

Trasplante hepático en pacientes con hepatitis viral crónica

Dra. Rosalba Moreno,* Dra. Marina Berenguer**

* Servicio de Gastroenterología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. ** Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario La FE.

Correspondencia: Dra. Rosalba Moreno Alcántar. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Servicio de Gastroenterología, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, México, D.F. Correo electrónico: rosalba_moreno@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 13 de noviembre de 2004.

Aceptado para publicación: 13 de febrero de 2005.

RESUMEN. En las dos últimas décadas se ha producido un avance notable en el manejo del paciente sometido a trasplante hepático por una hepatopatía viral crónica en fase terminal. Las mejoras en el tratamiento inmunosupresor y el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica han propiciado excelentes resultados, tanto en la supervivencia como en la calidad de vida. Uno de los principales problemas que puede amenazar la supervivencia a largo plazo es la recurrencia de la enfermedad original. En ausencia de profilaxis, la recurrencia de la infección viral con la consiguiente hepatitis secundaria es un problema común en pacientes infectados por los virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC). A principios de los 80 los resultados del trasplante en pacientes con hepatitis crónica B fueron decepcionantes, por la recurrencia de la infección y fallo del injerto. Afortunadamente, la introducción de inmunoprofilaxis pasiva mediante inmunoglobulina anti-hepatitis B y el tratamiento con potentes análogos de nucleósidos han revolucionado esta indicación, siendo los resultados actuales excelentes. Por el contrario, en la actualidad aún no disponemos de medidas eficaces que prevengan la recurrencia de la infección por el VHC y la hepatitis secundaria. La cirrosis por VHC con o sin hepatocarcinoma (HCC) asociado representa 50% de los trasplantes en Estados Unidos y en Europa, y a pesar de la disminución de nuevos casos de hepatitis aguda, la prevalencia de hepatitis en fase avanzada está aumentando. Esta revisión resume los datos disponibles sobre la hepatitis B y C en el contexto del trasplante hepático y propone estrategias para mejorar el pronóstico en estas entidades.

Palabras clave: hepatitis crónica, trasplante hepático, cirrosis, tratamiento.

SUMMARY. Liver transplantation (LT) for end-stage liver disease secondary to hepatitis viruses has evolved rapidly during the last two decades. Currently, due to significant improvements in immunosuppressive therapy and surgical techniques, excellent survival rates and quality of life can be achieved. Among several circumstances that may pose a threat to long-term survival, the greatest is likely the recurrence of the original liver disease. Recurrence of viral infection and hepatitis is a common problem for patients undergoing LT for hepatitis B or hepatitis C. In the early 1980s, results of LT for chronic hepatitis B virus (HBV) infection were hampered by recurrent infection and subsequent allograft failure. However, following the introduction of passive immunoprophylaxis with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and treatment with potent oral nucleoside analogs, there has been a resurgence in the interest for this indication. HCV-related end-stage liver disease virus accounts for approximately 50% of LT in the United States and Europe. Despite the decrease in the number of new HCV infections, the prevalence of advanced HCV-related liver disease is steadily increasing. In light of the near universal recurrence of posttransplantation HCV infection and our limited ability to treat recurrent disease, transplantation is in danger of being overrun by viral hepatitis, unless effective strategies can be used to treat disease. This review summarizes available data and highlights appropriate strategies to improve outcomes.

Key words: Chronic hepatitis, liver transplant, cirrhosis, treatment strategies.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos prolonga y mejora la calidad de vida de muchos pacientes con insuficiencia orgánica. En este sentido, el trasplante hepático representa el tratamiento de elección para las hepatopatías en fase terminal. Con éste, se pueden alcanzar tasas de supervivencia superiores a 90-95 y 70%, al año y cinco años del trasplante, respectivamente.¹ Con el tiempo, los problemas a los que se enfrentan los equipos de trasplante han variado. La supervivencia inmediata tras la cirugía junto a la prevención del rechazo agudo fueron las principales barreras a superar en un primer periodo. La introducción de los modernos fármacos inmunosupresores, fundamentalmente la ciclosporina, supuso un hito en el camino, a partir del cual el trasplante pasó de ser una técnica puramente experimental a un tratamiento establecido. Con la mayor supervivencia de los pacientes, surgen nuevos problemas que afectan fundamentalmente a receptores de trasplante con seguimientos prolongados. El ejemplo más significativo es la recurrencia de la enfermedad que originó la insuficiencia del primer órgano, ya sea de base viral, autoinmune o tumoral.²⁻⁴ Esta circunstancia es fácil de explicar, pues, si bien con el trasplante se logra mejorar la disfunción del órgano al sustituirlo por uno nuevo, no se elimina la enfermedad de base, ya sea la infección viral o la predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunes. La existencia de reservorios extrahepáticos y una respuesta inmune atenuada por parte del huésped pueden modificar la historia natural de la enfermedad inicial en el injerto.

INFECCIÓN POR VIRUS B

Introducción

Los resultados iniciales del TH en pacientes con cirrosis secundaria a infección por VHB fueron desalentadores. Durante la década de los 80, la recurrencia viral constante provocaba, en la mayoría de casos, cuadros de hepatitis rápidamente progresiva con pérdida del injerto.² Se han descrito dos patrones de recurrencia distintos con diferencias tanto desde el punto de vista de la patogenia como del pronóstico. La hepatitis crónica estándar tiene unas características muy similares a las observadas en pacientes no trasplantados, pero con progresión acelerada hacia fibrosis y cirrosis. La hepatitis colestásica fibrosante se caracteriza por bandas perisinusoidales de fibrosis, colestasis prominente, degeneración balonzante en presencia de una reacción infla-

matoria escasa, y se asocia con un muy mal pronóstico, con pérdida del injerto en pocos meses tras el trasplante.² La imposibilidad de prevenir esta recurrencia tan agresiva, fundamentalmente en los pacientes con replicación activa en el momento del trasplante (definido por la positividad del HbeAg y/o la detectabilidad del DNA-VHB por métodos de hibridación molecular), y en menor medida en aquellos en fase no replicativa, tales como los coinfectados por el virus delta o los pacientes con hepatitis fulminante, indujo incluso a considerar esta indicación una contraindicación relativa al trasplante.²

Inmunoprofilaxis

En un esfuerzo por modificar esta evolución, se diseñaron protocolos de tratamiento con inmunoglobulinas (HBIG), siendo los equipos de trasplante europeos los pioneros en prevenir la recurrencia.²⁻⁵ Los primeros estudios basados en la administración de inmunoglobulinas a corto plazo, sólo demostraron un retraso en el momento de la recidiva.^{2,6} Los resultados posteriores, prolongando el tratamiento a seis meses y ajustando las dosis para mantener títulos de anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) mayores a 100 UI/L redujeron por primera vez la tasa de recurrencia. En una tercera fase, tras mantener este protocolo de forma indefinida, se logró evitar la recurrencia en un gran porcentaje de pacientes reduciéndose ésta a cifras cercanas a 30% (20%-37%) en los primeros dos años.^{2,5-7} Con la introducción de análogos de nucleósidos, estas cifras son incluso inferiores, situándose en torno al 10% en cinco años,^{2,4-6} lo cual ha llevado a considerar la hepatitis B como una indicación excelente de TH.

El mecanismo por el cual la inmunoglobulina controla la infección no está suficientemente claro. En teoría, la inmunoglobulina es capaz de neutralizar los viriones circulantes. También existen estudios en los que se sugiere que los complejos inmunes formados podrían desencadenar cambios inmunes y modificar la reinfección.⁶

A partir de estos resultados, la mayoría de centros europeos y americanos adoptaron como protocolo de profilaxis la aplicación de inmunoglobulina específica antihepatitis B por un periodo mínimo de seis meses, excluyéndose los pacientes con replicación viral activa.² En este subgrupo, pautas más agresivas, manteniendo títulos de anticuerpos antisuperficie superiores a 500 UI/L, lograron resultados relativamente satisfactorios.^{7,8}

En la mayoría de programas, los esquemas de tratamiento consistían, principalmente, en una infusión

de 10,000 UI de HBIg durante la fase anhepática, seguidos de 10,000 UI al día durante siete días, y posteriormente 10,000 UI al mes durante 6-12 meses. La pauta posterior era muy variable y dependía, en gran medida, del estado de replicación del VHB antes del TH.

Los efectos secundarios son sumamente infrecuentes con las preparaciones actuales; la posibilidad de toxicidad por mercurio o las reacciones inmunes son extremadamente raras.

Fármacos antivirales como profilaxis de la recurrencia del VHB

El tratamiento a largo plazo con HBIg a altas dosis presenta serias limitaciones, entre las que cabe destacar el coste elevado, estimándose en US 100,000 el gasto durante el primer año, y la falta de eficacia en 20-30% de pacientes, siendo ésta significativamente superior en los pacientes con replicación activa en el momento del trasplante (hasta 90% en 10 años).⁵ Las principales causas que permiten explicar esta falta de eficacia son: a) la utilización de dosis insuficientes o inadecuadas, sobre todo en pacientes con carga viral muy elevada; b) la variabilidad de respuesta inter e intra paciente a la HBIg; c) el escape inmunológico por mutación de la proteína "s" -de la envoltura en casos, sobre todo, de recurrencia tardía a partir de los seis meses del trasplante.⁹⁻¹¹

Con la intención de mejorar estos resultados y, al mismo tiempo, reducir el costo económico, se han desarrollado varias alternativas. La primera es la utilización de fármacos antivirales antes del trasplante con el objetivo de inhibir la replicación viral y en consecuencia, trasplantar al paciente en situación de bajo riesgo de recidiva.^{6,12} La mayor parte de experiencia proviene de la utilización de lamivudina a dosis de 100 mg al día por vía oral. Con este fármaco se logra controlar la replicación viral en 80% (64-100%) de los pacientes cirróticos tratados.¹³⁻²² Su principal desventaja es el desarrollo de "resistencias" por mutaciones en el gen de la polimerasa, generalmente a partir del sexto mes de tratamiento, lo cual limita la utilización de este fármaco por periodos prolongados.^{6,12-24} Afortunadamente, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antivirales, tales como el adefovir, que no solamente son altamente eficaces en inhibir la replicación del VHB en pacientes infectados por el virus salvaje, sino también de actuar sobre las cepas resistentes a la lami-

udina y el famciclovir.²⁵ Su principal ventaja es la baja tasa de desarrollo de mutantes de escape, incluso tras periodos prolongados de tratamiento.²⁶ Su principal inconveniente, por el contrario, es la nefrotoxicidad por lo que debe dosificarse en función del aclaramiento de creatinina.

En los pacientes en los que se inicia el tratamiento con antivirales antes del trasplante, éstos deben mantenerse en el postrasplante. La utilización de lamivudina postrasplante en monoterapia es insuficiente, sobre todo, en los pacientes con replicación viral activa en el pretrasplante, debido a la elevada tasa de recidiva secundaria al desarrollo de mutantes.^{27,28} Es posible que la utilización de adefovir (o adefovir-lamivudina en combinación) sea suficiente para prevenir la recurrencia, pero aún no se dispone de datos al respecto.

HBIg en combinación con fármacos antivirales en la prevención de la recurrencia del VHB

La estrategia más recientemente desarrollada ha sido la de combinar HBIg a la lamivudina.^{6,12,29-37} Los resultados utilizando las inmunoglobulinas a altas dosis son excelentes, pero se asocian con el mismo problema de costo que cuando se utiliza la HBIg en monoterapia.²⁹ La combinación HBIg a bajas dosis y lamivudina permite atajar el problema del costo derivado de la HBIg manteniendo resultados muy alentadores.³⁰⁻³⁴ Actualmente, se considera el tratamiento profiláctico de elección en la prevención de la reinfección, obteniéndose unas tasas de reinfección de solamente 12% en los primeros cinco años.^{2,4-6,12,30-34}

Opciones para reducir el costo

La utilización de bajas dosis de HBIg ha supuesto un avance notable desde el punto de vista económico. Una segunda alternativa que está siendo evaluada para reducir el costo es la interrupción de las inmunoglobulinas, tras superar el periodo inicial de alto riesgo de reinfección y su posterior sustitución por antivirales en monoterapia^{38,39} o vacunación antihepatitis B⁴⁰⁻⁴³ (*Cuadro 1*) o ambas opciones, sucesivamente. Si bien estas alternativas son muy atractivas desde el punto de vista económico y de calidad de vida, los estudios que han demostrado su eficacia se han centrado en los pacientes de bajo riesgo de recidiva viral, incluyen un número escaso de pacientes, y un periodo de seguimiento aún demasiado limitado como para recomendar es-

CUADRO 1
VACUNACIÓN ANTIHEPATITIS B EN EL POSTRASPLANTE

Autor, año	No. Pacientes	Anti-HBs	Respuesta (%)
Sanchez-Fueyo, et al. 2000	17	> 10UI/L	82
Angelico, et al. 2000	17	> 10UI/L	18
Bienzle, et al. 2000	20	> 500UI/L	80
Albeniz, et al. 2000	12	> 10UI/L	75

Se definió la respuesta como la seroconversión a anti-HBs utilizando títulos de anti-HBs diferentes según el estudio (ver columna 3).

tas alternativas de forma general y, sobre todo, en pacientes de alto riesgo.

Mejoría de la función hepática con antivirales orales

La utilización de antivirales orales en pacientes con cirrosis descompensada permite, no solamente inhibir la replicación viral y con ello prevenir la recurrencia de la infección, sino también, en ocasiones, mejorar la función hepática hasta el punto de permitir la retirada de lista de espera.^{6,12} Esta mejoría no se produce en todos los pacientes, pues algunos ya han superado la fase de "cirrosis quemada", donde ya es imposible recuperar el funcionamiento hepático adecuado.²¹ Los factores que permiten predecir una respuesta satisfactoria al tratamiento antiviral incluyen la normalización de las aminotransferasas, la disminución de los niveles de bilirrubina, el incremento en la albúmina sérica y la mejoría en la puntuación de Child-Pugh. Por el contrario, la progresión de la enfermedad debe preverse en aquellos pacientes con fallo hepático avanzado, niveles altos de creatinina y bilirrubina, así como en los casos con una elevado puntuación de los índices de Child-Pugh y Model for End Stage Liver Disease (MELD).

El desarrollo de mutantes de escape con la lamivudina es una clara limitación de este fármaco al condicionar, en ocasiones, deterioros bruscos de la función hepática.^{6,12} Con los nuevos agentes antivirales, sobre todo el adefovir, se logra este objetivo sin necesidad de un control tan riguroso para detectar resistencias. Los estudios con este fármaco han demostrado que induce una normalización de los niveles de ALT, en aproximadamente 60% de pacientes cirróticos tratados, con mejoría en las cifras de albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina.²⁵

Retrasplante

Actualmente, debido a las estrategias de tratamiento pre y postrasplante, la necesidad de un segundo injerto por recurrencia de hepatitis B es rara.^{44,45} En el caso de precisarlo, deben considerarse los siguientes aspectos con la finalidad de mejorar el pronóstico:

1. Evitar un retrasplante tardío, cuando la disfunción hepática está muy avanzada o existe insuficiencia renal.
2. Utilizar fármacos antivirales potentes de amplio espectro, fundamentalmente el adefovir, para controlar la replicación del VHB previa al retrasplante.
3. Escoger un régimen profiláctico agresivo para prevenir la reinfección.

Propuestas

Las recomendaciones actuales son las siguientes:

1. En pacientes remitidos para trasplante sin replicación activa, es decir, con ADN-VHB negativo por métodos de hibridación molecular, no es necesario la utilización de fármacos antivirales en el pretrasplante, y la monoprofilaxis en el postrasplante inmediato bien con HBIg, bien con fármacos antivirales es suficiente; queda por definir cuál es el mejor antiviral y la mejor pauta de HBIg en esta situación. A largo plazo (tras 6-12 meses, aunque este periodo aún no está claro), el tratamiento profiláctico de mantenimiento puede basarse en la utilización de antivirales (lamivudina o adefovir o su combinación) y/o la vacunación frente al VHB.
2. En pacientes de alto riesgo, por el contrario, es necesario el tratamiento antiviral (quedando por definir cuál es el mejor fármaco antiviral en esta situación)

antes del trasplante, y la profilaxis en el periodo del postrasplante inicial debe hacerse con una combinación de HBIg y antivirales, debiendo establecerse, en estudios futuros, cuál es el antiviral de elección y la mejor pauta de HBIg. El papel de la monoterapia con antivirales o de la vacunación frente al VHB en este grupo de pacientes aún no está establecido.

INFECCIÓN POR VIRUS C

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC se ha convertido en la primera indicación de trasplante hepático, en la mayoría de los centros de trasplante europeos y americanos.^{1,3,46} La recurrencia de la infección viral es prácticamente universal, inmediata tras la cirugía y se asocia con incrementos significativos de viremia. Por el contrario, la historia natural de la hepatitis recurrente secundaria es variable.³ Mientras que en algunos se produce una progresión acelerada hacia cirrosis y pérdida del injerto; en otros, la recurrencia histológica es mínima y no progresiva en el tiempo. De forma global, no obstante, se acepta que el proceso de fibrogénesis es más agresivo en los pacientes trasplantados que en los inmunocompetentes (0.3 unidades de fibrosis/año [0.004-2.19] vs. 0.2 unidades de fibrosis/año [0.09-0.8] $p < 0.0001$), y como consecuencia, el tiempo para el establecimiento de fibrosis avanzada y/o cirrosis más corto (9-12 años vs. 20-50 años)^{47,48}

Recurrencia de la infección frente a recidiva histológica de la hepatitis C

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 polimerasa (PCR). Estudios recientes han demostrado que ésta es inmediata tras la implantación del nuevo órgano, con incrementos posteriores de la carga viral,¹⁹ hasta alcanzar cifras similares al pretrasplante en la primera semana postrasplante y significativamente mayores en las semanas posteriores.^{49,50} La utilidad de la monitorización de la carga viral en el postrasplante no está claramente establecida.⁵⁰ Se estima que pueden ayudarnos a:

1. Prevenir un patrón agresivo de recurrencia cuando éstos son superiores a 10 mEq/mL a los cuatro meses del trasplante.
2. Diferenciar los episodios de rechazo celular de la hepatitis C recurrente, al detectarse cifras relativamente elevadas en la fase aguda de la hepatitis frente a

estabilidad en la viremia en los casos de rechazo.

3. Para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral.

Por otra parte, el diagnóstico de recurrencia de la enfermedad sobre el injerto se basa en hallazgos histológicos. Al igual que sucede en los individuos inmunocompetentes infectados por el VHC, la historia natural de la hepatitis recurrente C es variable, y mientras hay pacientes que evolucionan en menos de un año a una cirrosis, otros mantienen hígados prácticamente normales durante largos periodos de tiempo.³ Así, en un estudio en el que se analizaron las biopsias anuales realizadas a trasplantados infectados por el VHC, 12% de pacientes tenía una cirrosis en la primera biopsia anual y, por contra, en la biopsia del quinto año, 32% seguía sin desarrollar fibrosis.⁵¹

Progresión histológica tras el trasplante de la hepatitis C recurrente

Existen dos patrones histológicos de recurrencia, el típico de hepatitis crónica, similar al descrito en la población inmunocompetente y la hepatitis colestásica fibrosante, una entidad característica de situaciones de sobreinmunodepresión.^{3,47,48} En los pacientes con recurrencia típica, la hepatitis aguda se manifiesta generalmente entre el segundo y cuarto meses postrasplante, mientras que los cambios compatibles con daño crónico se observan a partir del tercer mes. Los hallazgos en la fase aguda son similares a los descritos en la población no trasplantada con infiltrado portal o lobular de células mononucleares junto a necrosis y esteatosis macrovesicular, siendo este último hallazgo un marcador temprano de recurrencia. En un intento para diferenciar otras entidades que afectan el injerto, tales como el rechazo, se han utilizado diversas técnicas para la determinación de antígenos del virus o el ARN en tejido, pero, hasta el momento, los resultados no son determinantes. Particularmente, existe una pobre correlación entre las pruebas de función hepática convencionales, así como los niveles de aminotransferasas con el daño hepático, subestimando en muchos casos la gravedad de la lesión.^{47,52} Hacia el sexto mes postrasplante, cerca de 50% de los pacientes ya han desarrollado la hepatitis aguda y 80% presenta cambios de hepatitis crónica al año del trasplante. El proceso de fibrogénesis en estos pacientes puede seguir una evolución lineal en el tiempo⁴⁸ o una aceleración tardía tras un primer periodo de estabilidad, de incluso años de

duración.⁵³ Los niveles elevados de transaminasas al tercer año del trasplante y la presencia de cierto grado de fibrosis en esa fecha permiten predecir este cambio súbito en la historia natural de la hepatitis C recurrente, de forma que esta aceleración es relativamente frecuente entre los que tienen transaminasas elevadas y fibrosis portal, mientras que es prácticamente inexistente si las transaminasas son normales y no existe fibrosis en la biopsia del tercer año. Tras cinco años de seguimiento, aproximadamente 25% (8-44%) de los pacientes han desarrollado una cirrosis del injerto por VHC.^{3,47,52,54,55}

Un porcentaje bajo de pacientes (menos de 10%) desarrolla un patrón de recurrencia caracterizado por colestasis progresiva, hiperbilirrubinemia intensa, elevadísima carga viral y escaso infiltrado inflamatorio en la biopsia. Estos cuadros de hepatitis colestásica fibrosante se asocian con muy mal pronóstico en un corto plazo de tiempo. La supervivencia tras el retrasplante también se encuentra muy reducida, siendo las principales causas de muerte las infecciones en el postrasplante precoz asociados a insuficiencia renal. En los pocos casos en los que el paciente sobrevive el periodo inicial, no es infrecuente observar hepatitis recurrentes sobre el segundo injerto igual o incluso más agresivas que tras el primer trasplante. No existen factores que permitan predecir el desarrollo de este patrón de recurrencia y, en general, los hallazgos histológicos precoces no suelen diferir de los observados en pacientes con recurrencia típica. Se estima que estos cuadros son secundarios a estados de sobreinmunosupresión que conducen a un daño directo del virus sobre el hepatocito. La combinación de altísima carga viral, junto a la escasa inflamación en las biopsias, la ausencia de respuesta TCD4 específica frente al VHC y la respuesta predominantemente T2 a nivel de citoquinas intrahepáticas apoyan la hipótesis de hepatotoxicidad directa.⁵⁶ La reducción importante de la

inmunosupresión junto a la utilización de tratamiento antiviral combinado interferón-ribavirina permite, en ocasiones, resolver la fase aguda y crítica de esta entidad, aunque con secuelas habituales, tales como rechazo crónico o cirrosis del injerto.

Factores determinantes del patrón y gravedad de la recurrencia

Estos factores son muy numerosos (*Cuadro 2*), ya que incluyen no solamente aquellas variables asociadas con la hepatitis C en el huésped inmunocompetente (factores del huésped [demográficos, estado inmune, comorbilidades, función hepática en el momento del trasplante], del virus [genotipo, carga viral, cuasiespecies]), sino también variables relacionadas intrínsecamente con el estado de trasplante (factores del donante [edad, grado de esteatosis hepática, volumen del hígado, donante vivo o cadáver], de la cirugía [tiempo de isquemia], y del entorno [inmunosupresión, ingesta de alcohol, coinfecciones virales]).^{3,50,55,57-60}

La evidencia científica existente es suficiente para algunas de estas variables, pero, en general, el grado de asociación suele ser controvertido, lo cual no es más que un reflejo de la elevada complejidad de esta enfermedad en el contexto del trasplante hepático. Varios estudios han demostrado que los pacientes con niveles altos de viremia en el pretrasplante o postrasplante precoz tienen un riesgo mayor de progresión acelerada y una menor supervivencia frente a aquellos con niveles bajos.⁵⁰ Estos hallazgos constituyen la base de la terapia antiviral pretrasplante. Otros estudios han demostrado que la edad del donante desempeña un papel primordial en la evolución de la hepatitis postrasplante y en la supervivencia, de forma que donantes mayores de 50 años se asocian a una progresión de la fibrosis acelerada, una mayor tasa de cirrosis en los primeros cinco años y una menor supervivencia.^{54,59,61-63} Final-

CUADRO 2

FACTORES IMPLICADOS EN LA MAYOR GRAVEDAD DE LA HEPATITIS C RECURRENTE

- Edad del donante > 45 años.
- Infección por el VHC genotipo 1b.
- Carga viral pretrasplante > 1 mEq/mL o > 10 mEq/mL al 4o. mes del trasplante.
- Tratamiento inmunosupresor de inducción potente (combinación de múltiples fármacos a dosis plenas).
- Tratamiento de un episodio de rechazo con > 2 g de metilprednisolona y/u OKT3.
- Infección por citomegalovirus.
- Cambios histológicos de recurrencia grave de forma temprana (primeros seis meses).

mente, la situación de sobreinmunosupresión, ya sea secundaria a la utilización de fármacos antirrechazo (bolos de metilprednisolona y/o uso de anticuerpos policlonales) o secundaria a la combinación de fármacos inmunosupresores de alta potencia se asocia claramente con un peor pronóstico.^{3,55,58,60} Pese a la importancia de la inmunosupresión en determinar la progresión de la hepatitis C en el trasplantado hepático, aún existen muchas controversias respecto al papel desempeñado por cada uno de los fármacos inmunosupresores.^{59,64-67}

Historia natural de la cirrosis del injerto

Ésta también es más agresiva que la descrita en pacientes no trasplantados. Una vez establecida la cirrosis por VHC, la tasa de descompensación clínica alcanza 65%, en tres años, en pacientes trasplantados, frente a 15% en no trasplantados. Los factores que predicen esta descompensación clínica incluyen un Child superior a A, el nivel de albúmina inferior a 3.4 mg/dL y un tiempo, desde el trasplante hasta el diagnóstico de cirrosis compensada, inferior a un año.⁶⁸

Supervivencia

Las series más recientes demuestran que la supervivencia de los pacientes infectados por el VHC es inferior a la obtenida por los pacientes controles, y, sobre todo, inferior a la obtenida en el grupo de enfermedades colestásicas o autoinmunes. A cinco años se calculan tasas de supervivencia de 60-65% en los VHC (+) frente a 80-85% en controles.^{54,55,69} 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. Además, series recientes apuntan a que la hepatitis C recurrente sigue un curso más agresivo en los últimos años, con una progresión más rápida a cirrosis, y con ello una caída de la supervivencia.⁵⁴ Mientras que en los pacientes no infectados por el VHC se observa un incremento progresivo de la supervivencia en los últimos años coincidiendo con los avances quirúrgicos y de la inmunosupresión, esta mejora no se observa en los pacientes infectados por el VHC. Se apuntan como posibles causas el envejecimiento de la población donante y la sobreinmunosupresión secundaria a la introducción de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores.

Profilaxis

Hoy por hoy no existen medidas profilácticas similares a las descritas en el virus de la hepatitis B. La recurrencia viral fue similar en un ensayo canadiense multicéntrico, en la cual se comparaban dos dosis distintas de inmunoglobulinas antihepatitis C frente a placebo.

Tratamiento antiviral

Existen cuatro estrategias potenciales de manejo del paciente en el contexto del trasplante hepático:⁷⁰

1. Tratamiento antiviral en la fase pretrasplante, 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.
2. Administración en el postrasplante precoz de antivirales, antes que ocurra daño histológico; esta alternativa es muy atractiva desde el punto de vista teórico, pero se ve limitada por la dificultad en administrar estos fármacos en este periodo de alta inmunosupresión y citopenias frecuentes.
3. Tratamiento antiviral de la hepatitis establecida, bien en la fase aguda o en la crónica; la erradicación viral es el objetivo primario de este tratamiento, al haberse demostrado que esta respuesta es duradera a largo plazo y que se asocia con mejoría histológica en la mayoría de pacientes.^{71,72}
4. Retrasplante en pacientes con fallo del injerto; opción hoy por hoy muy debatida.

El tratamiento pretrasplante debe dirigirse fundamentalmente al subgrupo de pacientes con cirrosis compensada (por ejemplo, aquéllos con carcinoma hepatocelular en situación de cirrosis Child A). Es posible igualmente tratar a los pacientes en estadio Child B, siempre y cuando los niveles de plaquetas lo permitan. Por el contrario, el tratamiento de los pacientes en situación de hepatopatía avanzada está asociado a múltiples complicaciones, muchas de ellas graves.⁷³⁻⁷⁶ El tratamiento de elección en este contexto, sobre todo, si la cirrosis está compensada, es la combinación de interferón pegilado y ribavirina. En efecto, el tratamiento de la hepatitis C ha mejorado sustancialmente en años recientes con el desarrollo de la pegilación del interferón y la adición de la ribavirina. A pesar de la mejoría observada con esta terapia, el porcentaje de respuesta sostenida parece ser

menor en los pacientes con cirrosis compensada (43-50% frente a 57-65% en pacientes no cirróticos). La tolerabilidad y los efectos secundarios son similares a los observados con el interferón estándar, con la excepción de citopenias, particularmente la neutropenia, que es más frecuente con el interferón pegilado. Precisamente estos efectos secundarios pueden limitar el tratamiento en pacientes cirróticos. El uso de factores de crecimiento, tales como la eritropoyetina y el factor estimulador de neutrófilos, pueden ser útiles en algunos casos para evitar reducir o interrumpir el tratamiento. Las dosis recomendadas y duración del tratamiento se basan, fundamentalmente, en el genotipo infectante: en el genotipo 1, la dosis de ribavirina es de 1,000 a 1,200 mg y la duración del tratamiento debe ser de un año; por el contrario, en los pacientes infectados por el VHC genotipo 2 o 3, la duración de seis meses se considera suficiente, y la dosis de ribavirina es de 800 mg/día. Utilizando estas pautas (o pautas similares, pero en las cuales se administra interferón estándar en vez del interferón pegilado), la tasa de respuesta virológica descrita en la literatura se sitúa en torno a 30-33%. En estos casos se logra prevenir la recurrencia en 70%.^{73,76}

Los datos acerca del tratamiento en el postrasplante precoz, tanto con interferón en monoterapia como con interferón en combinación con ribavirina, son escasos.⁷⁷⁻⁸⁰ Aparte de la dificultad en mantener este tratamiento en esta fase del trasplante, estudios recientes de cinética del VHC cuestionan la base racional de esta estrategia. En estos estudios se ha objetivado un aumento de los niveles de viremia, inmediatamente tras el trasplante, alcanzándose cifras similares al pretrasplante e incluso mayores en las primeras dos semanas; por lo que, si lo que pretendemos es instaurar el tratamiento en una fase de viremia baja o indetectable, deberíamos iniciar el tratamiento antiviral el mismo día del trasplante.

El tratamiento de la hepatitis C recurrente con interferón o ribavirina en monoterapia fue desalentador. Los resultados iniciales de la terapia combinada con interferón estándar o interferón pegilado y ribavirina son discretamente mejores, obteniéndose tasas de respuesta sostenida virológica en torno a 18% con interferón pegilado en monoterapia, 22% con interferón estándar y ribavirina (*Cuadro 3*) y 28% con interferón pegilado-ribavirina.⁸¹⁻⁹⁰ El efecto adverso más común es el desarrollo de anemia por hemólisis, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal.⁹¹ En general, la respuesta virológica se asocia con mejoría histológica. Las causas que permiten explicar los peores resultados al tratamiento antiviral en los pacientes trasplantados frente a

los obtenidos en pacientes inmunocompetentes son varias, incluyendo:

- Prevalencia elevada de genotipo 1.
- Niveles de viremia elevados.
- Prevalencia elevada de pacientes previos no respondedores a tratamiento antiviral.
- Necesidad frecuente de reducir las dosis de antivirales por la menor tolerancia del tratamiento, sobre todo de la ribavirina.
- Sensibilidad reducida al interferón, hipótesis aún por confirmar.

En conclusión, cada estrategia tiene ventajas y desventajas. Con los tratamientos actuales, el tratamiento pretrasplante está limitado por su escasa aplicabilidad y eficacia; el tratamiento en el postrasplante precoz por su bajísima aplicabilidad y su baja eficacia, y el tratamiento de la enfermedad establecida por su menor eficacia respecto a los individuos inmunocompetentes; no obstante, posiblemente sea ésta la opción de mayor costo/beneficio.⁹²

Con el incremento progresivo de pacientes infectados por el virus C que pierden el injerto por recurrencia, la opción de retrasplante se plantea cada vez con mayor frecuencia.⁹³ Hasta la fecha, y debido a la controversia que rodea esta indicación de trasplante, cada centro sigue sus propias propuestas. Globalmente se puede afirmar que existe reticencia 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, en cuanto a supervivencia en el posretrasplante precoz, se obtienen cuando existe una insuficiencia renal preestablecida o una hiperbilirrubinemia marcada. Por ello, hoy en día se estima que en estas condiciones el retrasplante no debería plantearse.⁹⁴⁻⁹⁹ Existe igualmente relativo consenso respecto a la exclusión del subgrupo de pacientes que desarrollan una hepatitis colestásica fibrosante. Idealmente, se debería incluir a estos pacientes en ensayos que valoren el papel de la terapia antiviral profiláctica.

CONCLUSIONES

Los resultados del trasplante hepático en pacientes infectados por el VHB son, hoy en día, excelentes, con tasas de recurrencia inferiores a 10% en 2-5 años y

CUADRO 3

TRATAMIENTO COMBINADO DE INTERFERÓN ESTÁNDAR Y RIBAVIRINA EN LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C

Autor, año (Nº)	Tratamiento	Respuesta bioquímica/Respuesta virológica (%)	Respuesta bioquímica sostenida/Respuesta virológica sostenida (%)	Mejoría histológica	D/C(%)
Bizollon, 1997,(71) Alberti, 2001 (81)	6 m IFN + Rbv + 6 m Rbv	100 / 48	86 / 24	Sí	14
	12 m IFN + Rbv + Rbv de larga duración	83 / 44	78 / 33	Sí	22
Ahmad, 2001(83)	6 m IFN (n = 40) vs. 12 m combinación (n = 20)	20 vs. 25 / 15 vs. 40	ND vs. ND/ 2,5 vs. 20	No	25
De Vera, 2001(84)	IFN + Rbv ≥ 12 m	77 / 9	71 / 9	No	40
Gopal 2001 (82)	IFN + Rbv indefinidamente	ND / 50	ND / 8	ND	0
Narayanan 2002 (85)	12 m IFN + Rbv	42/35	ND	Sí	50
Lavezzo 2002 (86)	12 m IFN- Rbv (n = 30) vs. 6 m IFN-Rbv (n = 27)	66 vs. 53 / 23 vs. 33	37 vs. 30 / 17 vs. 22	Sí	5
Samuel 2003 (87)	IFN + Rbv (28) vs. placebo (24)	ND / 32	18 / 21	No	43

IFN = interferón, Rbv = ribavirina, ND = no disponible, D/C = discontinuación. La respuesta viral sostenida fue significativamente mayor en el genotipo 2-3-4 que en aquellos infectados con genotipo 1.

con la posibilidad de administrar un número creciente de fármacos antivirales de gran eficacia para controlar la replicación viral y carentes de toxicidad. Por el contrario, los resultados en pacientes infectados por el VHC no han mejorado con el tiempo, a pesar del avance 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 estábamos en la década de los 80 con el VHB, son necesarios avances en la prevención y el tratamiento de la hepatitis C postrasplante. Esperamos con impaciencia este desarrollo farmacológico, previsible en un futuro no tan lejano tras el desarrollo de los nuevos sistemas de replicación del VHC, en particular los sistemas de replicación.

REFERENCIAS

1. Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001; 120: 749-62.
2. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention or recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39: S181-S189.
3. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 666-78.
4. 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.
5. 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.
6. Villamil FG. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *J Hepatol* 2003; 39: 466-74.
7. Terrault NA, Zhou S, Combs C, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.
8. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with

- aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61: 1358-64.
9. Terrault NA, Zhou S, McCort RW, et al. Incidence and clinical consequences of surface and polymerase gene mutations in liver transplant recipients on hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998; 28: 555-61.
 10. Ghany MG, Ayala B, Villamil FG, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213-22.
 11. Protzer-Knolle U, Naumann U, Bartenschlager R, et al. Hepatitis B virus with antigenically altered hepatitis B surface antigen is selected by high-dose hepatitis B immune globulin after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 254-63.
 12. 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.
 13. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Seminars in Liver Dis* 2003; 23(1): 89-100.
 14. Villeneuve J, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207-10.
 15. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-7.
 16. Kapoor D, Gutpan RC, Wakil S, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 308-12.
 17. Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001; 34: 411-16.
 18. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-32.
 19. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2002; 8: 433-9.
 20. Andreone P, Biselli M, Gramenzi A, et al. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with precore mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1119-24.
 21. Fontana RJ, Hann H-WL, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-27.
 22. Hann H-WL, Fontana RJ, Wright TL, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl* 2003; 9: 49-56.
 23. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. *Hepatology* 1998; 27: 628-33.
 24. Seehofer D, Rayes N, Steinmüller T, et al. Occurrence and clinical outcome of lamivudine resistant hepatitis B after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 976-82.
 25. 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.
 26. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-7.
 27. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 30: 715-21.
 28. Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 888-94.
 29. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998; 28: 585-9.
 30. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 491-6.
 31. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(6): 520-5.
 32. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, et al. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against posttransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
 33. Han SH, Ofman J, Holt C, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2001; 6: 741-8.
 34. McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus precore mutant-associated infection: high resistance rates in treatment of recurrence but universal prevention if used as prophylaxis with very low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 6: 512-9.
 35. Saab S, Kim M, Wright TL, et al. Successful orthotopic liver transplantation for lamivudine-associated YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2000; 119: 1382-4.
 36. Rosenau J, Bahr MJ, Tillman HL, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation: possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001; 34: 895-902.
 37. Seehofer D, Rayes N, Naumann U, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1381-5.
 38. Dodson SF, de Dodson SF, de Vera ME, et al. Lamivudine after hepatitis B immune globulin is effective in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 434-9.
 39. Buti M, Prieto M, Casafont F, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-7.
 40. Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 496-501.
 41. Sanchez-Fueyo A, Martinez-Bauer E, Rimola A. Hepatitis B vaccination after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 257.
 42. Angelico M, Di Paolo D, O Trinito M. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 176-81.
 43. Bienzle U, Gunther M, Neuhaus R, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B virus-related disease. *Hepatology* 2003; 38: 811-19.
 44. Berenguer M, Wright TL. Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients. *J Hepatol* 2003; 39: S190-S193.
 45. Roche B, Samuel D, Feray C, et al. Retransplantation of the liver for recurrent hepatitis B virus infection: the Paul Brousse experience. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 166-74.
 46. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331-8.

47. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl 3): S28-S34.
48. Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673-684.
49. Garcia-retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680-7.
50. Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl. 3): S58-S62.
51. Berenguer M, Rayón M, Prieto M, et al. Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver Transpl* 2001; 7: 790-6.
52. Prieto M, Berenguer M, Rayón M, Córdoba J, Argüello 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.
53. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl* 2003; 1152-8.
54. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-10.
55. International Liver Transplantation Society HCV Consensus Group. Report of the First International Liver Transplant Society Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl. 3): S1-S119.
56. McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 368-74.
57. Berenguer M. Host and donor pre- and post-liver transplant risk factors impacting on HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl. 3): S44-S47.
58. McCaughan GW, Zekry A. Impact of immunosuppression on immunopathogenesis of liver damage in hepatitis C virus-infected recipients following liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(Suppl. 3): S21-S27.
59. Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41.
60. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S63-S66.
61. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 362-9.
62. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248-52.
63. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004; 77: 84-92.
64. Fasola CG, Netto GJ, Jennings LW, et al. Recurrence of hepatitis C in liver transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2002; 34: 1563-4.
65. Zekry A, Gleeson M, Turhan S, McCaughan GW. The effect of mycophenolate compared to azathioprine on viral load in HCV liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2004; 10: 52-8.
66. Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, et al. The effect of anti-interleukin-2 receptor therapy on the course of hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 1064-70.
67. Watahi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282-8.
68. 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.
69. 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.
70. Berenguer M, Wright LT. Treatment strategies for hepatitis C: intervention prior to liver transplant, pre-emptively or after established disease. *Clinics in Liver Disease* 2003; 7: 631-50.
71. Bizollon T, Admed SNS, Radenne S, et al. Long-term histologic improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplant patients with hepatitis C recurrence. *Gut* 2003; 52: 283-7.
72. 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.
73. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl. 1): S185-94.
74. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver transpl* 2003; 9(Suppl. 3): S90-S94.
75. Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 350-5.
76. Fornis X, Garcia-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.
77. Sheiner P, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 28: 831-8.
78. Singh N, Gayowski T, Wannstedt C, et al. Interferon- α for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transpl* 1998; 65: 82-6.
79. Reddy KR, Fried MW, Dixon R, et al. Interferon alfa-2b and ribavirin vs. placebo as early treatment in patients transplanted for hepatitis C end-stage liver disease: results of a multi-center, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 122: 199-?
80. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transpl Proc* 2001; 33: 1355-7.
81. Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001; 7: 870-6.
82. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001; 7: 181-90.
83. 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.
84. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 678-86.
85. Narayanan M, Poterucha JJ, El-Amin OM, et al. Treatment of posttransplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl* 2002; 8: 623-9.
86. Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 2002; 37: 247-52.
87. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-50.
88. 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 (in press).
89. 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.
90. Rodríguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pe-

- gylated interferon alfa 2b and ribavirin: an open label series. *Transplantation* 2004; 77: 190-4.
91. Jain AB, Eghtesad B, Venkataramanan R, et al. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with hepatitis C virus infection. *Liver transpl* 2002; 8: 1007-13.
92. Saab S, Ly D, Han SB, et al. Is it cost-effective to treat recurrent hepatitis C infection in orthotopic liver transplantation patients? *Liver Transpl* 2002; 8: 449-57.
93. Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1612-16.
94. Biggins SW, Beldecos A, Rabkin JM, Rosen HR. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl* 2002; 8: 313-22.
95. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1428-36.
96. Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C following liver retransplantation for HCV-related graft failure. *Liver Transpl* 2003; 9: 228-35.
97. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000; 6: 174-9.
98. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the Model for End-stage Liver Disease era: how should we or shouldn't we? *Liver Transpl* 2003; 9: 1025-7.
99. Rosen H, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2003; 38: 460-9.