

Manejo de la infección por el virus de la hepatitis C en el trasplante hepático

Marina Berenguer

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

RESUMEN

Como consecuencia de la reinfección del injerto y la recidiva de la enfermedad primaria en el injerto, el pronóstico a largo plazo de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es inferior al obtenido por receptores de trasplante no infectados por dicho virus. Salvo en limitadas ocasiones, en las que se logra la eliminación del VHC antes del trasplante en el contexto de un tratamiento antiviral, no disponemos de medios eficaces para prevenir la reinfección del injerto. El tratamiento antiviral pretrasplante, no obstante, tiene una escasa aplicabilidad con los fármacos actualmente disponibles. Una vez realizado el trasplante, existen 2 alternativas para evitar la pérdida del injerto como consecuencia de la progresión de la hepatitis C: el tratamiento precoz en las primeras 4-6 semanas cuando aún no hay evidencia de daño histológico y el tratamiento de la hepatitis C establecida. El tratamiento antiviral precoz se ve limitado no solamente por su baja aplicabilidad, sino también por su pobre tolerancia y escasa eficacia (respuesta virológica sostenida en torno al 20-30%). El tratamiento de la hepatitis C establecida, sobre todo en pacientes en los que se demuestra progresión de la enfermedad a partir de las biopsias de protocolo, es la alternativa más costo-eficaz, con una eficacia en torno al 35-45% cuando se utiliza interferón pegilado en combinación con ribavirina. Los efectos secundarios, tales como citopenias e incluso inducción de rechazo, representan la principal limitación y conducen a la retirada prematura del tratamiento en un 30% de casos.

MANAGEMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN LIVER TRANSPLANTATION

Because of graft reinfection and recurrence of the primary disease in the graft, patients who undergo transplantation

due to cirrhosis caused by chronic hepatitis C virus (HCV) infection have a poorer long-term prognosis than non-HCV-infected transplant recipients. Apart from antiviral therapy, which can occasionally eradicate HCV infection before transplantation, there are no effective measures to prevent graft reinfection. Pre-transplantation antiviral therapy, however, is of limited applicability with currently available drugs. After liver transplantation, 2 options can be used to prevent graft loss due to HCV progression: early treatment in the first 4-6 weeks when there is still no evidence of histological injury and treatment of established HCV infection. Early antiviral therapy is limited not only by its scarce applicability but also by poor tolerability and limited effectiveness (sustained virological response in approximately 20-30% of patients). Treatment of established HCV infection, especially in patients with evidence of disease progression in biopsy, is the most cost-effective alternative with an efficacy of around 35-45% when pegylated interferon combined with ribavirin is used. Adverse effects, such as cytopenia and even induction of rejection, are the main limitation and lead to premature withdrawal in 30% of patients.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en nuestro medio. La recurrencia de la infección viral y la reinfección del injerto es constante y, además, se produce en las primeras horas postrasplante¹. Al cabo de un período variable, que puede oscilar de unas pocas semanas hasta meses, se desarrolla una hepatitis histológica en la gran mayoría de los pacientes². Pese a que la progresión de esta hepatitis sigue un curso variable, se estima que, como media, en torno al 20-30% de los pacientes desarrolla una recidiva de la cirrosis por VHC en el transcurso de los primeros 5 años tras la cirugía^{2,3}. La historia natural de esta cirrosis también es más agresiva que la descrita en pacientes no trasplantados, con una probabilidad acumulada de desarrollar una descompensación del 65% en 3 años⁴. Tras el desarrollo de estas complicaciones evolutivas, el pronóstico es

Correspondencia: Dra. M. Berenguer.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: mbhaym@teleline.es

Recibido el 17-12-2005; aceptado para su publicación el 29-12-2005.

sombrío con una mortalidad a los 2 años de aproximadamente un 80%⁴. De hecho, varios estudios longitudinales que comparan la supervivencia en receptores de trasplante hepático VHC-positivo frente a los VHC-negativo han constatado que los resultados son significativamente inferiores en los pacientes infectados por el VHC, con una supervivencia global a los 5 años del 70% frente al 80% en los VHC-negativo⁵⁻⁷. Por tanto, el principal objetivo del manejo de los pacientes VHC-positivo en el contexto del trasplante hepático es evitar la progresión a cirrosis descompensada y pérdida del injerto por recurrencia de la enfermedad primaria. Desde un punto de vista teórico, podemos instaurar un tratamiento en distintos momentos de este proceso: *a)* antes del trasplante hepático (tratamiento pretrasplante); *b)* justo en el momento del trasplante (tratamiento profiláctico); *c)* de forma precoz tras el trasplante (tratamiento preventivo); y *d)* en una fase más tardía como tratamiento de la hepatitis establecida. La última opción es la estrategia terapéutica más comúnmente utilizada. En esta revisión, se repasan los aspectos más relevantes, fundamentalmente la base racional y la eficacia, de estas alternativas profilácticas y terapéuticas.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL PRETRASPLANTE

El objetivo de este tratamiento es eliminar el virus antes del trasplante y con ello evitar la reinfección del injerto. Hasta la fecha se han publicado 4 estudios que han analizado esta estrategia terapéutica⁸⁻¹¹. En un primer estudio, Crippin et al⁸ trataron a 15 pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh, $11,9 \pm 1,2$) con dosis bajas de interferón y ribavirina. Incluso con estas dosis bajas de interferón estándar, obtuvieron una respuesta virológica durante el tratamiento en el 33% de los casos (5 de 15). Desafortunadamente, se produjeron numerosos efectos secundarios en 13 (87%) de los pacientes, y además los investigadores consideraron graves la mayoría de estos efectos, lo cual condujo a la finalización prematura del estudio. De los 15 pacientes del estudio, 2 fueron trasplantados, pero en ambos casos la viremia era positiva antes del trasplante y se produjo, como era de prever, la recidiva virológica en los 2 casos. La principal conclusión de este primer trabajo fue, por tanto, establecer los riesgos potenciales de un tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad hepática avanzada. En un segundo estudio de Forns et al⁹, los autores trataron a 30 cirróticos en lista de espera de trasplante cuando el tiempo estimado para el trasplante era de aproximadamente unos 5 meses. La mayoría de ellos estaban infectados por el genotipo 1 (83%) y un 50% tenía una reserva funcional hepática relativamente buena (Child-Pugh A). La dosis de inicio de interferón α -2b y de ribavirina fue de 3 MU y 800 mg/día, respectivamente. Los efectos secundarios fueron, no obstante, frecuentes, lo que obligó a reducir la dosis de uno o ambos fármacos en el 63% de los casos. Se obtuvo una respuesta virológica durante el tratamiento en el 30% de los pacientes tratados (9/30), y en 6 (20%) la viremia se mantuvo negativa después del trasplante. La obtención de una res-

puesta virológica precoz al mes de haber iniciado el tratamiento fue el único factor predictivo de respuesta. La principal conclusión de este estudio fue demostrar que el tratamiento pretrasplante es una estrategia factible, con la que se puede lograr prevenir la reinfección del injerto en un 20% de los pacientes tratados; sin embargo, se trata de una alternativa limitada al subgrupo de pacientes que pueden tolerarla, fundamentalmente aquéllos con función hepática poco avanzada (Child-Pugh < B7 o MELD < 15). El tercer estudio, publicado por Thomas et al¹⁰, con un total de 20 cirróticos tratados en lista de espera, muestra resultados muy parecidos; es decir, la posibilidad de obtener una respuesta virológica en un porcentaje no despreciable de casos y, en consecuencia, la posibilidad de prevenir la reinfección del injerto si el trasplante se realiza en estas condiciones. El último estudio, de Everson et al¹¹, es el más amplio en cuanto a número de pacientes tratados. El régimen terapéutico utilizado es el denominado *low accelerating dose regimen*, en el cual las dosis iniciales de antivirales son bajas y van incrementándose progresivamente según la tolerancia. La media de Child-Pugh fue de $7,4 \pm 2,3$. En este estudio, un 46% de los 124 cirróticos tratados obtuvieron una respuesta virológica, que fue sostenida en un 24% (30/124). Los 2 factores predictivos de respuesta fueron la infección por el VHC con genotipo distinto del 1 y la utilización de dosis completas de tratamiento. De los 47 pacientes que se trasplantaron, se logró prevenir la reinfección en 12 de los 15 ARN-VHC negativo antes del trasplante; por el contrario, la reinfección fue la norma en los 32 pacientes trasplantados con ARN-VHC positivo antes del trasplante.

A partir de estos 4 estudios, podemos extraer las siguientes conclusiones sobre el tratamiento antiviral pretrasplante: *a)* se trata de una estrategia potencialmente útil, capaz de prevenir la reinfección del injerto en un promedio del 20% de los cirróticos tratados; *b)* su aplicabilidad es muy limitada, ya que en un porcentaje relativamente importante de casos (aproximadamente la mitad) existen contraindicaciones a priori, fundamentalmente citopenias; *c)* la tolerancia es escasa, con desarrollo de numerosos efectos secundarios, sobre todo citopenias e infecciones. El interferón induce neutropenia, trombocitopenia y anemia principalmente por la supresión medular. Por su parte, la ribavirina induce anemia tanto por la hemólisis como por la supresión medular. La inducción y/o el empeoramiento de las citopenias preexistentes en pacientes cirróticos pueden tener consecuencias muy graves, tales como infecciones y hemorragias. Para controlar estos efectos secundarios, se han propuesto 2 alternativas: reducir la dosis de interferón y/o ribavirina o añadir factores de crecimiento. Aunque aún no se ha establecido el posible papel beneficioso de los factores de crecimiento en prevenir complicaciones y/o aumentar la eficacia virológica, lo que sí sabemos es que la reducción de dosis compromete la obtención de una respuesta virológica, sobre todo en la población cirrótica. Por eso en estos pacientes cirróticos usar factores de crecimiento es preferible a la reducción de dosis. Debido a su alto coste, es imperativo, no obstante, que se establezcan guías de utili-

zación de estos factores (dosis idónea, momento de utilización, ya sea profiláctico o terapéutico). En definitiva, hoy día, esta opción se considera una estrategia válida para los pacientes cirróticos con función hepática aceptable (Child-Pugh < 7 o MELD < 15), sobre todo si tienen factores basales predictivos de respuesta virológica favorables (genotipos 2 y 3, genotipo 1 y baja carga viral).

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

La base racional para intentar un tratamiento profiláctico con gammaglobulina específica antihepatitis C es similar a la establecida para la hepatitis B. Sin embargo, y a diferencia de la experiencia con gammaglobulina antihepatitis B, los resultados con gammaglobulina antihepatitis C no han resultado satisfactorios. Hasta la fecha, se han realizado 2 estudios analizando esta estrategia. En el primero, un estudio multicéntrico Canadiense, 16 pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis bajas de gammaglobulina (Cangene Corp, Canadá) (500 mg en la fase anhepática, 250 mg/día por 10 días, 75 mg/2 semanas durante un total de 48 semanas), dosis altas (1.500 mg en la fase anhepática, 750 mg/día por 10 días, 250 mg/2 semanas durante un total de 48 semanas), o placebo. Se produjo una recidiva de la infección en todos los casos y no se apreciaron diferencias en la carga viral en ninguno de los puntos analizados¹². Los resultados del segundo estudio, una investigación norteamericana multicéntrica que utilizó dosis significativamente más altas (Civacir, NABI Inc, Estados Unidos), fueron similares, si bien los valores de transaminasas y la actividad necroinflamatoria en la biopsia del final de tratamiento (14 semanas) fueron menores en el grupo tratado con las dosis más altas¹². Por lo tanto, aunque de momento no parece que la profilaxis con inmunoglobulinas específicas antihepatitis C pueda lograr prevenir la reinfección del injerto, se especula sobre un posible efecto protector frente al desarrollo de daño histológico mediado por la respuesta inmunitaria, posiblemente al enmascarar los antígenos virales.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

Los estudios de cinética viral postrasplante han permitido demostrar que la reinfección del injerto es un proceso que ocurre muy precozmente tras el trasplante hepático¹. Sin embargo, el daño histológico no suele establecerse hasta pasadas 2 a 8 semanas del trasplante. Es por ello que algunos autores han analizado la posibilidad de eliminar el virus mediante tratamiento antiviral durante este período inicial postrasplante, cuando el virus está presente pero aún no existen indicios de hepatitis recurrente (normalidad de transaminasas y ausencia de lesión histológica). Hasta la fecha se han publicado 6 estudios con resultados desalentadores, tanto en lo que respecta a la eficacia como, sobre todo, la tolerancia¹³⁻¹⁸. La tasa de respuesta virológica sostenida con interferón estándar o pegilado en monoterapia es muy pobre (alrededor de un 5-17%). Los mejores resultados publicados hasta la fecha se han logra-

do con la combinación interferón estándar o pegilado + ribavirina (18%-39%). Las limitaciones de esta terapia son similares a las descritas para el tratamiento pretrasplante: a) baja aplicabilidad, ya que en un porcentaje de hasta el 58% el tratamiento no puede iniciarse en el período postrasplante precoz por la existencia de contraindicaciones, sobre todo citopenias, inestabilidad clínica, rechazo o complicaciones extrahepáticas¹⁸. En general, los pacientes que se trasplanta en mejores condiciones (MELD y Child-Pugh bajos), tales como los sometidos a trasplante hepático de donante vivo^{18,19}, son aquéllos en los que es más factible iniciar el tratamiento antiviral durante las primeras 8 semanas postrasplante; b) pobre tolerancia, por lo que en un elevado porcentaje de casos se requiere reducir la dosis de uno o ambos fármacos (el 80% como media) o interrumpirlos definitivamente (aproximadamente el 35%). Esta dificultad en mantener dosis completas de interferón y ribavirina es, en parte, la causa de la baja eficacia obtenida en este contexto; c) posibilidad de sobretratamiento; en efecto, si se opta por utilizar esta estrategia, el tratamiento se utiliza en aquellos que lo toleran, individuos que no siempre son los que van a presentar una recidiva agresiva de la hepatitis. En este sentido, el conocimiento de factores de riesgo de mala evolución postrasplante, presentes tanto antes como inmediatamente después del trasplante^{2,3}, nos puede ayudar a seleccionar candidatos de riesgo para recibir un tratamiento preventivo. Estos pacientes de riesgo serían, por ejemplo, los coinfectados por el VIH o sometidos a retrasplante hepático por la recurrencia de la enfermedad en el primer injerto, pacientes que reciben órganos de mala calidad, sobre todo de donantes afeos, o pacientes con grados de viremia altos antes del trasplante.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ESTABLECIDA

La alternativa más utilizada hasta la fecha ha sido tratar la hepatitis establecida en la fase crónica. Los resultados con interferón en monoterapia fueron muy desalentadores, con una tasa de respuesta virológica de solamente un 1% (intervalo, 0%-3%)²⁰. Con la adición de la ribavirina, la respuesta virológica sostenida aumentó a un 20% (7%-30%)²¹⁻³³, y hoy día, con interferón pegilado+ribavirina, la eficacia ha aumentado a un 39% (26%-50%)³⁴⁻³⁸. Esta respuesta virológica perdura en el tiempo, y tras seguimientos de 3-5 años, el ARN-VHC sigue indetectable en sangre en más del 90% de los pacientes^{39,40}. Además, en la mayoría de los casos, la actividad necroinflamatoria, al igual que la fibrosis, mejora en los respondedores virológicos. Sin embargo, así como los cambios en necrosis e inflamación suelen ser precoces, los cambios de la fibrosis no suelen ser evidentes hasta pasados 3 a 5 años de la finalización del tratamiento^{39,40}. El principal problema del tratamiento radica en su mala tolerancia, que obliga en la mayoría de los casos a reducir la dosis de uno o ambos fármacos, e incluso a interrumpirlo en un tercio de los pacientes. Uno de los riesgos más graves es el desarrollo de rechazo celular o crónico^{41,42}. Su incidencia en las series

es muy variable (0-35%), aunque es posible que ésta esté subestimada tanto por la dificultad en establecer un diagnóstico diferencial entre rechazo y hepatitis⁴³ como por la ausencia de biopsias durante y al final del tratamiento. Para evitar esta complicación, se recomienda no reducir demasiado la inmunosupresión durante y tras el tratamiento, y biopsiar siempre que haya dudas, y posiblemente de forma sistemática al finalizar éste. Los factores predictivos de respuesta incluyen la infección por los genotipos 2 y 3, el cumplimiento terapéutico (dosis de al menos el 80% durante al menos el 80% del tiempo), y la respuesta virológica precoz estimada a los 3 meses de iniciado el tratamiento⁴⁴. Existen pocas alternativas para los pacientes no respondedores a interferón-ribavirina. En estos pacientes, el tratamiento con interferón pegilado+ribavirina puede lograr la eliminación del virus en aproximadamente un 10% de los casos (resultados preliminares)³⁸. Otra alternativa es asociar la amantadina. En un estudio reciente preliminar, la respuesta virológica alcanzada fue del 33% con la combinación interferón+ribavirina+amantadina⁴⁵, si bien el tamaño muestral fue demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas.

El aspecto más dudoso en el tratamiento de la hepatitis establecida es definir el mejor momento para iniciar el tratamiento antiviral (por ejemplo, en la fase aguda o en la crónica; a partir de un estadio de fibrosis específico; teniendo en cuenta el tiempo desde el trasplante; solamente en pacientes en los que se evidencia la progresión de la enfermedad en las biopsias seriadas realizadas por protocolo a intervalos regulares...). Existen datos que demuestran una asociación entre hepatitis aguda y un curso de la enfermedad más agresivo². Además, un estudio reciente demuestra que la eficacia del tratamiento es similar cuando se inicia en la fase de hepatitis aguda⁴⁶. No obstante, la estabilidad clínica y la voluntad de los pacientes no suelen ser óptimos durante los primeros meses postrasplante. Por ello, la tendencia es a tratar a los pacientes en la fase crónica. En esta fase, existen estudios que demuestran una relación entre el desarrollo de fibrosis portal y posterior progresión a cirrosis². Finalmente, la existencia de actividad necroinflamatoria importante también nos permite predecir con relativa fiabilidad una evolución más agresiva de la hepatitis². Por todo ello, hoy día se recomienda iniciar el tratamiento antiviral en pacientes: *a*) en los que se evidencie progresión de la fibrosis en las biopsias de protocolo, y *b*) en los que se objetive fibrosis al menos portal y/o actividad necroinflamatoria llamativa en alguna de las biopsias realizadas tras el trasplante.

Definir el tratamiento óptimo, en cuanto a dosis, duración y estrategias para mejorar la tolerancia y lograr mantener dosis óptimas durante el tratamiento, es el principal desafío. Aunque se desconoce si los factores de crecimiento mejoran la eficacia, representan una alternativa a la reducción de dosis, factor que de por sí se asocia con tasas de respuesta virológica inferiores. Aún se desconoce cuáles deben ser la dosis (incremento progresivo según tolerancia o dosis completa desde el inicio) y la duración óptimas (6 o 12 meses, según genotipo; un mínimo de 6 meses tras la negativización de la viremia, según la ci-

TABLA I. Factores relacionados con la progresión de la hepatitis C recurrente

Pretrasplante	Peritransplante	Postransplante
Virales Genotipo VHC 1b Carga viral elevada	Donante Edad > 50 años Esteatosis Sobrecarga férrica Cirugía Tiempo de isquemia prolongado THDV ?	Virales Carga viral elevada Inmunosupresión Bolos MP OKT3 Sobre-IS Infección por CMV

nética de respuesta virológica). En un estudio italiano, 6 y 12 meses aportaron resultados similares²⁹, aunque se precisa de más estudios para confirmar estos datos.

RETRASPLANTE

La prevalencia de pacientes sometidos a retrasplante por cirrosis del primer injerto causada por el VHC ha aumentado progresivamente en los últimos años. Hoy por hoy, las decisiones de retrasplantar a un paciente con cirrosis hepática C del injerto se hacen de forma individualizada. No hay consenso respecto a los criterios a utilizar para indicar el trasplante en estos pacientes por varias razones, tales como mortalidad postoperatoria relevante entre los pacientes retrasplantados por cirrosis por el VHC en injerto, dudas respecto a la agresividad de la hepatitis C tras el retrasplante y escasez de órganos donantes frente al aumento progresivo de candidatos a un primer trasplante.

En caso de optarse por un retrasplante, se recomienda tomar cierto tipo de medidas para evitar la elevada mortalidad postoperatoria y mejorar el pronóstico a largo plazo, tales como indicar el retrasplante antes del desarrollo de complicaciones renales e infecciosas, inclusión en ensayos que valoren el papel de la terapia antiviral profiláctica, y utilización de órganos provenientes de donantes jóvenes⁴⁷.

MEDIDAS ALTERNATIVAS

Las herramientas de que disponemos para mejorar el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos e infectados por el VHC son fundamentalmente los fármacos antivirales/inmunomoduladores (interferón y ribavirina). No obstante, una estrategia alternativa es potenciar los factores antifibrogénicos y/o eliminar/evitar los que se asocian con una progresión más agresiva de la hepatitis^{2,48,49}. Desafortunadamente, aunque hasta la fecha se han identificado muchos factores de mala y buena evolución a partir de estudios retrospectivos (tabla I), solamente un estudio ha valorado si la modificación de estos factores se acompaña de mejoras en el pronóstico⁵⁰. En ese estudio, se comprobó que la modificación en el manejo de la inmunosupresión, en concreto la reducción paulatina de los esteroides, junto a no utilizar triple/cuádruple terapia inmunosupresora de inicio y/o bolos de corticoides, se seguía

de una reducción significativa en la tasa de hepatitis grave.

CONCLUSIONES

La cirrosis por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático. La recurrencia de la infección es universal, y la mayoría desarrolla hepatitis crónica que con el tiempo progresa a cirrosis y fallo del injerto, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia. Es por tanto necesario ampliar las estrategias destinadas, bien a evitar la reinfección del injerto, bien a prevenir su evolución a formas graves. Desafortunadamente, los únicos fármacos disponibles en la actualidad son el interferón estándar o pegilado y la ribavirina, fármacos que, aunque logran eliminar el VHC en un porcentaje no despreciable de pacientes, tienen un potencial tóxico elevado, con una pobre tolerancia y una aplicabilidad limitada.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:680-7.
- Berenguer M. Hepatitis C and Liver transplantation. *Curr Op Organ Transpl*. 2005;10:81-9.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the First International Liver Transplant Society Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transpl*. 2003;9 Suppl 3: S1-9.
- Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122:889-96.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36:202-10.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;77:226-31.
- Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transplantation*. 2002;8:350-5.
- Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2003;39:389-96.
- Thomas RM, Brenns JJ, Guzmán-Hartman G, et al. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:905-15.
- Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl*. 2003;9 Suppl 3:S90-4.
- Willems B, Ede M, Marotta P, et al. Anti-HCV human immunoglobulin for the prevention of graft infection in HCV-related liver transplantation-A pilot study [abstract]. *J Hepatol*. 2002;36:32.
- Davis GL, Nelson DR, Terrault N, et al; Collaborative Antiviral Study Group. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:941-9.
- Sheiner P, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;28:831-8.
- Singh N, Gayowski T, Wannstedt C, et al. Interferon- α for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65:82-6.
- Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transpl Proc*. 2001;33:1355-7.
- Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, et al. Peginterferon alfa 2a for recurrence of hepatitis C after liver transplantation: two randomised, controlled trials. *Hepatology*. 2005;41:289-98.
- Shergill AK, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transpl*. 2005;5:118-24.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1308-11.
- Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2005;9:579-600.
- Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, 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.
- Alberti AB, Belli LS, Airolidi A, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl*. 2001;7:870-6.
- Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8: 1000-6.
- Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:181-90.
- Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:863-9.
- Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, et al. Long-term combination of interferon alfa-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transpl*. 2001;1:350-5.
- De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:678-86.
- Narayanan M, Poterucha JJ, El-Amin OM, et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl*. 2002;8:623-9.
- Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol*. 2002;37:247-52.
- Shakil AO, McGuire B, Crippin J, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1253-8.
- Samuel D, Bizollon T, Feray 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.
- Giostra E, Kullak-Ublick GA, Keller W, et al. Ribavirin/interferon-alfa sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int*. 2004;17:169-76.
- Berenguer M, Prieto M, Palau A, Carrasco D, Rayon JM, Calvo F, et al. Recurrent hepatitis C genotype 1b following liver transplantation: treatment with combination interferon-ribavirin therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1207-12.
- Mukherjee S, Gilroy RK, McCashland TM, et al. Pegylated interferon for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with renal failure: a prospective cohort study. *Transpl Proc*. 2003;35:1478-9.
- Ross AS; Bhan AK, Pascual M, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant*. 2004;18:166-73.
- Dumortier J, Scoaxec JY, Chevallier P, et al. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa 2b and ribavirin combination. *J Hepatol*. 2004; 40:669-74.
- Rodríguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with

- combination of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin: an open label series. *Transplantation*. 2004;77:190-4.
38. Neff GW, Montalbano M, O'Brien C, et al. Treatment of established recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy. *Transpl*. 2004;78:303-7.
 39. Bizollon T, Admed SNS, Radenne S, et al. Long-term histologic improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplant patients with hepatitis C recurrence. *Gut*. 2003;52:283-7.
 40. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Picó C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2004;10:199-207.
 41. Todd-Stravitz R, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Effects of interferon treatment on liver histology and allograft rejection in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:850-8.
 42. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2004;10:859-67.
 43. Regev A, Molina E, Moura R, et al. Reliability of histopathologic assessment for the differentiation of recurrent hepatitis C from acute rejection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1233-9.
 44. Berenguer M, Palau A, Fernández A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risk associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. En prensa 2006.
 45. Bizollon T, Adham M, Pradat P, et al. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C. *Transplantation*. 2005;79:325-9.
 46. Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:53-9.
 47. Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximisin utility. *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S59-64.
 48. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C? *J Hepatol*. 2005;42:448-79.
 49. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, et al. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78: 686-91.
 50. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol*. 2006;44:717-22.