, Fuertes A, Bruguera M and Praga M. Long-term

experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:2453-2462.

229. Morales JM, Bloom R, Roth D. Kidney transplantation in the patient with hepatitis C virus infection. *Contrib Nephrol.* 2012;176:76-86.