



# Hepatitis C en el trasplante hepático

FISIOPATOLOGÍA pág. 105

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO pág. 110

HISTORIA Y EVOLUCIÓN pág. 115

## Puntos clave

La cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más frecuente de trasplante hepático (TH) en nuestro medio.

La evolución de la recidiva post-TH es muy variable, mientras que una parte de los pacientes permanece con lesiones hepáticas mínimas, entre el 10 y el 30% de los pacientes desarrolla una cirrosis hepática a los 5-7 años.

En la actualidad se desconoce cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento antiviral.

El tratamiento antiviral, independientemente del momento en que se inicie, se relaciona con una tasa baja de respuesta virológica sostenida y con una incidencia elevada de efectos secundarios.

## Tratamiento de la hepatitis C después del trasplante hepático

LLUÍS CASTELLS FUSTÉ

Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital General Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La cirrosis hepática (CH) por el virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más frecuente de trasplante hepático (TH) en nuestro medio (el 30-50% de los casos). Tras el TH, la recurrencia de la infección por el VHC ocurre en la práctica totalidad de los casos y de forma inmediata<sup>1</sup>. Mientras que una parte de los pacientes permanece con lesiones hepáticas mínimas, entre el 10 y el 30% de los pacientes desarrolla una CH a los 5-7 años<sup>2-4</sup>. Una vez que la cirrosis se ha establecido, el riesgo de descompensación clínica es muy elevado (el 42% al año)<sup>5</sup>, por lo que la supervivencia de los pacientes VHC es claramente inferior frente a la de los pacientes trasplantados por cirrosis de otras etiologías<sup>4</sup>. Todos estos hechos han convertido la recurrencia de la infección por el VHC en el mayor problema clínico en el post-TH.

## Tratamiento

Para atenuar la gravedad de la recidiva del VHC, se han propuesto diferentes estrategias de tratamiento. Éstas incluirían: el tratamiento antiviral pre-TH; la utilización de tratamientos profilácticos, iniciados en el período peritrasplante y continuados después de la intervención; la utilización de la denominada *preemptive therapy* (o tratamiento anticipado) en la fase temprana del post-TH, antes de que se establezca la lesión histológica, o bien la administración de tratamiento antiviral una vez que el paciente presenta una lesión histológica establecida.

### Tratamiento antiviral antes del trasplante hepático

La negativización del ARN del VHC antes del TH para evitar la reinfección del injerto

podría ser útil en la prevención de la reinfección del VHC post-TH. Con el tratamiento antiviral con interferón (IFN) asociado a ribavirina, hasta un 30% de los pacientes consigue llegar al momento de la intervención con viremias negativas<sup>6-9</sup> (tabla 1). A pesar de ello, el hecho de someterse a TH con ARN-VHC negativo no asegura la prevención de la recurrencia. Forns et al<sup>9</sup> observaron que 3 de los 9 pacientes con respuesta virológica antes del TH (negativización del ARN del VHC) presentaron recurrencia de la infección después del TH. Ello puede explicarse por la existencia de posibles viriones circulantes, o localizados en otros compartimentos, como las células periféricas del sistema monocítico o de la médula ósea, capaces de infectar el injerto. El inconveniente de esta estrategia es la elevada tasa de efectos no deseados, que obliga a reducciones de las dosis de IFN y ribavirina hasta en el 60% de los casos. Ello condiciona una baja aplicabilidad de esta estrategia terapéutica, por lo que este tratamiento debería considerarse una posible opción terapéutica en pacientes con buena función hepática (Child A con hepatocarcinoma) y con un perfil virológico favorable (carga viral baja y genotipo no-1).

### Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico es el que se inicia en la fase anhepática del TH y se continúa después del éste por un tiempo variable con el fin de prevenir la reinfección del injerto. En relación con el VHC, a pesar de que hay una serie de evidencias que han sugerido que ésta podría ser una buena estrategia, los resultados obtenidos hasta la actualidad no confirman estas expectativas. En modelos animales con chimpancés, se ha conseguido prevenir la transmisión de la infección por el VHC a ani-

## Lectura rápida



La cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más frecuente de trasplante hepático (TH) en nuestro medio.

Tras el TH, la recurrencia de la infección por el VHC ocurre en la práctica totalidad de los casos y de forma inmediata.

En la actualidad se desconoce cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento antiviral.

Con el tratamiento antiviral pre-TH con interferón (IFN) convencional asociado a ribavirina se consigue la negativización del ARN-VHC hasta en un 30% de los pacientes.

El gran inconveniente del tratamiento antiviral pre-TH es la tasa elevada de efectos no deseados, que obliga a reducciones frecuentes de las dosis de IFN y ribavirina, lo que condiciona una aplicabilidad baja.

Los estudios en los que se ha analizado la administración de diferentes tipos de inmunoglobulinas hiperinmunes anti-VHC, a diferentes dosis, en comparación con placebo, no han conseguido demostrar su eficacia en la prevención de la reinfección por el VHC después del TH.



males inmunizados con suero de rata hiperinmune para algunos péptidos representantes de la región hipervariable de la cápsula<sup>10</sup>. Feray et al<sup>11</sup>, en un estudio en 218 receptores de TH secundario a infección por VHB y VHC que recibieron inmunoglobulina hiperinmune anti-VHB (HBIG), observaron diferencias significativas en relación con la tasa de recurrencia del VHC a los 3 años entre los pacientes que recibieron la HBIG antes de 1990 (fecha de inicio del cribado para el VHC) y después de 1990 (el 10 frente al 71%;  $p < 0,001$ ). Los autores indican que la administración de inmunoglobulina policlonal, procedente de pacientes infectados por el VHC, podría transmitir anticuerpos neutralizantes que reducirían la tasa de reinfección por el VHC. Desde el punto de vista clínico, los estudios en los que se ha analizado la administración de diferentes tipos de inmunoglobulinas hiperinmunes anti-VHC (HCIG), en comparación con placebo, no han conseguido demostrar su eficacia en la prevención de la reinfección<sup>12,13</sup>.

### Tratamiento anticipado o *preemptive therapy*

Consiste en la administración del tratamiento antiviral durante las primeras 2-8 semanas post-TH cuando, a pesar de presentar viremia, los pacientes todavía no presentan lesión hepática y tienen ALT normales. Se ha sugerido que esta estrategia podría reducir la tasa de reinfección del injerto o, en los casos en los que no se consiguiera negativizar el ARN del VHC, podría atenuar la lesión histológica o reducir la tasa de progresión de la enfermedad<sup>14</sup>. Los estudios iniciales con IFN dieron resultados dispares. Mientras que Sheiner et al<sup>15</sup> observaron una incidencia menor de recurrencia histológica en los pacientes que recibieron tra-

tamiento anticipado con IFN en comparación con los que no lo recibieron; Singh et al<sup>16</sup> no consiguieron demostrar diferencias en la incidencia de la recurrencia histológica ni en la gravedad de ésta, sólo observaron que el tratamiento anticipado retrasaba la recurrencia histológica (193 días en no tratados frente a 408 días en los tratados;  $p = 0,05$ ). En un estudio no controlado que evaluó la eficacia de un tratamiento combinado de IFN alfa-2b y ribavirina iniciado a las 3 semanas del trasplante hepático, Mazzaferro et al<sup>17</sup> consiguieron una respuesta virológica sostenida (RVS) del 33%, con diferencias significativas entre los pacientes infectados por el genotipo 1 (20%) y los infectados por genotipos distintos del 1 (100%). Con la utilización de los nuevos interferones pegilados se han obtenido tasas de RVS de entre el 15 y el 22%<sup>18-20</sup>. El inconveniente de esta estrategia es la elevada tasa de efectos secundarios (anemia hemolítica, astenia, leucopenia y plaquetopenia), lo que junto con la situación clínica de los pacientes en el postoperatorio inmediato y el mayor riesgo de rechazo agudo en el post-TH inmediato, hace que su aplicabilidad oscile entre el 50 y el 60% de los casos<sup>14</sup> (tabla 2).

### Tratamiento de la hepatitis establecida

Los estudios iniciales con IFN en monoterapia fueron desalentadores por la falta de respuesta, ya que la recidiva bioquímica era generalizada tras la retirada del tratamiento y a causa del elevado riesgo de desarrollar un rechazo agudo. La introducción de la ribavirina representó un pequeño avance en los resultados del tratamiento antiviral<sup>21</sup>. La ribavirina en monoterapia, a pesar de que se asocia con una normalización de transaminasas, no consigue modificaciones de la viremia ni mejoras

Tabla 1. Tratamiento antiviral previo al TH

Autores	Crippin et al <sup>6</sup> (n = 15)	Thomas et al <sup>7</sup> (n = 20)	Everson et al <sup>8</sup> (n = 124)	Forns et al <sup>9</sup> (n = 30)
Tratamiento	IFN/IFN + RBV	IFN 5 MU/día hasta el TH (LADR)	IFN + RBV	IFN 3 MU + RBV hasta el TH
Duración (meses)	2	14	6-12	3
Respuesta				
RFT	5 (33%)	12 (60%)	57 (46%)	9 (30%)
RVS	0	-	30 (24%)	-
N.º tratamientos	2	20	47	30
RVS post-TH	-	4 (20%)	12 (26%)	6 (20%)
Aplicabilidad	-	74%	-	55%

IFN: interferón; LADR: *low accelerating dosis regimen*; RBV: ribavirina; RFT: respuesta final de tratamiento; RVS: respuesta virológica sostenida; TH: trasplante hepático;

histológicas<sup>21</sup>. Bizollon et al<sup>22</sup> evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con IFN alfa-2b (3 MU/3 veces por semana) y ribavirina (1.000 mg/día) durante 6 meses, seguido de ribavirina de mantenimiento en un grupo de 21 pacientes. Se observó normalización de las transaminasas en todos los pacientes y en el 50% se negativizó el ARN del VHC al finalizar los 6 meses de tratamiento. Lo más interesante de este estudio fue el hecho de que la mayoría de los pacientes que toleraron el tratamiento presentó mejoría histológica en las biopsias de control. Los mismos autores han seguido a 11 pacientes tratados, en los que el ARN-VHC se negativizó tras 12 meses de tratamiento con ribavirina de mantenimiento, y se observó que el 90% mantenía una respuesta virológica a los 3 años con mejoría histológica<sup>23</sup>. En los últimos años se han publicado muchos trabajos que evalúan la eficacia del tratamiento con IFN y ribavirina en la recidiva establecida del VHC. En ellos, las tasas de RVS oscilan entre el 9 y el 33%<sup>24-32</sup>. En estos estudios, se confirma que la eficacia del tratamiento es superior en los pacientes infectados por genotipos distintos del 1 en comparación con los infectados por el genotipo 1<sup>31</sup>. Las causas que explican estas tasas reducidas de RVS son la viremia elevada, la alta prevalencia de genotipo 1 y la baja tolerabilidad al tratamiento con un porcentaje elevado de reducción de dosis y abandonos del tratamiento por efectos adversos. En un estudio aleatorizado realizado por Samuel et al<sup>32</sup> en 52 pacientes, en los que se comparó el tratamiento combinado (IFN alfa-2b más ribavirina frente a placebo), se obtuvo una tasa de RVS

del 21%, pero hasta el 43% de los casos tuvo que abandonar el tratamiento por los efectos adversos, especialmente hematológicos. Otro factor que se debe tener en cuenta en esta población es que muchos pacientes presentan insuficiencia renal por fármacos inmunodepresores, con una reducción de la eliminación renal de la ribavirina y, por consiguiente, mayor grado de hemólisis. Por ello, se aconseja iniciar la ribavirina a dosis de 600-800 mg/día y variar según la función renal y anemia. A pesar de todo, se ha descrito que hasta en el 50% de los casos es necesario reducir o abandonar el tratamiento. Para atenuar estos efectos, se ha sugerido la utilización de eritropoyetina o darbepoetina<sup>33</sup>.

La introducción de los IFN pegilados en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C en el TH ha condicionado una ligera mejoría de los resultados con unas tasas de RVS de entre el 13 y el 66,7%, con una incidencia elevada de efectos no deseados, especialmente de toxicidad medular (plaquetopenia y leucopenia) y depresión<sup>34-46</sup> (tabla 3). En relación con el riesgo de rechazo agudo y crónico, la incidencia con los IFN pegilados es muy variable (0-35%)<sup>45</sup>, por lo que se aconseja un control estricto y, en caso de sospecha, realizar tempranamente una biopsia a los pacientes.

En la actualidad, se desconoce cuál debe ser el momento óptimo para iniciar el tratamiento antiviral. En un intento por reducir las secuelas de la lesión histológica, realizamos un estudio piloto de tratamiento combinado (IFN pegilado alfa-2b y ribavirina) en 24 pacientes infectados por el genotipo 1b, en la fase aguda de la reinfección por el VHC después de

## Lectura rápida



El tratamiento antiviral anticipado tiene una baja aplicabilidad clínica por la tasa elevada de efectos secundarios y por el riesgo de desarrollar un rechazo agudo.

Las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) con tratamiento antiviral con IFN y ribavirina oscilan entre el 9 y el 33%.

El tratamiento con los IFN pegilados y ribavirina consigue unas tasas de RVS de entre el 13 y el 66,7%, con una incidencia elevada de efectos no deseados, especialmente de toxicidad medular (plaquetopenia y leucopenia) y depresión.

La elevada tasa de anemia y leucopenia requieren, frecuentemente, la utilización de factores de crecimiento, como la eritropoietina y/o filgrastim.

La eficacia del tratamiento es superior en los pacientes infectados por genotipos distintos al 1 en comparación con los infectados por el genotipo 1.

El tratamiento antiviral en la fase aguda de la reinfección es seguro, pero requiere, en la mayoría de los casos, de la utilización de factores de crecimiento y consigue unas tasas de RVS del 35%.



**Tabla 2:** Tratamiento antiviral en el postoperatorio inmediato (tratamiento anticipado)

Referencia (año)	Régimen terapéutico	n	Semanas Post-TH	Seguimiento (días)	RVS (%)	Rechazo (%)
Sheiner et al <sup>15</sup> (1998)	IFN- $\alpha$ 3 MU $\times$ 3 (12 meses) frente a placebo	30	2	669 $\pm$ 228	0	57
		41				
Singh et al <sup>16</sup> (1998)	IFN- $\alpha$ 3 MU $\times$ 3 (6 meses) frente a placebo	12	2	874 (362-1.349)	0	50
		12				
Mazzaferro et al <sup>17</sup> (2001)	IFN- $\alpha$ 3 MU $\times$ 3 + RBV 10 mg/kg/día (12 meses)	36	3	1.560	33	0
Chalasan et al <sup>18</sup> (2005)	PegIFN- $\alpha$ 2a frente a placebo	26	3	540	8	12
		28			0	21
Shergill et al <sup>19</sup> (2005)	IFN- $\alpha$ o PegIFN frente a IFN/PegIFN + RBV	22	2-6	504	4,5	41
		22			18	

IFN: interferón; PegIFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; TH: trasplante hepático.

## Lectura rápida



El retrasplante hepático por recidiva del VHC debe plantearse antes de que aparezcan complicaciones infecciosas y, especialmente, insuficiencia renal.

La decisión de someter a retrasplante a un paciente con cirrosis por infección del VHC del injerto se realiza de forma individualizada, sin que se haya establecido una norma al respecto.



TH<sup>46</sup>. El diagnóstico de reinfección por el VHC se estableció ante la elevación persistente de las cifras de transaminasas, la presencia de ARN-VHC positivo y la evidencia histológica de hepatitis lobulillar. El tratamiento se inició tras un tiempo medio, entre el TH y la recidiva histológica, de 3,8 meses (intervalo: 1,5-7 meses). Los resultados mostraron que el 62,5% presentó una respuesta virológica temprana (descenso > 2 log de la carga viral basal a la semana 12 del tratamiento), hasta en un 58,3% de los pacientes se negativizó el ARN-VHC a las 24 semanas de tratamiento y hasta un 34,7% de los pacientes presentó una RVS.

La reducida eficacia del tratamiento, la alta incidencia de efectos secundarios y el coste económico elevado han condicionado que la mayoría de los autores indiquen delimitar posibles subgrupos de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una rápida progresión histológica. A pesar de que se han descrito factores asociados a un mal pronóstico (elevada viremia previa al TH, recidiva temprana,

infección por citomegalovirus, edad del donante avanzada y elevado número de bolos de esteroides), no hay ninguna combinación de factores capaz de diferenciar a los pacientes que desarrollarán una lesión histológica agresiva de los que presentarán una evolución más benigna. En general, la tendencia es tratar a los pacientes en los que se muestre una fibrosis significativa en las biopsias realizadas durante el seguimiento, para intentar evitar la progresión de la lesión histológica<sup>47</sup>.

## Retrasplante

Uno de los problemas actuales es decidir la idoneidad o no de indicar un retrasplante en los pacientes que han desarrollado una cirrosis por VHC después del trasplante. En la actualidad, hay una reticencia a la inclusión de estos pacientes en lista de retrasplante, especialmente si la recidiva es grave y temprana, ya que estos pacientes presentan una morbilidad postoperatoria mayor relacionada con una

**Tabla 3.** Tratamiento antiviral de la recidiva de la hepatitis C post-TH con lesión hepática establecida con interferón pegilado y ribavirina

Referencia (año)	Peg-IFN- $\alpha$ ( $\mu$ g/kg/w)	RBV (mg/día)	Duración (meses)	n	Tiempo desde el TH (meses)	I/C (%)	RV final tratamiento (%)	RVS (%)	Rechazo (%)	FC
Mukherjee et al <sup>35</sup> (2003)	1,5	800	12 (genotipo 2,3:6)	39	28	44	44	31	0	ND
Rodríguez-Luna et al <sup>34</sup> (2004)	0,5 $\rightarrow$ 1,5	400 $\rightarrow$ 1.000	12, a partir de ARN VHC (-)	19	30	37	37	26	5	Sí
Neff et al <sup>38</sup> (2004)	1 $\rightarrow$ 1,5	400	12	57	29	7	31	ND	0	Sí
Ross et al <sup>36</sup> (2004)	1,5	800 $\rightarrow$ 1.200	Indefinido salvo intolerancia	16	9	6	37,5	ND	5	Sí
Dumortier et al <sup>37</sup> (2004)	0,5 $\rightarrow$ 1	400 $\rightarrow$ 1.200	12	20	28	20	55	45	25	No
Babatin et al <sup>41</sup> (2005)	0,5-1,1	0-1.200	12	13	24	54	38,5	31	23	No
Toniutto et al <sup>42</sup> (2005)	0,5	600-800	12	12	14	50	17	ND	0	No
Berenguer et al <sup>39</sup> (2006)	Según hemograma	600-1.200	12	36	17	40	55	50	14	Sí
Biselli et al <sup>40</sup> (2006)	1	600	6 + 6 si ARN-VHC (-)	20	56,5	5	45	45	0	Sí
Castells et al <sup>46</sup> (2005)	1,5	400-800	Mínimo 6	24	Fase hepatitis aguda	0	58	35	4	Sí

FC: factores de crecimiento; I/C: interrupción del tratamiento; ND: no disponible; PegIFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RV: respuesta virológica; RVS: respuesta virológica sostenida; TH: trasplante hepático.

edad avanzada de los pacientes, con la existencia de factores de comorbilidad (insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión arterial, etc.), se desconoce la evolución del VHC recurrente en el segundo injerto y, finalmente, hay escasez de órganos donantes. Estudios recientes demuestran que los resultados del retrasplante mejoran de modo significativo cuando se realiza antes de que aparezcan complicaciones infecciosas o insuficiencia renal<sup>48,49</sup>. Berenguer et al<sup>5</sup>, en un intento de definir la historia natural de la reinfección por el VHC en el injerto, observaron que los factores que se asociaron con la presentación de descompensación, retrasplante o mortalidad fueron una elevada puntuación en la escala de Child-Pugh, unas concentraciones bajas de albúmina y un corto período (inferior al año) entre el TH y el diagnóstico de cirrosis hepática tras el TH. A tenor de estos datos, algunos autores aconsejan la realización de biopsias hepáticas periódicas para poder diagnosticar la cirrosis hepática en fase compensada y, por lo tanto, valorar la opción del retrasplante en las mejores condiciones. La decisión de someter a retrasplante a un paciente con cirrosis por infección del VHC del injerto se realiza de forma individualizada, sin que se haya establecido una norma al respecto.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

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. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29:250-6.
3. ● Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: Increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32:673-84.
4. ● 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.
5. ● Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz M, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
6. 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.
7. Thomas R, Brenns J, Guzmán-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus in liver transplantation: role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:905-15.
8. Everson G, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon alpha-2b plus ribavirin: safety and efficacy. *Hepatology*. 2005;42:255-62.
9. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, De la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2003;39:389-96.
10. Farci P, Shimoda A, Wong D, Cabezon T, De Giannini D, Strazera A, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:15394-9.
11. Feray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynes M, et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998;128:810-6.
12. Willems B, Ede M, Marotta P, Wall W, Greig P, Lilly L, et al. Anti-HCV human immunoglobulins for the prevention of graft infection in HCV-related liver transplantation [abstract]. *J Hepatol*. 2002;36:S96A.
13. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:941-9.
14. ●● Terrault NA. Prophylactic and preemptive therapies for hepatitis C virus-infected patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:S95-S100.
15. Sheiner P, Boros P, Klion F, Thung S, Schluger LK, Lau JY, et al. The efficacy of prophylactic interferon alpha-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;28:831-8.
16. Singh N, Gayowski T, Wannstedt C, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65:82-6.
17. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A, Ribero ML, et al. Prevention of recurrent hepatitis c after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transpl Proc*. 2001;33:1355-7.
18. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana R, Reily C, et al. Peginterferon alpha 2a for recurrence of hepatitis C after liver transplantation: two randomised, controlled trials. *Hepatology*. 2005;41:289-98.
19. 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.
20. Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1308-11.
21. ●● Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liv Dis*. 2005;9:579-600.
22. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, et al. Pilot study of the combination of interferon alpha and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis c after liver transplantation. *Hepatology*. 1997;26:500-4.
23. Bizollon T, Ahmed S, Radenne S, Chevallier M, Cevallier P, Parvaz P, et al. Long-term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to IFN-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut*. 2003;52:283-7.
24. Alberti AB, Belli LS, Airoidi 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. 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.
26. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martinez E, Sharma S, et al. Interferon-alpha and ribavirin fort he treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:678-86.
27. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alpha-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:1000-6.
28. Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, Fung JJ, Shakil AO. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alpha alone versus interferon alpha and ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:863-9.
29. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, Wagner T, Grube T, Schotte U, et al. Long-term combination of interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transpl*. 2001;1:350-5.
30. Narayanan Menon M, Poterucha J, El-Amin O, Burgat L, Kremers W, Rosen CB, et al. Treatment of posttransplanta-

## Bibliografía recomendada

**Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: Increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32:673-84.**

*Este artículo revisa los factores relacionados con la progresión de la fibrosis hepática relacionada con la reinfección del injerto por el VHC. Así mismo, revisa los cambios en los últimos años y analiza las posibles causas que justifican dichos cambios.*

**Terrault NA. Prophylactic and preemptive therapies for hepatitis C virus-infected patients undergoing liver transplantation. *Liver Transp*. 2003;9:S95-S100.**

*Amplia y actualizada revisión sobre las diferentes estrategias terapéuticas pretrasplante y en el posttrasplante inmediato para intentar minimizar el impacto de la reinfección del injerto por el VHC.*



## Bibliografía recomendada

**Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. Clin Liv Dis. 2005 9:579-600.**

*En este artículo se realiza una extensa y completa revisión sobre el tratamiento antiviral, con interferón pegilado y ribavirina, de la reinfección postrasplante por el VHC. Se hace hincapié en los importantes y numerosos efectos secundarios del tratamiento y en las diferentes estrategias para manejarlos.*

- tion 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 months course of interferon alfa2b with ribavirin. J Hepatol. 2002;37:247-52.
  32. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: A randomized study. Gastroenterology. 2003;124:642-50.
  33. Vasilopoulos S, Hally R, Caro J, Martin P, Westerberg S, Moritz M, et al. Erythropoietin response to post-liver transplantation anemia. Liver Transpl. 2000;6:349-55.
  34. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams J, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha 2b and ribavirin: An open-label series. Transplantation. 2004;77:190-4.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Dumortier J, Scoaxec J, 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.
  38. 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. Transplantation. 2004;78:303-7.
  39. Berenguer M, Palau A, Fernandez 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.
  40. 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 naive and non-responder patients on a stable immunosuppressive regimen. Dig Liver Dis. 2006;38:27-32.
  41. 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;19:359-65.
  42. 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;20:577-82.
  43. Todd-Stravitz R, Shiffman M, Sanyal A, Luketic V, Sterling R, Heuman D, 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Lázaro JL, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alfa 2-b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. J Hepatol. 2005;45:53-9.
  47. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Cabrera R, Shuster JJ, Theriaque D, et al. One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. Liver Transpl. 2004;10:1240-7.
  48. Rosen HR, Gretch D, Oehlke M, Flora K, Benner K, Rabkin J, et al. Timing and severity of initial hepatitis C recurrence as predictors of long-term liver allograft injury. Transplantation. 1998;65:1178-82.
  49. ● Neff G, O'Brien C, Nery J. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. Liver Transplant. 2004;10:1497-503.