

## Tratamiento de la recurrencia de la infección viral tras el trasplante hepático

M. Berenguer

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

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis de causa viral con o sin hepatocarcinoma (HCC) es la principal indicación de trasplante hepático (TH) en nuestro medio. Desafortunadamente, tanto en el caso de la hepatitis B como en la hepatitis C, en ausencia de medidas profilácticas eficaces, la recurrencia de la infección viral es universal y conlleva un mal pronóstico a medio-largo plazo. Solamente hace 15 años, y debido a este problema, se consideraba a la hepatitis B como una contraindicación relativa o absoluta para el trasplante hepático. Hoy en día, por el contrario, y tras el desarrollo de medidas eficaces tanto en la prevención como en el tratamiento de la hepatitis B, se trata de una indicación ampliamente aceptada con resultados excelentes. Por el contrario, al no disponerse de medidas eficaces para prevenir la recurrencia de la hepatitis C, los resultados en esta indicación suelen ser inferiores a los obtenidos en otras indicaciones.

### HEPATITIS B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema mundial de salud de gran envergadura. Según las estimaciones de la OMS, unos 360 millones de personas son portadoras crónicas de este virus en el mundo. La cirrosis y el HCC son las principales complicaciones a largo plazo, y son en gran medida causa de morbilidad y mortalidad. La indicación de trasplante hepático en estos individuos se establece en caso de insuficiencia hepática aguda y/o crónica y en aquellos con carcinoma hepatocelular localizado que cumpla unos mínimos requisitos asociados con un bajo riesgo de recidiva tumoral. En Europa, de los 39.196 trasplantados entre 1988-2001, la indicación primaria fue la infección por el VHB en un 6% y la

coinfeción VHB-VHD en un 2%. En España, la enfermedad hepática secundaria a la infección por el VHB, aguda o crónica, representa el 6% de los trasplantes realizados anualmente.

La supervivencia obtenida en estos casos es excelente, similar a la obtenida en otras buenas indicaciones de trasplante hepático (tabla I). La obtención de estos excelentes resultados, sin embargo, es un hecho reciente, puesto que hasta hace una década esta enfermedad se consideraba prácticamente una contraindicación por los malos resultados obtenidos debido a la alta tasa de pérdida del injerto por recurrencia del VHB (70-80%), sobre todo en pacientes de riesgo, tales como cirróticos con replicación activa del VHB (ADN del VHB detectado en suero por técnicas de hibridación molecular y/o HBeAg positivo) en el momento del trasplante hepático. La introducción de la gammaglobulina específica antihepatitis B (GGHI) como medida para prevenir la reinfección del injerto marcó un hito trascendente, pues desde entonces se ha logrado resultados alentadores. Más recientemente, aparecieron los antivirales de administración oral y escasa toxicidad, que combinados con la GGHI han logrado reducir las tasas de recurrencia a cifras cercanas al 0%. El principal punto de debate es, hoy en día, el relacionado con el manejo a largo plazo, debido al elevado coste que supone el mantener un tratamiento profiláctico de por vida.

TABLA I. Factores de riesgo de evolución agresiva de la hepatitis C recurrente

Edad del donante > 50 años
Infección por el VHC genotipo 1b
Carga viral pretrasplante > 1 mEq/ml o > 10 mEq/ml el 4.º mes del trasplante
Sobreinmunodepresión
Número de rechazos > 2, tratamiento de un episodio de rechazo con más de 3 g de metilprednisolona y OKT3
Infección por citomegalovirus, coinfección por el VIH
Retrasplante en pacientes con cirrosis por VHC del primer injerto
Tiempo de isquemia caliente > 60 min
Recidiva precoz
Cambios histológicos precoces
Actividad inflamatoria moderada a grave
Fibrosis $\geq$ 1 en las biopsias anuales

Correspondencia: Dra. M. Berenguer.  
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.  
Av. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.

## HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B DEL INJERTO

El riesgo de reinfección por el VHB está determinado sobre todo por el tipo de enfermedad previa al trasplante y por el grado de replicación, y se establecen según estos criterios grupos de alto y bajo riesgo de recidiva de la infección (tabla II). Así, la tasa de recurrencia a 2 años es del 75% en cirróticos con marcadores de replicación del VHB, el 67% en cirróticos con ADN del VHB indetectable, el 32% en los coinfectados por el VHD y el 17% en los pacientes con hepatitis fulminante. La mayoría de los casos de reinfección se producen durante los primeros 6 meses tras el trasplante. A partir del tercer año, la reinfección es muy infrecuente. El diagnóstico de recurrencia del VHB se determina por la repositivación del HBsAg en suero, que se sigue del desarrollo de una hepatitis, inicialmente lobular y después crónica, cuya agresividad es mayor que la observada en pacientes no trasplantados. Existen 2 patrones de recurrencia: la «recurrencia típica» con características similares a las observadas en no trasplantados con excepción de la carga viral (mayor en el trasplantado) y la progresión de la enfermedad (más rápida en trasplantados), y la «hepatitis colestásica fibrosante», una entidad muy agresiva, únicamente descrita en situaciones de inmunodepresión, que conduce a la pérdida del injerto en pocos meses desde su inicio.

## PREVENCIÓN DE LA REINFECCIÓN DEL INJERTO

### Profilaxis durante los primeros 6 meses

La profilaxis durante los primeros 6 meses y, en particular, durante la primera semana tras el trasplante es la más importante; no obstante, varios estudios han demostrado que, si bien el riesgo de recidiva disminuye con el tiempo, nunca llega a desaparecer, lo cual obliga a continuar la profilaxis de mantenimiento a largo plazo.

*Profilaxis mediante monoterapia con GGHI o lamivudina.* Tanto la GGHI en grandes dosis como la lamivudina logran reducir la tasa de recurrencia al 30-40%. A principios de los años noventa, la utilización a largo plazo de GGHI en grandes dosis se convirtió en referente en los distintos centros de trasplante. Con GGHI en grandes dosis y de forma mantenida, se logran tasas de recurrencia a 2 años del 17-38% entre los pacientes sin marcadores de replicación activa antes del trasplante, frente al 70-96% en aquellos con replicación activa (ADN del VHB > 100.000 copias/ml). Los resultados a largo plazo confirman la mayor eficacia en ausencia de replicación viral antes del trasplante (recurrencia a 5 años, el 77 frente al 33%). El esquema recomendado consiste en la administración de 10.000 IU de GGHI por vía intravenosa en la fase anhepática y diariamente durante la primera semana. Las dosis posteriores pueden ajustarse siguiendo un esquema fijo (p. ej., 10.000 U/mes) o uno variable, dependiendo de los títulos de anti-HBsAg, y readministrando la GGHI cuando los valores disminuyen por debajo de 100-

500 IU/l. En los pacientes de alto riesgo de recidiva, estos títulos deberían idealmente mantenerse por encima de 500 UI/l al menos durante el primer año. Las limitaciones de este producto incluyen fundamentalmente el alto coste, la recaída en un cierto porcentaje de pacientes (como consecuencia, por lo general, del desarrollo de mutantes de escape a nivel de la envoltura) y, sobre todo, la falta de eficacia en un porcentaje de casos no despreciable, especialmente en los pacientes con replicación activa. La utilización de antivirales de administración oral, bien tolerados y altamente eficaces, permite negativizar la viremia antes del trasplante a fin de que éste se realice en condiciones de bajo riesgo de recidiva. Si se continúa la lamivudina en monoterapia después del trasplante, la recidiva es elevada, sobre todo en el grupo de alto riesgo. La causa fundamental es la aparición de resistencia como consecuencia del desarrollo de mutaciones en la región YMDD del gen de la polimerasa, sobre todo a partir del sexto mes de tratamiento. La tasa de resistencia al año es del 30%, y aumenta progresivamente en los años siguientes. Con adefovir, el riesgo de resistencia es menor (< 2% en 2 años; 14% en 4 años).

*Profilaxis mediante la combinación de GGHI y antivirales.* La pauta más razonable y con la que se ha obtenido los mejores resultados es la combinación de GGHI y antivirales. Utilizar esta combinación sinérgica permite, por una parte, reducir la dosis de GGHI y, por tanto, contener el gasto y, por otra, aumentar la eficacia: se han descrito tasas de recidiva inferiores al 10% en las distintas series publicadas. Aún no están plenamente establecidas la dosis y la pauta de tratamiento combinado óptimas. Cada centro ha publicado su experiencia utilizando dosis, vía de administración y duraciones diferentes.

### Profilaxis a largo plazo

Existen 2 alternativas a largo plazo: la primera consiste en cambiar la GGHI por un antiviral (lamivudina o adefovir) en pacientes que iniciaron su profilaxis con GGHI en monoterapia o en combinación con antivirales; la segunda consiste en la vacunación antihepatitis B. En 3 estudios con pocos pacientes (en total, 78), corto seguimiento (12-73 meses) y duración variable de GGHI (de 6 a 48 meses), la conversión de GGHI a antivirales ha mostrado ser una alternativa factible y eficaz, al menos en pacientes de bajo riesgo. Se desconoce, sin embargo, si los resultados serán análogos en pacientes de alto riesgo. Tampoco está plenamente establecido cuál debe ser el antiviral de elección que sustituya a la GGHI a largo plazo ni el momento óptimo para realizar el cambio. La vacunación antihepatitis B es una alternativa potencialmente muy interesante por el ahorro económico que puede suponer y las implicaciones en la calidad de vida y el seguimiento del paciente; los resultados publicados hasta la fecha, sin embargo, son contradictorios, por lo que se requiere más series para precisar su eficacia, sobre todo en el grupo de pacientes de alto riesgo.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B DEL INJERTO

Los análogos de nucleósidos/nucleótidos son el tratamiento de elección de la hepatitis B establecida del injerto. La selección del antiviral depende del tipo de paciente y su historia sobre los tratamientos previos contra el VHB; así, en pacientes *naïve*, puede utilizarse cualquiera de los 2 antivirales; por el contrario, en los pacientes previamente tratados con lamivudina que han desarrollado resistencias a ésta, el adefovir es el tratamiento de elección. Las principales limitaciones no difieren de las mencionadas cuando se utilizan de forma profiláctica, a saber, la necesidad de tratamiento a largo plazo, el desarrollo de resistencias (sobre todo, pero no exclusivamente, con la lamivudina) y la nefrotoxicidad. Los buenos resultados obtenidos con los antivirales han condicionado una reducción significativa de la necesidad de trasplante hepático.

## CONCLUSIONES

La enfermedad hepática causada por la infección por el VHB constituye, hoy por hoy, una excelente indicación de trasplante hepático. La prevención de la reinfección es posible mediante la utilización de GGHI y antivirales orales. Estos tratamientos pueden individualizarse (dosis, duración, interrupción...) según el riesgo de reinfección de cada paciente. Así, en pacientes de bajo riesgo (viremia < 100.000 copias/ml) no es preciso administrar tratamiento antiviral antes del trasplante (siempre y cuando se realice un seguimiento estricto de la carga viral) y la profilaxis basada en monoterapia (GGHI o antivirales orales) es suficiente en el período inicial tras el trasplante. A largo plazo (> 6 meses), se puede sustituir la GGHI por la lamivudina o el adefovir; también se puede optar por la vacunación antihepatitis B. Por el contrario, en el grupo de pacientes «replicativos», es necesaria la utilización de antivirales antes del trasplante y una profilaxis agresiva tras el trasplante mediante el tratamiento combinado con GGHI y antivirales. La duración y la dosis óptima en estas circunstancias no están claramente establecidas.

## HEPATITIS C

### Historia natural de la hepatitis C tras el trasplante hepático

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), sola o asociada al daño hepático producido por alcohol, constituye hoy en día la mitad de las indicaciones de trasplante hepático en adultos. La recurrencia de la infección viral se presenta prácticamente en casi todos los casos y ocurre inmediatamente tras la fase de reperfusión del injerto. Por tanto, el diagnóstico de recurrencia viral es puramente virológico y se establece por la detección sérica del ARN del VHC mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se suele acompañar de un incremento muy significativo de la carga viral, que puede alcanzar cifras 10 a 20 veces superiores que las existentes antes del trasplante. Por otra parte, el diagnóstico de recurrencia de

la hepatitis o enfermedad sobre el injerto se basa en hallazgos histológicos y su evolución es variable. Mientras que en algunos se produce una progresión acelerada hacia cirrosis con pérdida del injerto, en otros la recurrencia histológica es mínima y no progresiva. Desde el punto de vista fisiopatológico, se puede diferenciar 2 patrones de recurrencia:

1. Un patrón de hepatitis crónica C del injerto, similar al que conocemos en pacientes no trasplantados pero con mayor celeridad en la progresión de la fibrosis y, por lo tanto, un tiempo más corto para el establecimiento de fibrosis avanzada y/o cirrosis (9-12 frente a 20-50 años). El proceso de fibrogénesis en estos pacientes puede seguir una evolución lineal en el tiempo, un estancamiento tras un período inicial de rápida progresión o una aceleración tardía tras una primera fase de estabilidad de incluso años de duración. Desde el punto de vista clínico, lo habitual es que los pacientes tengan los parámetros de función hepática normales durante los primeros 3 meses y después cambios compatibles con daño crónico. Los hallazgos en la biopsia hepática son similares a los descritos en la población no trasplantada. Al año del trasplante, se detectan cambios compatibles con hepatitis crónica en más del 80% de los pacientes. La realización de biopsias seriadas por protocolo es muy importante en estos casos, pues no hay una buena correlación entre las pruebas de función hepática convencionales y el daño hepático.

2. Un segundo patrón, posiblemente mediado por efecto directo del VHC, es el denominado hepatitis colestásica fibrosante, infrecuente (menos del 10%) pero muy grave, que ocurre generalmente en el contexto de un estado de gran inmunodepresión. Se caracteriza por una colestasis bioquímica, ictericia marcada, títulos muy altos de viremia y escasa inflamación histológica.

Independientemente del patrón de recurrencia, los estudios observacionales demuestran que un número relevante de trasplantados, en torno al 25% (intervalo, 8-44%), desarrollan una cirrosis del injerto tras 5 años de seguimiento. La historia natural de ésta es también más agresiva que la observada en pacientes no trasplantados. El primer episodio de descompensación suele ocurrir tras una mediana de 8 meses desde el diagnóstico de cirrosis del injerto. La tasa acumulada de descompensación alcanza el 42% al año y el 63% a los 3 años, frente a solamente el 3% en un año y 18% en 5 años en los cirróticos no trasplantados. La supervivencia en estas condiciones es menor del 10% en 3 años, frente al 60% en los no trasplantados.

Las series más recientes demuestran que la supervivencia de los pacientes infectados por el VHC es inferior a la obtenida en el grupo de enfermedades colestásicas o autoinmunitarias. A 5 años, se calculan tasas de supervivencia del 60-65% en los infectados por el VHC, frente al 80-85% en controles. Las dos causas principales de muerte en estos pacientes son las infecciones en el postrasplante precoz y la recurrencia de la enfermedad primaria en el postrasplante tardío.

## Tratamiento antiviral

Existen 4 estrategias potenciales para el manejo del paciente infectado por el VHC en el contexto del trasplante hepático; cada estrategia tiene ventajas y desventajas: a) el tratamiento antiviral en la fase previa al trasplante, en cuyo caso existe el riesgo de precipitar un fallo hepático o complicaciones del tipo de infecciones y citopenias graves; el beneficio teórico de esta práctica es evitar o al menos reducir la agresividad de la recurrencia; b) la administración del tratamiento antiviral en el posttrasplante precoz, antes de que haya daño histológico; esta alternativa es muy atractiva desde el punto de vista teórico, pero se ve limitada por la dificultad en administrar los fármacos antivirales en este período de alta inmunodepresión y citopenias frecuentes; c) iniciar el tratamiento antiviral al momento de la hepatitis establecida, bien en la fase aguda, bien en la crónica; y d) retrasplante en pacientes con fallo del injerto; esta opción es debatida.

En esta revisión, nos centraremos en la tercera opción, hoy por hoy la más utilizada. En el pasado, el tratamiento de la hepatitis C recurrente establecida con interferón o ribavirina en monoterapia fue desalentador. Los resultados han ido mejorando con el tiempo de igual forma que ha sucedido en los pacientes no trasplantados, pero manteniendo siempre una eficacia significativamente inferior a la descrita en los inmunocompetentes. La tasa de respuesta virológica sostenida es de alrededor del 18% con interferón pegilado en monoterapia, el 22% con interferón estandar+ribavirina y el 38% con interferón pegilado+ribavirina. El efecto adverso más común es el desarrollo de anemia por hemólisis, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal. En general, la respuesta virológica se asocia con mejoría histológica, aunque ésta puede no ser evidente hasta pasados varios meses, e incluso años, desde la finalización del tratamiento. Las causas que permiten explicar los peores resultados del tratamiento antiviral en los pacientes trasplantados que los obtenidos en pacientes inmunocompetentes son varias, tales como la elevada prevalencia de infección por el VHC genotipo 1, gran viremia, alta prevalencia de pacientes previamente no respondedores al tratamiento antiviral o la dificultad en mantener la dosis óptima del tratamiento por su menor tolerabilidad. En los estudios publicados, la tasa de interrupción prematura del tratamiento se acerca a un 25-30% de los pacientes tratados, y la prevalencia de reducción de dosis de antivirales, en torno al 75%.

*Momento de iniciar el tratamiento.* Aunque hasta la fecha la mayoría de los estudios se han centrado en el tratamiento de la hepatitis en su fase crónica, los resultados en la fase aguda parecen ser similares; los únicos datos disponibles, sin embargo, provienen de un estudio preliminar no aleatorizado. Si optamos por el tratamiento en la fase crónica, no parece que haya diferencias en la tasa de RVS según el grado de afección hepática, siempre que la enfermedad del injerto esté compensada. La realización de biopsias periódicas de protocolo nos puede ayudar a tomar decisiones para iniciar el tratamiento antiviral. La

progresión a fibrosis  $\geq 1$  y/o actividad necroinflamatoria moderada/severa se asocia con progresión ulterior a cirrosis, por lo que la alternativa más comúnmente utilizada es tratar a los pacientes en los que se objetivan estos cambios histológicos.

*Medidas para mejorar la eficacia.* Es posible que si lográsemos mantener dosis adecuadas de los fármacos antivirales, aumentaríamos la tasa de eliminación viral. En nuestro centro, la regla del  $80 \times 80 \times 80$  fue una de las variables asociadas con la respuesta virológica sostenida. Desafortunadamente, disponemos de muchas estrategias para lograr mantener dosis plenas de antivirales. Una opción es la utilización de factores de crecimiento, aunque hasta la fecha no existen datos en la literatura que demuestren su eficacia en este contexto.

*Predicción de la respuesta.* Al igual o incluso más que en el paciente inmunocompetente, éste es un objetivo muy importante en el paciente trasplantado, ya que nos permitiría interrumpir precozmente un tratamiento plagado de efectos secundarios en individuos con nulas o muy escasas probabilidades de obtener una respuesta virológica sostenida. En nuestra serie, la única variable que cumplía estas características fue no obtener «una respuesta virológica precoz a los 3 meses de tratamiento», la misma que ya se utiliza en pacientes inmunocompetentes infectados por el VHC genotipo 1.

*Tratamiento de los no respondedores.* En los no respondedores a interferón y/o interferón+ribavirina, se tiene la opción de utilizar la combinación interferón pegilado+ribavirina, aunque las probabilidades de obtener una respuesta virológica sostenida es relativamente baja en este subgrupo. No existen datos ni recomendaciones respecto a la estrategia a seguir en no respondedores a interferón pegilado+ribavirina.

*Rechazo e interferón.* El interferón es capaz de inducir episodios de rechazo en pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido. Aunque dicho riesgo no es muy alto en los trasplantados hepáticos, no es nulo. En algunos pacientes con respuesta virológica sostenida, se produce una reducción de los inmunosupresores en sangre, lo cual a su vez puede condicionar episodios de intenso rechazo celular e incluso rechazo crónico con pérdida del injerto.

## Medidas alternativas

Entre todos los factores potencialmente implicados en la historia natural de la hepatitis C, los que permiten explicar la progresión acelerada de la fibrogénesis son probablemente el estado de inmunosupresión inducido por el tratamiento antirrechazo o por la coinfección por el VIH, la elevada carga viral y la escasa capacidad de respuesta del injerto como consecuencia del daño preexistente (por la edad, esteatosis) o inducido durante la cirugía (isque-

mia prolongada, ¿trasplante de donante vivo?). Se supone que los cambios en la inmunosupresión, con la utilización de fármacos más potentes y la utilización cada vez más frecuente de órganos «considerados de poca calidad» (por la edad avanzada del donante, sobre todo) son causa del empeoramiento reciente de la historia natural de la hepatitis C recurrente. En un intento por limitar el daño, en algunos ensayos se ha aconsejado medidas consistentes en evitar o tratar estos factores. Así, sería deseable evitar, en la medida de lo posible, situaciones de sobreinmunodepresión, tales como bolos de metilprednisolona o combinaciones a dosis plenas de 3 o más inmunosupresores. Por el contrario, deben favorecerse los factores que se asocian con una menor fibrogénesis, tales como los inhibidores de la angiotensina II (datos preliminares) o el tiempo de isquemia corto. En nuestro hospital, hemos mostrado que es posible mejorar el pronóstico de estos pacientes actuando exclusivamente en la inmunosupresión.

### Retrasplante

Se considera esta alternativa como la última opción en los pacientes que presentan fallo del injerto debido a la recurrencia de la enfermedad. Con el incremento progresivo de los pacientes infectados por el virus C que pierden el injerto por recurrencia, la opción de retrasplante se plantea cada vez con mayor frecuencia. Sin embargo, existe una reticencia cada vez mayor a retrasplantar a pacientes que ya han perdido un primer injerto por la hepatitis C, pues se teme una evolución similar en el nuevo injerto. Además, varios estudios han publicado cifras de supervivencia significativamente inferiores a las obtenidas en otras indicaciones de retrasplante. Los peores resultados se obtienen cuando existe una insuficiencia renal preestablecida o una hiperbilirrubinemia marcada; por ello, en caso de optar por el retrasplante, se recomienda indicarlo antes de que surjan las complicaciones antes mencionadas. Idealmente, se debería incluir a estos pacientes en ensayos que valoren el papel de la terapia antiviral profiláctica.

### CONCLUSIONES

A diferencia de lo que ha sucedido con otras indicaciones de trasplante, los resultados del trasplante hepático en pacientes infectados por el VHC no han mejorado con el tiempo, a pesar del avance técnico, de las mejoras en el tratamiento antiviral y los fármacos inmunosupresores. El aumento de pacientes con cirrosis descompensada del injerto por recurrencia de la enfermedad primaria pone un interrogante sobre esta nueva indicación de trasplante. Al igual que sucedió con la infección por el virus B, son ne-

cesarios avances en la prevención y el tratamiento de la hepatitis C postrasplante.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2004;10:199-207.
- Berenguer M, Wright TL. Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients. *J Hepatol.* 2003;39:S190-3.
- Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and Liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:666-78.
- 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.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol.* 2005;42:448-56.
- Berenguer M. Hepatitis C after liver transplantation: risk factors, outcomes, and treatment. *Curr Op Organ Transpl.* 2005;10:81-89.
- Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liv Dis.* 2005;9(4):579-600.
- 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.
- 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.
- García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:680-7.
- Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:968-74.
- Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl.* 2005;11:402-9.
- McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;40:368-74.
- 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.
- Roche B, Feray C, Gigou M, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology.* 2003;38:86-95.
- Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention or recurrence and results. *J Hepatol.* 2003;39:S181-9.
- 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.
- Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology.* 2003;38:1419-27.
- Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology.* 2002;35:1528-35.
- Villamil FG. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *J Hepatol.* 2003;39:466-74.
- 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.
- Yu AS, Keeffe EB. Nucleosides analogues and other antivirals for treatment of hepatitis B in the peritransplant period. *Clin Liver Dis.* 2003;7:551-72.