

Tratamiento de la recidiva de la hepatitis C postrasplante hepático. Influencia del tratamiento inmunodepresor en los resultados

T. Casanovas Taltavull

Servicio de Aparato Digestivo-Unidad de Trasplante Hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La recidiva de la hepatitis C postrasplante hepático es un problema grave ya que, por su evolución más rápida, los trasplantados desarrollan fibrosis y evolucionan a cirrosis hepática en menos tiempo que la población general.

Aun siendo su gravedad variable, se cifra que el 50% de los receptores de trasplante hepático (TH) que son VHC positivos presentarán recidiva histológica de la hepatitis C en el primer año después de TH, y se comprueba que en el 90% de casos el ARN-VHC persiste después de TH^{1,2}.

La evolución progresiva de dicha hepatitis conduce a la cirrosis hepática del injerto en el 8-30% de los casos a los 2 años, lo que refleja la agresividad de la hepatitis C en esta población³.

Los resultados de la recidiva de la hepatitis C post-TH son relativamente buenos a corto plazo, pero el desarrollo de fibrosis y cirrosis se asocia con una importante morbi-mortalidad y, a medida que se prolonga el seguimiento, el pronóstico es peor que en otras indicaciones⁴.

Las variaciones observadas en la infección por el VHC se relacionan con los siguientes factores:

1. Diferentes cepas virales y cambios en las cuasiespecies, genotipo y/o carga viral. Posible coinfección con otros virus, como virus de la hepatitis B y citomegalovirus.
2. Morbilidad específica del injerto, rechazo, lesión biliar, etcétera.
3. Influencias del entorno, tratamiento inmunosupresor recibido, consumo de alcohol, etcétera.
4. Características del donante, posible lesión histológica preexistente, etcétera.

Según la bibliografía, no se han demostrado diferencias entre los pacientes que han recibido tacrolimus o bien ciclosporina como inmunodepresor de base en la evolución de la hepatitis C. Sin embargo, como veremos más adelante, existen diferencias entre ambos inhibidores de la calcineurina (ICN) que deberían ser estudiadas en posteriores análisis.

La viremia del VHC aumenta con la administración de dosis elevadas de corticoides, en especial con el trata-

miento del rechazo agudo con dosis de 0,5-1 g de metilprednisolona (bolos de corticoides). Por tanto, será muy importante la prevención de los episodios de rechazo para evitar los bolos, así como la retirada precoz de los corticoides⁵ aunque, como posteriormente comentaremos, también se discute sobre el efecto de dosis menores de corticoides.

El tratamiento inmunosupresor en general modifica la respuesta inmunitaria del huésped y condiciona la evolución del injerto, ya que no sólo actúa aumentando la carga viral. Uno de los factores que condicionan una evolución más grave y rápida es la precocidad de la infección y el tipo de hepatitis, siendo la hepatitis colostásica fibrosante la lesión de peor pronóstico⁶. Además, se ha observado una mayor incidencia de cirrosis en el injerto en los casos con mayor número de episodios de rechazo⁷.

No existe un tratamiento específico plenamente aceptado ni profilaxis establecida para la recidiva de la hepatitis C post-TH⁸. Las estrategias terapéuticas se han basado en los tratamientos utilizados en la población general que se han ido desarrollando en los últimos años.

En un primer período, el interferón- α (IFN) como monoterapia fue la única alternativa terapéutica, aunque la negativización del ARN-VHC se obtuvo en pocos casos⁹. En el estudio publicado por Feray se observó rechazo como complicación del tratamiento con IFN obligando al retrasplante hepático en 3 casos¹⁰.

La administración de ribavirina supuso un paso adelante, puesto que tiene un efecto inmunomodulador además de antiviral, y en los ensayos terapéuticos con el tratamiento combinado no se ha observado rechazo. Durante su administración como monoterapia se normalizaban las ALT y se observó una mejoría histológica inicial. Como contrapartida, no se negativizaba el ARN-VHC y provocaba anemia hemolítica¹¹.

Los resultados comunicados en observaciones previas apoyan en la actualidad el tratamiento combinado con IFN- α y ribavirina en los pacientes con trasplante hepático con recidiva de la hepatitis C¹². Las dosis, la duración del tratamiento y las características de la población a tratar no están bien establecidas.

HEPATITIS C Y TRASPLANTE HEPÁTICO. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

No existen estudios a gran escala bien controlados que permitan plantear una aproximación terapéutica ideal. Algunos grupos han publicado estudios reducidos con diferentes criterios de inclusión y diversos modos de evaluar los resultados. La respuesta al tratamiento basada en parámetros bioquímicos, virológicos e histológicos, no se detalla por completo en todas las publicaciones.

Debido al mal pronóstico, se percibe la necesidad de un tratamiento antiviral para evitar la progresión de la hepatitis C.

Las intervenciones terapéuticas en este grupo de pacientes pueden indicarse en diversos momentos de su evolución:

1. Pacientes con indicación de TH y durante la espera para el trasplante. Son enfermos con hepatopatías avanzadas en los que el tratamiento antiviral tiene limitaciones por su mala tolerancia y posibles efectos adversos graves^{13,14}.

2. En la fase post-TH se puede administrar en etapas precoces de forma profiláctica y antes de desarrollar la recidiva histológica de la hepatitis C^{15,16}.

3. En el período post-TH, cuando ya se ha establecido la recidiva histológica de la hepatitis C. En estos grupos, el tratamiento se basa en la combinación de IFN- α y ribavirina.

En un futuro se contempla la administración del IFN-pegilado, que ya ha demostrado ser más eficaz que el IFN- α convencional en la obtención de una respuesta viral en la población general¹⁷.

Otros tratamientos que se hallan en investigación son las gammaglobulinas terapéuticas anti-VHC y las vacunas anti-VHC.

Además, se están investigando ribavirinas de segunda generación, levovirin¹⁸ y viramidine¹⁹, que en principio presentan una menor toxicidad. En el artículo de Szabo et al⁸ se presenta una revisión de las terapias actuales y los resultados, aplicados a los pacientes con trasplante hepático. Asimismo, el artículo de revisión de Berenguer et al²⁰ estudia todos los aspectos de la recidiva de la hepatitis C. Esta presentación se centrará en los aspectos más prácticos del tratamiento de la hepatitis C cuando ya se ha establecido la recidiva histológica.

INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS

Las informaciones complementarias procedentes de la investigación clínica y experimental en diversos campos permiten, en la actualidad, explicar de una forma aproximativa la patogenia y los resultados obtenidos hasta el momento.

Aunque no realizaremos una revisión exhaustiva, los podemos resumir, para facilitar su presentación, en los siguientes apartados:

1. Avances en la inmunología de la hepatitis C.

2. Mejores conocimientos de la virología del VHC y del aclaramiento viral, tanto espontáneo como después de un tratamiento.

3. Tratamiento antiviral, actualmente basado en el IFN- α combinado con ribavirina. Empleo de nuevos interferones pegilados y nuevos antivirales. Mecanismos de resistencia antiviral.

4. Patogenia de la hepatitis C en diferentes poblaciones como, por ejemplo, en la coinfección con virus de la hepatitis B. Similitud de la hepatitis C con la hepatitis B.

5. Mejor conocimiento de la historia natural de la recidiva del VHC post-TH.

6. Influencia del tratamiento inmunosupresor en la patogenia de la hepatitis C post-TH. Nuevos inmunosupresores y VHC.

Inmunología y VHC

Las respuestas inmunitarias celulares desempeñan un papel importante en la infección crónica por el VHC y participan en la lesión de «hepatitis» y en el aclaramiento viral.

En la población de portadores de ARN-VHC y enzimas hepáticas normales se ha observado que los valores de ARN-VHC no se correlacionan con el grado de lesión hepática y que, con características virales similares, las respuestas inmunológicas más que los factores virales determinaban la evolución y la lesión hepática²¹.

En los portadores de TH y hepatitis C, Rosen ha observado que, a pesar de la inmunodepresión, se detectan respuestas específicas de células T CD4+, en especial en los casos con recidiva menos grave²².

Tras la recuperación de una hepatitis C persisten en la circulación e infiltrando el hígado células T CD4+ y CD8+. La respuesta humoral, en forma de anticuerpos anti-VHC, que no previenen nuevas infecciones, pueden faltar y los marcadores específicos anti-VHC en las células T pueden ser los únicos que certifiquen la infección previa y su recuperación. Estas conclusiones se derivan de investigaciones en chimpancés y en humanos²³.

Teóricamente, es deseable el inicio rápido del tratamiento de la hepatitis C en una fase aguda antes de que se establezcan mecanismos inmunológicos y virológicos de la infección persistente²⁴. Esta opinión se apoya en los últimos hallazgos, con los excelentes resultados del tratamiento de las hepatitis C agudas²⁵.

Virología del VHC

Los tests virológicos para el diagnóstico y seguimiento de la hepatitis C se han perfeccionado en los últimos años, para ser aplicados a diversas poblaciones y de forma concomitante al desarrollo y la aplicación de nuevos protocolos terapéuticos.

El test cualitativo para la detección del ARN-VHC basado en la reacción de PCR se usa habitualmente en la práctica clínica, así como las técnicas para la cuantificación y la genotipificación.

El análisis del ARN-VHC que demuestra que es negativo al final del tratamiento, y 6 meses después de concluida la

terapia sigue siendo el objetivo principal de los protocolos actuales (límite de detección actual en el suero < 100 copias/ml).

Pawlotsky observó la necesidad de crear un estándar para medir la viremia cuantitativa en unidades internacionales (U) para el correcto diagnóstico, las comparaciones entre centros y la valoración de resultados del tratamiento. En conclusión, superando antiguas unidades, los resultados deberían expresarse actualmente en U/ml y deberían ser validados en paneles apropiados²⁶.

De gran interés han sido los estudios de cinética viral, que demuestran una inhibición viral en dos fases con una curva de disminución inicial de la viremia y con una segunda fase más lenta que se relaciona con el aclaramiento de las células infectadas.

Algunos autores²⁷ observan que las características virales no determinan de forma exclusiva la eficacia del tratamiento con IFN- α y que algunos casos difíciles de tratar responderían con dosis más elevadas o con su administración diaria, pero que el factor clave es la actividad inmunológica del huésped²⁸.

Tratamiento de la hepatitis C en diversas poblaciones. Mecanismos de resistencia al tratamiento antiviral. Resultados en los respondedores a largo plazo. Empleo de los nuevos interferones. Algunos avances terapéuticos

Se acepta el tratamiento de la hepatitis aguda por VHC. Se ha demostrado que el tratamiento de la hepatitis aguda con IFN- α negativiza el ARN-VHC en el 98% de casos y evita la evolución a la cronicidad²⁵.

Sin tratamiento, la progresión de la hepatitis por VHC a la cronicidad tiene lugar en el 80% de los casos. El tratamiento de la misma infección, pero en su fase crónica y con la administración de IFN-pegilado combinado con ribavirina, sólo elimina el virus en el 54-56% de casos.

Esto es debido a que, si la replicación viral no se controla de forma precoz, las respuestas inmunitarias de las células T CD4+ y T CD8+ disminuyen o se vuelven anérgicas²⁴.

Se han comunicado los resultados del tratamiento con IFN-pegilado como monoterapia, en pacientes con hepatitis crónica y con cirrosis^{29,30}, y el tratamiento combinado con IFN-pegilado y ribavirina^{31,32}. Asimismo, se ha publicado la experiencia con triple terapia: IFN- α , ribavirina y amantadina en pacientes no respondedores a tratamientos antivirales previos³³.

Otros estudios ponen de manifiesto que aquellos pacientes con respuesta viral mantenida presentan un menor riesgo de complicaciones y una mejor supervivencia³⁴, así como una mejoría histológica³⁵.

Desde el primer tratamiento con IFN- α , indicado en las hepatitis crónicas no A, no B por Hoofnagle³⁶, el porcentaje de respuestas ha ido aumentando al emplear tratamiento combinado y prolongándolo hasta 12 meses. Pawlotsky ha publicado en una revisión los mecanismos de la acción antiviral, tanto del IFN- α como de la ribavirina³⁷.

El IFN- α ejerce una función antiviral no específica, así

como una actividad inmunomoduladora tras su unión con los receptores específicos de los hepatocitos. El IFN- α activa células efectoras como macrófagos, *natural killer* y linfocitos T citotóxicos. Asimismo, interacciona con la cascada de citocinas estimulando la producción de células del tipo T Helper-1 que sintetizan en especial IFN-gamma e interleucina-2 (IL-2) y reduce las células T Helper-2, las cuales sintetizan IL-4 e IL-5.

Además, el IFN- α posee una actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la producción de IL-1, IL-8 y TNF- α y de la estimulación de la producción de IL-10.

La ribavirina, cuando se administra con IFN- α , aumenta la respuesta antiviral inicial observada con el IFN- α ³⁸. Pawlotsky et al han demostrado *in vivo* que la ribavirina potencia de una forma transitoria pero significativa el efecto antiviral del IFN- α en los primeros 2-3 días de su administración en humanos. Este efecto es aditivo al del IFN- α administrado 3 veces por semana³⁸.

La actividad competitiva de la ribavirina sobre la enzima inosino-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) se sugirió que era la base de su acción antiviral. No obstante, el VX-497, un potente inhibidor de la IMPDH, no inhibe la replicación del VHC en pacientes infectados. El micofenolato mofetil inhibe la misma enzima, con lo que contribuye a la depleción del *pool* intracelular de trifosfato de guanosina, y no tiene actividad antiviral.

La ribavirina potencia la actividad inmunomoduladora del IFN- α , favorece las respuestas TH1. La mayor eficacia de los tratamientos combinados (IFN- α + ribavirina) se podría relacionar con la propiedad de la ribavirina de inhibir la producción de IL-10 específica del VHC, que se relaciona con la producción de fibrosis (entre otros factores).

Los factores pronósticos de respuesta antiviral favorable son los mismos en caso de tratamiento combinado (IFN- α + ribavirina) o con monoterapia con IFN- α .

Se han estudiado las causas de resistencia del VHC al tratamiento antiviral, estableciendo factores relativos al tratamiento, al huésped, a la enfermedad y al propio virus³⁷.

En la población general, la respuesta mantenida al IFN- α se acompaña de una reducción significativa de la fibrosis en las biopsias de control³⁵. Shiffmann reconoce que IFN- α o IFN- α + ribavirina son los únicos tratamientos actuales, pero que sólo una minoría de pacientes alcanza una respuesta mantenida a largo plazo. La gran mayoría de enfermos permanece virémica; para estos pacientes, y según dicho autor, es importante reconocer que la histología hepática también puede mejorar³⁹.

Patogenia de la hepatitis C en diferentes poblaciones, como la coinfectada por el VIH. Similitud de la hepatitis C con la hepatitis B

En pacientes coinfectados con VHC + VIH se ha reconocido el síndrome de la reconstitución inmunológica. En estos pacientes, durante el tratamiento antirretroviral, empeora la lesión hepática a causa de la mejor respuesta in-

munológica⁴⁰. Se establece un paralelismo conceptual entre observaciones en este grupo y los pacientes con trasplante hepático en relación con la retirada precoz de los corticoides. El VHB se conoce que no es citopático directo para los hepatocitos. La hepatitis se produce por la respuesta inmunitaria frente a los hepatocitos infectados. El balance entre las funciones curativa y destructiva de la respuesta inmunológica determina la evolución de la infección.

Mejores conocimientos de la historia natural de la recidiva del VHC post-TH y factores pronósticos

En la actualidad, el rechazo no es el problema principal en el TH, ya que se obtiene una supervivencia excelente a corto plazo (hasta 5 años). Hoy día los problemas se centran en la recidiva de la hepatitis C y su tratamiento, junto con la relativa falta de donantes y el tratamiento racional de los inmunosupresores. La relativa falta de donantes, reflejada por la mortalidad en la lista de espera (10-30%), obliga a aceptar donantes considerados antaño como marginales, que pueden condicionar algunos problemas en la evolución post-TH.

Un tema para el futuro será determinar los factores que influyen en el sistema inmunológico y en el VHC en el contexto del tratamiento inmunosupresor.

El balance y la interacción que se producen entre virus y huésped condicionan la diversa evolución clínica⁴¹. A esto hay que añadir algunas informaciones sobre las características del donante que podrían influir en la gravedad de la recidiva del VHC post-TH: diferencias HLA, polimorfismos del gen del factor de necrosis tumoral⁴².

Como hemos expuesto en la introducción, el mejor conocimiento de los factores que influyen en la recidiva de la hepatitis C y su mal pronóstico favorecen que la comunidad trasplantadora se halle receptiva y deseosa de poder disponer de un tratamiento antiviral. Se han publicado experiencias con el tratamiento combinado⁴³⁻⁴⁵.

Influencia del tratamiento inmunosupresor en la patogenia de la hepatitis C post-TH. Nuevos inmunosupresores y VHC⁴⁶

Actualmente, en contraste con la clásica farmacocinética (PK) que permite el seguimiento de la concentración de los inmunosupresores en sangre, se extienden los estudios farmacodinámicos (PD) que definen los efectos y mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores *in vivo* y que podrían ser de utilidad para optimizar el tratamiento inmunosupresor en el futuro⁴⁷.

El desarrollo y la introducción de nuevos inmunosupresores en la práctica clínica permiten ampliar las posibilidades de tratamiento. Se intenta que con la administración de los nuevos inmunosupresores se superen problemáticas previas: insuficiencia renal, neoplasias *de novo* y enfermedad vascular.

El sirolimus (rapamicina), lactona macrocíclica derivada del *Streptomyces hygroscopicus*, inhibe la actividad de

las células B y T a través de la IL-2. La experiencia en el TH aún es limitada. Interacciona con el tacrolimus y con la ciclosporina. Como ventajas, no presenta toxicidad renal; no obstante, entre sus efectos destacan: leucopenia, trombopenia, hiperlipidemia y dolores articulares.

Respecto al micofenolato mofetil (MMF), su forma activa es el ácido micofenólico, que es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la enzima IMPDH, como se ha comentado. La inhibición de esta enzima bloquea la síntesis del nucleósido guanosina, en fases precoces, y la producción de linfocitos B y T. Las dosis habituales son de 2-3 g y se han empleado en la prevención del rechazo en combinación con un ICN. Sus efectos más importantes son diarrea, anemia y leucopenia.

La principal indicación del MMF es la administración junto con un ICN cuando existe insuficiencia renal, lo cual permite disminuir la dosis del anticalcineurínico⁴⁸. En relación con su actividad en los casos de trasplantes portadores de hepatitis C, fue valorado como posible antiviral asociado a sus propiedades inmunosupresoras. Sin embargo, se ha constatado recientemente que su administración acelera la recidiva de la hepatitis C en el post-TH⁴⁹. En pacientes portadores de trasplante renal, el tratamiento con MMF se asoció con aumento significativo de las viremias⁵⁰.

Existen otros inmunosupresores: desoxipergualin, brequinar, mizoribina y leflunomida, con resultados iniciales prometedores, pero se desconoce su acción en relación con la hepatitis C.

En la fase inicial del TH, o de inducción de la inmunosupresión, se administran anticuerpos (quiméricos y humanizados). En la práctica, el más utilizado es el inhibidor del receptor de la IL-2, del que existen dos preparaciones para su administración clínica: basiliximab (anticuerpo quimérico murino/humano) y el daclizumab (anticuerpo monoclonal humanizado).

La influencia de la inmunosupresión en la evolución de la hepatitis C ha sido revisada recientemente por Ghobrial et al⁵¹.

En otra investigación se observa que la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (Tac) difieren en la expresión de citocinas intracelulares (balance TH1 y TH2) tras el trasplante renal. Estas observaciones podrían tener implicaciones en el tratamiento de mantenimiento⁵².

El papel de diversas pautas de inmunosupresión en la recidiva de la hepatitis C se ha estudiado en 3 grupos: con triple terapia (CsA, Aza y Pred), doble (CsA y Pred) y simple CsA/Tac. Se observó que la concentración del ARN-VHC se correlacionaba con la duración del tratamiento con prednisona, la fibrosis del injerto se correlacionó con el ARN-VHC a los 12 meses y con la aparición de hepatitis aguda post-TH⁵³.

LIMITACIONES ACTUALES EN EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La heterogeneidad clínica es una gran dificultad para la correcta valoración de los resultados, por lo que sería deseable incluir en los estudios, a modo de control, un grupo de pacientes sin tratamiento. Sin embargo, actualmen-

te, y en opinión de diversos autores, esto ya no es posible en los portadores de TH con recidiva de hepatitis C⁵⁴.

En otros trasplantes, como en el cardíaco y el renal, se han producido reactivaciones importantes de la hepatitis C. Se ha observado hepatitis colostásica fibrosante en un contexto de intenso tratamiento inmunosupresor (pautas con OKT3) o bien con la utilización de donantes anti-VHC positivos^{55,56}.

DIFICULTADES EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS EN DIFERENTES PAÍSES

La divergencia de los resultados observados, en especial al valorar el resultado del tratamiento antiviral, puede ser consecuencia de la comparación de diversas pautas inmunosupresoras, del mayor empleo de tacrolimus en los EE.UU. y de diferencias geográficas⁵⁷.

En determinadas áreas geográficas, como la zona mediterránea, probablemente los resultados no sean comparables a los del norte de Europa y los EE.UU., ya que en el sur de Europa el genotipo 1b es el más prevalente y el que condiciona un peor pronóstico.

Estudio piloto del tratamiento de la recidiva de la hepatitis C post-TH con la combinación IFN- α y ribavirina⁵⁸

Este estudio fue presentado parcialmente en forma de póster en el Congreso de la AASLD celebrado en Dallas en noviembre de 2001.

Algunas observaciones publicadas apoyan que el tratamiento combinado puede ofrecer una alternativa terapéutica en la recidiva de la hepatitis C post-TH.

Objetivos del estudio

Investigar la seguridad y la eficacia del IFN- α 2a (Roferon A, Productos Roche S.A., Madrid, España) y ribavirina (Roche 20-9963, Productos Roche S.A., Madrid, España) en pacientes que habían recibido trasplante hepático y presentaban recidiva de la hepatitis C.

El objetivo principal era erradicar el VHC, pero la posible mejora de la lesión hepática merecería una consideración especial.

Pacientes y métodos

Fueron considerados posibles candidatos para este estudio aquellos pacientes trasplantados por cirrosis hepática con VHC positivo en nuestro hospital y que habían sido diagnosticados de recidiva de la hepatitis C mediante biopsia hepática, ARN-VHC positivo por PCR y cifras de ALT elevadas.

Se descartaron el rechazo y otras causas de disfunción hepática mediante tests rutinarios, ecografía-Doppler y colangiografía si estaba indicado. Se establecieron la ausencia de embarazo y métodos anticonceptivos cuando eran necesarios.

TABLA I. Algoritmo para ajuste de dosis

	50% de disminución	Retirada de tratamiento
Hemoglobina	< 10 g/dl (sólo ribavirina)	< 8,5 g/dl
Leucocitos	< $1,5 \times 10^9/l$ (sólo IFN)	< $1 \times 10^9/l$
Granulocitos	< $0,75 \times 10^9/l$ (sólo IFN)	< $0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	< $50 \times 10^9/l$ (sólo IFN)	< $25 \times 10^9/l$
Creatinina	No aplicable	$\times 2$ valores normales
ALT/AST	No aplicable	$\times 2$ basal/ $\times 10$ valores normales
Bilirrubina	> 100 $\mu\text{mol/l}$ (sólo ribavirina)	> 100 $\mu\text{mol/l}$ > 1 semana

IFN: interferón.

Tras obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron asignados a dos grupos según los criterios de inclusión:

–Grupo A: edad 18-65 años, al menos 3 meses post-TH, leucocitos > $3 \times 10^9/l$, neutrófilos > $1,5 \times 10^9/l$, plaquetas > $100 \times 10^9/l$ y hemoglobina > 12 g/dl.

–Grupo B: edad > 65 años, < 3 meses post-TH, leucocitos > $2,5 \times 10^9/l$, neutrófilos > $1 \times 10^9/l$, plaquetas > $75 \times 10^9/l$ y hemoglobina > 11 g/dl.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Cirrosis descompensada.
2. Cardiopatía isquémica.
3. Alcoholismo, enfermedad psiquiátrica o tiroidea no controladas.
4. Serología VIH positiva.
5. Diagnóstico de tumor o tratamiento con quimioterapia.
6. Creatinina > 200 $\mu\text{mol/l}$, bilirrubina > 260 $\mu\text{mol/l}$.
7. HbsAg positivo.
8. Enfermedad autoinmune o ANA > 1:160.

Tratamiento combinado Protocolo terapéutico

Grupo A

Los pacientes incluidos en este estudio recibieron tratamiento durante 12 meses con 3 millones de unidades de IFN- α 2a (Roferon A, Productos Roche S.A., Madrid) administrado subcutáneamente 3 veces por semana, y ribavirina (Roche 20-9963, Productos Roche S.A., Madrid) 1.000 mg al día (en dos dosis de 400 y 600 mg).

Grupo B (tratamiento compasivo)

Inicialmente, aquellos pacientes incluidos en este grupo recibieron el 50-75% de las dosis del grupo A y siguieron según su tolerancia (los resultados obtenidos en este grupo no serán objeto de esta presentación).

Valoración de los resultados

Las dosis fueron modificadas dependiendo de la tolerancia y de acuerdo con los parámetros hematológicos y bio-

TABLA II. Características basales de ambos grupos

	Grupo A (14 pacientes)	Grupo B (18 pacientes)	p
Sexo (V/M)	9/5	11/7	0,33
Edad (años)	53 ± 8,7	60,2 ± 10,8	0,051
Genotipo (1b/1a/nt)	10/3/1	13/2/2	0,72
ALT (μkat/l)*	4,7 ± 1,4	6,3 ± 4,8	0,19
Meses post-TH	30,9 ± 29,6	18,7 ± 17,3	0,16
ARN-VHC (Mcopias/ml)	1,375 ± 1,533	2,187 ± 2,206	0,25
IFN-pre (S/N)	3/14	3/18	0,37
Grado inflamatorio	2,8 ± 0,6	3,2 ± 0,3	0,036
Fibrosis (1/2/3/4)	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	0,96
Inmunidad (CsA/Tac)	8/6	7/10	0,42
Corticoides (meses)	5,4 ± 1,1	3,8 ± 3,4	0,32

*Valores normales < 0,6 μkat/l.

NT: no tipificable; S/N: sí/no; CsA: ciclosporina A; Tac: tacrolimus.

químicos. La dosis de ribavirina se modificó según la bilirrubina y la hemoglobina (tabla I).

En caso de efectos adversos moderados relacionados con el IFN (grado II clasificación de la OMS), las dosis se reducían hasta la remisión del efecto secundario. En caso de efecto grave relacionado con el IFN (grado III), la dosis se reducía al 50% de la previa y se suspendía definitivamente en caso de persistencia.

El tratamiento inmunosupresor habitual consistió en la terapia cuádruple secuencial, con antitromboglobulinas, un inhibidor anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) dependiendo del período histórico, corticoides y azatioprina. Los corticoides y la azatioprina fueron retirados lo antes posible. En el momento del tratamiento antiviral, la inmunosupresión se realizaba con monoterapia.

La biopsia hepática, realizada según necesidades clínicas, fue valorada por un solo patólogo. Se realizaron las técnicas de rutina (hematoxilina-eosina y tricómico de Masson). El grado de actividad inflamatoria (grado) y fibrosis (estadio) fue evaluado según el método descrito por Scheuer. Otras causas de hepatitis o de enfermedad biliar fueron descartadas mediante las técnicas habituales.

La biopsia hepática previa al tratamiento fue obligatoria y se realizó por lo menos 3 meses antes. La biopsia hepática de control se realizó 12 meses después de iniciada la terapia y dependiendo de la evolución clínica.

El test del ARN-VHC sérico cualitativo por PCR y el test del ARN-VHC sérico cuantitativo fue determinando mediante el equipo COBAS Amplicor HCV Monitor test 2.0 Roche, pretratamiento y a los 3, 6 y 12 meses después de iniciar el tratamiento. La genotipificación se realizó mediante una metodología *in house* basada en la restricción del polimorfismo de un fragmento. Los controles analíticos bioquímicos y hematológicos se realizaron cada 15 días y mensualmente y dependiendo de la evolución.

La respuesta se estableció al final del tratamiento dependiendo de la negativización del ARN-VHC y la normalización de las cifras de ALT (respuesta al final del tratamiento). La respuesta se consideró mantenida si seguía con la ALT normal y el ARN-VHC negativo 6 meses después de finalizado el tratamiento (respuesta mantenida). Se definió como falta de respuesta cuando las cifras de ALT no se normalizaban, o bien experimentaban un

aumento tras un período de normalización o el ARN-VHC se positivizaba de nuevo.

RESULTADOS

Grupo A

Las características de los pacientes se exponen en la tabla II.

Las dosis fueron reducidas en 7 pacientes debido a algún efecto adverso. En 4 casos el tratamiento fue suspendido por falta de respuesta (a los 2, 7, 7 y 1 mes después de iniciado), y en un caso debido a la aparición de títulos elevados de autoanticuerpos (7 meses después de haber iniciado el tratamiento). Un paciente necesitó transfusión. Tras 12 meses de tratamiento combinado, el ARN-VHC sérico fue indetectable en 7 de los pacientes (50%), incluyendo el paciente con autoanticuerpos; la ALT también fue normal en estos pacientes.

Aclaramiento viral durante el tratamiento (tabla III)

Comparando los pacientes con respuesta a los 12 meses de tratamiento con aquellos no respondedores, no había diferencias en cuanto a la edad, genotipo, ALT pretratamiento, valores de ARN-VHC o diagnóstico histológico. La genotipificación 1b fue la más frecuente en ambos subgrupos. La duración del tratamiento con corticoides fue similar para ambos grupos.

La mayor parte de pacientes respondedores estaban recibiendo ciclosporina, frente a aquellos no respondedores, cuya mayoría recibía tacrolimus. Hubo diferencias estadísticas en la frecuencia en ambos sexos entre los dos grupos. Entre los no respondedores, el 42% había recibido previamente tratamiento con IFN, también sin respuesta (tabla IV).

Dado que el tratamiento inmunosupresor en el momento del tratamiento antiviral parecía ser el factor más importante que influía en la respuesta y en la tolerancia, comparamos a los pacientes según estuviesen recibiendo ciclosporina o tacrolimus (tabla V).

Un paciente en el grupo con ciclosporina tuvo que abandonar el tratamiento, comparado con 4 en el grupo que recibía tacrolimus, en todos los casos por causas relacionadas con el tratamiento antiviral y no en relación con la evolución del TH.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son las siguientes:

1. Aunque se necesitan estudios a más largo plazo, estos resultados preliminares sugieren que en un subgrupo de pacientes trasplantados con recidiva de la hepatitis C, el tratamiento combinado alcanza la negativización del ARN-VHC en un 50% al final del tratamiento y un índice de respuesta virológica mantenida del 42,8%.

TABLA III. Grupo A. Aclaramiento viral durante el tratamiento (ARN-VHC [copias/ml])

Casos	Genotipo	Pretratamiento	3 meses	6 meses	12 meses		Respuesta viral mantenida 6/14 (42,8%)
1 A	1 b	33.880	Negativo	Negativo	Negativa	Sí	RVM
2 A	1 ^a	1.110.000	Negativo	Negativo	Negativa	Sí	RVM
3 A	No 1-4	4.470.000	Negativo	Negativo	Negativa	Sí	RVM
4 A	1 b	4.470.000	21.300	Negativo	Negativa	Sí	RVM
5 A	1 ^a	383.000	Negativo	Negativo	Negativa	Sí	RVM
6 A	1 b	650.000	493.000	125.000	Suspensión del tratamiento	NR	NR
7 A	1 b	1.350.000	1.650.000	1.270.000	1.100.000	NR	NR
8 A	1 b	1.100.000	1.420.000	604.000	Suspensión del tratamiento	NR	NR
9 A	1 b	2.460.000	Negativo	Negativo	Negativa	Sí	NR
10 A	1 b	372.000	1.770.000	Suspensión el tratamiento	Suspensión del tratamiento	NR	RVM
11 A	1 b	2.260.000	3.690.000	2.710.000	Suspensión del tratamiento	NR	NR
12 A	1 b	1.180.000	74.000	3.440	Negativa	Sí	NR
13 A	1 b	2.460.000	Suspensión del tratamiento	Suspensión del tratamiento	Suspensión del tratamiento	NR	R
14 A	1 ^a	1.360.000	Suspensión del tratamiento	Suspensión del tratamiento	Suspensión del tratamiento	NR NR	NR NR

NR: no respondedor; RVM: respuesta viral mantenida; R: que recaer.

TABLA IV. Grupo A. Comparación entre grupos dependiendo de su respuesta al tratamiento antiviral

	Respondedores (n = 7)	No respondedores (n = 7)	p
Sexo (V/M)	6/1	3/4	0,03
Edad (años)	51 ± 9	55 ± 9	0,34
Genotipo (1b/1a/4)	4/2/1	6/1	0,42
ALT (μkat/l)*	4,3 ± 1,6	5,1 ± 1,3	0,33
Meses post-TH	39 ± 27	23 ± 32	0,33
ARN-VHC (Mu/ml)	2.138 ± 1.841	736 ± 866	0,12
IFN-pre (S/N)	1/6	3/4	0,56
Grado inflamatorio	3,1 ± 5,7	2,5 ± 0,6	0,12
Fibrosis (1/2/3/4)	6/1/0/0	6/0/0/1	0,26
Inmunidad (CsA/Tac)	7/0	1/6	0,005
Corticoides (meses)	5,4 ± 1,1	3,8 ± 3,4	0,44

*Valores normales < 0,6 μkat/l.

S/N: sí/no; CsA: ciclosporina A; Tac: tacrolimus.

TABLA V. Grupo A. Comparación entre subgrupos dependiendo de la inmunodepresión

	Ciclosporina (n = 8)	Tacrolimus (n = 6)	p
Respuesta (S/N)	7/1	0/6	0,001
Sexo (V/M)	7/1	3/3	0,24
Edad (años)	50 ± 8	56 ± 9	0,21
Genotipo (1b/1a/4)	5/2/1	5/1	0,59
ALT (μkat/l)*	4,4 ± 1,5	5,1 ± 1,4	0,38
Meses post-TH	46 ± 32	23 ± 32	0,02
ARN-VHC (Mu/ml)	1.770 ± 1.838	848 ± 892	0,28
IFN-pre (S/N)	2/6	2/4	0,73
Corticoides (meses)	5,4 ± 1,1	3,8 ± 3,4	0,27
Grado inflamatorio	3,1 ± 0,5	2,4 ± 0,4	0,02
Fibrosis (1/2/3/4)	6/1/1/0	6/0/0/0	0,41
Debe suspenderse tratamiento (S/N)	1/7	4/2	0,12
Reducción dosis (S/N)	5/3	2/4	0,28

*ALT, valores normales < 0,6 μkat/l. S/N: sí/no.

2. En nuestra corta experiencia, el subgrupo de pacientes que reciben ciclosporina tiene una tendencia a una mejor tolerancia y mejor respuesta al tratamiento (7/8 pacientes con ARN-VHC negativo al final del tratamiento entre los que recibieron ciclosporina frente a ninguno de los que recibió tacrolimus).

3. Respecto al aclaramiento viral, a los 3 meses habían negativizado el ARN-VHC 5/14 pacientes (35,7%), a los 6 meses 6/14 (42,8%) y a los 12 meses 7/14 (50%). Por esto, los criterios de posible retirada del tratamiento según la ausencia de respuesta no son aplicables en esta población.

4. La influencia del inhibidor de la calcineurina en relación con la respuesta al tratamiento antiviral debería ser analizada en estudios posteriores.

COMENTARIOS Y DIFICULTADES

Algunas cuestiones aún se hallan sin respuesta: ¿cuándo se debería iniciar el tratamiento? ¿Cuánto tiempo debería

durar? ¿Qué pacientes deberíamos tratar? ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento? ¿Cómo influye el tratamiento inmunosupresor en la recidiva de la hepatitis C, en su evolución y en la eventual indicación de trasplante hepático en este grupo de pacientes?

Algunos estudios previos han demostrado que con el tratamiento combinado post-TH se alcanzaban tasas de respuesta aceptables. Los resultados más prometedores fueron publicados por Bizollon¹² y pusieron de manifiesto una tasa de respuesta del 50% al final del tratamiento. La inmunosupresión se basaba en la ciclosporina. Tanto Bellati et al, en su estudio italiano multicéntrico no aleatorizado⁵⁹, como en el único trabajo aleatorizado y controlado comunicado por Samuel et al⁶⁰ demuestran una tasa de respuesta del 30% en el grupo tratado (frente al 0% al grupo control).

Ningún estudio publicado hasta el momento se plantea valorar si existen diferencias en los resultados en cuanto a eficacia y tolerancia, según el inhibidor anticalcinerínico administrado.

Actualmente, es del mayor interés establecer qué factores sería importante tener en cuenta a la hora de aclarar las circunstancias inherentes a la respuesta y a la tolerancia al tratamiento e identificar qué pacientes cumplen con aquellas condiciones preestablecidas para el tratamiento.

La carga viral se ve disminuida una vez iniciado el tratamiento y se caracteriza por tener una curva bifásica⁶¹. Presenta una reducción viral rápida inicial, por lo que lo más importante es asegurar la tolerancia al empezar el tratamiento, ya que la falta de tolerancia podría provocar la resistencia al tratamiento antiviral (IFN asociado o no a ribavirina), la cual puede observarse tras un tratamiento que se administró en el pasado sin éxito (no respondedores a tratamientos previos).

Como ya se ha comentado, la negativización del ARN-VHC es paralela a la mejoría histológica y, puesto que la respuesta al tratamiento se basa en la negativización viral, éste debería ser el primer objetivo y el más precoz posible.

CICLOSPORINA A Y HEPATITIS POR VHC

A partir de una reunión de expertos celebrada en Basilea (Suiza) en 1985, la ciclosporina A se ha indicado para el tratamiento y el control de enfermedades autoinmunes. Durante el período 1985-2000, las experiencias favorables publicadas han apoyado la impresión inicial⁶².

Es menos conocida otra línea de investigación en la que se realiza tratamiento con ciclosporina A en casos con hepatitis C. En este sentido, Cotler et al han publicado los resultados del tratamiento con ciclosporina A junto con IFN- α con-1 para el tratamiento de hepatitis C en pacientes no respondedores a tratamientos previos. Se realizó este tratamiento combinado en 10 pacientes con hepatitis crónica C, no respondedores a tratamientos previos (IFN- α + ribavirina), obteniendo una respuesta del 30%, sin efectos graves. Los autores plantean posibles estudios futuros controlados con la combinación de ciclosporina A con IFN-pegilado y ribavirina como tratamiento de la hepatitis C⁶³. Kakumu et al⁶⁴ han administrado ciclosporina A a dosis pautadas como terapia en pacientes que no respondieron a un tratamiento inicial con IFN- α y presentaban elevación de ALT. Durante el tratamiento se observó una disminución significativa de las ALT, que en 5 casos se normalizó sin que apareciera ningún efecto antiviral; el título de ARN-VHC permaneció estable durante el tratamiento. Los cambios fueron transitorios.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

– Se investigarán nuevos antivirales, administrados tanto a pacientes con trasplantes como a otras poblaciones.

– Se introducirán, para los trasplantes, nuevas terapias inmunosupresoras, pero será muy importante tener en cuenta las experiencias presentes y analizar su farmacodinamia y los resultados actuales.

– Se investigará sobre la farmacocinética del IFN- α y del IFN-pegilado en diversas poblaciones y su relación con el tratamiento inmunosupresor.

– Se deberá considerar los estudios histológicos prospectivos y a largo plazo y su correlación con la clínica y la terapéutica.

– Se debería realizar estudios terapéuticos multicéntricos, bien diseñados para el tratamiento de la recidiva de la hepatitis C post-TH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:1137-43.
2. Feray C, Caccamo L, Alexander GJ, et al. European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619-25.
3. Samuel D, Feray C. Recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):217-21.
4. Gane EJ, NV, Naoumov, Qian KP, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:167-77.
5. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
6. Rosen HR, Gretch DR, Oehlke M, et al. Timing and severity of initial hepatitis C recurrence as predictors of long term liver allograft injury. *Transplantation* 1998;65:1178-82.
7. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, 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.
8. Szabo G, Katz E, Bonkovsky HL. Management of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2164-70.
9. Wright TL, Combs C, Kim M, et al. Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection following liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:773-9.
10. Feray C, Samuel D, Gigou M, et al. An open trial of interferon α recombinant for hepatitis C after liver transplantation antiviral: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995;22:1084-9.
11. Gane EJ, Tibbs CJ, Ramage JK, et al. Ribavirin therapy for hepatitis C infection following liver transplantation. *Transpl Int* 1995;8:61-4.
12. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, et al. Pilot study of the combination of interferon α and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-4.
13. Everson GT, Trouillot T, Trotter J, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon- α -2b plus ribavirin: safety and efficacy [abstract]. *Hepatology* 2000;32:595.
14. Crippin JS, Sheiner P, Terrault T, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C [abstract]. *Hepatology* 2000;32:594.
15. Sheiner P, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon α -2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831-8.
16. Manzarbeitia C, Tepermann L, Chalasani N, et al. 40KDA Peginterferon α -2 a (Pegasys) as a prophylaxis against Hepatitis C infection recurrence after liver transplantation: preliminary results of a randomized multicenter trial. [abstract]. *Hepatology* 2001;34:938.
17. Ferenci P, Peck-Radosavljevic M, Vogel W, et al. 40 KDA Peginterferon α -2 a (Pegasys) in post-Liver Transplant recipients with established recurrent Hepatitis C: preliminary results of a randomized multicenter trial [abstract]. *Hepatology* 2001;34: 937.
18. Coritori S, Lau JY, Lin Ch-Ch. Safety studies of Levovirin, a second generation Ribavirin candidate, showed excellent safety profile [abstract]. *Hepatology* 2001;34:181.
19. Lin Ch-Ch, Luu K, Lourenco D, et al. Comparative absorption, metabolism and excretion studies of Ribavirin versus Viramidine, a liver-targeted Ribavirin pro-drug [abstract]. *Hepatology* 2001;34:182.
20. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
21. Rehermann B. Immunology of Hepatitis C en: update on viral hepatitis. Postgraduate Course 2000. Dallas: AASLD, 2000; p. 119-26.

22. Rosen HR, Hinrichs DJ, Gretch DR, et al. Association of multispecific CD4+ response to hepatitis C severity recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 1999;117:926-32.
23. Kamal SM, Bianchi L, Al Tawil A, et al. Specific cellular immune response and cytokine patterns in patients coinfecting with hepatitis C virus and *Schistosoma mansoni*. *JID* 2001;184:972-82.
24. Hoofnagle JH. Therapy for acute Hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-7.
25. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. German acute hepatitis C therapy group. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
26. Pawlotsky JF, Bouvier-Alias M, Hezode C, et al. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-9.
27. Bekkering FC, Brouwer JT, Hansen BE, et al. Hepatitis C viral kinetics in difficult to treat patients receiving high dose interferon and ribavirin. *J Hepatol* 2001;34:435-40.
28. Poynard T, McHutchinson J, Goodman Z, et al. Is an «a la carte» combination interferon α -2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-8.
29. Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon α -2 a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
30. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon α -2 a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
31. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Pegylated (40 KDa) interferon α -2 a (Pegasys) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled multicenter study [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl):55.
32. Manns M, McHutchinson JG, Gordon SS, et al. Peginterferon α -2 b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
33. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, et al. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non response chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:630-4.
34. Shiffman ML. Improvement in liver histopathology associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Viral Hepatitis Reviews* 1999;5:27-43.
35. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-24.
36. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
37. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy. *Hepatology* 2000;32:889-96.
38. Pawlotsky JM, Neumann AU, Dahari H, et al. Hepatitis C virus (HCV) dynamics during induction therapy with interferon (IFN) alpha and/or ribavirin. *Antiviral Ther* 2000;5(Suppl 1):71.
39. Shiffman ML, Hofmann ChM, Contos MJ, et al. A randomized trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
40. Soriano V, García-Samaniego J. Management of HIV/HCV coinfection. En: Arroyo V, Rodés, editores. *Therapy in Hepatology*. Barcelona: Ars Medica, 2001; p. 291-9.
41. Berenguer M, López-Labrador FX, Greenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host an imbalance induced by immunosuppression. *Hepatology* 2000;32:433-5.
42. Rosen HR, Lentz JJ, Rose SL, et al. Donor polymorphism of tumor necrosis factor gene. *Transplantation* 1999;68:1898-902.
43. Gotz G, Schon M, Hereafter A, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, et al. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with interferon and ribavirin. *Transplant Proc* 1998;30:2104-6.
44. Fischer L, Sterneck M, Valentin-Gamazo C, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation with ribavirin plus interferon alpha. *Transplant Proc* 1999;31:494-5.
45. Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:261-6.
46. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):198-207.
47. Millán O, Brunet M, Martorel J. Farmacodinàmica dels immunosuppressors. *Transplantament*. Societat Catalana de Transplantaments. OCATT. Barcelona: ICS Butlletí 2001;17: p. 10-1.
48. Casafont F. Inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante hepático. *Aula sobre trasplantes de órganos sólidos*. Madrid: Ed. Atos DrugPharma, 2001; p. 135.
49. Ben-Ari Z, Papo O, Sulkes J. Role of mycophenolate mofetil in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation [abstract]. *Hepatology* 2001;34:952.
50. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000;69:991-4.
51. Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A, Colquhoun S, Rosen HR, Yersiz H, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999;229:824-33.
52. Zamauskaitė A, Cohen S, Sweny P. FK506 and CsA differ in their effect on intracellular cytokine expression following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1046-7.
53. Papatheoridis GV, Patch D, Dusheiko GM. The outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation-is it influenced by the type of immunosuppression? *J Hepatol* 1999;30:731-8.
54. 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 Transplantation* 2001;7:870-6.
55. Castella M, Tenderich G, Koerner MM. Outcome of heart transplantation in patients previously infected with hepatitis C virus. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:595-8.
56. Delladetsima JK, Makris F, Psychogiou M, et al. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001;21:81-8.
57. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martinez E, Sharma S, et al. Interferon- α and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:678-86.
58. Casanovas T, Ramos E, Serrano T, et al. Pilot study with the combination of interferon α and ribavirin for recurrent post-liver transplantation hepatitis C. Causes of treatment failure in two different populations [abstract]. *Hepatology* 2001;34:477.
59. Bellati G, Alberti AB, Belli LS, Vai C, Airolidi A, Rondinara GF, et al. Therapy of chronic hepatitis C after liver transplantation: multicenter italian experience. *J Hepatol* 1999;30(Suppl 1):51.
60. Samuel D. Combination of Interferon α 2-B plus Ribavirin for recurrent HCV infection after liver transplantation: a randomized controlled study [abstract]. *Hepatology* 2000;32:295.
61. Zeuzem S. Clinical implications of Hepatitis C viral kinetics. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):61-4.
62. Ciclosporina. Aplicación clínica en las enfermedades autoinmunes. En: Yocum DE, editor. Madrid, Toronto: Ed. Harcourt, Madrid, 2001.
63. Cotler SJ, Wiley TE, Layden TJ, et al. A pilot study of the combination of cyclosporine A and Interferon α con-1 for the treatment of hepatitis C in previous non-responder patients [abstract]. *Hepatology* 2001;34:1659.
64. Kakumu S, Takayanagi M, Iwata K, et al. Cyclosporine therapy affects aminotransferase activity but not hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:62-6.