

# Trasplante renal y virus de la hepatitis C

D. Hernández, D. Burgos, M. Cabello, E. Sola, C. Gutiérrez, V. López, M. González-Molina

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):17-21.

## RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C es relativamente frecuente tras el trasplante renal (2,5-6%) y tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto y del paciente, condicionado principalmente por las alteraciones hepáticas y extrahepáticas que genera. En efecto, esta hepatopatía representa la cuarta causa de muerte en esta población y estos enfermos tienen mayor incidencia de infecciones graves oportunistas, diabetes mellitus (DM) postrasplante y enfermedades glomerulares, incluyendo la nefropatía crónica del injerto. Con todo, los receptores seropositivos con carga viral positiva que reciben un injerto renal con esta infección no muestran una peor evolución que aquellos que reciben un donante seronegativo. En general, la inmunosupresión incrementa la replicación vírica tras el trasplante. Por tanto, el tratamiento pretrasplante con interferón (IFN) y la individualización de la inmunosupresión pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes. En este sentido, la ciclosporina reduce *in vitro* la replicación viral y el micofenolato de mofetilo (MMF) se ha asociado a una reducción de la mortalidad, pero no se ha establecido cuál es la mejor estrategia terapéutica para obtener los mejores resultados a largo plazo. En cualquier caso, la mortalidad de estos enfermos tras el trasplante es inferior a la de los pacientes que permanecen en diálisis, de ahí que el trasplante renal continúe siendo el tratamiento de elección en esta población.

**Palabras clave:** Trasplante renal. Virus de la hepatitis C. Inmunosupresión.

## INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento de los nuevos inmunosupresores han mejorado los resultados a corto plazo del trasplante renal (TX). Sin embargo, el pronóstico a más largo plazo no lleva

## SUMMARY

*Hepatitis C virus infection is common after kidney transplantation (KT) and may have a negative impact on long-term outcome, due to both severe hepatic lesions and extrahepatic comorbidities. In particular, this infection makes up the fourth cause of mortality after KT, and is associated with a higher incidence of new onset of diabetes after renal transplantation, life-threatening opportunistic infections and chronic allograft nephropathy. Nevertheless, seropositive recipients with viral replication who receive a seropositive donor show a similar outcome to those patients who receive a seronegative graft. In general, immunosuppressants may increase viral replication after KT. Thus, both pre-transplant treatment with interferon and individualization of immunosuppression may improve outcome in this population. In this sense, the use of cyclosporine *in vitro* has been associated in a manner dose-dependent with reduction in viral replication. Likewise, a reduction of mortality has been observed with the use of mycophenolate mofetil in observational large studies. In any case, the optimal immunosuppression in these patients has been not established yet, but the relative risk of death by hepatitis C virus is significantly higher in dialysis patients than in kidney transplant recipients. Accordingly, kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease patients with this infection.*

**Key words:** Kidney transplantation. Hepatitis C virus. Immunosuppression.

una trayectoria paralela y existe controversia sobre la mejora en las tasas de supervivencia durante la evolución de estos pacientes<sup>1,2</sup>. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) puede ser una de las barreras que expliquen, al menos en parte, estos hechos. Además de una alta prevalencia en estos enfermos (7-40%), esta infección puede tener un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto y del paciente condicionado principalmente por el recrudecimiento de la enfermedad hepática, el mayor riesgo de infecciones, la aparición

**Correspondencia:** Domingo Hernández Marrero  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Carlos Haya. Málaga.  
domingohernandez@gmail.com

de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus o el desarrollo de nefropatía crónica del injerto (NCI)<sup>3</sup>. Estos aspectos son de enorme trascendencia en enfermos con TX que justifican, sin duda, un enfoque y abordaje terapéuticos individualizados en aras de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS: MAGNITUD DEL PROBLEMA

El VHC es un ARN virus de la familia *Flaviviridae* con múltiples genotipos y elevada frecuencia de mutaciones. Su prevalencia en diálisis está sujeta a una alta variabilidad geográfica oscilando entre 3-68%, si bien la mayoría de los pacientes tiene un grado mínimo de fibrosis hepática antes del TX<sup>3</sup>. Como era de esperar, la mayoría de los pacientes trasplantados con esta hepatopatía han adquirido la infección en diálisis, pero afortunadamente ha cambiado el escenario clínico de esta entidad tras el TX. Según datos del Registro Español de NCI, en los últimos años se ha observado un descenso significativo de la prevalencia de esta infección en enfermos con TX (6%), lo que podría contribuir a optimizar los resultados a más largo plazo<sup>4</sup>. Datos del registro estadounidense muestran una prevalencia del 2,4% en el periodo comprendido entre 1995 y 2001<sup>5</sup>, cifra similar a lo observado en la población europea (3-4%)<sup>6</sup>. En cualquier caso, la infección por VHC es la principal causa de disfunción hepática postrasplante renal y la cuarta causa de mortalidad en esta población<sup>7</sup>. Concretamente, el riesgo relativo de muerte por injerto funcional y de pérdida de injerto es significativamente mayor en receptores con VHC que en aquellos enfermos sin esta infección, especialmente en individuos jóvenes de edades comprendidas entre 20 y 50 años<sup>8</sup>.

## EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS C TRAS EL TRASPLANTE RENAL

El TX, por tanto, puede modificar el curso de la hepatopatía por VHC y ensombrecer el pronóstico de estos enfermos. Con todo, existe controversia sobre el impacto del VHC en los resultados del TX. Mientras que algunos autores no encuentran diferencias en las tasas de supervivencia entre VHC positivos y negativos, otros, por el contrario, observan una mayor mortalidad e incremento de las pérdidas de los injertos. Es posible que diferencias en el tiempo de seguimiento, el emparejamiento de la seropositividad entre donante-receptor, la inmunosupresión recibida o las condiciones comórbidas acompañantes, como la diabetes mellitus, puedan explicar estas diferencias. A título de ejemplo, estudios unicéntricos en enfermos con VHC que no recibieron inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales muestran una mayor mortalidad y una peor supervivencia del injerto que aquellos sin VHC<sup>9,10</sup>. Por el contrario, en otros estudios de cohortes en re-

ceptores con VHC, el uso de inducción o el TX con donante vivo no condicionó un impacto negativo en la supervivencia del paciente ni en la del injerto<sup>8,11</sup>. Un metaanálisis de estudios observacionales que incluyó a más de 6.000 pacientes con un tiempo medio de seguimiento superior a 5 años demostró que el VHC confiere mayor riesgo de muerte y pérdida del injerto renal que en pacientes sin esta infección<sup>12</sup>. En esencia, este metaanálisis evaluó los riesgos relativos ajustados de todas las causas de muerte, lo cual pudiera ser un *end-point* más acertado en este tipo de predicciones. De hecho, sólo la mortalidad de origen infeccioso fue significativamente superior en los enfermos con VHC lo que explicaría, en parte, la controversia que existe en la evolución natural de esta enfermedad. El incremento en la actividad apoptótica de los hepatocitos ante un incremento en la carga viral pudiera ser la responsable de esta mayor morbimortalidad generando lesiones hepatocelulares severas y fibrosis, independientemente de la actividad inflamatoria<sup>13</sup>.

Con todo, los receptores con VHC que reciben un donante seropositivo no tienen peor supervivencia que aquellos que reciben un donante seronegativo, al menos en los primeros 2 años postrasplante renal, como se ha demostrado en estudios de cohortes retrospectivos<sup>14-16</sup>. Este hecho podría justificar la utilización de donantes con VHC en receptores seropositivos siempre que tengan un cierto grado de replicación viral.

En cualquier caso, el riesgo relativo de muerte por VHC es significativamente inferior tras el TX con respecto a los enfermos que permanecen en diálisis, de lo que se infiere que el TX es la mejor alternativa terapéutica para esta población<sup>10</sup>.

## CONSECUENCIAS EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR VHC

Las consecuencias clínicas extrahepáticas de la infección por VHC pueden empeorar el pronóstico de esta entidad. La alta prevalencia de diabetes mellitus en estos pacientes, más el desarrollo frecuente de otras enfermedades glomerulares y de NCI, pueden explicar el impacto negativo del VHC sobre la supervivencia del injerto y del paciente tras el TX. De hecho, en biopsias hepáticas seriadas tras el TX, la mayoría de los receptores no mostraron progresión de la lesión histológica<sup>17</sup>, lo cual enfatiza el papel de las manifestaciones extrahepáticas de esta infección.

Existen múltiples evidencias de la asociación entre VHC y alteración del metabolismo hidrocarbonado. Aunque los mecanismos no están totalmente aclarados, el efecto predominante del VHC es la generación de resistencia a la insulina y posiblemente una acción citopática directa sobre las células beta pancreáticas. Los pacientes con VHC muestran un aumento de la expresión del receptor de la insulina (IRS) y una

defectuosa señalización intracelular, lo cual sugiere que el defecto estaría más allá del receptor insulínico<sup>18</sup>. La consecuencia clínica es un incremento en la incidencia de diabetes mellitus post-TX, principalmente en los primeros meses de mayor inmunosupresión. En este sentido, un reciente meta-análisis que incluyó a más de 2.500 pacientes procedentes de 10 estudios clínicos demostró que la infección por VHC se asocia de forma independiente al desarrollo de diabetes mellitus pos-TX, donde el denominador común fue la administración de corticoesteroides y fármacos anticalcineurínicos<sup>19</sup>.

Pero, ¿cuál sería la conexión de estos procesos? La presencia del VHC se asocia al desarrollo de DM y esta condición incrementa la incidencia de esta infección. Por otra parte, la hepatopatía puede alterar los niveles de anticalcineurínicos y éstos, a su vez, pueden aumentar la replicación viral por su efecto inhibitorio sobre los linfocitos T. Finalmente, los fármacos anticalcineurínicos incrementan la incidencia de diabetes post-TX, independientemente de la presencia del VHC, lo cual cierra el círculo de estos procesos<sup>20</sup>. Desde esta perspectiva, la diabetes mellitus puede ser el nexo de unión para explicar la mayor mortalidad en estos enfermos, especialmente en los que reciben un donante con infección por VHC. Además, la progresión de la fibrosis hepática observada especialmente en pacientes diabéticos longevos con trasplante hepático puede complicar aún más, si cabe, el pronóstico de estos enfermos<sup>21</sup>. Por tanto, debería realizarse con regularidad en estos enfermos un test de tolerancia oral a la glucosa para detectar alteraciones del metabolismo de la glucosa durante el seguimiento.

Por mecanismos inmunológicos inherentes a la propia infección viral, estos enfermos pueden desarrollar enfermedades glomerulares, con o sin crioglobulinemia, por depósitos de complejos inmunes frente a antígenos de partículas virales<sup>22</sup>. La expresión clínica inicial de estos procesos puede ser el desarrollo de proteinuria que constituye un factor de riesgo de primera magnitud para la supervivencia del injerto. Por ello, la proteinuria debería ser monitorizada periódicamente (cada 3-4 meses) durante el seguimiento de estos enfermos.

Finalmente, estos pacientes presentan un mayor número de infecciones oportunistas potencialmente graves tras el TX, como la tuberculosis<sup>23</sup>. Esto hace que debamos moderar la inmunosupresión en estos enfermos, si bien la incidencia de rechazo agudo es motivo de controversia durante la evolución de esta entidad.

## IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC

Los pacientes con infección por VHC son más vulnerables a la inmunosupresión. Existen pruebas de que algunos inmu-

nosupresores contribuyen a la replicación vírica pudiendo evolucionar a lesiones hepáticas más graves. Los esteroides incrementan la carga viral y confieren mayor riesgo de empeoramiento histológico. En esta línea, la retirada de esteroides en pacientes con TX hepático se asoció un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad hepática y menor aparición de DM postrasplante<sup>24</sup>, lo cual pudiera ser extensible a pacientes con TX.

La inducción con anticuerpos policlonales y OKT3 se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de infección por VHC post-TX, por lo que deberíamos limitar su empleo a situaciones específicas de riesgo inmunológico. Por el contrario, el papel de los anticuerpos anti-CD25 es más controvertido y existen datos contradictorios en cuanto a su impacto sobre la progresión de la hepatopatía. En pautas de reducción o eliminación de esteroides, la inducción con estos anticuerpos no constituye un riesgo de recurrencia de la enfermedad<sup>15</sup>.

El papel de los fármacos anticalcineurínicos es más discutido. Existen datos de que la ciclosporina (CsA) inhibe *in vitro* y de una manera dosis-dependiente los índices de replicación viral (síntesis de ARN y la expresión de proteínas), independientemente de su acción inmunosupresora. Este efecto se debe al bloqueo de la actividad de las ciclofilinas en los mecanismos de replicación y progresión de la enfermedad<sup>25</sup>. Sin embargo, esto no fue observado con tacrolimus que, por el contrario, pudiera incrementar el proceso replicativo. En esta línea, un estudio más reciente realizado en humanos demostró que la CsA frenaba la replicación viral con sin la administración de interferón, lo que no se observó con tacrolimus<sup>26</sup>.

El ácido micofenólico puede frenar la replicación viral por inhibición de la ionosina monofosfato deshidrogenasa, un efecto muy similar al observado con otros fármacos antivíricos como la ribavirina. De hecho, en estudios retrospectivos de cohortes, los enfermos con infección por VHC que recibieron micofenolato de mofetilo presentaron una mayor supervivencia que aquellos que recibieron otros fármacos inmunosupresores, lo cual apoya estos argumentos<sup>8</sup>. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros autores y no existe un nivel de evidencia adecuado que apoye esta medida terapéutica.

Los fármacos anti-mTOR (sirolimus y everolimus), por sus propiedades antiproliferativas, podrían resultar esenciales para frenar la fibrosis de la enfermedad hepática por VHC. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que el uso de este fármaco puede asociarse a disfunción hepática durante la evolución postrasplante<sup>7</sup>, por lo que debemos de ser prudentes con la prescripción de estos fármacos en población.

## INDIVIDUALIZACIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dado el impacto negativo de la hepatopatía y de las consecuencias clínicas extrahepáticas sobre las tasas de supervivencia, lo más razonable para mejorar el pronóstico en estos pacientes pudiera ser un tratamiento adecuado pre-TX de la infección por VHC y/o la individualización de la inmunosupresión<sup>27</sup>. Una reciente revisión que incluyó dos metaanálisis y 482 pacientes con VHC mostró que los enfermos que recibieron interferón pre-TX como monoterapia tuvieron una tasa de repuesta entre el 33 y el 39%, pero no fueron identificados los factores asociados a una adecuada respuesta terapéutica<sup>28</sup>. Con las reservas del nivel de evidencia que aportan los estudios observacionales, el IFN pre-TX constituye una buena opción terapéutica en estos enfermos, si bien queda por aclarar si esto permite un nivel mayor de inmunosupresión. De hecho, en la práctica clínica se ha sugerido la realización de la biopsia hepática pre-TX en todos los pacientes con viremia positiva, recomendándose el tratamiento con IFN-alfa en los casos de hepatitis crónica o de cirrosis compensada, siempre que presenten una adecuada función hepática y no exista un grado importante de fibrosis<sup>3,15,27</sup>.

Pero, ¿debe ser individualizada la inmunosupresión en estos enfermos? Muchos estudios observacionales no muestran una asociación entre los modernos inmunosupresores y un peor pronóstico del paciente o del injerto en los análisis multivariantes<sup>4,12,26,29,30</sup>. A la luz de estos hechos, es posible que más importante que la cantidad de la inmunosupresión sea la calidad de ésta. En otras palabras, grandes cambios cualitativos de la inmunosupresión pueden ser más perjudiciales que optimizar una inmunosupresión con dosis más apropiadas de los diferentes fármacos, evitando en lo posible el empleo de anticuerpos policlonales y OKT3.

Clásicamente, se ha sugerido que los enfermos trasplantados con infección por VHC se pueden beneficiar de una inmunosupresión «a la baja», pero no se ha determinado actualmente la estrategia terapéutica más idónea en estos enfermos que redunde en una optimización del pronóstico.

Por ello, debemos atenernos a las recomendaciones de los expertos, la experiencia del centro y a las guías europeas y americanas elaboradas para tal fin<sup>3,27</sup>. Básicamente, éstas propugnan: 1) no contraindicar el TX a pacientes con VHC y administrar un tratamiento con interferón pre-TX (a ser posible con biopsia hepática previa) para disminuir la viremia y retrasar o evitar la replicación viral y el desarrollo de hepatopatía o enfermedad glomerular post-TX; 2) no realizar TX en receptores seronegativos con injertos seropositivos; 3) moderar la inmunosupresión, evitando en lo posible la administración de OKT3 y anticuerpos policlonales; 4) minimizar o evitar los esteroides; 5) utilizar en lo posible CsA dadas sus acciones sobre la replicación viral –monitoreando con niveles C2 para evitar la sobreinmunosupresión– y reservar tacrolimus para situaciones específicas de riesgo inmunológico; 6) administrar dosis bajas de MMF, al menos en la fase de inducción o cuando la situación clínica lo requiera; 7) utilizar con prudencia los fármacos anti-mTOR (sirolimus o everolimus) cuando sea necesario su uso; 8) vigilar estrechamente la viremia, las pruebas de función hepática y los parámetros renales (proteinuria y función renal); 9) evitar en lo posible la administración de IFN post-TX por el riesgo de rechazo agudo, y 10) controlar estrictamente las alteraciones del metabolismo hidrocárbato mediante la realización periódica de un test de tolerancia oral a la glucosa. En cualquier caso, es necesario realizar estudios prospectivos para aclarar si estas medidas se asocian a un mejor pronóstico en estos pacientes.

En resumen, la presencia del VHC condiciona la supervivencia del injerto y del paciente, principalmente por la hepatopatía y las manifestaciones extrahepáticas a las que se asocia. La inmunosupresión puede aumentar los efectos deletéreos de esta infección viral, pero un adecuado tratamiento pre-TX con interferón y la moderación de la inmunosupresión post-TX pueden contribuir a prolongar la supervivencia de estos pacientes.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia de España (SAF2007-60314).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
3. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Guideline 4: Management of HCV-infected patients before and after kidney transplantation. *Kidney Int* 2008;73(Suppl 109):S53-S68.
4. 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 late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii72-6.
5. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int* 2009;75:317-26.
  6. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplant Proc* 2008;40:909-14.
  7. Gheith OA, Saad MA, Hassan AA, A-Eldeeb S, Agroudy AE, Sheashaa H, Ghoneim MA. Hepatic dysfunction in kidney transplant recipients: prevalence and impact on graft and patient survival. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:309-15.
  8. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2008;85:1601-6.
  9. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E, El-Husseini AA, Sheha GE, Sobh MA. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:131-9.
  10. Maluf DG, Fisher RA, King AL, Gibney EM, Mas VR, Cotterell AH, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007;83:853-7.
  11. Shahbazian H, Hajiani E, Ehsanpour A. Patient and graft survival of kidney allograft recipients with minimal hepatitis C virus infection: A case-control study. *Urol J* 2008;5:178-83.
  12. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5:1452-61.
  13. Delladetsima I, Psychogiou M, Alexandrou P, Nikolopoulos G, Revenas K, Hatzakis A, Boletis J. Apoptosis and hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol* 2008;129:744-8.
  14. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2908-18.
  15. Tomé S, Pascual J, Pirsch JD, Musat A, Michael R, Lucey MR. Hepatitis C infection in kidney transplantation. *Transplant Rev* 2007;21:86-96.
  16. Domínguez-Gil B, Esforzado N, Campistol JM, Andres A, Morales JM. Use of hepatitis C-positive donors for kidney transplantation. *Transplant Rev* 2007;21:195-203.
  17. Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand D, Izopet J. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1704-12.
  18. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 2005;28:940-1.
  19. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433-40.
  20. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:2232-7.
  21. Foxton MR, Quaglia A, Muiesan P, Heneghan MA, Portmann B, Norris S, et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2006;6:1922-9.
  22. Kamar N, Izopet J, Alric L, Guilbeaud-Frugier C, Rostaing L. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. *Clin Nephrol* 2008;69:149-60.
  23. Torres J, Aguado JM, San Juan R, Andrés A, Sierra P, López-Medrano F, Morales JM. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:873-8.
  24. Humar A, Crotteau S, Gruessner A, Kandaswamy R, Gruessner R, Payne W, Lake J. Steroid minimization in liver transplant recipients: impact on hepatitis C recurrence and post-transplant diabetes. *Clin Transplant* 2007;21:526-31.
  25. Nakagawa M, Sakamoto N, Tanabe Y, Koyama T, Itsui Y, Takeda Y, et al. Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology* 2005;129:1031-41.
  26. Nanmoku K, Imaizumi R, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, Sakamoto N, et al. Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy. *Transplant Proc* 2008;40:2382-5.
  27. Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, et al. KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;52:811-25.
  28. Terrault NA, Adey DB. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:563-75.
  29. Arango J, Arbelaez M, Henao J, Mejia G, Arroyave I, Carvajal J, et al. *Clin Transplant* 2008;22:16-9.
  30. Brown KL, El-Amm JM, Doshi MD, Singh A, Morawski K, Cincotta E, et al. Intermediate-term outcomes of hepatitis C-positive compared with hepatitis C-negative deceased-donor renal allograft recipients. *Am J Surg* 2008;195:298-302.