

Terapia antiviral de acción directa para infección del virus de hepatitis C en pacientes en hemodiálisis

Direct-acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients

Ania Hernández Ortega^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8804-5390>

Marlen Cabrera Corrales² <https://orcid.org/0000-0002-2271-2530>

Sisleivy Calderín Pino³ <https://orcid.org/0000-0002-9087-3731>

Odalis de la Caridad Pérez Caloto¹ <https://orcid.org/0000-0002-7375-1134>

Alexis Betancourt Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5766-6290>

Julio César Sánchez Cruz⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7572-0382>

¹Hospital General Docente “Dr. Mario Muñoz Monroy”. Colón, Matanzas, Cuba.

²Dirección Municipal de Higiene y Epidemiología “3 de Diciembre”. Colón, Matanzas, Cuba.

³Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

⁴Policlínico Docente Comunitario “Francisco Figueroa Veliz”. Colón, Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aniahernandez2202@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus C de la hepatitis resulta común en pacientes en hemodiálisis y se considera endémica en estas unidades. El tratamiento utilizado lo componían el interferón pegilado y la ribavirina, combinación que presentaba niveles de toxicidad y baja respuesta. Las drogas actuales aportan mejores resultados.



Objetivos: Determinar la eficacia y seguridad de la terapia antiviral de acción directa para la infección del virus de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Métodos: Estudio descriptivo prospectivo en 19 pacientes en régimen de hemodiálisis y con infección por virus C, pertenecientes al Hospital General Docente “Dr. Mario Muñoz Monroy”, desde diciembre de 2020 hasta septiembre de 2021,” A todos se les prescribió durante 12 semanas Sofosbuvir® 400 mg más Daclatasvir® 60 mg diarios. Se caracterizaron las variables edad, sexo, fibrosis hepática por el índice aspartato-aminotransferasa/plaquetas, reacciones adversas y respuesta viral 12 semanas después del tratamiento.

Resultados: La infección predominó en el grupo de 51 a 60 años (36,84 %). La mayoría de los pacientes mostró un índice aspartato-aminotransferasa/plaquetas $\leq 0,5$, lo que correspondió con ausencia de fibrosis hepática significativa (14 pacientes). Una minoría de pacientes registró reacciones adversas. No se demostró toxicidad cardiovascular ni hepática. La totalidad de los pacientes manifestaron carga viral no detectable 12 semanas después del tratamiento.

Conclusiones: La combinación de Sofosbuvir® con Daclatasvir® para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis resultó eficaz, bien tolerada y segura.

Palabras clave: hepatitis C; hemodiálisis; antivirales de acción directa; Sofosbuvir®; Daclatasvir®.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus infection is common in hemodialysis patients and is considered endemic in these units. The treatment used consisted of pegylated interferon and ribavirin, a combination that presented levels of toxicity and low response. Current drugs bring better results.

Objectives: To determine the efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in patients with chronic renal failure on hemodialysis.

Methods: Prospective descriptive study in 19 patients on hemodialysis and with virus C infection, belonging to "Dr. Mario Muñoz Monroy" Teaching General Hospital, from December 2020 to September 2021. All were prescribed for 12 weeks with Sofosbuvir® 400 mg plus Daclatasvir®



60 mg daily. The variables age, sex, liver fibrosis were characterized by the aspartate aminotransferase/platelet index, adverse reactions and viral response 12 weeks after treatment.

Results: Infection predominated in the group of 51 to 60 years (36.84%). Most patients showed an aspartate aminotransferase/platelet ratio ≤ 0.5 , corresponding to the absence of significant liver fibrosis (14 patients). A minority of patients reported adverse reactions. No cardiovascular or hepatic toxicity was demonstrated. All patients had an undetectable viral load 12 weeks after treatment.

Conclusions: The combination of Sofosbuvir® with Daclatasvir® for the treatment of hepatitis C virus infection in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis was effective, well tolerated and safe.

Keywords: hepatitis C; hemodialysis; direct-acting antivirals; Sofosbuvir®; Daclatasvir®.

Recibido: 28/06/2022

Aceptado: 23/03/2023

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) presenta un peso importante en las unidades de hemodiálisis (HD), a tal punto que el conocimiento de su incidencia y prevalencia en este escenario posee un interés epidemiológico reconocido. El alto riesgo de infección se explica por la inmunosupresión de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento hemodialítico, las frecuentes hospitalizaciones, las intervenciones quirúrgicas, el uso de la vía parenteral, además, la frecuente y prolongada exposición a la sangre mediante el acceso vascular y el circuito extracorpóreo que implica la HD; así como por la proximidad de otros pacientes durante el proceder, el contacto con el personal médico, la contaminación interna de las máquinas de hemodiálisis, el reuso de dializadores y la presencia de infección oculta por virus de la hepatitis



C. Su prevalencia varía desde 1 hasta 70 % a escala mundial, y el riesgo de infección por VHC relacionado con la diálisis se estima en 2 % por año.^(1,2)

En Cuba, algunos estudios sobre el tema documentan variabilidad de la prevalencia, la cual oscila entre 18,8 y 76 %.^(3,4)

Debido a las complejas medidas que implica la eliminación del VHC, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, en 2017, recomendó que la meta global se dividiera en objetivos más pequeños. Esta estrategia de política pública para eliminar el VHC en la población se conoce como “microeliminación”, y las unidades de diálisis se consideraron subgrupos de intervención.⁽⁵⁾

Los sujetos infectados por VHC en terapia de sustitución renal, muestran un aumento de la morbilidad y la mortalidad en relación con los no infectados.⁽⁶⁾ En aquellos que reciben un trasplante renal, constituye un serio problema, pues, debido a la inmunosupresión, evolucionan rápidamente hacia la cirrosis hepática, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma, además de comprobarse una mayor mortalidad, tasa de pérdida del injerto y episodios de rechazo después del trasplante renal.⁽⁶⁾ Se documenta, además, una mayor incidencia de desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis por crioglobulinemia inducida por hepatitis viral C, así como una mayor mortalidad causada por afecciones cardiovasculares, impacto sobre el metabolismo de la glucosa, linfoma no Hodking de células B, diabetes *mellitus* tipo 2 e insulinoresistencia.^(6,7,8,9) Por otra parte, existe un riesgo incrementado de transmisión entre pacientes y profesionales de la salud, y la perdurabilidad de la infección en esta población constituye una amenaza para la perpetuación del virus entre la población general. Todo lo anteriormente expuesto indica que el tratamiento de la infección por VHC es especialmente fundamental en los pacientes que reciben tratamiento regular de HD. El anterior tratamiento para VHC era el interferón pegilado y ribavirina, lo cual resultaba un gran desafío médico por la toxicidad de ambas drogas y por las interacciones medicamentosas del tratamiento antiviral con las drogas inmunosupresoras utilizadas en el trasplante renal.

La reciente aparición de drogas antivirales de acción directa (AAD), que pueden curar a más de 95 % de los casos de infección por el VHC, modificó sustancialmente el pronóstico de estos pacientes. Dentro de estos regímenes se encuentra la asociación de Sofosbuvir® (inhibidor



nucleósido de NS5B) y Daclatasvir® (inhibidor NS5A), ambos con actividad contra los distintos genotipos del VHC.⁽¹⁰⁾ Existe escasez de datos sobre el uso del AAD Sofosbuvir® en pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal, debido a que concurren preocupaciones surgidas durante las pruebas en animales sobre la toxicidad hepatobiliar y cardiovascular de esta droga en esta población. El metabolito activo de Sofosbuvir, GS331007, se elimina por el riñón, y sus concentraciones son sustancialmente más altas en pacientes con insuficiencia renal grave con filtrado glomerular < 30 mL/min o en aquellos pacientes con insuficiencia renal terminal en régimen de HD.⁽¹¹⁾

Con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la terapia antiviral de acción directa basada en Sofosbuvir para la infección del virus de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, se realizó la presente investigación.

Métodos

Estudio descriptivo prospectivo de 19 pacientes con IRC en terapia de HD con infección por VHC, pertenecientes al Hospital General Docente “Dr. Mario Muñoz Monroy” del municipio de Colón, provincia Matanzas, Cuba, a los cuales se les prescribió un esquema de tratamiento con AAD durante 12 semanas (Sofosbuvir® 400 mg diarios más Daclatasvir® 60 mg diarios), y someterlos a evaluación clínica y de los parámetros de laboratorio clínico en el período comprendido desde el 10 de diciembre de 2020 hasta el 30 de septiembre de 2021.

Se incluyeron los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C documentada por la presencia del ácido ribonucleico (ARN) del virus en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que expresaron su consentimiento para el tratamiento.

Se excluyeron los pacientes bajo tratamiento con medicamentos para los cuales se describen interacciones medicamentosas con los AAD prescritos o con un estado de salud deteriorado en riesgo de empeorar con la introducción de medicamentos que pueden contribuir a su agravamiento teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio entre la IRC y la HVC.



El paciente podía abandonar la investigación por propia decisión, por aparición de eventos adversos severos, por afecciones o medicaciones que contraindicaran el tratamiento con AAD previa valoración médica o por muerte del paciente.

Las variables consideradas en el estudio fueron: edad, sexo, reacciones adversas medicamentosas (RAM), la respuesta al tratamiento y fibrosis hepática por índice aspartato-aminotransferasa/plaquetas (APRI) (fórmula).⁽¹⁾

$$APRI = \frac{[TGO \div (\text{valor límite superior normal de TGO})]}{\text{Plaquetas}} \times 100$$

Donde:

Valor de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) = 46 UI/L).

El valor del conteo de plaquetas se expresa en unidades del Sistema Internacional (10⁹/L).

Se determinaron:

- Ausencia de fibrosis significativa: APRI < 0,5
- Fibrosis probable, pero en zona dudosa, APRI: entre 0,5 y 1,5
- Fibrosis significativa: APRI > de 0,5.

Las RAM registradas se dividieron en clínicas y hematológicas.

Las RAM clínicas la constituyeron los síntomas que se presentaron por primera vez tras el inicio del tratamiento con AAD no atribuibles a otras causas, incluyeron la toxicidad cardiovascular y la hepática:

- Toxicidad cardiovascular: definida como la evidencia de infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o arritmia durante o hasta 1 mes después del tratamiento antiviral.

- Toxicidad hepática: definida como la elevación de las concentraciones de aminotransferasas o fosfatasa alcalina durante o hasta 1 mes después del tratamiento antiviral hasta 1,5 veces por encima de los niveles existentes antes del comienzo del tratamiento antivírico.

Clasificación de las RAM hematológicas:

- Anemia:
 - Leve si la hemoglobina se encuentra entre 100-110 g/L.
 - Moderada entre 8,5-10,0 g/L.
 - Severa menor de 8,5g/L.
- Leucopenia:
 - Leve si los leucocitos permanecen entre 3,0-5,0 x 10⁹/L.
 - Moderada, entre 2,0-3,0 x 10⁹/L.
 - Severa menores de 2,0x 10⁹/L).
- Plaquetopenia:
 - Leve cuando las plaquetas se cuentan en el rango 90-150 x 10⁹/L.
 - Moderada, entre 50-90x 10⁹/L.
 - Severa, en presencia de menos de 8,5g/L.

Las RAM registradas, de acuerdo con el grado de intensidad, se clasificaron en leves, moderadas, graves y letales, según la red PARF de la OPS.⁽¹²⁾

- Leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización.

- Moderadas: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- Graves: la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La respuesta viral se definió como virológica sostenida (RVS12s) cuando el material nuclear del virus (RNA-VHC) resultó no detectable 12 semanas después de haber culminado el tratamiento y, como no respuesta, si resultaba detectable en igual período de tiempo.

Procedimientos

Previa evaluación del estado de salud mediante la determinación de las concentraciones de aminotransferasas, valores del hemograma, leucograma y plaquetas; ultrasonido abdominal y carga viral del virus de la hepatitis C, se incluyeron en el estudio, después de realizar el consentimiento informado, aquellos individuos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Se prescribieron los antivirales de acción directa Sofosbuvir® 400 mg diarios más Daclatasvir® 60 mg diarios por un curso de 12 semanas. Los pacientes se interconsultaron mensualmente para la evaluación de su evolución clínica y bioquímica mediante la monitorización de las concentraciones de hemoglobina y aminotransferasas, leucograma y plaquetas. Para determinar la respuesta al tratamiento se le determinó a cada paciente la correspondiente carga viral evolutiva a las 12 semanas después de finalizado dicho tratamiento. Para ello se utilizó la técnica de PCR, con un límite inferior de detección de 15 IU/mL (1.4 Log 10 IU/mL) y rango dinámico de cuantificación de 15-300 000 000 IU/mL (1,4-8,5 Log10 IU/mL).

Para la gestión y el análisis de datos se utilizó el paquete SPSS y se calcularon la frecuencia, tendencia central y dispersión. Los resultados se expresaron en valores absolutos y relativos.

Los comités de ética del Hospital General Docente “Dr. Mario Muñoz Monroy” y de la filial de Ciencias Médicas de la Universidad Médica “Dr. Eusebio Hernández Pérez” de la provincia de



Matanzas revisaron y aprobaron el protocolo de la investigación. El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes.

Resultados

La población estudiada estuvo compuesta por un mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino, con predominio del grupo de edad de 51 a 60 años, seguido por los de 61 a 70 años, sin diferencia estadística significativa entre ambos sexos. La edad promedio de la muestra fue de 52 años con una desviación estándar de 12 (52 ± 12 años) (tabla 1).

Tabla 1 - Grupo de edad y sexo

Grupo de edad (años)	Sexo femenino		Sexo masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
21-30	2	10,53	-	-	2	10,53
31-40	-	-	1	5,26	1	5,26
41-50	-	-	3	15,79	3	15,79
51-60	4	21,05	3	15,79	7	36,84
61-70	2	10,53	4	21,05	6	31,58
Total	8	42,11	11	57,89	19	100,00

La mayor parte de los pacientes mostraron un índice de APRI menor de 0,5, lo que se correspondió con un riesgo bajo de fibrosis hepática (tabla 2).

Tabla 2 - Evaluación de fibrosis hepática por APRI

APRI	No.	%
<0,5	14	73,7
0,5-1,5	5	26,3
>1,5	-	-
Total	19	100

La anemia leve constituyó la única RAM hematológica de intensidad ligera que apareció después del primer mes de tratamiento en un caso con normalización posterior del valor de la hemoglobina sin requerir transfusiones de sangre o un cambio en la dosis de AAD, solo aumentar la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyetina. Una minoría de pacientes sobrellevaron RAM clínicas tras cada mes de tratamiento, las cuales disminuyeron en el tercer mes; las náuseas y la cefalea resultaron las más frecuentes, ambas de intensidad ligera

Un solo paciente presentó una RAM clínica de intensidad grave (mialgias), por lo cual fue suspendido el tratamiento. No se comprobó toxicidad cardiovascular ni hepática en la población estudiada.

La totalidad de los pacientes tratados mostraron RNA del virus de la hepatitis C no detectable en la determinación realizada mediante PCR 12 semanas después del tratamiento. De los 19 pacientes que comenzaron el estudio solo fue posible determinar RVS_{12s} en 11. Los 8 restantes presentaron criterios de salida del estudio (tabla 3).

Tabla 3 - Respuesta viral después del tratamiento

Respuesta viral (N = 11)	No.	%
Sin respuesta viral	-	-
RVS _{12s}	11	100
Total	11	100

Discusión

La infección por el VHC constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, la determinación de la verdadera incidencia y prevalencia de la infección por el VHC resulta difícil, pues la mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas y las de curso crónico se comportan de forma inaparente hasta tanto aparecen las complicaciones de la enfermedad. En las unidades de HD se producen frecuentes brotes que afectan a múltiples pacientes a pesar de las recomendaciones de los organismos de salud pública sobre las normas de bioseguridad y prevención de su



transmisión nosocomial: uso y cambio de guantes y batas impermeables entre los pacientes, descontaminación sistemática del circuito del equipo y las superficies después del tratamiento de cada paciente, no distribución de instrumentos (por ejemplo, estetoscopio y manguito para la presión arterial) o medicamentos (por ejemplo, viales de heparina de usos múltiples) entre los pacientes, aislamiento adecuado de los pacientes infectados, lavado de manos, eliminación adecuada de ropa de cama contaminada y desechables usados, seguimiento de los protocolos de control de infecciones establecidos, entre otros. Se estima que el riesgo de infección por el VHC aumenta a medida que el paciente permanece más tiempo en dichas unidades teniendo en cuenta las múltiples exposiciones al tratamiento y al entorno.⁽¹³⁾

El predominio de la infección observado en el sexo masculino en la presente serie coincidió con los datos publicados por otros investigadores en diversas latitudes y en Cuba. Pudiese atribuirse a la presencia de un mayor número de pacientes de este sexo en esta terapia de reemplazo renal, lo que propicia que el número de los expuestos a la infección también lo sea.^(14,15,16,17) Se discute si esta diferencia de género está relacionada con las causas de la insuficiencia renal crónica, ya que algunas de ellas son más frecuentes en los varones, como lo son las de origen obstructivo, túbulo intersticial y vascular, lo que propiciaría la mayor frecuencia de hombres dentro de la población que recibe tratamiento hemodialítico.

El grupo de edad predominante coincidió con otros estudios similares al mostrar mayor frecuencia de la infección en pacientes con más de 50 años, lo que en opinión de los autores quizás está en correspondencia con la relación inversamente proporcional edad-desempeño eficiente del sistema inmunológico o inmunosenescencia.^(15,16,18) En relación con el diagnóstico de hepatitis C en pacientes con IRC en HD, es difícil en muchos casos por la presencia de serología falsamente negativa debido a factores que pueden reducir la producción de anticuerpos contra los antígenos de superficie del VHC como el efecto inmunosupresor de la uremia crónica, altas concentraciones de citocinas proinflamatorias y diabetes, y a la baja viremia o viremia intermitente vista en estos pacientes.⁽¹³⁾

La determinación del grado de fibrosis resulta de vital importancia para definir la duración del tratamiento con AAD, normalmente de 12 o 24 semanas en presencia de cirrosis hepática.⁽¹⁹⁾ En la



literatura científica sobre el tema se plantea que los pacientes con IRC en HD presentan menor probabilidad de desarrollar fibrosis hepática, tal y como se muestra en los resultados obtenidos.^(20,21) Se proponen muchas hipótesis para explicar este fenómeno, como el paso o atrapamiento de partículas virales durante la diálisis o la producción de citocinas (IFN-alfa, factor de crecimiento de hepatocitos) con actividad antiviral durante las sesiones de hemodiálisis, aunque todas presentan aún un carácter especulativo.^(21,22) Los autores opinan que además de las hipótesis que se exponen, esta relación es poco significativa en la serie presentada debido al corto período de exposición a la infección por virus C en la mayoría de los pacientes tratados, quienes se infectaron simultáneamente como resultado de un brote agudo constatado en esta unidad de hemodiálisis meses previos a la instauración de la terapéutica; otra posibilidad sería el pequeño tamaño de la muestra.

Las opiniones, dentro de la comunidad científica relacionadas con la buena tolerancia al tratamiento resultaron divididas. Varios investigadores muestran resultados similares sin notificación de RAM, con ausencia de toxicidad cardiovascular y hepática.^(23,24) Otros no coinciden con esos resultados y describen altas tasas de RVS, pero aumento de los efectos adversos.^(23,24,25,26,27,28) Los autores de este artículo, independientemente de la seguridad mostrada por estas drogas en la población general, consideraron que otros factores podrían determinar su tolerancia en la población con afectación de la función renal en régimen de HD, entre ellos, el estado de salud en relación con la presencia de comorbilidades y el tiempo en terapia sustitutiva, con mayor deterioro de su organismo y menor capacidad de respuesta en proporción directa con el tiempo de exposición a la HD. En concordancia con este criterio la única RAM clínica de intensidad grave se presentó en el paciente con mayor tiempo en régimen de HD (21 años). Teniendo en cuenta este comportamiento, sería recomendable continuar profundizando el estudio en mayor número de sujetos, en aras de definir estas supuestas relaciones.

Los investigadores consideraron, además, que resulta importante explicar que la determinación de la respuesta virológica 12 semanas después de haber concluido el tratamiento solo fue posible en 11 pacientes de los 19 iniciales: cinco personas que habían completado el tratamiento fallecieron debido a la COVID-19 y otros tres sujetos cursaron baja de la investigación por criterios de salida



(dos pacientes suspendieron prescripción por razones ajenas al tratamiento y un paciente se suspendió por RAM grave), por lo que no resultó posible determinar sus RVS12s. A pesar de ello, los resultados se consideraron excelentes porque no se detectó el RNA del VHC en ninguna de las muestras analizadas. En la comparación de los porcentajes de RVS12s notificados en otras series se registró heterogenicidad de los resultados. Por ejemplo: algunas investigaciones reconocen una supresión viral durante el tratamiento de 100 % pero una tasa de RVS12s de 67 %, mientras otras publican el 100 % de RVS12s en sus series, similar a los sucedido en el presente estudio.^(26,29,30)

Por otra parte, constituye una limitación de la presente investigación, el hecho de la imposibilidad de establecer un diseño comparativo; no se contaba con otro tipo de terapia para ofertar a los pacientes en esos momentos. Otro estudio pudiera ser llevado a cabo más adelante para comparar los resultados entre diferentes esquemas de tratamiento de AAD.

Se concluye que la combinación de Sofosbuvir® con Daclatasvir® para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis resultó eficaz, bien tolerada y segura.

Es válido destacar, y a modo de recomendación, que independientemente de la alta eficacia y seguridad que se documenta con el uso de los AAD para la erradicación de la infección por VHC, se debe continuar reforzando las medidas para abordar y prevenir la reinfección en las unidades de HD, aún después de lograda una respuesta viral tras el tratamiento, ya que este sería el próximo reto en el propósito de disminuir la incidencia y prevalencia de esta infección a escala mundial.

Referencias bibliográficas

1. Gómez-Gutiérrez C, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients undergoing haemodialysis in Latin America. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):807-14. DOI: <https://doi.org/10.5604/16652681.1171751>



2. Moura-Neto JA, Gomes-Ferraz ML, Lisboa-Bittencourt P, Merege-Vieira O. Brazilian registry for the elimination of hepatitis C in dialysis units: a call to action for Nephrology. *J Bras Nefrol.* 2022;44(1):109-11. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0050>
3. Cabezas-Niubó EP, Rodríguez-Beirís RP, Falagán-Andina C, Zamora Cabezas L, Fernández-Duarte J. Hepatitis B y C en pacientes en hemodiálisis. *Medisan.* 2010 [acceso 27/04/2022];14(2):141-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000200002&lng=es
4. Santana-Hernández RR, Martínez-Córdova Z, Martínez-Echeverría MT, Mato-Luis J. Prevalencia del virus de la hepatitis C en las unidades de hemodiálisis de la región occidental cubana. *Rev Cubana Med.* 2009 [acceso 27/04/2022];48(3):28-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000300003&lng=es
5. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, *et al.* The micro-elimination approach to eliminating hepatitis C: strategic and operational considerations. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):181-92. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666841>
6. Saadi G, Kalantar-Zadeh K, Almasio P, Ashuntantang G, Barsoum R, Bruchfeld A, *et al.* Hepatitis C virus infection and global kidney health: the consensus proceedings of the International Federation of Kidney Foundations. *Afr J Nefrol.* 2020 [acceso 27/04/2022];23(1):159-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7751950/>
7. Tartof S, Arduino JM, Wei R, Hsu JW, Rubenstein K, Hu H, *et al.* The additional impact of chronic kidney disease on cardiovascular outcomes and death among HCV patients. *J Hepatol.* 2016 [acceso 27/04/2022];64(2):s624. Disponible en: https://www.natap.org/2016/EASL/EASL_104.htm
8. Ridruejo E, Galdame O, Laham G. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus c en pacientes con insuficiencia renal crónica, en diálisis o trasplantados renales: indicaciones de tratamiento 2018. 2019 [acceso 23/04/2022];39(1):55-72. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2346-85482019000100008&lng=es



9. Silva-Marcelo O, Ridruejo-Ezequiel Alonso C. Hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica: ha llegado la oportunidad de erradicarla. Reseña del manejo en esta población con el advenimiento de las nuevas drogas antivirales. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2018 [acceso 24/04/2022];38(1):43-8. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/298>
10. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infect Hepatol. 2020;71(2):686-721. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31060>
11. Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q. Sofosbuvir es seguro y efectivo para los pacientes infectados con hepatitis C con enfermedad renal crónica en etapa 4-5: una revisión sistemática y un metanálisis. *Virol J.* 2019;16(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1140-x>
12. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D. C.: OPS; 2008 [acceso 24/04/2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es
13. Silva-Constancio N, Gomes-Ferraz ML, Branco-Martins CT, Campos Kraychete A, Lisboa Bitencourt P, Mazza-do Nascimento M. Hepatitis C en Unidades de Hemodiálisis: diagnóstico y abordaje terapéutico. *J Bras Nefrol.* 2019 [acceso 24/04/2022];41(4):539-49. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/srB3W4QBmSkYjjTG8DpybPm/?lang=en>
14. Bezerra-Cavalcanti Sette LE, Pessoa de Almeida-Lopes E, Campello-Guedes Dos Anjos N, Valente LM, Vieira de Oliveira SA, Lucena-Silva N. Alta prevalencia de infección oculta por hepatitis C en pacientes en prediálisis. *World J Hepatol.* 2019;11(1):109-18. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i1.109>
15. Begué-Dalmau NM, Frías-Chang NV, Méndez-Leyva L, Martí-Rodríguez LA, Martínez-Dalis M. Caracterización de pacientes con hepatitis B y C en hemodiálisis. *Medisan.* 2016 [acceso



24/04/2022];20(2):161-7.

Disponible

en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000200005&lng=es

16. Rodríguez-Fernández L, Delgado-Rodríguez E, Blanco-Morejón A, Cedeño-Díaz D. Caracterización de pacientes con Hepatitis C en el servicio de hemodiálisis. Cienfuegos 2019. Medisur. 2021 [acceso 25/04/2022];19(2):220-7. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000200220&lng=es

17. La Rosa-Hernández D, Pérez-Plasencia R, De la Cruz- Quiala B, Suárez-Covarrubia E, Hernández-de la Rosa O, Sayú-Chibá P, *et al.* Infección por virus de Hepatitis B y C en pacientes hemodializados. Rev Haban Cienc. Méd. 2016 [acceso 25/04/2022];15(6):878-89. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000600004

18. Saavedra-Hernández D, García-Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. 2014 [acceso 24/04/2022];30(4):332-45. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400005

19. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C: consejos de mejores prácticas del Colegio Americano de Médicos. Washington, D. C.: OPS; 2018 [acceso 24/04/2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49680>

20. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. J Hepatol. 2016;65(Suppl 1):S82-S94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.011>

21. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. Int J Artif Organs. 2009;32(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1177/039139880903200101>

22. Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne JM, Pasquier C, Rumeau JL, *et al.* Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. J Infect Dis. 2000;181(3):852-8. DOI: <https://doi.org/10.1086/315355>



23. Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, *et al.* Use of Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):924-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1078908>
24. Tamzaourte M, Zajjari Y, Berrag S, Adiouit, Aourarh A, El Kabbaj D. Safety and efficacy of based regimen in the treatment of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in Morocco. *Nephrology*. 2021;5:77-80. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.jcn.1001078>
25. Charatcharoenwitthaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, *et al.* Real-world effectiveness and safety of Sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01196-0>
26. Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, *et al.* Uso de terapia antiviral de acción directa basada en Sofosbuvir para la infección viral por hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal grave. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):924-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1078908>
27. Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanounh IA, Alkhouri N. El tratamiento basado en Sofosbuvir es seguro y eficaz en pacientes con infección crónica por hepatitis C y enfermedad renal en etapa terminal: una serie de casos. *Liver Int*. 2016;36(6):802-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13078>
28. Nazario HE, Ndung M, Mod AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Internat*. 2016;36(6):798-801. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13025>
29. Lin T, Wang X, Gao H, Feng Z, Xu L, Ma J, *et al.* Efecto de la hemodiálisis sobre la eficacia y farmacocinética de Sofosbuvirco formulado con Daclatasvir o ledipasvir en pacientes con enfermedad renal terminal. *Blood Purif*. 2020;49(6):692-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499161>
-



30. Cheema SUR, Rehman MS, Hussain G, Cheema SS, Gilani N. Eficacia y tolerabilidad de Sofosbuvir y Daclatasvir para el tratamiento del genotipo 1 y 3 de la hepatitis C en pacientes sometidos a hemodiálisis: un ensayo clínico intervencionista prospectivo. BMC Nefrol. 2019;20(1):438. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1631-4>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Ania Hernández Ortega.

Curación de datos: Julio César Sánchez Cruz.

Análisis formal: Marlen Cabrera Corrales y Sisleivy Calderín Pino.

Investigación: Ania Hernández Ortega, Alexis Betancourt Pérez y Odalis de la Caridad Pérez Caloto.

Metodología: Ania Hernández Ortega, Marlen Cabrera Corrales y Sisleivy Calderín Pino.

Supervisión: Ania Hernández Ortega.

Validación: Marlen Cabrera Corrales y Sisleivy Calderín Pino.

Visualización: Julio César Sánchez Cruz.

Redacción-borrador original: Ania Hernández Ortega.

Redacción-revisión y edición: Ania Hernández Ortega y Julio César Sánchez Cruz.

