

Tratamiento de la hepatitis C antes y después del trasplante hepático

M. Berenguer

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

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (TH) en nuestro medio. La recurrencia de la infección viral y reinfección del injerto es un hecho constante que, además, se produce en las primeras horas postrasplante¹. Al cabo de un período variable que puede oscilar entre unas pocas semanas hasta meses, se desarrolla una hepatitis histológica en la gran mayoría de pacientes². La progresión de esta hepatitis sigue un curso variable; como media, en torno al 20-30% de los pacientes progresa a cirrosis en el transcurso de los primeros 5 años tras la cirugía^{2,3}, siendo la tasa de descompensación de esta cirrosis del 65% en 3 años⁴. Tras el desarrollo de complicaciones evolutivas, el pronóstico es sombrío con una mortalidad a los 2 años de un 80%⁴. Como consecuencia de la recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto, el pronóstico a largo plazo es inferior al obtenido por receptores de trasplante no infectados por el VHC, con una supervivencia global a los 5 años del 70% frente al 80% en los VHC-negativo^{3,4,5-7}.

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Existen dos razones básicas por las que debemos explorar el papel del tratamiento antiviral en el TH. En primer lugar, por la relativa agresividad de la hepatitis C en el paciente trasplantado (ver introducción). En segundo lugar porque existen datos que demuestran que la erradicación del VHC se asocia con una mejoría del pronóstico. En dos estudios, la respuesta virológica sostenida (negativización de la viremia a los 6 meses de finalizado el tratamiento) perduró en el tiempo, siendo el ARN-VHC indetectable en sangre en más del 90% de los pacientes tras seguimientos de 3-5 años^{8,9}. Además, en la mayoría de casos, la actividad necroinflamatoria al igual que la fibrosis mejoraron en

los pacientes que obtuvieron dicha respuesta virológica. Sin embargo, así como los cambios en necrosis e inflamación fueron precoces, y visibles en la biopsia realizada al final del tratamiento o a los 6 meses del mismo, los cambios de la fibrosis no fueron evidentes hasta pasados 3 a 5 años de la finalización del tratamiento.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

El principal objetivo es evitar la pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad primaria. Existen 4 posibles estrategias para lograr este fin: 1) erradicar el VHC antes del TH (tratamiento antiviral pretrasplante); 2) prevenir la reinfección del injerto mediante inmunoglobulinas específicas antihepatitis C, de forma similar a lo que se hace en los pacientes infectados por el VHB (tratamiento profiláctico); 3) erradicar el VHC precozmente tras el TH antes del desarrollo de la hepatitis (tratamiento antiviral preventivo), y 4) erradicar el VHC en una fase más tardía, cuando la hepatitis esté plenamente establecida, en la fase aguda o crónica. La última opción representa la estrategia terapéutica más comúnmente utilizada por las siguientes razones: 1) escasa aplicabilidad del tratamiento antiviral tanto en pacientes en lista de espera como en aquellos recién trasplantados por la existencia de contraindicaciones; 2) pobre tolerancia del tratamiento antiviral, sobre todo en el paciente con enfermedad hepática avanzada (por ejemplo, el paciente en lista de espera) o en aquellos recién operados, lo cual condiciona, en numerosas ocasiones, una infradosificación (utilización de dosis/duración inadecuadas de los fármacos antivirales); 3) eficacia limitada del tratamiento antiviral, posiblemente como consecuencia de lo anterior, y 4) tratamiento dirigido a pacientes en los que se demuestra una recidiva agresiva y, por tanto, con riesgo de pérdida del injerto por VHC¹⁰.

ARMAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento antiviral se basa en los mismos fármacos que se utilizan en los pacientes no trasplantados. Al igual

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

que ha sucedido en éstos, los resultados en el paciente trasplantado también han ido mejorando en los últimos años hasta alcanzar las mejores tasas de erradicación viral con interferón pegilado en combinación con ribavirina¹⁰, por lo que se considera a esta combinación como el tratamiento de elección.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS: EXPERIENCIA

Tratamiento antiviral pretrasplante

El objetivo de este tratamiento es erradicar el virus antes del trasplante, y con ello, evitar la reinfección del injerto. Un objetivo secundario sería la estabilización y/o mejoría de la enfermedad hepática, tal como se logra en pacientes con cirrosis por VHB tratados con antivirales. Hasta la fecha se han publicado 4 estudios que han analizado esta estrategia terapéutica¹¹⁻¹⁴. En un primer estudio, Crippin et al trataron a 15 pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh: $11,9 \pm 1,2$) con dosis bajas de interferón estándar y ribavirina¹¹. Incluso con estas dosis, obtuvieron una respuesta virológica durante el tratamiento en 33% de los casos (5 de 15). Desafortunadamente, se produjeron numerosos efectos secundarios en 13 de los pacientes (87%); y además la mayoría de estos efectos fueron considerados como graves por los investigadores, lo cual obligó a la finalización prematura del estudio. Dos de los 15 pacientes del estudio fueron trasplantados, pero en ambos casos la viremia era positiva antes del trasplante produciéndose, como era de prever, la recidiva virológica en los dos casos. La principal conclusión de este trabajo fue, por tanto, la de establecer los riesgos potenciales del tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad hepática avanzada. En un segundo estudio de Forns et al, los autores trataron a 30 cirróticos en lista de espera de TH cuando el tiempo estimado para éste era de aproximadamente unos 5 meses¹². La mayoría estaban infectados por el genotipo 1 (83%), y un 50% tenían una reserva funcional hepática relativamente adecuada (Child-Pugh A). La dosis de inicio de interferón alfa-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 30% de los pacientes tratados (9/30), y en 6 (20%) la viremia se mantuvo negativa después del trasplante. La obtención de una respuesta virológica precoz al mes de haber iniciado el tratamiento fue el único factor predictivo de respuesta. La principal conclusión fue la de 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 aquellos con función hepática poco avanzada (Child-Pugh < B7 o MELD < 15). El tercer estudio publicado por Thomas et al (n = 20) muestra resultados muy parecidos¹³. El último estudio de Everson et al es el más

amplio en cuanto a número de pacientes tratados (n = 124). 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 tolerancia. La media de Child-Pugh fue de $7,4 \pm 2,3$. En este estudio, un 46% obtuvieron una respuesta virológica, la cual fue sostenida en un 24% (30/124; 13% en genotipos 1, y 50% en genotipos distintos al 1; P < 0,0001). Los dos factores predictivos de respuesta fueron el genotipo distinto al 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 TH; por el contrario, la reinfección fue la norma en los trasplantados con ARN-VHC positivo antes del TH¹⁴. Las conclusiones de estos estudios son: 1) el tratamiento pretrasplante es una estrategia potencialmente útil, capaz de prevenir la reinfección del injerto en un promedio de 20% de los cirróticos tratados; 2) su aplicabilidad es muy limitada ya que, en un porcentaje relativamente importante de casos (aproximadamente la mitad), existen contraindicaciones a priori (fundamentalmente citopenias), y 3) la tolerancia es pobre, con desarrollo de numerosos efectos secundarios, sobre todo citopenias e infecciones. El interferón induce neutropenia, trombocitopenia y anemia principalmente a través de la supresión medular. Por su parte, la ribavirina induce anemia tanto como consecuencia de hemólisis como supresión medular. La inducción y/o empeoramiento de citopenias preexistentes en pacientes cirróticos puede tener consecuencias muy graves, tales como infecciones y hemorragias. Para controlar estos efectos secundarios, se han propuesto dos 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. Es por ello que en estos pacientes cirróticos es preferible usar factores de crecimiento a la reducción de dosis. Debido a su alto coste, es imperativo, no obstante, que se establezcan guías de utilización de estos factores (dosis idónea, momento de utilización ya sea profiláctico vs. terapéutico...). En definitiva, hoy en día, esta opción se considera una estrategia válida para aquellos 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

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 dos estudios analizando esta estrategia. En el primero un estudio multicéntrico canadiense, 16 pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis bajas de

TABLA 1. Tratamiento antiviral en el postrasplante inmediato

Autor, año	Tipo estudio	Régimen	Excluidos (%)	N.º	Semanas desde trasplante	Seguimiento (días)	D/C (%)	RSV (%)	Rechazo (%)	Hepatitis C al final del tratamiento (%)
Sheiner, 1998	Controlado aleatorizado	IFN- α 3 MU x 3 (12 m) vs. placebo	17	30 41	2	669 \pm 228 594 \pm 254	30	0 0	57 56	27 ^a 54
Singh, 1998	Controlado aleatorizado	IFN- α 3 MU x 3 (6 m) vs. placebo	27	12 12		874 (362-1.349)	0	0 0	50 42	50 42 ^b
Mazzaferro, 2001	No controlado, no aleatorizado	IFN- α 3 MU x 3 + RBV 10 mg/kg/d (12 m)	0	36	3	1.560	0	33 ^c	0	29 Histología normal en RSV
Chasalani, 2005	Controlado aleatorizado	Peg-IFN α 2a vs. placebo	ND	26 28	3	540	31 32	8 0	12 21	FP: 13 FP: 62
Shergill, 2005	No controlado, aleatorizado	IFN- α o pegIFN vs. IFN/pegIFN + RBV	59	22 22	2-6	504	47 50	4,5 18	41	ND

D/C: discontinuación; FP: progresión fibrosis; m: meses; ND: no disponible; RBV: ribavirina; RSV: respuesta sostenida virológica.

^ap = 0,017, *log-rank test*; ^btiempo hasta recidiva más tardío en los tratados (408 vs. 193 días, p = 0,05); ^cgenotipo, RVS: 20% vs. genotipo 2, RSV: 100%.

gammaglobulina (Cangene Corp., Canadá) (500 mg en la fase anhepática, 250 mg/día x 10 días, 75 mg/2 semanas durante un total de 48 semanas), dosis altas (1.500 mg en la fase anhepática, 750 mg/día x 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 sin apreciarse diferencias en la carga viral en ninguno de los puntos analizados¹⁵. Los resultados del segundo estudio, un estudio norteamericano multicéntrico que utilizó dosis significativamente más altas (Civacir, NABI Inc., EE.UU.), fueron similares, si bien los niveles 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 altas¹⁶.

Tratamiento preventivo (Tabla 1)

Se trata de un tratamiento administrado durante las primeras 2-8 semanas cuando el virus está presente, pero aún no existen indicios de hepatitis del injerto (normalidad transaminasas y ausencia de lesión histológica). Los estudios publicados tienen resultados desalentadores, tanto en lo que respecta a la eficacia como, sobre todo, la tolerancia¹⁷⁻²². La tasa de respuesta virológica sostenida con interferón estándar o pegilado en monoterapia es muy pobre (alrededor de un 5-17%). Los mejores resultados se han logrado con interferón estándar o pegilado + ribavirina (18%-39%). Las limitaciones de esta terapia son similares a las descritas para el tratamiento pretrasplante: 1) baja aplicabilidad ya que, en un porcentaje de hasta el 58%, el tratamiento no puede iniciarse por la existencia de contraindicaciones, sobre todo citopenias, inestabilidad clínica, presencia de rechazo o complicaciones extrahepáticas²¹. En general, los pacientes que se trasplantan en mejores condiciones (MELD y Child-Pugh bajos), tales como los pacientes sometidos a TH de donante vivo^{21,22}, son aquellos en los que es más factible iniciar el tratamiento antiviral durante las primeras 6-8 semanas; 2) pobre tolerancia por lo que en un elevado porcentaje de casos se requiere

reducir la dosis de uno o ambos fármacos (80% como media), o interrumpirlos definitivamente (aproximadamente 35%). Esta dificultad en mantener dosis completas de interferón y ribavirina es, en parte, la causa de la baja eficacia obtenida en este contexto, y 3) tratamiento potencialmente no dirigido al que lo va a necesitar. En este sentido, el conocimiento de factores de riesgo de mala evolución postrasplante, presentes tanto antes como inmediatamente después del trasplante^{2,3,6,7}, nos puede ayudar a seleccionar candidatos de riesgo para recibir tratamiento preventivo. Estos pacientes de riesgo serían por ejemplo aquellos 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 añosos, o pacientes con niveles de viremia altos antes del trasplante.

Tratamiento de la hepatitis establecida

Los resultados con interferón en monoterapia fueron muy desalentadores con una tasa de respuesta virológica de solamente un 1%¹⁰ (rango: 0-3%). Con la adición de la ribavirina, la respuesta virológica sostenida aumentó a un 20%²³⁻³⁵ (7-30%) (tabla 2), y hoy día, con el interferón pegilado-ribavirina, la eficacia ha aumentado a un 39%³⁶⁻⁴⁴ (26-50%) (tabla 3). El principal problema radica en la mala tolerancia lo cual obliga en la mayoría de casos a reducir la dosis de uno o ambos fármacos, e incluso a interrumpirlo en un tercio de los pacientes. Unos de los riesgos más graves es el desarrollo de rechazo celular y/o crónico^{41,45,46}. Su incidencia es muy variable (0-35%), aunque es posible que ésta esté subestimada tanto por la dificultad en establecer un diagnóstico diferencial entre rechazo y hepatitis⁴⁷ como por la ausencia de biopsias durante y al final del tratamiento. Para evitar esta complicación, se recomienda una monitorización estrecha del tratamiento inmunosupresor, no reducir demasiado la inmunosupresión durante y tras el tratamiento, y biopsiar siempre que existan dudas. Los factores predictivos de respuesta inclu-

TABLA 2. Tratamiento de la hepatitis C recurrente con IFN-alfa y ribavirina

Autores	IFN- α MU (3/sem.)	RBV (mg/d)	Duración tratamiento (meses)	N.º	R al final de tratamiento (%)	RSV (%)	D/C (%)	Rechazo (%)	Uso de factores de crecimiento	Factores predictivos de RSV
Bizzon (1997)	3	1.200	12 (6 de IFN- α)	21	48	24	14	0	Sí (EPO)	ND
De Vera (2001)	1,5-3	400-1.000	12	32	9	9	47	0	Sí	ND
Kornberg (2001)	3	600	12 + 3 meses RBV	15	64	53	13	0	Sí	Baja carga viral basal
Gopal (2001)	1-3	600-1.200	39 a 515 días	12	50	8	8	8	Sí (FEG)	ND
Alberti (2001)	3	600	12	18	44	27	22	0	No	ND
Narayanan (2002)	3	800-1.000	12	26	35	35	50	0	Sí (EPO)	Ninguno
Ahmad (2002)	3-5	1.200	12	20	40	20	25	5	No	Ninguno
Shakol (2002)	3	800	18	38	13	5	42	0	Sí (EPO)	GGT
Lavezzo (2002)	3	800	(12 de IFN- α + RBV, seguido de 6 de RBV) 6 vs. 12	27 30	33 23	22 18	5	1,7	No	Genotipos 2-3
Firpi et al (2002)	1,5-3	800-1.000	12	54	38	30	5,5	5,5	No	Genotipo no-1 y baja carga viral basal
Samuel (2003)	3	1.000-1.200	12	28	32	21	43	3,5	No	Ninguno
Giostra (2004)	3	10 mg/kg/d	15	31	45	29	29	3	No	RV a los 3 meses de tratamiento
Berenguer (2005)	1,5-3	800-1.200	(3 de RBV seguido de 12 de RBV + IFN- α) 12 de IFN- α + RBV, seguido de 6 RBV	24	25	13	29	4	Sí	Ninguno

D/C: discontinuación; EPO: eritropoyetina; FEG: factor estimulante de granulocitos; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; ND: no disponible; RBV: ribavirina; RSV: respuesta sostenida virológica; RV: respuesta virológica; sem.: semana.

TABLA 3. Tratamiento de la hepatitis C recurrente con interferón pegilado y ribavirina

Autores	PEG-IFN- α (μ /kg/w)	RBV (mg/d)	Duración (meses)	N.º	Tiempo desde el trasplante (meses)	D/C (%)	RV al final del tratamiento (%)	RSV (%)	Rechazo (%)	Uso FC	Factores predictivos de RSV
Mukherjee (2003)	1,5	800	12 (genotipos 2 y 3: 6)	39	28	44	44	31	0	ND	ND
Rodríguez-Luna (2004)	0,5 \rightarrow 1,5	400 \rightarrow 1.000	12 a partir de negativización ARN-VHC	19	30	37	37	26	5	Sí	Genotipo 2
NET (2004)	1 \rightarrow 1,5	400	12	57	29	7	31	NA	0	Sí	ND
Ross (2004)	1,5	800 \rightarrow 1.200	Indefinido salvo intolerancia	16	9	6	37,5	NA	5	Sí	ND
Dumortier (2004)	0,5 \rightarrow 1	400 \rightarrow 1.200	12	20	28	20	55	45	25	No	Genotipos 2-3, tratamiento completo, RV a los 3 meses
Babatin (2005)	0,5-1,1	0-1.200	12	13	24	54	38,5	31	23	No	ND
Toniutto (2005)	0,5	600-800	12	12	14	50	17	ND	0	No	Actividad > 5 en biopsia basal
Castells (2005)	1,5	400-800	Al menos 6	24	Fase aguda hepatitis	0	58	35	4	Sí	Ausencia bolos de de corticoides y CMV, RV a los 3 meses
Berenguer (2006)	Variable según hemograma	600-1.200	12	36	17	40	55	50	14	Sí	Genotipos 2-3, regla 80 x 80 x 80, RV a los 3 meses, uso de EPO
Biselli (2006)	1	600	6 + 6 si ARN-VHC	20	56,5	5	45	45	0	Sí	RV al 1. ^{er} y 3. ^{er} mes de tratamiento

D/C: discontinuación; EPO: eritropoyetina; FC: factores crecimiento; ND: no disponible; RBV: ribavirina; RSV: respuesta sostenida virológica; RV: respuesta virológica.

yen la infección por los genotipos distintos al 1, la carga viral basal baja, el cumplimiento terapéutico, y la respuesta virológica precoz estimada a los 3 meses de iniciado el tratamiento. Existen pocas alternativas para los pacientes no respondedores a interferón-ribavirina: 1) tratamiento con interferón pegilado-ribavirina, el cual puede lograr la

eliminación del virus en un 10-30% de casos^{40,42} (resultados preliminares), y 2) triple terapia interferón-ribavirina-amantadina, evaluado solamente en una serie pequeña⁴⁸. Una de las incógnitas actuales es qué hacer con los pacientes trasplantados hepáticos que no logran obtener una respuesta virológica tras un tratamiento completo con in-

terferón pegilado-ribavirina. De momento, no existen datos sobre un tratamiento de mantenimiento.

Determinar el momento idóneo para iniciar el tratamiento es un aspecto aún controvertido y se barajan las siguientes alternativas: fase aguda vs. crónica, a partir de un estadio de fibrosis específico (por ejemplo, estadio 2 de Metavir) vs. solamente al evidenciar progresión de la enfermedad en biopsias seriadas. Un estudio reciente demuestra que la eficacia del tratamiento es similar cuando se inicia en la fase de hepatitis aguda⁴⁹. No obstante, la estabilidad clínica y «voluntad» de los pacientes no suelen ser óptimos durante los primeros meses post-TH. 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 al menos portal y la presencia de actividad necroinflamatoria relevante y posterior progresión a cirrosis^{2,3}. Por todo ello, hoy en día, se recomienda iniciar el tratamiento antiviral en pacientes en los que se evidencie progresión de la fibrosis en las biopsias de protocolo, y 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, desde el punto de vista de dosis, duración y estrategias para mejorar la tolerancia y lograr mantener dosis óptimas durante el tratamiento son los principales desafíos. 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 cuál debe ser la dosis (incremento progresivo según tolerancia vs. dosis completa desde el inicio) y duración óptimas (6 vs. 12 meses según genotipo, un mínimo de 6 meses tras la negativización de la viremia, según la cinética de respuesta virológica). En un estudio italiano, 6 frente a 12 meses aportaron resultados similares³¹, aunque se precisan más estudios para confirmar estos datos.

CONCLUSIÓN

La cirrosis por el VHC constituye la principal indicación de TH. La recurrencia de la infección es universal, y la mayoría desarrolla hepatitis crónica que con el tiempo puede progresar 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 o 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, si bien 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

1. 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.

2. Berenguer M. Hepatitis C and liver transplantation. *Curr Op Organ Transpl*. 2005;10:81-9.
3. 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.
4. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
5. 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.
6. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón M, 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.
7. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004; 77:226-31.
8. Bizollon T, Admed SNS, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Paraz P, 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.
9. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Picó C, Reed AI, Hemming AW, Liu C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2004;10:199-207.
10. Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liv Dis*. 2005;9(4):579-600.
11. Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:350-5.
12. 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.
13. Thomas RM, Brenns JJ, Guzmán-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:905-15.
14. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*. 2005;42: 255-62.
15. Willems B, Ede M, Marotta P, Wall W, Greig P, Lilly L, 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.
16. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, 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(8):941-9.
17. Sheiner P, 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;28:831-38.
18. Singh N, Gayowski T, Wannstedt C, Shakil O, Wagener M, Fung J, et al. Interferon- α for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65: 82-6.
19. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia A, Pulvirenti M, Ribero J, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transpl Proc*. 2001;33:1355-7.
20. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana R, Reilly C, et al. Peginterferon alfa 2a for recurrence of hepatitis C after liver transplantation: two randomised, controlled trials. *Hepatology*. 2005;41(2):289-98.
21. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher N, 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.
22. Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;78(9):1308-11.

23. 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.
24. Alberti AB, Belli LS, Airolidi A, De Carlis L, Rondinara G, Minola E, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl*. 2001;7:870-6.
25. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Picó 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.
26. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:181-90.
27. 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.
28. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, Wagner T, Grube T, Schotte U, 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.
29. 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.
30. Narayanan M, Poterucha JJ, El-Amin OM, Burgart LJ, Kremers WK, Rosen CB, et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl*. 2002;8:623-9.
31. 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 twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol*. 2002;37:247-52.
32. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1253-8.
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. Giostra E, Kullak-Ublick GA, Keller W, Fried R, Vanlemmens C, Kraehenbuhl S, et al. Ribavirin/interferon-alfa sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int*. 2004;17:169-76.
35. Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Recurrent hepatitis C genotype 1b following liver transplantation (OLT): treatment with combination interferon-ribavirin therapy (CT). *Eur J Gastro Hepatol*. 2004;16(11):1207-12.
36. Mukherjee S, Gilroy RK, McCashland TM, Schafer DF. Pegylated interferon for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients with renal failure: a prospective cohort study. *Transpl Proc*. 2003;35:1478-9.
37. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, Thiim M, Cosimi AB, Chung RT. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant*. 2004;18:166-73.
38. Dumortier J, Scoaxec 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.
39. Rodríguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, 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.
40. Neff GW, Montalbano M, O'Brien C, Nishida S, Dafdar K, Bejarano PA, 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.
41. Berenguer M, Palau A, Fernández A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2006;12:1067-76.
42. Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, Loggi E, Bonvicini F, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for recurrent hepatitis C infection after liver transplantation in naïve and non-responder patients on a stable immunosuppressive regimen. *Dig Liver Dis*. 2006;38(1):27-32.
43. Babatin M, Schindel L, Burak KW. Pegylated-interferon alpha 2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: From a Canadian experience to recommendations for therapy. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(6):359-65.
44. Toniutto P, Fabris C, Fumo E, Apollonio L, Caldato M, Avellini C, et al. Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(4):577-82.
45. Todd-Stravitz R, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Heuman DM, 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.
46. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, Hiatt J, Durazo F, Han S, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2004;10:859-67.
47. Regev A, Molina E, Moura R, Bejarano PA, Khaled A, Ruiz P, 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.
48. Bizollon T, Adham M, Pradat P, Chevallier M, Ducerf C, Baulieux J, et al. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C. *Transplantation*. 2005;79:325-9.
49. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lazaro J, Margarit C, 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(1):53-9.