UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERÍA

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA

EVIDENCIA SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LOS AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA TRATAR LA HEPATITIS C EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA

PRESENTADO POR:

MELENDEZ VELASQUEZ, OSCAR DAVID

VILLALTA PINEDA, ROSA LISETTE

ASESOR:

Dr. GAMARRA BUSTILLOS, CARLOS

LIMA - PERÚ

2020

DEDICATORIA

Dedicamos esta investigación a Dios, que nos ha dado la vida y fortaleza para terminar este nuevo proyecto en nuestras vidas. A nuestros queridos pacientes por motivarnos a través de sus experiencias a continuar nuestros cuidados con humanidad, alegría y formando parte de su vida diaria.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros padres por ser el pilar y el ejemplo de nuestra superación, así mismo por animarnos cada día a ser personas mejores, inculcándonos el amor, esperanza y fe en todo lo que hacemos con responsabilidad, humildad y respeto.

Asesor: Dr. Carlos Gamarra Bustillos

JURADO

Presidente: Dra. Susan Haydee Gonzales Saldaña

Secretario: Dra. María Hilda Cardenas De fernandez

Vocal: Mg. Werther Fernando Fernandez Rengifo

INDICE.

CARATULA	I
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
ASESOR	V
JURADO	VI
INDICE DE TABLAS	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1 Planteamiento del problema.	11
1.2 Formulación de pregunta.	15
1.3 Objetivo.	15
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODO	
2.1. Diseño de estudio.	16
2.2. Población y muestra.	16
2.3. Procedimiento de recolección de datos.	17
2.4. Técnica de análisis.	17
2.5. Aspectos éticos.	18
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Resultados.	19
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión.	31
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones.	35
5.2. Recomendaciones.	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	**37**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de estudios de la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal 19 pag

Tabla 2. Resumen de estudios de la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal 29 pag

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal **Material y Métodos:** Revisión sistemática retrospectiva, y observacional y supeditados a análisis crítico y usando el método de evaluación GRADE para identificar el nivel de evidencia de las evidencias publicadas en las siguientes bases de datos: Wiley Online Library, PubMed, Sciencedirect, Episitemonikos y Scielo. De los 10 artículos revisados sistemáticamente el 10% (n= 1/10) es revisión sistemática, 10% (n= 1/10) son meta análisis, 30% (n= 3/10) son ensayo controlado aleatorizado y 50% (n= 5/10) son estudios de cohorte y pertenecen a los países de los países de Estados Unidos (30%), Alemania (20%), España (20%), China (10%), Pakistán (10 %) y Austria (10 %). **Resultados**: El 100% (n=10/10) señalan que es eficaz la terapia con agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal. **Conclusión:** La terapia con agentes antivirales de acción directa son efectivos para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal

Palabras clave: “Evidencia”, “Agentes antivirales”, “hepatitis C”, “receptores de trasplante renal”.

ABSTRACT

Objective: Systematize evidence on the effectiveness of direct-acting antiviral agents to treat hepatitis c in renal transplant recipient patients. **Material and Methods:** Retrospective systematic review, and observational and subject to critical analysis and using the GRADE evaluation method to identify the level of evidence published in the following databases: Wiley Online Library, PubMed, Sciencedirect, Episitemonikos and Scielo. Of the 10 articles systematically reviewed 10% (No. 1/10) is systematic review, 10% (no. 1/10) are meta-analysis, 30% (no. 3/10) are randomized controlled assay and 50% (no. 5/10) are cohort studies and belong to the countries of the United States countries (30%), Germany (20%), Spain (20%), China (10%), and Pakistan (10%) Austria (10%). **Results:** 100% (no. 10/10) indicate that direct-acting antiviral therapy to treat hepatitis C is effective in renal transplant recipient patients. Conclusion: Direct-acting antiviral therapy is effective in treating hepatitis C in renal transplant recipient patients

Keywords: "Effectiveness", "Antiviral Agents", "Hepatitis C", "Renal Transplant Recipients".

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema.

La hepatitis C es una enfermedad hepática originada por un virus denominado (VHC); este virus puede ocasionar un proceso infeccioso agudo y crónico, pasando de un estado intranscendente con una duración de varias semanas, hasta ser una patología de gravedad que dura toda la vida. Es un factor de pronóstico negativo muy relevante para la supervivencia del injerto y el receptor del trasplante. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) nos podrían permitir resolver este problema de manera efectiva (1,2).

Los antivirales de acción directa recientemente aprobados son inhibidores de moléculas pequeñas del ciclo de vida viral del VHC, desarrollados para atacar a proteínas virales no estructurales tales como NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La cobertura genotípica varía entre los agentes, y la terapia combinada permite el uso de regímenes altamente libres de interferón, con poca o ninguna resistencia para el tratamiento del proceso infeccioso del VHC (3,4).

A nivel global, el proceso infeccioso por el virus de la hepatitis C perjudica a casi más de 200 millones de individuos. La transmisión del VHC ocurre principalmente a través del contacto sanguíneo. Por lo tanto, la infección VHC se da con frecuencia en personas con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, con una incidencia que fluctúa de 10 al 65%, y dependiendo de donde se encuentre ubicado. En Francia se presenta una prevalencia de 10,4% de individuos pertenecientes al programa de diálisis, mientras que en Italia, Japón y Estados Unidos la prevalencia se presenta en 20,6%, 14,8 14, respectivamente (5,6).

En España, el 30% de los pacientes renales crónicos que esperan un trasplante renal tienen anticuerpos para virus C positivo. En América Latina la prevalencia de VHC en hemodiálisis varía. En Brasil, Colombia y México es del 52, 53 y 67 % respectivamente, el 52% de los pacientes en Cuba que se le realiza hemodiálisis evidencian VHC positivo considerando específicamente en los países occidentales; el 10% de los receptores de trasplante renal tienen el virus infeccioso de la hepatitis C crónica (7,8).

En el Perú, actualmente no se cuenta con estudios a nivel nacional, que permitan saber cuántas personas tienen Hepatitis C y en qué etapa de esta patología se hallan. Sin embargo, existen estudios en poblaciones de riesgo (personas que han recibido transfusión de sangre, personas tatuadas, quienes se hicieron una hemodiálisis, se colocaron un piercing en condiciones de salubridad inadecuadas, principalmente) que indican que entre el 0.8% y el 1% de la población peruana tendría Hepatitis C (9).

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, el trasplante renal representan un tratamiento de elección, pero la escasez de disposición de órganos para aquellos con otras enfermedades agregadas incrementa la mortalidad en pacientes de elección a trasplante renal significativamente. La enfermedad hepática es una de las complicaciones con mayor frecuencia

en los individuos con trasplante renal. La hepatitis viral es la causa más importante, siendo la hepatitis C (VHC) la primera causa y la hepatitis B (VHB) la segunda (10).
El proceso infeccioso crónico de los patógenos por el virus de la hepatitis C no solo incrementa el peligro de enfermedad renal crónica, sino también los riesgos de pérdida de injerto y mortalidad después del trasplante renal. La mayor prevalencia de VHC en receptores de trasplante renal que en la población general es una consecuencia directa de la asociación entre infección por VHC e insuficiencia renal, así como un mayor riesgo de infección por VHC adquirida durante la hemodiálisis o transfundida antes de la detección sistemática de VHC (11).

La infección por el virus de la hepatitis C se puede presentar con frecuencia relativa luego del trasplante renal (5-6%) y posee un mal pronóstico en la sobrevivencia del enfermo y de su injerto, condicionado especialmente por las alteraciones extra hepáticas y hepáticas que produce. Efectivamente, genera la mortalidad en esta población y a la vez poseen una mayor incidencia de procesos infecciosos graves oportunistas, enfermedades glomerulares como la nefropatía crónica del injerto y diabetes mellitus tras el trasplante. En general, la inmunosupresión aumenta la replicación del virus pos trasplante (12).

Los protocolos internacionales sugieren primero abordar la infección por VHC antes de realizar un trasplante renal para mejorar la sobrevivencia del enfermo e injerto en un periodo largo a diferencia de los pacientes no infectados, y sobre el riesgo del interferón a estimular la alteración del injerto renal, hasta la disposición de los actuales política sin interferón. Por lo tanto, en la actualidad, en el tratamiento del VHC en el proceso infeccioso logra modificarla completamente debido a mejores conocimientos en el ciclo vital del VHC y las particularidades estructurales de las proteínas de este virus

que han permitido la mejora de nuevos AAD que intervienen específicamente en el ciclo vital del virus (13,14).

El esquema antiviral revolucionario para combatir el VHC consiste en combinar dos o tres de esta nueva generación AAD que son el sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir o ledipasvir por vía oral, con o sin ribavirina pero sin Interferón; especialmente para los individuos en trasplante renal contraindicado, durante 12-24 semanas sujetos a factores como el grado de fibrosis hepática, el genotipo, los antecedentes previos a la terapéutica anti-VHC y la funcionalidad renal, logrando una respuesta viral sostenida mayor a 90% con un porcentaje alto de seguridad (15).

La presencia de efectos secundarios más frecuentes fueron de escaza importancia como la diarrea, cefalea y la sensación nauseosa no siendo necesario la suspensión del tratamiento, la reacción adversa más sobresaliente fue la propensión a la anemia, corroborado en el aumento de la dosificación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, no obstante, nadie necesito transfusiones. Sin embargo, actualmente se ha permitido extender la cobertura terapéutica totalmente a los genotipos del VHC, disminuir el tiempo del tratamiento, perfeccionar el perfil de seguridad y evitar las interacciones de los fármacos. (16,17).

La presente investigación proporcionara incrementar el conocimiento en el departamento de enfermería nefrológica, considerando como finalidad la eficacia y el manejo correcto de la terapéutica con agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal, tomando en cuenta la precaución, control de la función y predisposición renal durante dicho tratamiento; por lo consiguiente es necesario la presente revisión sistemática.

1.2. Formulación de la pregunta.

El enunciado que se formula en la revisión sistemática se ejecutó con el método PICO como se expresa a continuación:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C= Intervención de Comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes receptores de trasplante renal	Agentes antivirales de acción directa		Evidencia para tratar la hepatitis C

¿Cuál es la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal?

1.3. Objetivo.

Sistematizar la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio: Revisión Sistemática.

Una revisión sistemática es el resultado de estudios que se confeccionan y otorgan un resumen sobre una temática específica (orientado a responder a una pregunta de investigación; se deben llevar a cabo conforme a un diseño ya establecido. Abrevia los resultados de las investigaciones conseguidos y meticulosamente elaborados ofreciendo un adecuado grado de evidencia acerca de la evidencia intervencionista de índole sanitario (18).

2.2 Población y muestra.

Se revisaron 42 artículos y se tomó una población que consta de una revisión sistemática de 10 reseñas científicas publicadas y señaladas en nuestra base de datos científicos de Wiley Online Library, PubMed, Sciencedirect, Epistemonikos, Scielo y Springer Link que representan a evidencias publicadas alemán, chino, alemán, inglés y español

2. 3 Procedimiento de recolección de datos.

Sobre la recopilación de la información se desarrolló basados en una revisión sistemática de evidencias científicas a nivel mundial, teniendo la temática primordial la evidencia de los agentes farmacológicos de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal; del compendio en la información que se encontró, se incorporaron los de mayor relevancia según grado de evidencia descartándose los de menos importancia. Se realizó la búsqueda condicionalmente se tuviera disposición a la lectura totalmente de la evidencia científica.

El algoritmo usado en la pesquisa fue:
Efectividad AND agentes antivirales AND hepatitis C AND receptores de trasplante renal
Efectividad OR agentes antivirales OR hepatitis C OR receptores de trasplante renal
Agentes antivirales AND hepatitis C NOT receptores de trasplante renal
Efectividad OR receptores de trasplante renal NOT hepatitis C

Bases de Datos: Wiley Online Library, PubMed, Sciencedirect, Epistemonikos, Scielo, Springer Link

2.4 Técnica de análisis.

En la revisión sistemática se elabora la confección de dos tablas de resumen con la información relevante individualmente de las evidencias científicas artículos elegidos, analizando particularmente para confrontar sus particularidades en las que coincide y en las que existe una contrariedad. La revisión sistemática es un conjunto de apartados científicos del cual la unidad analítica son las investigaciones originales. Se fundamenta como un material primordial para abreviar la información científica utilizable, aumentando la autenticidad de los resultados de los

estudios y reconocer los espacios que sean imprescindibles para realizar cualquier tipo de investigación.

2.5 Aspectos éticos.

La valoración de análisis de las evidencias científicas investigadas, están en conformidad con la normatividad técnica de la bioética en la investigación, corroborando individualmente que se cumplan los principios de la ética en su realización. Este estudio debe incidir en la autenticidad de la recopilación de artículos de las diversas fuentes de información a nivel global.

CAPITULO III: RESULTADOS

3.1 Tabla 1: Tabla de estudios de la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Chen K, Lu P, Song R, Zhang J, Tao R, Wang Z, et al.	2017	Eficacia y seguridad del agente antiviral de acción directa en receptores de trasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C: un estudio compatible con PRISMA (19).	Medicine (Baltimore) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28746204 China	Volumen 96 Número 30

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población: 22 estudios Muestra: 6 estudios	No corresponde	Los antivirales de acción directa para el tratamiento de los receptores de trasplante de riñón infectados con hepatitis C actuaron en 236 receptores de trasplante renal donde tuvieron una eficacia después de 4 semanas de tratamiento fue de (64.5%). La valoración de respuesta virológica sostenida 12 semanas fue de hasta el 98,3%, eliminando el virus de casi todos los pacientes. La infección por el virus de la hepatitis C se eliminó en 239 receptores de trasplante renal luego del tratamiento de 24 semanas con una mejora importante de la función hepática y sin pérdida de la función del aloinjerto	Los agentes antivirales de acción directa son considerablemente eficaces y seguros para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Sakhuja A, Kittanamongkolchai W, Bruminhent J.	2017	Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa para el tratamiento de los receptores de trasplante de riñón infectados con hepatitis C; un metanálisis (20).	J Nephropharmacology http://jnephropharmacology.com/Abstract/npj-115 Estados Unidos	Volumen 6 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Metanálisis	Población: 643 estudios Muestra: 22 estudios	No corresponde	De los 22 se incluyeron en el análisis al evaluar la efectividad con el tratamiento antivirales de acción directa para la infección por el VHC entre los receptores de trasplante renal se muestra una tasa estimada de respuesta virológica sostenida en 12 semanas del 97% (IC 95%: 95% -99%; I2 = 22%). Para evaluar la seguridad del tratamiento solo se muestra una tasa estimada de interrupción del tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC entre los pacientes trasplantados renales del 2% (95% IC: 1%-3%; I2-0%).	La terapia con agentes antivirales de acción directa brindan efectividad en la infección por VHC en los receptores de trasplante renal

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory H, Hyland R, et al.	2017	Tratamiento con Ledipasvir-Sofosbuvir durante 12 o 24 semanas en receptores de trasplante renal con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1 o 4: un ensayo aleatorizado (21).	Ann Intern Med. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842383 Alemania	Volumen 166 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Ensayo Controlado Aleatorizado	Población: 130 receptores de trasplante renal Muestra: 114 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	El tratamiento con Ledipasvir-sofosbuvir dio lugar a una rápida supresión del ARN del virus de la hepatitis C. En la semana 4, 102 de 114 pacientes (89%) tenía ARN del virus de la hepatitis C menor que el límite inferior de cuantificación (con objetivo no detectable en el 68%). En la semana 8, los 113 pacientes evaluables tenían ARN del VHC menor que el límite inferior de cuantificación (con objetivo no detectable en 112 de 113 [99%]) .Al final del tratamiento, los 113 pacientes evaluables (100%) tenía ARN del VHC menor que el límite inferior de cuantificación	La terapia con agentes antivirales de acción directa (ledipasvir - sofosbuvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Hanif F, Laeeq S, Mandhwani R, Luck N, Aziz T , Mehdi S.	2017	Eficacia de Sofosbuvir y Ribavirina para erradicar el virus de la hepatitis C en receptores de trasplantes renales en Pakistán: donde los recursos son escasos (22).	Exp Clin Transplant. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28260436 Pakistán	Volumen 15 Número 1

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Ensayo Controlado Aleatorizado	Población: 37 receptores de trasplante renal Muestra: No refiere	Consentimiento informado	La respuesta virológica rápida se logró en 33 pacientes (89,2%). La respuesta virológica temprana, la respuesta al final del tratamiento y la respuesta virológica presentada a las 12 semanas se lograron en los 37 pacientes (100%). Después de que finalizó la terapia con sofosbuvir y ribavirina, los datos estaban disponibles para solo 14 pacientes; de estos, el 100% logró una respuesta virológica temprana a las veinticuatro semanas. No se observaron complicaciones durante la terapia. Los antivirales de acción directa recientemente aprobados han revolucionado la terapeutica del VHC debido a su menor duración del tratamiento, poca o ninguna resistencia a los medicamentos y régimen sin interferón.	La terapia con agentes antivirales de acción directa (sofosbuvir y la ribavirina) son eficaces para tratar la hepatitis C en los receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lin M, Sise M, Pavlakis M, Amundsen B, Chute D, Rutherford A, et al.	2016	Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa en receptores de trasplante de riñón con infección crónica por el virus de la hepatitis C (23).	Plos One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415632 Estados Unidos	Volumen 11 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Ensayo Controlado Aleatorizado	Población: 24 receptores de trasplante renal Muestra: No refiere	Consentimiento informado	Un total de 24 receptores de riñón con infección por VHC recibieron terapia de antivirales de acción directa totalmente oral durante el período de estudio. Se recetaron tres regímenes orales diferentes: Sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina. Sofosbuvir y ledipasvir, con o sin ribavirina y Sofosbuvir y ribavirina solamente. Veintitrés pacientes tuvieron una evaluación derespuesta virológica sostenida a las 12 semanas mostrando una tasa general de curación viral del 91%. La duración del tratamiento varió entre 12 y 24 semanas según el genotipo del VHC. Todos los pacientes (100%) tenían una carga viral de VHC indetectable al final del tratamiento.	La terapia con agentes antivirales de acción directa (más usado sofosbuvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Gentil M, González C, Perelló M, Zarraga S, Jiménez C, Lauzurica L, et al.	2016	Tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa en el trasplante renal: resultados preliminares de un estudio multicéntrico (24)	Transplant Proceedings http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004113451630553X España	Volumen 48 Número 9

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cohorte	119 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	El principal antiviral de acción directa utilizado fue sofobusvir (91%) combinado con ledipasvir (55%), simeprevir (14%) o daclatasvir (13%). Los efectos secundarios fueron limitados (23.5%) y sin relevancia en general, excepto en 7 pacientes para los cuales tuvimos que interrumpir el tratamiento debido a la neurotoxicidad (1) causada por la interacción farmacológica (3D y tacrolimus) o anemia (3) por Ribavirin u otros. El nivel de tacrolimus al final del tratamiento con DAA fue significativamente menor con respecto al comienzo (5,8 ± 2,1 ng / ml frente a 7,4 ± 1,8 ng / ml, p = 0,03), a pesar de un ligero aumento de la dosis (2,6 mg / d frente a 2,3 mg / d, P = 0,17). Los DAA son altamente seguros en el tratamiento de la hepatitis C en KTR con buena tolerancia en general, lo que permite resolver el problema y tener una buena oportunidad de mejorar el pronóstico en nuestros pacientes de trasplante	La terapia con agentes antivirales de acción directa (principal utilizado fue sofobusvir); son eficaces en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, et al.	2017	Tratamiento exitoso de la infección crónica por virus de la hepatitis C con Sofosbuvir y Ledipasvir en receptores de trasplante renal (25).	Transplantation https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27495770 Alemania	Volumen 101 Número 5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cohorte	15 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	Se informó de los resultados de un análisis retrospectivo de 15 receptores de aloinjerto renal con infección crónica por HCV que recibieron tratamiento anti-VHC con Sofosbuvir / ledipasvir. Diez pacientes (66%) exhibieron una respuesta virológica rápida en 4 semanas (VHC GT1a, n = 4; VHC GT1b, n = 6). Los otros 5 pacientes mostraron una respuesta virológica en 8 (VHC GT 1b, n = 4) o 12 semanas (VHC GT4, n = 1). El 100% de los pacientes mostraron una respuesta virológica sostenida en la semana 12 después del final del tratamiento. Los eventos adversos fueron escasos. La función del trasplante renal y la proteinuria se mantuvieron estables. Es importante destacar que los ajustes de dosis de tacrolimus fueron necesarios para mantener niveles mínimos suficientes.	El tratamiento con agentes antivirales de acción directa (Sofosbuvir y Ledipasvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al.	2016	Tratamiento antiviral basado en AAD de pacientes con hepatitis C crónica en el entorno (26).	Trasplante Internacional https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203857 Austria	Volumen 29 Número 9

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cohorte	25 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	Veinticuatro (96%) pacientes lograron una respuesta virológica sostenida después de 12 y 24 semanas de seguimiento. La continuación media del tratamiento fue de 15.1 ± 5.1 semanas (± DE), y dos pacientes terminaron prematuramente; ambos alcanzaron un resultado virológico sostenida a las 12 semanas. En quince pacientes fueron tratados durante 12 semanas. El tratamiento se amplió hasta por 24 semanas debido a la lenta respuesta virológica en ocho pacientes. En 2 a 16 semanas (sofosbuvir/ ribavirina y sofosbuvir / simeprevir, respectivamente), en una a 19 semanas (sofosbuvir / daclatasvir después de la semana 11), y en 5 a 24 semanas (sofosbuvir / daclatasvir: N a 3; daclatasvir / simeprevir: N a 1; sofosbuvir / ribavirina: N a 1). El tratamiento con combinaciones de antivirales de acción directa en pacientes con VHC con insuficiencia renal y en trasplante pre y post-riñón es altamente eficaz y bien tolerado.	La terapia con agentes antivirales de acción directa es eficaz para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante de riñón.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Fernández I, Muñoz R, Pascasio J, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al.	2017	Eficacia y tolerabilidad de la terapia antiviral libre de interferón en receptores de trasplante renal con hepatitis C crónica (27).	Revista de hepatología https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039098 España	Volumen 66 Número 4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cohorte	103 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	La respuesta a la terapia antiviral es indetectable el VHC-ARN en la semana 4 después del inicio del tratamiento con agentes antivirales de acción directa donde se observó en 61 (59%) de los 103 pacientes y todos ellos habían limpiado el virus al final de la terapia. La respuesta viral sostenida después de 12 semanas (SVR12) fue del 98%. El noventa y ocho por ciento de los pacientes que recibieron solo DAA y el 97,6% de los que recibieron DAA más ribavirina lograron RVS. Además, no hubo diferencia significativa entre los que recibieron 12 o 24 semanas de tratamiento (tasa de RVS del 97% y 100%, respectivamente; p-0,36), ni entre los pacientes con o sin cirrosis (tasa de RVS del 97,2% y 98%, respectivamente; p-0,65).	La terapia antiviral con agentes antivirales de acción directa fue altamente eficaz y segura en receptores de trasplante renal

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lubetzky M, Chun S, Joelson A, Coco M, Kamal L , Ajaimy M, et al.		Seguridad y eficacia del tratamiento de la hepatitis C en receptores de trasplante de riñón con agentes antivirales de acción directa (28).	Trasplante https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28009781 Estados Unidos	Volumen 101 Número 7

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos ético	Resultados	Conclusión
Cohorte	31 receptores de trasplante renal	Consentimiento informado	El régimen más utilizado fue sofosbuvir y ledipasvir (n = 21). De los pacientes tratados, el 100% tenía una carga viral indetectable al terminar la terapia. De los 31 pacientes la respuesta virológica al tratamiento reveló que, a las 4 semanas, el 93,5%una carga viral indetectable, y a las 12 semanas, el 100% de los pacientes tenían una carga viral indetectable. Los 31 pacientes tuvieron al menos 12 semanas de seguimiento después de la finalización del tratamiento y 30 (97,0%) lograron una respuesta virológica sostenida. Por cuanto la supervivencia del injerto como la del paciente en el seguimiento más reciente fue del 100%.	Los agentes antivirales de acción directa pueden usarse de manera segura y efectiva en pacientes receptores de trasplante de riñón

Tabla 2: Resumen de estudios de la evidencia sobre la efectividad de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal

Diseño de estudio/Titulo	Conclusiones	Calidad de la evidencia	Fuerza de la evidencia	País
Revisión Sistemática Eficacia y seguridad del agente antiviral de acción directa en receptores de trasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C: un estudio compatible con PRISMA.	El estudio concluyo que los agentes antivirales de acción directa son altamente eficaces y seguros para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.	Alta	Fuerte	China
Metanálisis Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa para el tratamiento de los receptores de trasplante de riñón infectados con hepatitis C; un metanálisis	El estudio concluyo que la terapia con agentes antivirales de acción directa brindan evidencia en la infección por VHC en los receptores de trasplante renal	Alta	Fuerte	EEUU
Ensayo Controlado Aleatorizado Tratamiento con Ledipasvir - Sofosbuvir durante 12 o 24 semanas en receptores de trasplante renal con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1 o 4: un ensayo aleatorizado.	El estudio concluyo que la terapia con agentes antivirales de acción directa (ledipasvir - sofosbuvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.	Alta	Fuerte	Alemania
Ensayo Controlado Aleatorizado Eficacia de Sofosbuvir y Ribavirina para erradicar el virus de la hepatitis C en receptores de trasplantes renales en Pakistán: donde los recursos son escasos.	El estudio concluyo que la terapia con agentes antivirales de acción directa (sofosbuvir y la ribavirina) son eficaces para tratar la hepatitis C en los receptores de trasplante renal.	Alta	Fuerte	Pakistán
Ensayo Controlado Aleatorizado Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa en receptores de trasplante de riñón con infección crónica por el virus de la hepatitis C.	El estudio concluyo que la terapia con agentes antivirales de acción directa (más usado sofosbuvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.	Alta	Fuerte	Estados Unidos
Ensayo Controlado	El estudio concluyo que la terapia con agentes	Alta	Fuerte	España

Aleatorizado Tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa en el trasplante renal: resultados preliminares de un estudio multicéntrico	antivirales de acción directa (principal utilizado fue sofobusvir); son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.			
Cohorte Tratamiento exitoso de la infección crónica por virus de la hepatitis C con Sofosbuvir y Ledipasvir en receptores de trasplante renal	El estudio concluyo que el tratamiento con agentes antivirales de acción directa (Sofosbuvir y Ledipasvir) son eficaces para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal..	Moderada	Débil	Alemania
Cohorte Tratamiento antiviral basado en DAA de pacientes con hepatitis C crónica en el entorno de trasplante pre y post-riñón.	El estudio concluyo que es eficaz el tratamiento oral con agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en pacientes adultos renales receptores de trasplante de riñón.	Moderada	Débil	Austria
Cohorte Eficacia y tolerabilidad de la terapia antiviral libre de interferón en receptores de trasplante renal con hepatitis C crónica	El estudio concluyo que la terapia antiviral con agentes antivirales de acción directa fue altamente eficaz y segura en receptores de trasplante renal	Moderada	Débil	España
Cohorte Seguridad y eficacia del tratamiento de la hepatitis C en receptores de trasplante de riñón con agentes antivirales de acción directa	El estudio concluyo que los agentes antivirales de acción directa pueden usarse de manera segura y efectiva en pacientes receptores de trasplante de riñón	Moderada	Débil	Estados Unidos

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión.

La revisión sistemática de las diez evidencias científicas acerca de la evidencia de los agentes antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante renal, se hallaron en las siguientes bases de datos: Wiley Online Library, PubMed, Sciencedirect, Epistemonikos, Scielo y Springer Link, que corresponden a un tipo cuantitativo y diseño de estudios de revisión sistemática, metanálisis, ensayo controlado aleatorizado y de cohorte.

De acuerdo con aquellos productos alcanzados de la revisión sistemática ejecutada en la actual investigación, señalados en las diez evidencias cientificas revisadas sistemáticamente, el 10% (n= 1/10) es revisión sistemática, 10% (n= 1/10) corresponde al metanálisis, 30% (n= 3/10) son ensayo controlado aleatorizado y 50% (n= 5/10) son estudios de cohorte.

Las evidencias científicas corresponden a los países de EEUU (30%), Alemania (20%), España (20%), China (10%), Pakistán (10 %) y Austria (10 %).

El 100% (n=10/10) (19, 20,21, 22, 23, 24, 25, 26, 27,28) señalan que es eficaz la terapia con agentes antivirales para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal.

Chen K (19) concluyo que los antivirales de acción directa para el tratamiento de los receptores de trasplante de riñón infectados con

hepatitis C actuaron en 236 receptores de trasplante renal donde tuvieron una eficacia después de 4 semanas de tratamiento fue de (64.5%). La tasa de respuesta virológica sostenida 12 semanas fue de hasta el 98,3%, eliminando el virus de casi todos los pacientes. La infección por el virus de la hepatitis C se eliminó en 239 receptores de trasplante renal después del tratamiento de 24 semanas con una mejora eficaz de la función hepática y sin pérdida en la función del aloinjerto coincide con Colombo M (21) concluyo que el tratamiento con Ledipasvir-sofosbuvir dio lugar a una rápida supresión del ARN del VHC. En la semana 4, 102 de 114 pacientes (89%) tenía ARN del VHC menor que el límite inferior de cuantificación (con objetivo no detectable en el 68%). En la semana 8, los 113 pacientes evaluables tenían ARN del VHC menor que el límite inferior de cuantificación (con objetivo no detectable en 112 de 113 [99%]). El 100% de los pacientes sometidos durante 12 semanas (IC 95%, 94% a 100%) y el 100% de aquellos tratados durante 24 semanas (IC, 94% a 100%).

Cheungpasitporn W (20) concluyo que al evaluar la efectividad con el tratamiento antivirales de acción directa para la infección por el VHC entre los receptores de trasplante renal se muestra una tasa estimada de respuesta virológica sostenida en 12 semanas del 97% (IC 95%: 95% -99%; I2 = 22%) y en la seguridad del tratamiento solo se muestra una tasa estimada de interrupción del tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC entre los pacientes trasplantados renales del 2% (95% IC: 1%-3%; I2-0%) coincide con Lin M (23) concluyó que los receptores de riñón con infección por VHC recibieron terapia de antivirales de acción directa donde se recetaron tres regímenes orales diferentes: Sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina. Sofosbuvir y ledipasvir, con o sin ribavirina y Sofosbuvir y ribavirina solamente. Los pacientes tuvieron una evaluación respuesta virológica de sostenida a las 12 semanas teniendo una tasa general de curación viral del 91%. La duración del tratamiento varió entre 12 y 24 semanas según el genotipo del VHC. Todos los pacientes (100%) tenían una carga viral de VHC indetectable al final del tratamiento.

Hanif F (22) concluyo que la respuesta virológica rápida se logró en 33 pacientes (89,2%). La respuesta virológica temprana, la respuesta al final del tratamiento y la respuesta virológica presentada a las 12 semanas se lograron en los 37 pacientes (100%). Después de que finalizó la terapia con sofosbuvir y ribavirina, los datos estaban disponibles para solo 14 pacientes; de estos, el 100% logró una respuesta virológica temprana a las veinticuatro semanas coincide con Eisenberger U (25) concluyo que 66% de los pacientes exhibieron una respuesta virológica rápida en 4 semanas (VHC GT1a, n = 4; VHC GT1b, n = 6). Los otros 5 pacientes mostraron una respuesta virológica en 8 (VHC GT 1b, n = 4) o 12 semanas (VHC GT4, n = 1). El 100% de los pacientes mostraron una respuesta virológica sostenida en la semana 12 después del final del tratamiento. Los eventos adversos fueron escasos. La función del trasplante renal y la proteinuria se mantuvieron estables.

Beinhardt S (26) concluyo que el 96% pacientes lograron una respuesta virológica sostenida después de 12 y 24 semanas de seguimiento. La permanencia media del tratamiento fue de 15.1 ± 5.1 semanas (± DE), y dos pacientes terminaron prematuramente; ambos alcanzaron la respuesta virológica realizada a las 12 semanas. El tratamiento con combinaciones de antivirales de acción directa en pacientes con VHC con insuficiencia renal y en trasplante pre y post-riñón es altamente eficaz y bien tolerado coincide con Fernández I (27) concluyo que la respuesta a la terapia antiviral es indetectable al VHC-ARN en la semana 4 después del inicio del tratamiento con agentes antivirales de acción directa se observó en 61 (59%) de los 103 pacientes y todos ellos habían limpiado el virus al final de la terapia. La respuesta viral sostenida después de 12 semanas (SVR12) fue del 98%.

Gentil M (24) concluyo que el principal antiviral de acción directa utilizado fue sofobusvir (91%) combinado con ledipasvir (55%), simeprevir (14%) o daclatasvir (13%). Los efectos secundarios fueron limitados (23.5%) y sin relevancia en general. Los antivirales de acción directa son altamente efectivos en el tratamiento de la hepatitis C en trasplante renal con buena

tolerancia en general, lo que permite resolver el problema y tener una buena oportunidad de mejorar el pronóstico en nuestros pacientes de trasplante coincide con Lubetzky M (28) concluyo que el régimen más utilizado fue sofosbuvir y ledipasvir (n = 21). De los pacientes tratados, el 100% tenía una carga viral indetectable al finalizar la terapia. De los 31 pacientes la respuesta virológica al tratamiento reveló que, a las 4 semanas, el 93,5%una carga viral no detectable, y a las 12 semanas, el 100% de los pacientes tenían una carga viral indetectable.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones.

De las 10 evidencias científicas revisadas sistemáticamente podemos concluir que:

- En 10 de los 10 artículos se evidencia que los agentes antivirales de acción directa son efectivos para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal
- Se concluye que el agente antiviral de acción directa más usado en la presente revisión sistemática es el Sofosbuvir; pero necesita de la combinación de otros para su mayor efectividad en el tratamiento de la hepatitis C en receptores de trasplante renal.
- Educar a los pacientes sobre las reacciones adversas de los antivirales de acción directa para la hepatitis C

5.2. Recomendaciones.

- Se recomienda al Ministerio de Salud:

    - Se recomienda a los servicios de nefrología hospitalarios ampliar el conocimiento sobre el buen manejo de los agentes antivirales de acción directa contra la hepatitis C en pacientes con trasplante renal, más aún para evitar el rechazo del injerto renal y la mortalidad; por complicaciones que pueden ser prevenibles por la falta de conocimiento de la terapéutica prescrita sobre sus indicaciones, contraindicaciones y efecto colaterales.

- Se recomienda a los Servicios de Nefrología:

    - La aplicación una base de datos para registrar a todos los padecen con enfermedad crónica terminal que padecen de hepatitis C inscritos en el programa de trasplante renal
    - La obtención de una cobertura de trasplante para toda la población a través de un Sistema Nacional de Trasplante de Red con el fin de mejorar el promedio de donación de órganos.

- Se recomienda a las enfermeras especialistas:

    - Evaluar y registrar la mejor combinación de los agentes antivirales en forma personalizada para tratar la hepatitis C en pacientes receptores de trasplante renal ajustado nuestra realidad.
    - La terapéutica de la infección por el VHC previa al trasplante renal puede ser potencialmente ventajoso, ya que la erradicación del VHC conduciría a una mejor supervivencia del aloinjerto y del paciente

- Las recomendaciones que se les brinda a los pacientes con Hepatitis C son:

    - Brindar educación al paciente sobre el cumplimiento del tratamiento y los riesgos de pérdida del injerto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación de Microbiología y Salud. Vasco, España: HVC y los nuevos tratamientos [citado el 30 de oct. De 2017].Disponible desde: http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/hvc-y-los-nuevos-tratamientos/

2. Hepatitis C. Minnesota, Estados Unidos: Foundation for Medical Education. Disponible desde: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hepatitis-c/symptoms - causes/syc-20354278

3. Lawitz E, Sulkowski M, Ghalib R, Rodriguez M, Younossi Z, Corregidor A,et al.Simeprevir más sofosbuvir, con ribavirina o sin esta, para tratar la infección crónica con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C en pacientes que no responden a interferón pegilado y ribavirina y pacientes sin tratamiento previo: el estudio aleatorizado COSMOS.2014,Nov.[citado el 30 de Oct. De 2017]; 384 (9956): pp.1756- 1765. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078309

4. Muir A.La rápida evolución de las estrategias de tratamiento para la hepatitis C.2014,May. [citado el 30 de Oct. De 2017];109 (5) :pp. 628-635 .Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732866

5. Carbone M, Mutimer D, Neuberger J. El virus de la hepatitis C y el trasplante de órganos sólidos no livianos.2013, Mar. [citado el 30 de oct. De 2017];95 (6): pp. 779- 786. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172130

6. Baid S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, Muche M. ınfección por el virus de la hepatitis C y trasplante de riñón en 2014:

¿qué hay de nuevo? 2014, Oct. [citado el 30 de oct. De 2017]; 14 (10): pp. 2206 - 2220.Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091274

7. Kamar N, Alric L, Izopet J, Rostaing L.Virus de la Hepatitis C y enfermedad renal.2013,Set. [citado el 30 de Setiembre de 2017]; 37(4):pp.328 - 333. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522570

8. Corouge M Evolución general de receptores de trasplante renal con hepatitis C, en el hospital provincial de Camagüey, Cuba

9. Guía Nacional para la Hepatitis C en espera de ser implementada. Lima, Perú: Salud en casa [citado el 30 de Setiembre de 2017]. Disponible desde: http://saludx.blogspot.pe/2016/10/guia-nacional-para-la-hepatitis-c-en.html

10. Hernández D, Castro P, Muriel A, Ruiz P, Alonso M. Mortalidad en lista de espera para trasplante renal.2015, May [citado 8 de octubre de 2017]; 35 (1) pp. 18-27. Disponible en: http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-mortalidad-lista-espera-trasplante-renal-X0211699515055079

11. Un régimen de tratamiento anti-VHC de acción directa después del trasplante de riñón. Estados Unidos [citado el 30 de oct. De 2017]. Disponible desde: http://www.jwatch.org/na42841/2016/11/17/direct-acting-anti-hcv-treatment -regimen-after-kidney

12. Hernández D, Burgos D, Cabello M, Sola E, Gutiérrez C, López V, et al. Trasplante renal y virus de la hepatitis C. Nefrología. 2009, May [citado el 30 de Setiembre de 2017]; 29(5): pp.17 - 21. Disponible desde:

http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-suplementosextra-articulo-trasplante-renal-virus-hepatitis-c-X2013757509001928

13. Scott D, Wong J, Spicer T, Dent H , Mensah F, McDonald S, et al. Impacto adverso de la infección por el virus de la hepatitis C en la terapia de reemplazo renal y pacientes con trasplante renal en Australia y Nueva Zelanda. Trasplante. 2010, Dic [citado 10 de octubre de 2017]; 90 (11) pp. 1165-1171. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861806

14. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Eficacia y seguridad de la terapia antiviral basada en Sofosbuvir para tratar la infección del virus de la hepatitis C después del trasplante de riñón. Am J Transplant. 2016, May [citado 15 de octubre de 2017]; 16 (5) pp. 1474-1479. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26587971

15. Belga S, Doucette K. Hepatitis C en candidatos y receptores de trasplante de órganos sólidos no hepáticos: un nuevo horizonte. Revista mundial de gastroenterología. 2016, Ene [citado 13 de octubre de 2017]; 22 (4) pp. 1650-1663. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721996/

16. Zopf S, Kremer A, Neurath M, Siebler J. Avances en la terapia contra la hepatitis C: ¿Cuál es el estado actual? ¿Qué vendrá después? Revista mundial de hepatología. 2016, Ene [citado 13 de octubre de 2017]; 8 (3) pp. 139-147. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839638

17. Abada S, Vega A, Rincón D, Hernández E, Mérida E, Macias N, et al. Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. Nefrología. 2017, Mar [citado 13 de octubre de 2017]; 37 (2) pp. 158-163. Disponible en:

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699516301564

18. Aguilera E. Revisión sistemática, revisión narrativa o meta análisis Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet].2014, Dic. [citado el 2 de jul. de 2019];21(6): pp. 359-360.Disponible desde: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000600010

19. Chen K, Lu P, Song R, Zhang J, Tao R, Wang Z, et al. Eficacia y seguridad del agente antiviral de acción directa en receptores de trasplante renal con infección crónica por el virus de la hepatitis C: un estudio compatible con PRISMA. Medicine (Baltimore). 2017, Jul [citado 16 de octubre de 2017]; 96(30) pp. e7568. Disponible en: http://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2017/07280/Direct_acting_antiviral_agent_efficacy_and_safety.35.aspx

20. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Sakhuja A, Kittanamongkolchai W, Bruminhent J. Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa para el tratamiento de los receptores de trasplante de riñón infectados con hepatitis C; un metanálisis. 2017, Nov [citado 10 de octubre de 2017]; 6 (2) pp.49-61. Disponible en: http://jnephropharmacology.com/Abstract/npj-115

21. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory H, Hyland R, et al. Tratamiento con Ledipasvir-Sofosbuvir durante 12 o 24 semanas en receptores de trasplante renal con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1 o 4: un ensayo aleatorizado. Ann Intern Med. 2017, Ene [citado 26 de setiembre de 2017]; 166 (2) pp. 999-1007.Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842383

22. Hanif F, Laeeq S, Mandhwani R, Suerte N, Aziz T, Mehdi S. Eficacia de Sofosbuvir y Ribavirina para erradicar el virus de la hepatitis C en receptores de trasplantes renales en Pakistán: donde los recursos son escasos. Exp Clin Transplant. 2017, Feb [citado 30 de setiembre de 2017]; 15 (1) pp. 63-67. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28260436

23. Lin M, Sise M, Pavlakis M, Amundsen B, Chute D, Rutherford A, et al. Eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa en receptores de trasplante de riñón con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Plos One. 2016, Jul [citado 12 de octubre de 2017]; 11(7) pp. e0158431. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415632

24. Gentil M, González C, Perelló M, Zarraga S, Jiménez C, Lauzurica L, et al. Tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa en el trasplante renal: resultados preliminares de un estudio multicéntrico. Transplant Proceedings. 2017, Nov [citado 10 de octubre de 2017]; 48 (9) pp. 2944-2946. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004113451630553X

25. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G, et al. Tratamiento exitoso de la infección crónica por virus de la hepatitis C con Sofosbuvir y Ledipasvir en receptores de trasplante renal. Transplantation. 2017, May [citado 8 de octubre de 2017]; 101 (5) pp. 980-986.Disponible en: https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27495770

26. Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. Tratamiento antiviral basado en DAA de pacientes con hepatitis C crónica en el entorno de trasplante pre y post-riñón. Transpl Int. 2016, Sep [citado 23 de setiembre de 2017]; 29 (9) pp. 999-1007.Disponible en:

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.12799/abstract;jsessionid=48E3F756171BE6FF24A96A7FB1481D90.f03t04

27. Fernández I, Muñoz R, Pascasio J, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al. Eficacia y tolerabilidad de la terapia antiviral libre de interferón en receptores de trasplante renal con hepatitis C crónica. Revista de hepatología. 2017, Abr [citado 23 de setiembre de 2017]; 66 (4) pp. 718-723.Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28039098

28. Lubetzky M 1, Chun S, Joelson A, Coco M, Kamal L, Ajaimy M, et al. Seguridad y eficacia del tratamiento de la hepatitis C en receptores de trasplantes renales con agentes antivirales de acción directa. Transplantation. 2017, Jul [citado 10 de octubre de 2017]; 101 (7) pp. 1704-1710. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28009781