

Tratamiento antiviral de la cirrosis asociada a hepatitis C antes y después del trasplante hepático

J. Carrión, M. García-Retortillo y X. Forns

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica C es la primera causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en nuestro medio y, por lo tanto, la mayoría de los pacientes con indicación de trasplante hepático (TH) están infectados por el virus de la hepatitis C (VHC)¹. Desgraciadamente, la recurrencia de la infección por el VHC tras el trasplante es universal² y se ha convertido en el principal problema médico de los programas de TH³. La historia natural de la infección por el VHC tras el trasplante es muy distinta de la de los pacientes inmunocompetentes, esencialmente porque la velocidad de progresión de la enfermedad es muy superior en los individuos inmunodeprimidos. De hecho, una tercera parte de los pacientes trasplantados por hepatopatía secundaria a infección por el VHC desarrollan cirrosis después de 3 a 5 años de efectuado el trasplante⁴. Una vez establecida la cirrosis, la probabilidad de desarrollar una descompensación es de hasta un 50% durante el primer año del diagnóstico⁵. Como resultado de este curso acelerado, la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados por cirrosis asociada al VHC es significativamente inferior a la de los trasplantados por otras causas (cirrosis alcohólica, enfermedad colestásica, cirrosis por el virus de la hepatitis B)⁶.

Es muy importante conocer qué factores se asocian con una mayor agresividad de la recurrencia de la hepatitis C postrasplante. Esto sería de gran utilidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de perder el injerto y, por lo tanto, seleccionar los candidatos a tratamientos encaminados a prevenir la recurrencia de la infección. Desgraciadamente la mayoría de los estudios que han analizado este problema son de tipo retrospectivo y, por consiguiente, los datos de los que disponemos distan mucho de poder considerarse definitivos. Entre los factores que se han asociado a una mayor gravedad de la recurrencia de la in-

fección del injerto por el VHC se han descrito algunas variables virológicas, como una carga viral alta pretrasplante y la propagación postrasplante de variantes víricas mayoritarias en la fase de pretrasplante⁷⁻⁹. En cuanto al donante, hay indicios que apuntan a que la edad avanzada y la presencia de esteatosis hepática moderada o grave en el injerto pueden condicionar una recurrencia más grave¹⁰⁻¹³. Entre las variables postrasplante asociadas a una evolución rápida de la hepatitis C figuran el tipo de inmunodepresión (administración de bolos de corticoides), los episodios de rechazo o la infección por citomegalovirus^{10,14,15}.

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN EL INJERTO HEPÁTICO

Tratamiento antiviral antes del trasplante

El tratamiento antiviral pretrasplante parece de antemano una buena estrategia terapéutica, pues la erradicación de la infección antes del trasplante evitará los problemas asociados a la recidiva en el injerto. Hay que tener en cuenta que la fuente principal (si no única) de producción de viriones, el hígado, se extrae del organismo durante el trasplante, lo cual representa una ventaja a la hora de diseñar estrategias terapéuticas. Como desventajas, el tratamiento con interferón y ribavirina es mal tolerado en pacientes con cirrosis avanzada y, lógicamente, los efectos secundarios potencialmente graves son mucho más frecuentes en estos pacientes.

Existen 3 estudios que han analizado la tolerabilidad y eficacia del tratamiento antiviral pretrasplante (tabla I). El primero incluyó únicamente a 15 pacientes, utilizó pautas de tratamiento diferentes y no aportó datos referentes a la evolución de la infección postrasplante¹⁶. En un segundo estudio, Everson¹⁷ trató a 102 pacientes con cirrosis hepática en evaluación pretrasplante utilizando interferón y ribavirina a dosis bajas. La dosis de ambos fármacos se incrementaba según la tolerancia de los pacientes. Los

Correspondencia: Dr. X. Forns.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

TABLA I. Tratamiento de la hepatitis C antes del trasplante

Autor	N.º de pacientes	Régimen terapéutico	RV/RVS
Crippin et al ¹⁶	15	IFN monoterapia (1 MU o 3 MU, 3 semana), IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (800 mg/día)	5 (33%)
Everson ¹⁷	102	IFN + RBV a dosis bajas, incrementos según tolerancia	41 (40%)/20 (20%)
Forns et al ¹⁸	30	IFN (3 MU/día) + RBV (800 mg/día)	9 (30%)/6 (20%)

RV: respuesta virológica; RVS: respuesta virológica sostenida (negativización del ARN del virus de la hepatitis C durante el tratamiento que persiste 6 meses tras su suspensión o que se mantiene tras el trasplante); IFN: interferón; RBV: ribavirina.

resultados de este estudio pueden considerarse satisfactorios, por cuanto el 40% de los pacientes obtuvo respuesta virológica durante el tratamiento, que se mantuvo una vez suspendido éste en un 20%. Quizá el resultado más esperanzador es que en ninguno de los pacientes trasplantados que consiguieron negativizar el ARN del VHC de forma persistente se produjo recurrencia de la infección tras el trasplante.

Nuestro grupo diseñó un estudio en el que el tratamiento antiviral se iniciaba pocos meses antes del trasplante y se mantenía hasta su realización¹⁸. De un total de 60 pacientes evaluados se incluyó a 30; tras una mediana de 12 semanas de tratamiento se produjo respuesta virológica en 9 pacientes (30%). Los factores asociados a la negativización del ARN del VHC fueron una carga viral basal baja (< 500.000 UI/ml) y una reducción rápida de la carga viral durante el tratamiento (más de 2 log₁₀ en las primeras 4 semanas). Los pacientes infectados con genotipos 2 o 3 respondieron mejor que los infectados con genotipo 1, aunque las diferencias no llegaron a ser significativas por el tamaño de la muestra. Tras el trasplante se produjo la recurrencia de la infección en 3 de los 9 pacientes que habían respondido, por lo cual la eficacia global fue del 20%. En cuanto a los efectos adversos, fueron frecuentes y motivaron ajustes de dosis en el 60% los pacientes y la utilización de factores estimulantes hematopoyéticos (filgrastim o eritropoyetina) en una tercera parte. En 6 pacientes se produjeron acontecimientos adversos graves que obligaron a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento, pero ninguno falleció. Aunque estos resultados disten mucho de ser satisfactorios, es importante enmarcarlos en el contexto de pacientes que van a recibir un TH y en los que existen una elevada probabilidad de que sufran una recurrencia grave de la infección que les lleve a la muerte en pocos años.

En resumen, el tratamiento antiviral antes del trasplante tiene una aplicabilidad limitada con los fármacos disponibles actualmente. Sin embargo, en individuos con un buen perfil virológico (carga viral baja, genotipos 2 o 3) y con cirrosis compensada (indicación de trasplante por hepatocarcinoma) debería administrarse tratamiento. En individuos en lista de espera con cirrosis descompensada y buen perfil virológico, la indicación debe individualizarse. En cuanto a los efectos adversos, es fundamental un seguimiento clínico frecuente para su detección temprana. Finalmente, habrá que esperar a ensayos que evalúen la eficacia de los nuevos interferones pegilados en este grupo de pacientes.

Inmunoprofilaxis

La gran variabilidad genética del VHC y la falta de modelos *in vitro* o de animales de experimentación pequeños capaces de sustentar la replicación vírica dificultan enormemente el estudio de la capacidad neutralizante de anticuerpos dirigidos contra el virus^{19,20}. Hay, sin embargo, evidencias indirectas de la existencia de anticuerpos con capacidad neutralizante del virus. Así, en un estudio realizado por Feray et al²¹ se constató que la infección del injerto por el VHC era significativamente inferior en pacientes que habían recibido inmunoglobulina hiperinmunitaria antihepatitis B fabricada a partir de donantes de plasma antes de 1990 (cuando no se realizaba cribado anti-VHC) frente a los que no recibieron estos preparados. Estos datos apuntan a la presencia de anticuerpos con capacidad neutralizante en las preparaciones de inmunoglobulina, anticuerpos que provenían de donantes anti-VHC positivos.

El mejor conocimiento de la cinética de la infección por el VHC durante y después del TH es fundamental para el diseño de estudios encaminados a prevenir la infección mediante la utilización de inmunoglobulinas. Hoy sabemos que inmediatamente después de la reperusión del injerto y durante las primeras 12 h del trasplante se produce una reducción significativa de la carga viral (entre 2 y 5 log), debida en gran parte a la extracción del hígado infectado² (fig. 1). Pasadas 24-48 h se produce una rápida elevación de las concentraciones de ARN del VHC. Este incremento indica que el virus es capaz de infectar e iniciar su ciclo replicativo en el injerto con extrema rapidez. Cualquier tratamiento encaminado a prevenir la infección del injerto debe pues iniciarse durante el mismo acto quirúrgico, para evitar que el VHC penetre en los hepatocitos.

No disponemos todavía de datos sobre la eficacia de las inmunoglobulinas anti-VHC en el contexto del trasplante, pero hay ya diversos estudios que están evaluando esta posibilidad.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Tratamiento temprano

Desde un punto de vista teórico, el tratamiento de la infección en las fases tempranas del trasplante parece una buena estrategia terapéutica, pues se podría eliminar el virus antes de que cause daño al injerto. Además, el trata-

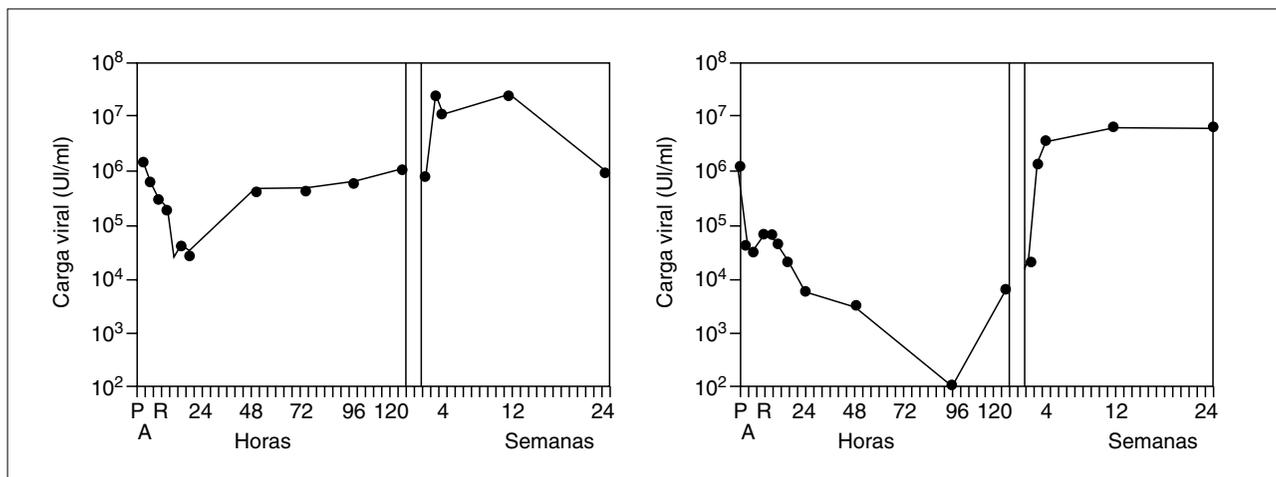


Fig. 1. Cinética del virus de la hepatitis C durante la infección del injerto hepático en 2 pacientes. La concentración de ARN del virus de la hepatitis C se expresa en UI/ml en escala logarítmica. El tiempo se expresa en horas/semanas tras el trasplante. P: previo al trasplante; A: fase anhepática; R: reperusión.

miento antiviral de la hepatitis aguda C en pacientes inmunocompetentes es muy eficaz, pues consigue la eliminación del virus en más del 90% de los individuos tratados²². Sin embargo, no son situaciones comparables, pues la infección del injerto se produce en el contexto de una respuesta inmunitaria previa que ha sido incapaz de eliminar el virus y el paciente trasplantado está sometido a una inmunodepresión muy intensa.

Entre los inconvenientes del tratamiento antiviral temprano están el riesgo de rechazo²³ y la mala tolerancia al tratamiento en pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor. Además, hay que considerar la rapidez con la que el VHC inicia su replicación tras el trasplante² (fig. 1). Teóricamente, el momento idóneo para iniciar el tratamiento sería aquel en que las concentraciones de ARN del VHC están en los niveles más bajos, es decir, durante las primeras 24 h que siguen al trasplante. Ello comporta, lógicamente, dificultades prácticas muy difíciles de solventar y explica la escasa eficacia comunicada hasta el momento (tabla II).

Existen 2 estudios controlados que han evaluado la eficacia antiviral del interferón como monoterapia iniciado a las pocas semanas de realizado el trasplante^{24,25}. Aunque dichos estudios indican que el tratamiento retrasó la aparición de hepatitis, no se produjo respuesta virológica sostenida en ningún paciente tratado. La combinación de interferón y ribavirina iniciada a las pocas semanas del trasplante arroja resultados más esperanzadores²⁶, aunque, como se ha mencionado anteriormente, la aplicabilidad de dicho tratamiento es escasa y los efectos secundarios, extraordinariamente frecuentes.

Tratamiento de la hepatitis crónica C tras el trasplante hepático

En la mayoría de los centros el tratamiento de la hepatitis C se inicia transcurridos 6 o 12 meses desde el trasplante,

cuando el diagnóstico de hepatitis crónica C se ha confirmado mediante una biopsia hepática. La tolerancia al tratamiento es mejor y el grado de inmunodepresión significativamente inferior al de las primeras fases del trasplante. A pesar de estas ventajas, los resultados del tratamiento con interferón y ribavirina administrados durante 12 meses no son satisfactorios; en la mayoría de los estudios únicamente se obtiene una respuesta virológica sostenida en alrededor del 20% de los pacientes tratados (tabla III)^{23,27-33}.

Uno de los problemas fundamentales que tienen que afrontar el paciente y el médico que administra el tratamiento antiviral a este tipo de pacientes es el de los efectos adversos, que en muchas ocasiones obligan a la reducción de dosis (o a la suspensión del tratamiento), con el consiguiente efecto negativo sobre la eficacia antiviral.

Uno de los efectos secundarios más temidos del tratamiento con interferón es el rechazo. A pesar de que datos publicados recientemente señalan que la incidencia de rechazo en pacientes tratados no es superior a la de controles³³, otros estudios describen la aparición de rechazo tipo ductopénico en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón^{23,34,35}. La aparición de este tipo de rechazo puede conducir a la pérdida del injerto y, por lo tanto, es especialmente importante proceder a la realización de una biopsia hepática ante la mínima sospecha. El efecto adverso que con más frecuencia obliga a la reducción o suspensión del tratamiento es la anemia hemolítica secundaria a la administración de ribavirina³³. La administración de inmunodepresores u otros fármacos que bloquean la producción de eritrocitos en la médula ósea (micofenolato, cotrimoxazol) y la insuficiencia renal que con frecuencia sufren los pacientes trasplantados son algunos de los cofactores que explican la elevada incidencia de este efecto secundario. La utilización de eritropoyetina se ha demostrado eficaz para prevenir o reducir la anemia, aunque existen muy pocos datos sobre la dosis y el momento más apropiado para su uso.

TABLA II. Tratamiento antiviral temprano tras el trasplante hepático (TH)

Autor	N.º de pacientes	Inicio del tratamiento	Régimen terapéutico	RVS
Singh et al ²⁴	24	3 semanas tras el TH	IFN (3 MU, 3 semana) frente a control, 6 meses	0/0
Sheiner et al ²⁵	86	2 semanas tras el TH	IFN (3 MU, 3 semana) frente a control, 12 meses	0/0
Mazzaferro et al ²⁶	43	4 semanas tras el TH	IFN (3 MU, 3 semana) frente IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (0,8-1,2 g/día), 12 meses	13%/33%

RVS: respuesta virológica sostenida; IFN: interferón; RBV: ribavirina.

TABLA III. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes trasplantados con hepatitis crónica diagnosticada por biopsia hepática

Autor	N.º de pacientes	Régimen terapéutico	RVS
Bizzolon et al ²⁷	21	IFN (3 MU, 3 semana), 6 meses + RBV (1,2 g/día), 12 meses	24%
Firpi et al ²⁸	54	IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (1 g/día), 12 meses	30%
Lavezzo et al ²⁹	57	IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (0,8 g/día), 6 meses (27 pacientes) o 12 meses (30 pacientes)	22%/17%
Shakil et al ³⁰	38	IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (0,8 g/día), 12 meses, seguido de RBV 6 meses	7%
Samuel et al ^{33*}	52	IFN (3 MU, 3 semana) + RBV (1-1,2 g/día) 12 meses (28 pacientes) frente a placebo (24 pacientes)	21%/0%

RVS: respuesta virológica sostenida; IFN: interferón; RBV: ribavirina.*Estudio controlado.

Hay todavía pocos datos sobre la eficacia del tratamiento antiviral utilizando interferón pegilado. Se han comunicado resultados que indican una eficacia algo superior a la del interferón convencional, pero habrá que esperar a la publicación de series con un número suficiente de pacientes para confirmar estos datos.

Es importante recordar que la hepatitis C va a progresar a formas graves (cirrosis, hepatitis colestásica fibrosante) en algunos pacientes, pero permanecerá estable en otros. La práctica de biopsias hepáticas frecuentes (anuales) en pacientes trasplantados con hepatitis C ayudará a identificar a los individuos con una progresión rápida de su enfermedad que pueden beneficiarse del tratamiento antiviral. En los pacientes con hepatitis leves, es preferible la abstención terapéutica o, en cualquier caso, reservar el tratamiento para individuos con un buen perfil de respuesta (genotipos 2 o 3, carga viral baja, ausencia de medicaciones que puedan interferir o agravar los efectos adversos de los antivirales).

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Es evidente que durante los últimos años se han producido avances muy notables en el conocimiento de la biología molecular del virus C. La construcción de clones infecciosos y de un replicón del virus, así como el descubrimiento de la estructura tridimensional de enzimas clave para el ciclo vital del VHC, ha resultado crucial para que se hayan iniciado programas encaminados al hallazgo de fármacos activos contra el virus. Los fármacos que *a priori* parecen más prometedores son los inhibidores de la polimerasa y proteasa virales, tal como quedó demostrado en un ensayo en fase I que utilizó un inhibidor de la proteasa viral³⁶. En este estudio se constató que la administración de 4 dosis de una molécula inhibidora de la proteasa viral producía reducciones de la carga viral de entre 2 y 3 log en todos los pacientes tratados. Es muy probable que en los próximos 5-10 años dispongamos de

fármacos mucho más potentes contra el VHC de los que existen actualmente.

Además de fármacos dirigidos específicamente a inhibir enzimas clave en el ciclo vital del virus, existen otras estrategias que pueden resultar útiles en la lucha contra el VHC. La fibrosis hepática es el factor que determina el pronóstico y la evolución de la hepatitis crónica C, y la intervención terapéutica en los mecanismos de fibrogénesis es un campo en el que se ha avanzado de forma notable^{37,38}. En este sentido, parece que el sistema renina-angiotensina-aldosterona desempeñaría un papel esencial, dada su activación en situaciones de lesión tisular para promover la reparación de tejidos. La angiotensina II tiene una acción claramente profibrogénica en el corazón y riñón, y su bloqueo reduce la lesión en estos órganos³⁸⁻⁴¹. Es por ello que hay un interés creciente por estudiar la acción de este sistema en la fibrogénesis hepática^{37,38,42}. Existen estudios experimentales que demuestran que el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene efectos antifibrogénicos en el hígado de ratas sometidas a ligadura de conducto biliar⁴³. En un estudio retrospectivo publicado recientemente se analizó el posible efecto de la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de bloqueadores del receptor de la angiotensina en la evolución de la fibrosis hepática en pacientes sometidos a TH e infectados por el VHC. Se pudo constatar que la probabilidad acumulativa de desarrollar fibrosis avanzada era muy inferior en aquellos que habían recibido estas fármacos en comparación con controles⁴⁴. Lógicamente, estos resultados requieren validación en estudios prospectivos, pero abren la puerta a nuevas vías para modificar la historia natural de la recurrencia de la infección por el VHC en el injerto hepático.

CONCLUSIONES

La recurrencia de la infección por el VHC tras el TH es actualmente el primer problema de los programas de trasplante. Existen diversas estrategias encaminadas a reducir

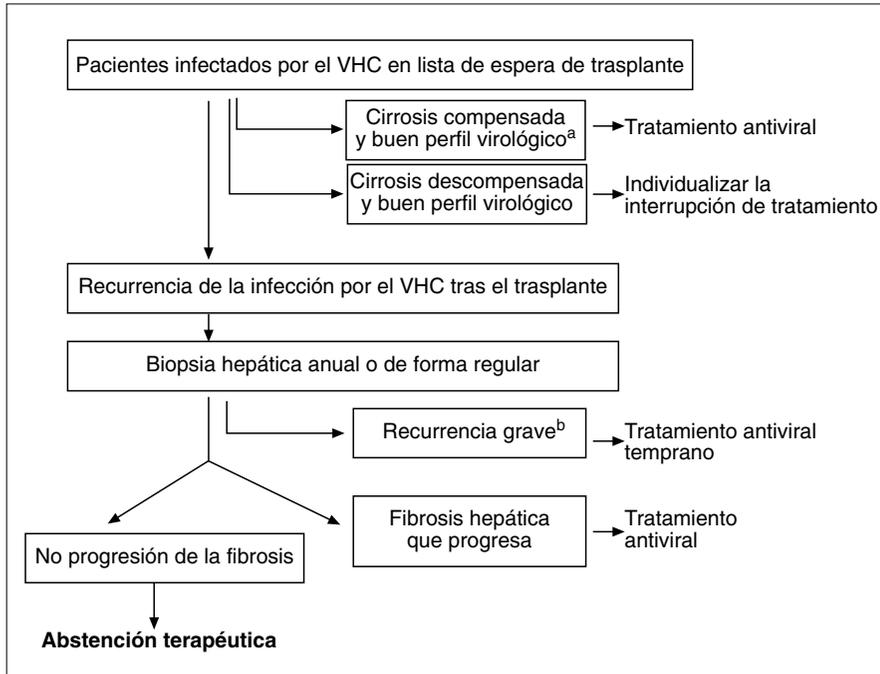


Fig. 2. Algoritmo de manejo de la recurrencia de la hepatitis C antes y después del trasplante hepático. VHC: virus de la hepatitis C.

^aGenotipos 2 o 3, carga viral baja; ^bhepatitis colestásica fibrosante, presencia de gran actividad necroinflamatoria acompañada de fibrosis.

el impacto que la infección por el VHC tiene en el injerto a medio y largo plazo (fig. 2). Sin embargo, ninguna de ellas puede considerarse óptima y, por lo tanto, es necesario un gran esfuerzo para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Una primera estrategia para intentar evitar la infección del injerto hepático es la administración de tratamiento antiviral en pacientes que se hallan en lista de espera para trasplante. La aplicabilidad del tratamiento es baja y la tolerancia, mala, pero la respuesta es satisfactoria en pacientes con un buen perfil virológico (genotipos 2 o 3, pacientes con carga viral baja), especialmente en individuos con cirrosis compensada en los que la indicación de trasplante es el carcinoma hepatocelular. Además, la cinética viral durante el tratamiento permite identificar a los pacientes que tienen probabilidades de responder y puede evitar prolongarlo innecesariamente en aquellos con baja probabilidad de respuesta. En pacientes con cirrosis descompensada y un buen perfil de respuesta la indicación del tratamiento debe individualizarse.

En caso de recurrencia de la infección, el tratamiento puede iniciarse inmediatamente después del trasplante o demorarse hasta que se haya demostrado la presencia lesión hepática. La primera estrategia tiene muchos inconvenientes (mala tolerancia, baja aplicabilidad), y además, supone administrar el tratamiento a un gran número de pacientes que no van a desarrollar una recurrencia grave. Finalmente, los datos sobre cinética viral en el postrasplante inmediato no indican que se trate de una estrategia lógica. Únicamente en pacientes en los que se produce una recidiva grave (hepatitis colestásica fibrosante) debería intentarse el tratamiento temprano.

En general, en pacientes con hepatitis C tras el TH es aconsejable proceder a la realización de biopsias seriadas.

La escasa eficacia y pobre tolerabilidad de los tratamientos actuales aconsejan que sólo en aquellos casos en los que se demuestra una progresión de la enfermedad (fibrosis que rebasa los espacios porta, actividad necroinflamatoria grave) se indique el tratamiento antiviral. Además, hay que tener en cuenta que los regímenes terapéuticos actuales se basan en datos obtenidos en pacientes inmunocompetentes y es posible que no sean útiles en pacientes trasplantados. Para el futuro inmediato es muy importante diseñar estudios encaminados a evaluar la eficacia de nuevos esquemas terapéuticos (prolongar el tratamiento, utilización de factores estimulantes).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231-43.
2. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
3. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
4. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
5. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
6. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.

7. Gretch DR, Polyak SJ, Wilson JJ, Carithers RL Jr, Perkins JD, Corey L. Tracking hepatitis C virus quasispecies major and minor variants in symptomatic and asymptomatic liver transplant recipients. *J Virol* 1996;70:7622-31.
8. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Iezzoni JC, Sawyer RG, Hahn YS, et al. Pretransplantation hepatitis C virus quasispecies may be predictive of outcome after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:375-81.
9. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Berg CL, Iezzoni JC, Hahn YS, et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 2000;32:418-26.
10. Berenguer M, Prieto M, Córdoba J, Rayón JM, Carrasco D, Olaso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998;28:756-63.
11. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
12. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
13. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9:S44-S7.
14. Rosen HR, Chou S, Corless CL, Gretch DR, Flora KD, Boudousquie A, et al. Cytomegalovirus viremia: risk factor for allograft cirrhosis after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 1997;64:721-6.
15. Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:34-41.
16. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:350-5.
17. Everson G. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S4.
18. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suárez F, De la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-96.
19. Bukh J, Forns X, Emerson SU, Purcell RH. Studies of hepatitis C virus in chimpanzees and their importance for vaccine development. *Intervirology* 2001;44:132-42.
20. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends Microbiol* 1999;7:402-10.
21. Feray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynes M, et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;128:810-6.
22. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-62.
23. Feray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995;22:1084-9.
24. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation* 1998;65:82-6.
25. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau JY, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831-8.
26. Mazzaferro V, Schiavo M, Caccamo L, Tagger A, Morabio A, Lavezzo B, et al. Prospective randomized trial on early treatment of HCV infection after liver transplantation in HCV-RNA positive patients [resumen C-36]. *Transplantation* 2003;.
27. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-4.
28. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:1000-6.
29. Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, David E, Barbui A, Torrani M, et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 2002;37:247-52.
30. Shakil AO, McGuire B, Crippin JS, Teperman L, Demetris AJ, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1253-8.
31. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martínez E, Sharma S, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:678-86.
32. Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, Fung JJ, Shakil AO. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7:863-9.
33. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-50.
34. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669-74.
35. Kugelmas M, Osgood MJ, Trotter JF, Bak T, Wachs M, Forman L, et al. Hepatitis C virus therapy, hepatocyte drug metabolism, and risk for acute cellular rejection. *Liver Transpl* 2003;9:1159-65.
36. Hinrichsen H, Benhamou Y, Resier M, Sentjens R, Wedemeyer H, Calleja J, et al. Efficacy and safety of two days of oral treatment with BILN 2061, a novel oral HCV serine protease inhibitor, in patients with chronic genotype 1 hepatitis C infection and minimal liver fibrosis [en prensa]. *Gastroenterology* 2004.
37. Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy. *Current Hepatitis Reports* 2003;2:145-51.
38. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):38-53.
39. Burrell LM, Farina NK, Balding LC, Johnston CI. Beneficial renal and cardiac effects of vasopeptidase inhibition with S21402 in heart failure. *Hypertension* 2000;36:1105-11.
40. Cao Z, Cooper ME, Wu LL, Cox AJ, Jandeleit-Dahm K, Kelly DJ, et al. Blockade of the renin-angiotensin and endothelin systems on progressive renal injury. *Hypertension* 2000;36:561-8.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
42. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginés P, Lora JM, Al Garawi A, Solé M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003;125:117-25.
43. Paizis G, Cooper ME, Schembri JM, Tikellis C, Burrell LM, Angus PW. Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver. *Gastroenterology* 2002;123:1667-76.
44. Rimola A, Guevara G, Londoño M, Navasa M, Forns X, García-Retortillo M, et al. Beneficial effect of drugs interfering with the renin-angiotensin system on the development of fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation (LT) [en prensa]. *Transplantation* 2004.