

Tratamiento de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis y trasplante renal

J. Barrera^a y J.M. Campistol^b

^aServicio de Hepatología. ICMDM. ^bServicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. IDIBAPS. España.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de enfermedad hepática en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en terapia sustitutiva en hemodiálisis (HD) y con trasplante renal (TR). Existe una distribución geográfica existiendo diferentes prevalencias según los continentes y dentro de ellos de un país a otro, incluso en las mismas regiones dentro del mismo país y que oscila entre el 5% y el 54%.

DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN HD INFECTADOS POR VHC

El diagnóstico de infección por VHC se efectuará por la positividad de anticuerpos anti-VHC y la presencia de ARN-VHC en suero, si la presencia de viremia persiste más de 6 meses se considerará que ha desarrollado una infección crónica. El diagnóstico de hepatitis crónica VHC se establecerá por la presencia de infección por VHC, asociada a la presencia de lesión histológica de hepatitis crónica o elevación de los niveles de transaminasas (ALT). Los estudios efectuados han constatado que una proporción importante de pacientes con infección por VHC en HD cursan de forma asintomática y con niveles de transaminasas normales. Las cifras de ALT, en general, no son un buen indicador de hepatitis crónica en estos pacientes, debido a que sólo entre el 12% y 31% de los pacientes, anti-VHC y ARN-VHC positivo, y el 33% de los pacientes, con histología de hepatitis crónica cursan con niveles de ALT elevado. Por tanto, en estos pacientes los niveles de ALT son poco útiles y tienen un valor predictivo positivo muy bajo. Los valores de ALT tampoco son útiles para la monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral. La presencia de viremia (ARN-VHC) en los pacientes anti-VHC positivo es sinónimo de infección activa y, en una

proporción importante de ellos, la presencia de ARN-VHC persiste durante todo el período de seguimiento en diálisis. Sin embargo, en nuestra experiencia existe una proporción de casos que cursan con grados de viremia fluctuante, alterado con períodos largos en que el ARN-VHC no se detecta. Se ha objetivado que la viremia puede disminuir durante el período de diálisis, hecho que se ha atribuido a la absorción en la membrana debido a que el tamaño de poro que se ha utilizado hasta ahora es pequeño y no pasa el virus.

La identificación precoz de los pacientes infectados o potencialmente infectados es muy importante, para poder establecer las medidas de aislamiento y evitar la transmisión nosocomial horizontal que en el momento actual es la principal vía de transmisión.

EL ARN-VHC se determina por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) que es la técnica más adecuada para el diagnóstico de infección por el VHC. No obstante, la metodología está sujeta a variabilidad y se deben tomar medidas extremas para evitar la contaminación en la manipulación de las muestras y utilizar un método lo más sensible, específico y con un coeficiente de variabilidad muy pequeño,

Los genotipos y subtipos se identifican con test algo más complejos y su utilidad consiste en conocer la distribución geográfica de la epidemiología molecular de VHC en la población de pacientes en HD y TR, con el objeto de conocer si existe relación con la supervivencia del paciente en diálisis, trasplantado o del injerto. Los estudios efectuados muestran que la mayoría de pacientes en HD o TR están infectados por los genotipos 1a y 1b, y ninguno ha podido establecer ninguna correlación con la supervivencia del injerto ni del paciente. En el tratamiento antiviral con interferón el genotipo junto con la viremia son factores predictivos de respuesta al tratamiento en los pacientes con VHC no dializados. Estos datos probablemente podrán ser extrapolados a los pacientes con infección por el VHC en HD, aunque será necesario un mayor número de estudios para disponer de una casuística más amplia.

Punción biopsia hepática (PBH). En los pacientes con IRCT infectados por el VHC y pendientes de trasplante renal es necesario efectuar el diagnóstico histológico

Correspondencia: Dr. J.M. Campistol.
Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

(PBH) con el objeto de excluir una hepatitis crónica grave (estadio 3/4, metavir) con o sin cirrosis. En caso de confirmarse ésta, deberá evaluarse al paciente para un posible doble trasplante (TOH y TR), debido a que la lesión hepática grave implica un mal pronóstico después del trasplante renal y, en una proporción importante de casos, es la causa de muerte por fallo hepático. Respecto a la punción hepática, debemos considerar que una proporción de pacientes cursa con trastornos de la coagulación debido al síndrome urémico y el riesgo de hemorragia en la punción percutánea es mayor que en aquellos pacientes con hepatitis crónicas no dializados. La punción por vía transyugular permite obtener habitualmente material adecuado para el estudio histológico de la hepatitis crónica y, además, permite efectuar un estudio hemodinámico y obtener registros de la presión portal sinusoidal.

CUIDADOS, SEGUIMIENTO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES VHC EN HD Y TR

Para los pacientes en diálisis con infección por VHC se recomienda efectuar seguimiento de unos seis meses durante el cual se determinarán de forma mensual los niveles de ALT y bimensual los niveles de viremia, especialmente en aquellos casos con niveles de ARN-VHC bajos o muy bajos. Se considerará que los pacientes con ALT sostenidamente elevadas o fluctuantes y ARN-VHC persistentemente positivo sufren una hepatitis crónica C y se efectuará biopsia hepática por vía transyugular para determinar el grado de lesión histológica y valorar la mejor decisión terapéutica: tratamiento antiviral con interferón (estadio > 1) o doble trasplante en los que presenten un grado de fibrosis en estadio 4 (cirrosis). En los casos con transaminasas sostenidamente normales, ARN-VHC repetidamente positivo y en lista de TR se recomienda efectuar PBH para determinar si se trata de un portador sano del VHC o de una hepatitis crónica.

En relación con las características histológicas de los pacientes en diálisis, un número importante de estudios coinciden en que las lesiones tienden a ser más leves que en los pacientes con VHC sin insuficiencia renal y que la mayoría de éstos presentan una lesión hepática inespecífica o una hepatitis crónica leve y que la proporción de pacientes con cirrosis hepática es menor. Este hecho se atribuye a la inmunosupresión de los pacientes con insuficiencia renal, que favorece que la infección sea menos activa y con menor tendencia a la progresividad. No obstante, en todos los estudios histológicos del hígado practicados en pacientes hemodializados se objetiva que una proporción no superior al 10% tiene ya cirrosis hepática. Los pacientes con fibrosis significativa suelen haber estado en hemodiálisis durante más tiempo que aquéllos sin fibrosis e igualmente los que habían recibido uno o más trasplantes de riñón con anterioridad tienen también más fibrosis. Por tanto, la mayoría de estudios concluyen que en el grupo de pacientes con VHC en HD la hepatitis crónica y el estado de portador sano es común y la cirrosis hepática infrecuente.

En relación a la progresión de la enfermedad hepática

después del trasplante renal en los receptores del VHC, se podría sugerir que parece haber dos tipos de evolución postrasplante en los pacientes con infección del VHC: en primer lugar, una evolución grave, entre cuyas complicaciones se encuentra la hepatitis colestásica fibrosante, y la progresión más o menos rápida de la enfermedad hepática a cirrosis; en segundo lugar, una progresión leve de la fibrosis, en la que se hallan incluidos los portadores sanos y los pacientes con lesión hepática leve en el momento del TR, que no son infrecuentes. Debemos constatar que en la mayoría de estos estudios los pacientes trasplantados incluidos llevan 7 años o menos de trasplante y no descartan que la evolución de la enfermedad hepática empeore cuando el tiempo postrasplante sea más largo. Los estudios con seguimiento a más largo plazo (> a 10 años) encuentran una progresión mayor del daño hepático y una mayor pérdida del injerto.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VHC EN HD

La primera pregunta que uno debe o puede plantearse es: ¿Todos los pacientes con infección crónica por VHC en tratamiento sustitutivo de HD deben efectuar tratamiento antiviral?

En principio, debemos considerar que todo paciente con infección crónica por el VHC es tributario de recibir tratamiento antiviral, en el caso de que el paciente desee y siempre que no exista ninguna contraindicación.

En el grupo de pacientes renales en diálisis infectados por VHC el tratamiento antiviral ha planteado y continúa planteando muchas dudas. Los principales inconvenientes son: 1) la mala tolerabilidad registrada durante el tratamiento con interferón, y 2) la falta de consenso respecto a la progresión de la enfermedad hepática durante el período de diálisis y después del trasplante renal.

Cada vez existe mayor consenso en que los pacientes en HD pendientes de un trasplante renal e infección por VHC deben efectuar tratamiento antiviral antes del TR. Por tanto, es necesario efectuar el diagnóstico de infección VHC, si es posible al entrar en diálisis, e iniciar el tratamiento lo antes posible.

De acuerdo con las guías de tratamiento de la hepatopatía por VHC en HD de la Sociedad Española de Nefrología, tienen indicación de tratamiento con interferón: 1) aquellos pacientes en hemodiálisis con una aceptable esperanza de vida que presenten elevación de los niveles de transaminasas y el ARN-VHC positivo, y 2) considerar también a los pacientes en lista de espera de TR con transaminasas normales y ARN-VHC persistentemente positivo.

Los pacientes deben estar en contraindicación temporal de TR durante el período de tratamiento (24 o 48 semanas) y esperar un tiempo prudencial (recomendable 24 semanas) cuando se suspenda el interferón antes de incluirlos en lista.

En cuanto al grupo de pacientes con VHC en diálisis, debemos tener en cuenta que se trata de un colectivo con unas características muy particulares, la mayoría de ellos

cursan con enfermedades concomitantes previas al inicio del tratamiento antiviral: enfermedades cardiovasculares más o menos severas, hiperparatiroidismo secundario con trastornos importantes del metabolismo fósforo/calcio, trastornos del metabolismo de las grasas e hidratos de carbono, trastornos de la coagulación por el síndrome urémico, anemia, entre otras. Estas enfermedades concomitantes obligan a practicar exploraciones complementarias previas al inicio del tratamiento y si el paciente no está compensado contraindicarán el tratamiento antiviral. En la infección por VHC el tratamiento de elección es el interferón (IFN) alfa y hasta hace poco, en estos pacientes en HD, sólo se había utilizado en forma no pegilada y en monoterapia.

El objetivo principal del tratamiento antiviral es conseguir una respuesta viral sostenida (RVS) y que el paciente reciba el trasplante renal en ausencia de infección activa.

En los estudios de eficacia y seguridad del tratamiento con IFN alfa efectuados en pacientes en diálisis (aunque el número de enfermos tratados reportados es aún relativamente limitado), se ha observado que la eficacia en los pacientes en HD es mayor que en aquellos pacientes con hepatitis crónica no dializados. El índice de RVS en las series analizadas oscila entre el 20% y el 71%, utilizando IFN alfa (estándar) en monoterapia. Un número importante de estudios han efectuado un seguimiento después del TR constatando que los pacientes permanecen con ARN-VHC negativo.

La dosis y la pauta de tratamiento más utilizada en estas series es de 3 MU de IFN alfa tres veces por semana durante un período de 48 semanas.

En estos últimos años se ha comercializado una nueva presentación de IFN alfa en forma pegilada con cadenas de polietilenglicol, denominada interferón pegilado (PEGIFN) (PEGIFN alfa 2a «40 KD» y PEGIFN alfa 2b «12 KD»). Sin embargo, debemos esperar a tener resultados de los distintos ensayos terapéuticos que se están efectuando en el momento actual y consultar las indicaciones de las fichas técnicas aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Consell Assessor de la Direcció General de Recursos Sanitaris sugieren que los pacientes en HD infectados por el VHC sean tratados con IFN alfa no pegilado, ya que su respuesta al tratamiento es superior a la observada en la población de pacientes con hepatitis crónica no dializados. En relación a la combinación con ribavirina sugieren actuar con mucha precaución por el riesgo de inducir una hemólisis grave. En relación al PEGIFN refieren que no hay datos sobre la eficacia y tolerancia en estos pacientes, pero sugieren que razonablemente la respuesta no debería ser menor que la del IFN y, en consecuencia, puede ser utilizado.

Efectos adversos

La mala tolerabilidad registrada es uno de los principales inconvenientes detectados en el tratamiento con IFN alfa,

puesto que relacionados con el tratamiento han aparecido varios efectos adversos que en muchas ocasiones obligan a administrarlo de forma discontinua e, incluso, a suspenderlo.

Los efectos adversos comunicados y los observados en nuestros pacientes que han efectuado tratamiento antiviral los hemos dividido en varios grupos:

- *Neuropsicológicos*: (frecuentes) irritabilidad, disminución leve de la concentración, aumento de la labilidad emocional, trastorno ansioso depresivo leve, leve fatiga mental.
- *Neuropsiquiátricos*: (muy poco frecuentes) crisis de ansiedad grave que requiere tratamiento especializado, depresión moderada o grave (depresión mayor).
- *Neurológicos*: crisis convulsiva (poco frecuente, aunque en nuestra casuística hemos observado un caso con crisis epilépticas subintrantes que requirió la hospitalización en UCI), lesiones de la sustancia blanca (RM) y neuropatía periférica (aun menos frecuentes); en estos pacientes es muy difícil valorar si la causa es el tratamiento en sí o bien otras enfermedades concomitantes.
- *Seudogripales*: fiebre, astenia, que en ocasiones se traduce en fatiga, anorexia, mialgias y poliartalgias, a veces graves.
- *Endocrinometabólicos*: disfunciones de tiroides en forma de hipotiroidismo, menos habituales son los trastornos relacionados con el metabolismo del calcio (en nuestros pacientes hemos observado tres casos de hipocalcemia sintomáticos coincidiendo con el tratamiento y que en ninguna ocasión anterior la habían presentado); y, en una proporción muy pequeña de casos, diabetes mellitus e hipoglucemia.
- *Oftalmológicos*: en nuestra experiencia hemos objetivado dos casos de trombosis de la vena de la retina.
- *Cardiopulmonares*: dos casos de neumonía intersticial coincidiendo con el tratamiento, hipotensión arterial en pacientes hipertensos (bastante frecuente en estos pacientes), algún caso de hipertensión, dolor torácico inespecífico con exploración cardíaca y respiratoria normal, tos seca, entre otros.
- *Dermatológicos*: alopecia leve, eccema facial, eccema generalizado, prurito intenso (muy frecuente), tumefacción local en el punto de inyección, en ocasiones recidiva de procesos dermatológicos ya existentes.

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DURANTE LA FASE DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se recomienda efectuar un control clínico y analítico entre 15 días y un mes durante las 12 semanas primeras de tratamiento y cada 4 semanas hasta finalizar el tratamiento. Es muy importante estar en contacto con los nefrólogos de las unidades de Diálisis para poder detectar de forma precoz los efectos adversos. En caso de efectos adversos importantes los controles deberán efectuarse según la evolución del paciente.

En los exámenes serológicos se recomienda determinar: glucemia, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, transami-

nasas, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), albúmina, PT, T de protrombina, ionograma (Na, K, Ca, F), PCR, LDH y hemograma completo.

Los niveles de hormona tirotrópica (TSH) y parathormona (PTH) se determinarán a las 12, 24 y 40 semanas de tratamiento o en el momento en que se sospeche que el paciente puede estar desarrollando un problema en relación a estas hormonas.

Se recomienda determinar el ARN-VHC a las 4 semanas (cualitativo), 12 (cuantitativo), 24 (cualitativo) y 48 (cualitativo).

En los casos en que el ARN-VHC continúa siendo positivo a las 24 semanas se sugiere valorar el suspender el tratamiento por ser ineficaz.

SEGUIMIENTO UNA VEZ EFECTUADO EL TRATAMIENTO

Se recomienda efectuar controles clínicos y analíticos a las 4, 12 y 24 semanas de haber finalizado el tratamiento. El ARN-VHC se determinará a las 24 semanas (cualitativo < 9) y si es negativo se considerará que el paciente presenta una RVS. El paciente se pondrá en lista para trasplante renal. En este grupo de pacientes sería importante efectuar un seguimiento virológico más largo que alcance el período postrasplante para poder evaluar mejor su eficacia.

La Sociedad Española de Nefrología sugiere que en los casos de recidiva, y en aquellos que a las 12 semanas no han negativizado el ARN-VHC, se proceda de la siguiente manera: en los primeros efectuar un nuevo ciclo de tratamiento con IFNPEG combinado con ribavirina a dosis de 800 mg/semana y en los segundos asociar la ribavirina en la semana 12 a la misma dosis.

El tratamiento antiviral con interferón alfa no se recomienda a los pacientes con trasplante renal, debido a que en estos pacientes puede producir un rechazo agudo en los receptores del injerto. Los estudios de tratamiento efectuados en estos pacientes sugieren que no aporta ningún beneficio respecto a la hepatopatía crónica y, además, se asocia a un deterioro importante de la función renal y cursa con un índice elevado de la pérdida de injerto que oscila entre el 15% y el 29%.

CONCLUSIONES

- La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en los pacientes en tratamiento sustitutivo de hemodiálisis y con trasplante renal.
- La mayoría de los pacientes con IRCT en HD e infectados por el VHC cursan de forma asintomática y con niveles de transaminasas normales y, en general, las ALT no son un buen indicador de hepatitis crónica.
- En los pacientes en HD con enfermedad hepática avanzada debe considerarse la posibilidad de efectuar doble trasplante (hepático y renal).
- Aunque en los pacientes con TR no existe consenso en relación con la progresión de la enfermedad hepática, se

ha observado que la evolución a corto plazo es buena, excepto en un grupo reducido de casos que desarrollan de una forma precoz hepatitis colestática fibrosante con evolución rápida a insuficiencia hepatocelular grave. No obstante, hay estudios en que constan que las evoluciones más graves y una mayor pérdida del injerto se producen por la progresión de la enfermedad hepática, que se observa a más largo plazo.

- Es recomendable efectuar un diagnóstico precoz de infección por VHC en pacientes de HD para prevenir la transmisión nosocomial e instaurar el tratamiento antiviral lo más precoz posible.

- Es recomendable efectuar tratamiento antiviral a todos los pacientes de HD infectados por VHC que estén pendientes de trasplante renal y que no presenten ninguna contraindicación.

- Son recomendables las siguientes pautas de tratamiento:

1. Interferón alfa 2 a/2b no pegilado a dosis de 3 MU tres veces por semana durante un período de 48 semanas.
2. Interferón pegilado alfa 2a a dosis de 135 µg/semana durante 48 semanas.
3. Interferón pegilado alfa 2b/ver ficha técnica.
4. En los casos de recidiva tanto con IFN como con PEG-IFN, la Sociedad Española de Nefrología en sus guías sugiere efectuar un nuevo ciclo de tratamiento con combinación de ribavirina a dosis de 800 mg/semana.

- El tratamiento con IFN alfa no se recomienda a los pacientes con trasplante renal infectados por VHC, debido a que es poco eficaz y ocasiona un índice elevado de pérdida del injerto.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barrera JM. Diagnostic test for hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Trasplant.* 2000;15(Supl 8):15-8.
- Breintfeld MK, Rasenack J, Berthold H, et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Trasplant.* 2002;2:130-6.
- Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre and post renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Trasplant.* 1999;14:2704.
- Campistol JM, Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C virus positive patients on the waiting list for transplantation. *Semin Nephrol.* 2002;22:361-4.
- Casanovas TT, Baliellas C, Benasco C, et al. Efficacy of interferon therapy for chronic hepatitis C virus related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1170-7.
- Contreras AM, Chung RT. Hepatitis C virus in solid organ transplantation: Not always a bad thing? *Gastroenterology.* 2002;123:1729-33.
- Cruzado JM, Casanovas T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vernet S, Grinyo JM. Pre transplant interferon prevents hepatitis C virus associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplantation.* 2003;3(3):357-60.
- Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Ng IOL. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alfa-interferon. *Transplantation.* 1993;56:1095-8.

- Espinosa M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1669-74.
- Espinosa M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol*. 2000;54:151-6.
- Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;10:2455-60.
- Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:159-63.
- Haem J, Berthoux P, Mosnier JF. Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C virus among renal transplant recipients. *Transplantation*. 1996;62:699.
- Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:760-2.
- Morales JM, Campistol JM, Domínguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2002;123:1729-33.
- Morales JM, Domínguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on the late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Suppl):72-6.
- Natov SN, Pereira BJ. Management of hepatitis C infection in renal transplant recipients. *Am J Transplantation*. 2002;2:483-90.
- Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, et al. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. *Kidney Int*. 1999;56:700-6.
- Pol S, Thiers V, Carnot F, et al. Efficacy and tolerance of alfa-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int*. 1995;47:1412-8.
- Pol S, Thiers V, Nousbaum JB, et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology*. 1995;108:581-3.
- Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lebray P. HCV infection and hemodialysis. *Semin Nephrol*. 2002;22:331-9.
- Ponz E, Campistol JM, Barrera JM, et al. Hepatitis C virus antibodies in patients on haemodialysis and after transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23:1371-2.
- Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A, et al. Interferon alfa-2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1834-7.
- Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Preliminary results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:93-6.
- Rostaing L, Izopet J, Cisterne JM, Arnaud C, et al. Impact of hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients: Correlation with clinicopathological features. *Transplantation*. 1998;65:930-6.
- Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HFJ. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:91-7.
- Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3576-82.
- Umlauf F, Gruenewald K, Weiss G, et al. Patterns of hepatitis C viremia in patients receiving hemodialysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:73-8.
- Yuki N, Ishida H, Inoue T, et al. Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:187-94.
- Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:129-33.