

Profilaxis y tratamiento de la hepatopatía por virus C en el entorno del trasplante hepático.

Revisión narrativa

L. Margusino Framiñán^a, F. Suárez López^b e I. Martín Herranz^a

^aServicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

^bUnidad de Trasplante Hepático del Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

Resumen

Objetivo: Revisar la utilización de terapia antiviral como profilaxis o tratamiento de la hepatopatía por virus C en el entorno del trasplante hepático.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con la estrategia "liver transplantation" AND "hepatitis C" AND ("interferon" OR "peginterferon" OR "ribavirin") desde 1966 hasta junio 2007 y una búsqueda manual en las revistas Gastroenterología y Hepatología, Journal of Hepatology y Hepatology desde 2001 hasta junio 2007, para identificar publicaciones y comunicaciones a congresos relacionadas con el tema. Se seleccionaron y evaluaron los estudios identificados.

Resultados: Se seleccionaron 84 trabajos para realizar la revisión. La hepatopatía por virus C es una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La re-infección post-trasplante es inmediata y casi universal, y deriva, en muchos casos, en una hepatopatía recurrente que disminuye la supervivencia del paciente. Se han estudiado cuatro estrategias terapéuticas básicas: tratamiento antiviral pre-trasplante, profiláctico, anticipado o preventivo y tratamiento de la hepatitis C aguda y crónica recurrente.

Conclusiones: Actualmente el tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático se basa en la utilización de peginterferón asociado a ribavirina como tratamiento pre-trasplante en pacientes seleccionados o como tratamiento de la hepatitis C recurrente post-trasplante, alcanzándose respuestas virológicas sostenidas en torno al 20% y 35% respectivamente. La principal limitación de estos tratamientos es la alta frecuencia de efectos adversos y suspensiones de tratamiento, por lo que es muy importante realizar un seguimiento estricto de la seguridad del tratamiento.

Palabras clave: Agentes antivirales. Terapia con medicamentos. Combinación. Hepatitis C crónica. Trasplante hepático. Ribavirina. Interferón. Polietilenglicoles.

The prophylaxis and treatment of C virus liver disease in the liver transplantation setting. Narrative review

Objective: To review the use of antiviral therapy as prophylaxis or treatment of virus C liver disease in the liver transplantation setting.

Method: A search was made of the literature in PubMed with the strategy "liver transplantation" AND "hepatitis C" AND ("interferon" OR "peginterferon" OR "ribavirin") from 1966 to June 2007 and a manual search of the journals *Gastroenterología y Hepatología*, *Journal of Hepatology* and *Hepatology* between 2001 and June 2007, to identify publications and communications to congresses relating to the subject. The studies identified were selected and evaluated.

Results: A total of 48 articles were chosen for review. Hepatitis C virus is one of the main indications for liver transplantation. Post-transplant re-infection is immediate and almost universal, and results, in many cases, in a recurrent liver disease that reduces the patient's survival. Four basic therapeutic strategies have been studied: pre-transplant anti-viral treatment, prophylaxis, early or preventative treatment and treatment of acute or chronic recurrent hepatitis C.

Conclusions: Currently, the hepatitis C treatment in the liver transplantation setting is based on the use of peginterferon associated with ribavirin as pre-transplant treatment in selected patients or as treatment of recurrent post-transplant hepatitis C, achieving sustained virological responses of around 20% and 35% respectively. The main limitation of these treatments is the high frequency of the adverse effects and interruptions to treatment, meaning it is important to carry out strict follow-up of the treatment safety.

Correspondencia: Luis Margusino Framiñán.
Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 La Coruña. España.
Correo electrónico: lmarfra@canalejo.org

Key words: Antiviral agents. Drug therapy. Combination. Chronic hepatitis C. Liver transplantation. Ribavirin. Interferons. Polyethylene glycols.

Recibido: 10-7-2007 **Aceptado:** 7-12-2007

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática terminal causada por la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más frecuente de trasplante hepático en Europa Occidental y Estados Unidos^{1,2}. En España, y según datos de la *Octava Memoria de Resultados* del Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2005, la cirrosis por VHC motiva el 25,4% de los trasplantes hepáticos en nuestro país, siendo el segundo diagnóstico principal y el primer diagnóstico secundario de los receptores, únicamente superado por la cirrosis alcohólica (29,8% de los pacientes); de hecho, durante los últimos 20 años aproximadamente 3.000 pacientes se han sometido a trasplante hepático por cirrosis secundaria a hepatitis C crónica (HCC), por lo que se ha convertido en un problema de una gran magnitud en el ámbito sanitario y declarado como prioritario a nivel de salud pública por la Unión Europea⁴.

Sin embargo, tras el trasplante hepático se produce de forma inmediata (primeras horas post-trasplante) y en la gran mayoría de los pacientes la denominada “*infección recurrente por VHC*” o “*re-infección por VHC*”, que se objetiva por la presencia del VHC en la sangre y/o el hígado del paciente trasplantado⁵⁻⁷. Esta re-infección se produce tanto en pacientes con carga plasmática viral positiva en el momento del trasplante como en pacientes con cargas plasmáticas virales negativas, reforzando la hipótesis de la re-infección desde células extrahepáticas. Por tanto, el trasplante hepático, lejos de ser una solución definitiva a la enfermedad, en muchos casos aplaza este grave problema de salud, pudiéndose afirmar que el trasplante hepático se utilizaría en este entorno como una estrategia paliativa más que curativa, pero que en aquellos pacientes en los que el tiempo de evolución de la enfermedad hepática post-trasplante fuese superior a la expectativa media de vida sería una estrategia efectiva.

Si la re-infección es un aspecto fundamental del problema, no lo son menos la modificación y la aceleración de la historia natural de la enfermedad hepática secundaria a la re-infección por VHC con respecto a los pacientes infectados inmunocompetentes no trasplantados.

Con respecto a la modificación de la historia natural de la enfermedad, se ha observado que la recurrencia de la enfermedad por VHC tras el trasplante hepático se produce a distintos tiempos y muestra un amplio espectro de alteraciones morfológicas, que pueden ocurrir mediante diferentes mecanismos de daño del hepatocito^{8,9}. Esta heterogeneidad, basada en el tiempo de recurrencia y patrón anatomopatológico, puede ser muy importante en relación con el pronóstico y selección de pacientes candidatos a tratamiento. Con respecto a pacientes inmunocompetentes, los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan las siguientes diferencias en la historia natural de la enfermedad:

- La “eliminación espontánea” del VHC es prácticamente nula.
- Un alto porcentaje de pacientes pueden sufrir la denominada “*hepatitis aguda recurrente*” (generalmente dentro de los 6 meses postrasplante), que se asocia típicamente con in-

crementos en los niveles de transaminasas y que requiere para su diagnóstico la realización de una biopsia hepática.

- Suele desarrollarse a continuación la denominada “*hepatitis C crónica recurrente*”, que requiere para su diagnóstico una biopsia hepática con un patrón morfológico diferente a la hepatitis aguda. Esta hepatitis C crónica puede evolucionar hacia formas clínicas con distinta gravedad: hepatitis C crónica estándar o hepatitis C crónica colestásica, de muy veloz evolución, de las que debe realizarse el diagnóstico diferencial mediante biopsia hepática.

Pero, además de la modificación de la historia natural de la enfermedad, se produce una aceleración de la misma, absolutamente documentada en todas sus fases¹⁰⁻¹⁵, y que se traduce en:

- 1) Mayor progresión de la fibrosis, que en el paciente trasplantado hepático está entre 3-5 veces acelerada con respecto al paciente inmunocompetente. Esto se traduce en que, si el tiempo medio de evolución de la fibrosis en un paciente inmunocompetente entre un estadio I a II es de unos 8 o 9 años, este tiempo puede reducirse a aproximadamente 2 años en el paciente trasplantado hepático.
- 2) Acortamiento del plazo hasta cirrosis; si en un paciente inmunocompetente el tiempo en el que la enfermedad hepática alcanza el estadio de cirrosis se encuentra en torno a los 20-30 años, en el paciente trasplantado hepático desciende hasta los 10-12 años.
- 3) Rápida evolución hacia la descompensación hepática; tras llegar a cirrosis la probabilidad de descompensación es mucho mayor (hasta del 50%) en 1 año y la supervivencia desciende hasta el 40% en el primer año postrasplante.
- 4) Menor supervivencia del injerto y del paciente, derivados de la aceleración de la progresión a fibrosis, cirrosis y descompensación. La Organización Nacional de Trasplante, en sus Memorias de los años 1984-1992 y 1993-2005, en el capítulo correspondiente al Registro Español de Trasplante Hepático, informa que en alrededor de un 10% se produce una disminución de la supervivencia del injerto y del paciente por la presencia del VHC a los 10 años del trasplante hepático³.

Finalmente, indicar que se han identificado una serie de factores del donante, del receptor y del VHC que están asociados con un incremento en la gravedad de la recurrencia de la hepatitis por VHC y con una menor supervivencia del injerto^{2,8,15}: sexo (mujer), edad avanzada (donante y receptor), raza (no blanca), gravedad enfermedad basal, tiempo de recurrencia, tratamiento rechazo (corticosteroides y OKT3), carga viral pretrasplante, carga viral temprana post-trasplante, coinfección CMV y/o VIH.

En este contexto (prevalencia de la cirrosis por VHC, modificación y aceleración de la historia natural de la enfermedad con respecto a los pacientes inmunocompetentes) parece claro que se hace necesario un tratamiento antes, durante o después del trasplante hepático que elimine permanentemente el VHC, que se

asocie a una mejoría en la inflamación o fibrosis hepática (tal como sucede en pacientes no trasplantados) y finalmente evite la pérdida del injerto por recurrencia de la enfermedad primaria. En este sentido se han desarrollado estudios¹⁶⁻²¹ que han evaluado la evolución virológica, bioquímica e histológica a largo plazo de pacientes trasplantados hepáticos sometidos a tratamiento antiviral y que habían alcanzado una respuesta virológica sostenida (RVS: negativización del VHC 6 meses después de finalizado el tratamiento), concluyéndose que dicha respuesta se mantiene al menos 3-5 años (tiempo de seguimiento de los estudios), se asocia a una mejoría en el grado de inflamación hepática con la regresión de la fibrosis y disminuye la mortalidad. Estos posibles beneficios secundarios a la instauración de un tratamiento antiviral en el entorno del trasplante hepático se han analizado en distintas estrategias terapéuticas:

- a) Antes del trasplante hepático: *tratamiento antiviral pre-trasplante*.
- b) Durante el trasplante hepático: *tratamiento profiláctico*.
- c) Después del trasplante hepático:
 - c.1) Antes de desarrollarse la hepatitis C crónica recurrente: *tratamiento anticipado o preventivo*.
 - c.2) Tras desarrollarse una hepatitis C recurrente: *tratamiento de la hepatitis C aguda o crónica recurrente*.

El objetivo de este trabajo es revisar la utilización de las diferentes estrategias de terapia antiviral como profilaxis o tratamiento de la hepatopatía por virus C en el entorno del trasplante hepático.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con la estrategia "liver transplantation" AND "hepatitis C" AND ("interferon" OR "peginterferon" OR "ribavirin") desde 1966 hasta junio 2007 y una búsqueda manual en las revistas *Gastroenterología y Hepatología*, *Journal of Hepatology* y *Hepatology* desde el año 2001 hasta junio de 2007, para localizar publicaciones y comunicaciones a los congresos de las Asociaciones Españolas, Europeas y Americanas para el Estudio del Hígado (AEEH, EASLD, AASLD). Se seleccionaron y evaluaron los estudios identificados.

Se recuperaron un total de 144 estudios, de cuya revisión es importante destacar varios aspectos que limitan su utilidad final en la estandarización de la práctica asistencial:

- Son muy escasos los estudios con alto nivel de evidencia (ensayos clínicos aleatorizados): la gran mayoría son estudios observacionales prospectivos o retrospectivos, estudios de cohortes, realizados en un solo centro de investigación y con pocos pacientes.
- Todos excluyen del tratamiento a pacientes con trombopenia, anemia, neutropenia e insuficiencia renal severas, situaciones clínicas muy frecuentes en el entorno del trasplante

hepático, debiéndose excluir hasta un 25-60% de los pacientes reclutados por estos motivos.

- En casi ningún estudio se especifica si los pacientes no han recibido tratamiento antiviral previamente (factor pronóstico independiente en el resultado del tratamiento antiviral).
- Al tratarse en algunos casos de estudios anteriores a 2003, no se analiza en muchos casos la efectividad del tratamiento de referencia actual de paciente con HCC (peginterferón, PegIFN).
- Los regímenes posológicos estudiados y las duraciones de tratamiento son muy variables.
- No se establece una variable común de resultados.

De los 144 estudios recuperados, se evaluaron finalmente 84, ya que se excluyeron de la revisión aquellos estudios en los que el objetivo principal no era evaluar la seguridad o efectividad del tratamiento antiviral, no se indicaba el momento en el que se instauraba la terapéutica con respecto al trasplante hepático, no se indicaba el tipo de interferón o peginterferón utilizado o no se especificaba el régimen posológico utilizado.

Es importante justificar que se han excluido en esta revisión los estudios que han evaluado amantadina en el tratamiento de la hepatitis C postrasplante, porque incluían grupos de pacientes que no son objeto de esta revisión (retratamientos de la hepatitis C crónica recurrente postrasplante, tras un primer y fallido ciclo de terapia antiviral combinada^{22,23}), porque no se aportan datos de respuesta virológica sostenida en el único estudio en monoterapia²⁴ o porque sobre terapia combinada como primer tratamiento antiviral postrasplante sólo se ha publicado un estudio (que no incluye peg-IFN) que ha obtenido resultados muy pobres en términos de seguridad y de respuesta virológica sostenida²⁵. Todos estos estudios han sido analizados en dos revisiones^{26,27}, que concluyen que la triple terapia que incluya amantadina puede ser efectiva en retratamiento de un grupo seleccionado de pacientes, sin mostrar ningún beneficio en pacientes no tratados previamente o recidivantes.

RESULTADOS

Tratamiento antiviral pretrasplante

Una posible estrategia para abordar el problema del VHC en el contexto del trasplante hepático es eliminar el virus antes del trasplante y con ello intentar evitar la reinfección del injerto. Como ya se ha comentado anteriormente, hay que tener siempre presente que incluso pacientes con cargas virales plasmáticas negativas previas al trasplante hepático pueden reinfectarse y que, a día de hoy, no se ha establecido definitivamente si una reducción de la carga viral del VHC (sin erradicación) conlleva una reducción de la gravedad de la enfermedad recurrente tras el trasplante hepático. Hasta la fecha se han publicado 6 estudios que evalúan dicha estrategia, pero únicamente 5 de ellos especifican el tratamiento farmacológico utilizado²⁸⁻³² (tabla 1).

Tabla 1. Principales estudios evaluados de tratamiento antiviral de hepatitis C pretrasplante hepático

Autor	Tratamiento (n)	Duración (meses)	RVF (%)	Recurrencia VHC (%)	RVS (%)
Crippin ²⁸ (a, b)	IFN α -2b 1 MUI/día (3) IFN α -2b 3 MUI-3 v/s (6) IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 400 mg/día (6)	2	33	100	0
Thomas ²⁹	IFN α -2b 5 MUI/día (20)	14	60	67	20
Everson ³⁰	IFN α -2b + RBV DC (102)	6-12	39	48	20
Forns ³¹	IFN α -2b 3 MUI/día + RBV 800 mg/día (30)	3	30	33	20
Martínez-Bauer ³²	PegIFN α -2a + RBV (50)	< 6	38	33	25

a: estudio controlado; b: estudio aleatorizado; DC: dosis crecientes; IFN: interferón; MUI: millones de unidades internacionales; n: número de pacientes a tratamiento; PegIFN: peginterferón; RBV: ribavirina; RVF: respuesta virológica al final del tratamiento; RVS: respuesta virológica sostenida; v/s: número administraciones/semana; VHC: virus hepatitis C.

Crippin et al publicaron el primer estudio piloto²⁸ para determinar la tolerabilidad y eficacia de la terapia antiviral en pacientes de la lista de espera de trasplante hepático, con una alta probabilidad de trasplante dentro de las 12 semanas siguientes a la inclusión del paciente en el estudio. Se excluyeron pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a 45.000 unidades/ml, Hb < 11 g/dl, neutrófilos < 1.250/ml y creatinina sérica > 2 mg/dl. El 73% de los pacientes estaban infectados con genotipo 1 del VHC. Los pacientes en lista de espera recibieron tratamiento antiviral hasta el momento del trasplante (tiempo medio de 1,95 meses, rango 0,25-5,0 meses) y se aleatorizaron en tres grupos de tratamiento. Se alcanzó la negativización de la carga viral en el momento del trasplante (definida por pérdida del RNA VHC mediante PCR) en el 33% de los pacientes (5/15), sin diferencia entre los grupos a tratamiento, pero todos ellos recidivaron tras el trasplante. Se observaron 20 efectos adversos graves en los 15 pacientes, destacando las citopenias, encefalopatía hepática y complicaciones infecciosas. Los autores consideraron que la mala tolerancia y la baja seguridad de IFN solo o asociado a RBV, así como la pequeña proporción de pacientes que cumplen los criterios de tratamiento (menos del 50%), limitan la potencial utilidad de terapia antiviral pre-trasplante.

Thomas et al²⁹ estudiaron el efecto de altas dosis diarias de IFN α -2b (5 MUI/día) en 20 pacientes en lista de espera de trasplante hepático, que no habían recibido tratamiento antiviral previo (67% genotipo 1). La duración media de tratamiento fue de 14 $\pm$ 2,5 meses (0,5-33,5). Un 60% de los pacientes (12/20) negativizaron el RNA VHC antes del trasplante, si bien el 67% de los pacientes recidivaron tras el mismo (8/12). En cuanto a la seguridad del tratamiento, destacar el desarrollo de citopenias, empeoramiento de los síntomas depresivos y neuropatía periférica. Los autores destacan en sus conclusiones la importancia de la eliminación viral en 12 de los 20 pacientes tratados antes del trasplante y en 4 de los 12 tras el mismo.

Everson³⁰ estudió la utilización de IFN α -2b y RBV a dosis crecientes con el objetivo de incrementar la adhesión del paciente al tratamiento y limitar en lo posible sus efectos adversos. De los 102 pacientes incluidos en el estudio (77% infectados con genotipo 1), alrededor del 40% (40/102) consiguieron eliminar el virus del plasma antes del trasplante hepático, si

bien sólo la mitad de ellos (21/40) consiguieron una respuesta virológica sostenida tras el mismo. A pesar de utilizar un esquema de dosis crecientes, hasta un 20% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, siendo los más graves las citopenias, encefalopatía hepática y complicaciones infecciosas. Una de las conclusiones más interesantes de este estudio es la importancia de modular el momento del trasplante hepático, retrasándolo en lo posible hasta la negativización del VHC.

Forns coordinó un estudio³¹ desarrollado en 4 hospitales españoles, en pacientes en lista de espera con expectativa de trasplante hepático inferior a 4 meses, que recibieron durante una media de 12 semanas tratamiento combinado con IFN asociado a RBV. De los 30 pacientes a tratamiento (83% genotipo 1), 9 negativizaron su carga viral pre-trasplante (respuesta 30%) y 3 de ellos recidivaron tras el mismo (RVS del 20%). Entre los efectos adversos, destacar 2 sepsis y el desarrollo de leucopenia y trombocitopenia. Los autores concluyen que ésta es una estrategia válida en pacientes seleccionados, debiéndose realizar un seguimiento estricto de la seguridad de los tratamientos.

Martínez-Bauer ha publicado el único estudio³² que ha utilizado terapia de combinación con peginterferón (PegIFN α -2a y RBV; no especifica régimen posológico) durante al menos 6 meses antes del trasplante. Se obtienen tasas de respuesta alrededor del 38%, produciéndose un 33% de infección recurrente tras 6 meses del trasplante hepático. Se produjeron efectos adversos hematológicos graves (anemia, neutropenia y trombocitopenia) en un 66% de los pacientes, un 32% descompensaciones y 32% infecciones. El 60% de los pacientes requirieron modificación de dosis de antivirales, un 30% interrumpieron el tratamiento y se produjeron 2 muertes por peritonitis bacteriana. Los autores consideran que este tratamiento tiene una limitada utilidad en pacientes en lista de espera con pobre función hepática.

En resumen, con esta estrategia terapéutica se alcanza una respuesta virológica mantenida tras el trasplante hepático en alrededor del 20% de los pacientes muy seleccionados, si bien su baja tolerabilidad y seguridad en pacientes en lista de espera limita en gran medida su utilidad:

- 1) La situación de hipersplenismo, que con frecuencia presentan los pacientes cirróticos, limita las posibilidades de utilización de los medicamentos antivirales.
- 2) Pueden además empeorar las citopenias basales (leucopenia/anemia/trombopenia).
- 3) Pueden presentarse otros riesgos potencialmente graves derivados del interferón: descompensación de la enfermedad hepática, riesgo de sangrado y muy especialmente infecciones bacterianas o depresión.

De acuerdo con distintos autores y consensos^{8,10}, se ha recomendado limitar la utilización de este tratamiento a pacientes en lista de espera con alta probabilidad de trasplante hepático en 3-4 meses, con Child-Pugh ≤ 7 o MELD ≤ 18 , con variables virológicas de respuesta favorables (genotipos 2-3 del VHC o 1-4 y baja carga viral) y que no presenten citopenias (trombopenia, anemia y leucopenia), insuficiencia renal o depresión que contraindiquen o limiten la utilización de la terapia antiviral. Se estima que aproximadamente un 20-25% de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis podrían ser candidatos a tratamiento antiviral pretrasplante hepático.

Tratamiento antiviral profiláctico

La segunda aproximación a la solución del problema del VHC en trasplante hepático podría basarse en la utilización de inmunoglobulinas i.v. (IgIV) o anticuerpos monoclonales (AqIV) específicos frente al VHC, desde el día 0 del trasplante hepático. La hipótesis es que estos tratamientos prevengan, retrasen o atenuen la re-infección por VHC en pacientes trasplantados, reproduciendo los buenos resultados que se obtienen con la administración de inmunoglobulinas i.v. específicas anti-hepatitis B sobre las tasas de re-infección por virus de la hepatitis B post-trasplante hepático.

Hasta la fecha se han realizado dos ensayos clínicos fase II sobre la utilización de IgIV anti-VHC^{33,34}. En estos estudios, los pacientes en lista de espera se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: altas o bajas dosis de IgIV anti-VHC y placebo. Se administró una dosis durante la fase anhepática del trasplante, una dosis/día durante 10 días y una dosis cada 2 semanas durante una mediana de tratamiento de 3 meses. Si bien se produjeron resultados positivos a nivel de las variables bioquímicas (disminución transitoria de las transaminasas), los resultados a nivel virológico son totalmente negativos: ningún paciente negativizó VHC plasmático. Además, el estudio de Davis³⁴ reveló que, si bien los efectos adversos son generalmente de gravedad moderada (dolor de espalda, cefalea, náuseas, vómitos, relacionados principalmente con la infusión del medicamento), se produjeron 6 efectos adversos graves posible, probable o definitivamente relacionados con el tratamiento.

Sobre la utilización de anticuerpos monoclonales frente a VHC, sólo se ha realizado un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego y en escalada de dosis, que evaluó la eficacia y seguridad de VHC-AB^{XL}T68 (un anticuerpo monoclonal

neutralizante anti E2 totalmente humano y de alta afinidad) frente a placebo, sobre 24 pacientes trasplantados hepáticos VHC-positivos^{35,36}. Si bien todos los pacientes del grupo tratado con el anticuerpo disminuyeron la carga viral del VHC durante el tratamiento, ninguno de ellos llegó a negativizarla; los efectos adversos graves no fueron superiores en el grupo tratado frente a placebo, si bien se produjeron en un 42% de los pacientes.

Estos malos resultados a nivel de seguridad y efectividad hacen que actualmente la utilización de este tratamiento no tenga cabida en la terapéutica del VHC en el trasplante hepático. Sin embargo, se están estudiando nuevas pautas de dosificación con el objetivo de obtener tasas de respuesta más satisfactorias.

Tratamiento antiviral anticipado o preventivo

Una tercera estrategia se basa en iniciar el tratamiento antiviral entre 2 y 4 semanas después del trasplante hepático, cuando ya se ha producido la recurrencia de la infección por VHC pero todavía no se ha desarrollado la hepatitis recurrente por este virus (que no suele establecerse hasta pasadas 2-8 semanas del trasplante). En este momento (postrasplante inmediato) se presentan factores predictivos positivos a la respuesta virológica de un tratamiento antiviral combinado, como, por ejemplo, una tasa de viremia inferior a la que se producirá a partir del primer mes post-trasplante o la inexistencia de fibrosis avanzada o cirrosis en el injerto. Pero también se presentan desventajas potenciales, tales como las elevadas dosis de inmunosupresores utilizadas como profilaxis del rechazo agudo que pueden reducir la probabilidad de una respuesta virológica sostenida, la presencia de citopenias, insuficiencia renal y otras complicaciones, que pueden limitar la tolerabilidad de interferón y/o ribavirina o la inestabilidad clínica del paciente. Además, más de uno de cada tres pacientes tendrán un curso benigno de la hepatitis recurrente por VHC y no sería necesario tratarlos con posterioridad.

Se han publicado varios estudios que han evaluado interferón, peginterferón, ribavirina en monoterapia o como terapia combinada en esta estrategia terapéutica, con resultados bastante desalentadores en cuanto a eficacia, pero sobre todo en cuanto a tolerabilidad. La tabla 2 resume los más destacados.

Los primeros estudios de Singh³⁷ y Sheiner³⁸ se realizaron con interferón α en monoterapia, iniciado 2 semanas post-trasplante hepático y mantenido durante 24-48 semanas; en ambos estudios ningún paciente alcanzó una respuesta virológica sostenida ni se modificó la supervivencia al cabo de 1 o 2 años. Tampoco el estudio de Chalasani³⁹ con peginterferón α -2a en monoterapia obtuvo resultados positivos, con un 8% de respuesta virológica sostenida, además de producirse una elevada tasa de suspensión del tratamiento por efectos adversos (31%).

Mucho más favorables son los resultados con la terapia de combinación⁴⁰⁻⁴⁵. En estos casos, los tratamientos con IFN α -2b + RBV o PegIFN α -2b + RBV se inician entre las 3-6 semanas post-trasplante hepático y se mantienen durante 48 semanas. Las tasas de RVS se acercan bastante a las obtenidas en pacientes in-

Tabla 2. Principales estudios evaluados de tratamiento antiviral anticipado o preventivo frente a hepatitis C postrasplante hepático

Autor	Tratamiento (n)	Inicio (Spont-tx)	Suspensión (% n)	↓ dosis (% n)	Rechazo (% n)	RVS (% n)
Singh ³⁷ (a, b)	IFN α 3 MUI-3 v/s (12)	2	–	–	8%	0%
	No tratamiento (12)				8%	
Sheiner ³⁸ (a, b)	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s (30)	2	27%	–	57%	0%
	No tratamiento (41)				56%	
Chalasani ³⁹ (a, b)	PegIFN α -2a 180 mcg/s (26)	3	31%	–	12%	8%
	No tratamiento (28)				21%	
Mazzaferro ⁴⁰	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 10 mg/kg (36)	3	0%	50%	0%	33%
Sugawara ⁴¹	IFN α -2b 3-6 MUI-3 v/s + RBV 400-600 mg/día (21)	4	29%	33%	26%	39%
Shergill ⁴² (a, b)	IFN α -2b o PegIFN α -2b (22)	2-6	48%	77%	56%	5%
	Ídem + RBV 400-800 mg/día (22)			91%		18%

↓ dosis: reducción dosis antivirales; a: estudio controlado; b: estudio aleatorizado; IFN: interferón; n: número de pacientes a tratamiento; MUI: millones de unidades internacionales; PegIFN: peginterferón; Spont-tx: semanas postrasplante hepático; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; v/s: número administraciones/semana.

munocompetentes. Contrastan los resultados del estudio de Shergill con un 18% de RVS, seguramente debido a la alta tasa de suspensión de tratamientos. Uno de los aspectos a destacar de los resultados de estos estudios de terapia en combinación es el elevado número de pacientes que requieren ajuste de dosis de IFN, PegIFN o RBV debido al desarrollo de efectos adversos (30-90%).

Un aspecto que se debe evaluar cuando se utiliza terapia basada en IFN y RBV tras un trasplante es la influencia del tratamiento antiviral en la incidencia de rechazo del órgano trasplantado y la interacción de dicho tratamiento con la terapia inmunosupresora utilizada en el postrasplante. IFN incrementa la expresión de los antígenos HLA clase I, involucrados en la respuesta inmune celular en rechazo, si bien su papel en el desarrollo de rechazo en pacientes trasplantados es muy controvertido. Todos los estudios evalúan como parámetro de seguridad la incidencia de rechazo, pero se observa una incidencia muy diferente en función del estudio. Esto es así independientemente de que los pacientes y los tratamientos sean diferentes en cada caso, debido a la distinta definición que en cada estudio se hace de rechazo: en unos casos se consideran todos los casos probables clínicamente como rechazo, en otros sólo los demostrados en biopsia hepática, en algunos sólo los que requieren corticoides y en otros sólo los considerados agudos. En todo caso lo que sí parece observarse, y así lo discuten los autores en sus trabajos, es que este tratamiento no parece tener influencia sobre la tasa de rechazo en pacientes trasplantados hepáticos. Esto se observa muy bien en los estudios en monoterapia comparativos, donde no se obtienen diferencias significativas en esta variable. En cuanto a los estudios de terapia de combinación, Mazzaferro⁴⁰ y Sugawara⁴¹ prácticamente no discuten los resultados obtenidos en sus estudios, mientras Shergill⁴² indica que la proporción de pacientes con rechazo agudo antes y después del inicio de tratamiento antiviral es prácticamente la misma (8% vs 11%) y que aquellos pacientes con un episodio de rechazo agudo que requirió tratamiento con corticosteroides durante el tratamiento antiviral no tuvieron

tasas diferentes en la finalización del tratamiento a las 48 semanas frente a los que no presentaron rechazo.

En relación con la interacción del tratamiento antiviral y la terapia inmunosupresora, recientemente se ha publicado el resultado de un metaanálisis que ha incluido 5 estudios⁴⁶ que ha comparado pautas de inmunosupresión basadas en tacrolimus vs ciclosporina en receptores de trasplante hepático infectados con VHC, no encontrándose diferencias significativas entre ambas pautas en términos de mortalidad, supervivencia del injerto, rechazo agudo histológicamente demostrado, rechazo agudo corticorresistente y hepatitis colestásica fibrosante. En uno de los estudios tampoco se encontraron diferencias significativas en fibrosis grave a 1 año. Los autores concluyen que la supervivencia del injerto y del paciente en trasplantes hepáticos VHC-positivos son similares independientemente del inhibidor de calcineurina seleccionado como inmunosupresión básica, que los datos sobre la gravedad de la recurrencia y sobre la viremia son insuficientes y que son necesarios estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados para determinar si hay diferencias entre estos dos anticalcineurínicos en relación con esas variables específicas.

Como conclusiones generales a estos estudios cabe destacar:

- 1) Baja aplicabilidad del tratamiento antiviral motivada por la situación basal del paciente en el post-trasplante hepático inmediato.
- 2) Únicamente la terapia de combinación obtiene resultados medianamente satisfactorios.
- 3) Se obtienen resultados mejores en trasplante de donante vivo y en la infección por VHC genotipo diferente de 1.
- 4) Muy baja tolerabilidad, requiriéndose modificaciones de dosis en hasta en el 50% de los pacientes.
- 5) Posibilidad de “sobretreatment”, ya que puede tenderse a usar esta estrategia en pacientes que lo toleren, pacientes que no siempre son los que van a presentar una recidiva agresiva de la hepatitis.

De acuerdo con estas limitaciones en relación con esta estrategia, distintos expertos^{8,10} consideran que los pacientes candidatos, factores implicados y precauciones que se deben tener en cuenta si se opta por este tratamiento son:

- Pacientes que requieren un trasplante hepático secundario a una enfermedad recurrente por VHC progresiva o pacientes coinfectados con VIH.
- Considerar los siguientes factores en el paciente candidato:
 - Estabilidad clínica del paciente (no durante su estancia en UCI).
 - Parámetros hematológicos adecuados.
 - No contraindicación a IFN y/o RBV.
- Definir antes del inicio del tratamiento las variables para interrupción del tratamiento.
- Extremar la precaución si se trasplanta otro órgano (corazón, riñón), por la probabilidad de incrementar la incidencia de rechazo.

Tratamiento de la hepatitis C recurrente

Finalmente, una última posibilidad es la utilización de terapia antiviral en el momento en que se evidencia una enfermedad hepática recurrente por VHC post-trasplante, es decir, cuando ya se ha reproducido la hepatitis C en el paciente trasplantado.

Pocos estudios han evaluado la efectividad y seguridad del tratamiento antiviral durante la fase aguda de la hepatitis recurrente. Destacar el trabajo de Castells⁴⁷, en el que 24 pacientes reinfectados con genotipo 1b del VHC tras un trasplante hepático por cirrosis asociada a VHC se trataron al menos 6 meses con una dosis inicial de 1,5 µg/kg/semana de PegIFNα-2b asociado a 800 mg/día de ribavirina oral (ajustado a niveles sanguíneos de hemoglobina). La respuesta virológica sostenida obtenida se alcanzó en un 35% de los pacientes y desarrollaron anemia y leucopenia el 71% y el 96% de los pacientes respectivamente.

Sin embargo, dada la dificultad del diagnóstico de una hepatitis aguda, sobre todo tras un trasplante hepático, la mayoría de los estudios se han realizado cuando se ha comprobado histológicamente la recurrencia de la hepatitis C. Al igual que en las otras estrategias analizadas, son escasos los ensayos clínicos aleatorizados y la mayoría de los datos disponibles proceden de estudios no controlados, monocéntricos, de pequeño tamaño muestral y con mucha heterogeneidad en cuanto a momento de inicio del tratamiento, tipo de medicamentos utilizados, dosis y duración del tratamiento y el uso o no de factores de crecimiento para la corrección de citopenias. En función del tratamiento utilizado, se pueden clasificar en:

a) Monoterapia

- IFNα-2b es un tratamiento que ha sido evaluado en estudios con un pequeño número de pacientes durante 24 o 48 semanas y se obtienen tasas de respuestas bioquímicas, virológicas e histológicas muy insatisfactorias⁴⁸⁻⁵¹.

- RBV en monoterapia ha sido utilizada a menores dosis de las autorizadas debido a su baja tolerabilidad y a la influencia de tacrolimus o ciclosporina sobre las tasas de filtración glomerular, demostrando tener efecto sobre la disminución de la cifra de transaminasas durante el tratamiento (con elevaciones tras la suspensión del mismo), pero sin afectar a la viremia ni mejorar significativamente la actividad histológica, por lo que se considera ineficaz⁵⁰.
- PegIFNα en monoterapia durante 48 semanas ha sido evaluado en tres estudios^{39,52,53}, donde se han obtenido respuestas virológicas sostenidas entre un 12-33%, observándose también respuestas bioquímicas e histológicas.

b) Terapia combinada

- IFNα + RBV: existen múltiples estudios⁵⁴⁻⁶⁹ con diferentes pautas de tratamiento (tabla 3). En la mayoría de ellos se utilizó IFNα-2b 3 MUI 3 veces a la semana asociado a 400-1.200 mg/día de RBV durante 12 meses. Se obtuvieron tasas de RVS que oscilan entre el 10-30%. La mayor limitación de este tratamiento es la baja tolerabilidad y el desarrollo de efectos adversos graves (citopenias que en algunos casos requirieron tratamiento con eritropoyetina y filgrastim), lo que conlleva la suspensión del tratamiento en muchos pacientes (20-50%) o la disminución de dosis de IFN y/o RBV, lo que disminuye significativamente la respuesta al tratamiento.
- PegIFNα + RBV: se han desarrollado varios estudios⁷⁰⁻⁸⁵, cuyos resultados virológicos en tasa de RVS superan a la combinación de IFN y RBV (entre el 26-50%), por lo que dicha combinación se ha posicionado como la de elección en el tratamiento de la hepatitis C crónica recurrente post-trasplante hepático para muchos grupos de trasplante. La tabla 4 resume dichos estudios, que se caracterizan por:
 - El pequeño número de casos analizados.
 - La dosis utilizada de PegIFN es de 1-1,5 µg/semana para el α-2b y de 135-180 µg/semana para el α-2a. La dosis de ribavirina es de 600-1.200 mg/día. Los estudios más recientes tienden a utilizar las dosis más altas y obtienen mejores resultados, con tasas sólo ligeramente inferiores a las obtenidas en inmunocompetentes.
 - La duración de tratamiento es de 24 semanas para los genotipos 2 y 3 y de 48 semanas para los genotipos 1 y 4. No se ha valorado si la prolongación del tratamiento más de 48 semanas podría aumentar una respuesta virológica persistente.
 - La tolerabilidad del tratamiento sigue siendo una importante limitación, incluso en pacientes estables que inician el tratamiento antiviral varios años después de la fecha del trasplante. Esto conlleva reducciones de dosis e incluso a la suspensión del tratamiento debido a los frecuentes efectos adversos, especialmente de la RBV, cuya farmacocinética viene muy influenciada por la función renal, que puede verse afectada por la utilización de inhibidores de la

Tabla 3. Principales estudios evaluados de tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica recurrente postrasplante hepático con interferón y ribavirina

Autor	Tratamiento (n)	Suspensión (% n)	RVF (% n)	RVS (% n)
De Vera ⁵⁴	IFN α -2b 1,5-3 MUI-3 v/s + RBV 400-1.000 mg/día (32)	46	77	9
Shakil ⁵⁵	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 800-1.000 mg/día (38)	42	13	9
Lavezzo ⁵⁶	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 800 mg/día (57)	3	23	19
Samuel ⁵⁸ (a, b)	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 800-1.200 mg/día (28)	43	32	25
	No tratamiento (24)			
Burra ⁵⁹	IFN α -2b 6 MUI-3 v/s + RBV 1.000 mg/día (30)	20	37	20
Alberti ⁶¹	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 600 mg/día (18)	22	44	28
Ahmad ⁶² (a)	IFN α -2b 3-5 MUI-3 v/s (40)	25	15	2,5
	IFN α -2b 3-5 MUI-3 v/s + RBV 600 mg/día (20)	25	40	20
Gopal ⁶³	IFN α -2b 1-3 MUI-3 v/s + RBV 600-1.200 mg/día (12)	17	50	8
Narayanan ⁶⁴	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 800-1.000 mg/día (26)	50	35	23
Giostra ⁶⁵	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 10 mg/kg/día (31)	29	45	26
Berenguer ⁶⁶	IFN α -2b 1,5-3 MUI-3 v/s + RBV 600-1.200 mg/día (24)	29	25	12
Mukherjee ⁶⁸	IFN α -2b 3 MUI-3 v/s + RBV 1.000-1.200 mg/día (38)	37	33	26

a: estudio controlado; b: estudio aleatorizado; IFN: interferón; MUI: millones de unidades internacionales; n: número de pacientes a tratamiento; RVF: respuesta virológica al final del tratamiento; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; v/s: número administraciones/semana.

Tabla 4. Principales estudios evaluados de tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica recurrente postrasplante hepático con peginterferón y ribavirina

Autor	Tratamiento (n)	Suspensión (% n)	FCH (% n)	G-CSF (% n)	Rechazo (% n)	RVS (% n)
Mukherjee ⁷¹	PegIFN α -2b 1,5 μ g/kg/s + RBV 800 mg/día (39)	44	Np	Np	Nc	31
Rodríguez-Luna ⁷²	PegIFN α -2b 0,5-1,5 μ g/kg/s + RBV 800-1.000 mg/día (19)	37	74	47	5	26
Dumortier ⁷³	PegIFN α -2b 0,5-1,0 μ g/kg/s + RBV 400 $\rightarrow$ 1.000-1.200 mg/día-DC (20)	20	Np	Np	25	45
Mukherjee ⁷⁵	PegIFN α -2a 180 μ g/s + RBV 1.000-1.200 mg/día (32)	16	Nc	Nc	Nc	41
Oton ⁷⁶	PegIFN α -2a (4) o α -2b (51), dosis plenas, + RBV > 11 mg/kg/día	29	Nc	Nc	2	44
Biselli ⁷⁷	PegIFN α -2b 1 μ g/s + RBV 600 mg/día (20)	5	35	45	0	45
Berenguer ⁷⁸ (a)	IFN α -2b + RBV (31)	40	25	13	3	13
	PegIFN α -2a o α -2b + RBV (36)				14	50
Carrión ⁷⁹ (a, b)	PegIFN α -2b 1, 5 μ g/kg/s + RBV 400-1.200 mg/día (27)	38	78	52	4	33
	No tratamiento (27)	–	0	0	0	0
Angelico ⁸⁰ (a, b)	PegIFN α -2a 180 μ g/kg/s (21)	23	Np	Np	14	38
	PegIFN α -2a 180 μ g/kg/s + RBV 200 $\rightarrow$ DMT mg/día (21)	33			4	33
Neff ⁸²	PegIFN α -2b 1,5 μ g/kg/s + RBV 400 $\rightarrow$ 800 mg/día (57)	31	43	35	Nc	14
Neumann ⁸³	PegIFN α -2b 1 μ g/kg/s + RBV 400-1.000 mg/día (25)	4	12	44	0	36
Fernández ⁸⁴	PegIFN α -2b 1,5 μ g/kg/s + RBV 600-800 mg/día (47)	21	36*	Nc	6	23

*Este artículo no informa de dosis. Los datos de suspensión de tratamiento y utilización de de FCH y G-CSF se informan para ambos grupos de tratamiento; DC: dosis crecientes; DMT: dosis máxima tolerada; FCH: factor de crecimiento hematopoyético (eritropoyetina o darbepoetina); G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim); mcg/kg/s: dosis peginterferón/semana; n: número de pacientes a tratamiento; Nc: no consta; Np: no protocolizado inicialmente; PegIFN: peginterferón; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida.

calcineurina como inmunosupresores en el paciente trasplantado; de hecho, en muchos casos las dosis que se pueden utilizar de RBV son de 200-600 mg/día (inferiores a las usadas en inmunocompetentes).

- Elevada tasa de utilización de factores de crecimiento, dadas las frecuentes complicaciones de anemia y leucopenia. Sin embargo, todavía no se dispone de estudios controlados que evalúen el beneficio de la utilización de factores de crecimiento adyuvantes en la mejoría de la tolerabilidad, menores reducciones de dosis o mejorías en la RVS.

En cuanto a los pacientes candidatos a tratamiento antiviral post-trasplante de la HCC recurrente, los consensos nacionales e internacionales^{8,10} especifican que deben presentar evidencia histológica por biopsia de la recurrencia de la hepatitis tras el trasplante hepático y de la progresión de la fibrosis, factores predictivos positivos de respuesta al tratamiento antiviral y no presentar contraindicaciones al tratamiento antiviral combinado (citopenias, función renal, depresión...).

En relación con la elección de PegIFN α -2a o PegIFN α -2b, se conocen los resultados de dos estudios que han evaluado compa-

rativamente ambos medicamentos en el tratamiento de la HCC recurrente postrasplante^{85,86} asociados a RBV, no obteniéndose diferencias en RVS. Por tanto, ninguno de ellos es de elección en esta estrategia frente al otro.

La duración del tratamiento combinado se realizó de acuerdo con el genotipo viral (6 meses para los genotipos 2 o 3 y 12 meses para los genotipos 1 o 4), pero tampoco está clara la duración óptima. En pacientes con HCC recurrente colestásica, algunos autores han evaluado la terapia de mantenimiento indefinida, con el objetivo de evitar recidivas tras la suspensión del tratamiento antiviral⁸⁷.

Como consecuencia del bajo perfil de seguridad del tratamiento antiviral de la hepatitis recurrente en el entorno del trasplante hepático, debe realizarse un seguimiento especial de citopenias, función hepática, infecciones, rechazo y trastornos psiquiátricos. En cuanto al seguimiento de la seguridad y la utilización de terapias de soporte se ha realizado la siguiente propuesta⁸⁸:

- Anemia: iniciar tratamiento con eritropoyetina si hay un descenso de la hemoglobina (Hb) de 3 g/dl desde su valor basal a dosis de 40.000 UI/semana (o dos veces/semana) hasta que el hematocrito alcance un 36% o hasta alcanzar los valores basales de Hb. Disminuir la dosis de RBV al 50% si no hay respuesta y considerar la suspensión si no se alcanzan los valores deseados de Hb.
- Neutropenia: iniciar filgrastim si se produce un descenso absoluto de neutrófilos por debajo de 1.000 cel/ml, a dosis de 5 µg/kg/semana (o dos veces/semana) hasta la resolución. Considerar reducciones en la dosis de PegIFN.
- Deterioro de la función hepática: suspensión del tratamiento y considerar biopsia hepática para descartar otras causas.
- Infecciones: suspensión del tratamiento (puede reestablecerse tras la resolución de la infección).
- Rechazo: suspensión permanente del tratamiento.
- Trastornos psiquiátricos: iniciar tratamiento antidepresivo supervisado por especialistas, preferentemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Considerar la reducción de dosis de PegIFN hasta la resolución o estabilización del trastorno.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los estudios evaluados, puede concluirse que el tratamiento antiviral profiláctico no obtiene respuestas virológicas y el tratamiento antiviral post-trasplante anticipado o preventivo es de muy baja aplicabilidad, tolerabilidad, y respuesta, por lo que ambas estrategias no son de elección para la profilaxis y/o tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático. La mayoría de los expertos se decantan por las otras dos posibles aproximaciones terapéuticas, el tratamiento antiviral pre-trasplante y tratamiento antiviral post-trasplante de la HCC recurrente ya que presentan una mayor efectividad, si bien las altas tasas de recurrencia del VHC y el bajo perfil de seguridad si-

guen constituyendo una importante limitación en la consecución de los objetivos terapéuticos. A pesar de que no existen estudios que comparen la seguridad y eficacia de ambas estrategias entre sí, dada la baja aplicabilidad del tratamiento antiviral pre-trasplante, la mayoría de los pacientes son tratados tras el trasplante hepático cuando ya se ha evidenciado la recurrencia de la HCC.

Si bien no se ha establecido definitivamente cuál es el régimen terapéutico, momento de inicio y duración de tratamiento más adecuados para cada estrategia, con la evidencia disponible el tratamiento de elección en ambos casos lo constituye la terapia de combinación con peginterferón asociado a ribavirina.

Debe realizarse asimismo un seguimiento muy estricto de su seguridad, dada la elevada incidencia y gravedad de efectos adversos en este tipo de pacientes.

Agradecimientos

A Begoña Feal Cortizas, por sus acertadas observaciones en la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:1192-204.
2. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:449-58.
3. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplante. Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2005. Octava memoria de resultados [consultado 21/11/2007]. Disponible en: http://www.ont.es/RETHMemGeneral?id_nodo=276&accion=0&&keyword=&auditoria=F
4. Parlamento Europeo. Declaración escrita sobre hepatitis C [consultado 21/11/2007]. Disponible en: http://www.europarl.europa.eu/news/expert/infopress_page/066-4762-087-03-13-911-20070328IPR04761-28-03-2007-2007-false/default_es.htm
5. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology.* 1992;103:317-22.
6. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology.* 1996;110:167-77.
7. Guerrero RB, Batts KP, Burgart LJ, Barrett SL, Germer JJ, Poterucha JJ, et al. Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study. *Mod Pathol.* 2000;13:229-37.
8. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F; International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003;9:S1-9.
9. Pascasio JM, Sousa JM. Tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático. *Hepatitis Hoy.* 2006;2:84-94.
10. Berenguer M. Tratamiento de la hepatitis C antes y después del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29 Suppl 2:190-5.
11. Moreno R. Treatment of hepatitis C before and after liver transplantation. *Annals of Hepatology.* 2006;5 Suppl 1:S63-6.
12. García-Retortillo M. Prevención de la recidiva de la cirrosis hepática por el VHC. Un factor crítico para mejorar los resultados del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:122-4.
13. Poyndar T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al.; PANFIBROSIS Group. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003;38:257-65.
14. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl.* 2003;9:S28-34.
15. Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: where are we now? *Liver Transpl.* 2005;11 Suppl 2:S57-62.

16. Triantos C, Samonakis D, Stigliano R, Thalheimer U, Patch D, Burroughs A. Liver transplantation and hepatitis C virus: systematic review of antiviral therapy. *Transplantation*. 2005;79:261-8.
17. Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Parvaz P, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut*. 2003;52:283-7.
18. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, Chevallier M, Adham M, Radenne S, et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant*. 2005;5:1909-13.
19. Bahra M, Jacob D, Pascher A, Plockinger U, Kristiansen G, Neuhaus P, et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation*. 2007;83:351-3.
20. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459-65.
21. Kuo A, Terrault NA. Antiviral therapy in liver transplant recipients: is SVR the only endpoint that matters? *J Hepatol*. 2007;46:359-61.
22. Smallwood GA, Davis L, Connor K, Martínez E, Stieber AC, Heffron TG. Nonresponders of interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:1476-7.
23. Bizollon T, Adham M, Pradat P, Chevallier M, Ducerf C, Baulieux J, et al. Triple antiviral therapy with amantadine for IFN-ribavirin nonresponders with recurrent posttransplantation hepatitis C. *Transplantation*. 2005;79:325-9.
24. Muzi F, Orlando G, Ielpo B, Anselmo A, Sabato S, De Liguori N, et al. Amantadine monotherapy is ineffective in the treatment of hepatitis C virus recurrence in the post-liver transplantation setting. *Transplant Proc*. 2005;37:1705-7.
25. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Biselli M, Di Giammarino L, Grazi GL, et al. Interferon-alpha plus ribavirin and amantadine in patients with post-transplant hepatitis C: results of a pilot study. *Dig Liver Dis*. 2001;33:693-7.
26. Lim JK, Wooten D, Siegel R, Cheung RC. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? *J Viral Hep*. 2005;12:445-55.
27. Deltenre P, Henrion J, Canva V, Dharancy S, Texier F, Louvet A, et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2004;41:462-73.
28. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:350-5.
29. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:905-15.
30. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl*. 2003;9:S90-4.
31. 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.
32. Martínez-Bauer E, Carrión JA, Ramírez S, Massaguer A, García-Valdecasas JC, Sánchez-Tapias JM, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent hepatitis c recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2006;44 Suppl 2:S64 (Abstract 150).
33. 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, a pilot study. *J Hepatol*. 2002;36 Suppl 1:32 (Abstract 96).
34. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al; Collaborative Antiviral Study Group. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:941-9.
35. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, Galun E, Pruett T, Tur-Kaspa R, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl*. 2006;12:1381-9.
36. Davis GL. Hepatitis C immune globulin to prevent HCV recurrence after liver transplantation: chasing windmills? *Liver Transpl*. 2006;12:1317-9.
37. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 1998;65:82-6.
38. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau JY, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;28:831-8.
39. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Pegasys Transplant Study Group. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology*. 2005;41:289-98. Erratum in: *Hepatology*. 2005;42:506.
40. Mazzaferro V, Taggar 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. *Transplant Proc*. 2001;33:1355-7.
41. 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.
42. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:118-24.
43. Castedal M, Felldin M, Bäckman L, Olausson M, Friman S. Preemptive therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin after liver transplantation for hepatitis C cirrhosis. *Transplant Proc*. 2005;37:3313-4.
44. Manzarbeitia C, Tepermann L, Chalasani N, Sheiner P, Wiesner R, Marks IM, et al. KDA peginterferon α -2a (Pegasys®) as a prophylaxis against hepatitis c infection recurrence after liver transplantation (LT): preliminary results of a randomized multicenter trial. *Hepatology*. 2001;34:406A (abstract 938).
45. Picciotto FP, Galeota A, De Luca M, Tritto G, Lampasi F, Di Costanzo GG, et al. Pegylated interferon α 2b plus ribavirin in the treatment of HCV reinfection after liver transplantation. Experience of a single center. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:58 (Abstract 140).
46. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HVC recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2007;13:21-9.
47. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lázaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:53-9.
48. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, et al. Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:773-9.
49. Feray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology*. 1995;22:1084-9.
50. Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JY, Naoumov NV, et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27:1403-7.
51. Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, Rosenblate H, Jakate S, Sullivan DG, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71:261-6.
52. Heydtmann M, Freshwater D, Dudley T, Lai V, Palmer S, Hübscher S, et al. Pegylated interferon alpha-2b for patients with HCV recurrence and graft fibrosis following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:825-33.
53. Ferenci P, Peck-Radosavljevic M, Vogel W, Graziadei I, Riely C, Voigt MD, et al. 40 KDA peginterferon alfa-2a (Pegasys®) in post-liver transplant recipients with established recurrent hepatitis C: preliminary results of a randomized multicenter trial. *Hepatology*. 2001;34:406A (abstract 937).
54. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martinez E, Sharma S, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:678-86.

55. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1253-8.
56. 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 a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol*. 2002;37:247-52.
57. Bizollon T, Trepo C. Ribavirin and interferon combination for recurrent post-transplant hepatitis C: which benefit beyond 6 months? *J Hepatol*. 2002;37:274-6.
58. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology*. 2003;124:642-50.
59. Burra P, Targhetta S, Pevere S, Boninsegna S, Guido M, Canova D, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence following liver transplantation: long-term results from a single center experience. *Transplant Proc*. 2006;38:1127-30.
60. Gotz G, Schon MR, Haefker A, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, et al. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with IFN and ribavirin. *Transplant Proc*. 1998;30:2104-6.
61. Alberti AB, Belli LS, Airolidi A, De Carlis L, Rondinara G, Minola E, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in post-liver transplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl*. 2001;7:870-6.
62. Ahmad J, Dodson S, Demetris A, Fung J, Shakil A. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa plus ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:863-9.
63. Gopal D, Rabkin J, Berk B, Corless C, Chou S, Olyaei A. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl*. 2001;7:181-90.
64. Narayanan KV, Poterucha JJ, El-Amin OM, Burgart LJ, Kremers WK, Rosen CH, et al. Treatment of post-liver transplantation recurrence of hepatitis C with interferon and ribavirin: lessons on tolerability and efficacy. *Liver Transpl*. 2002;8:623-9.
65. Giostra E, Kullak-Ublick GA, Keller W, Fried R, Vanlemmens C, Locher S, et al. Ribavirin/interferon-alpha sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Int*. 2004;17:169-76.
66. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Carrasco D, Rayon JM, Calvo F, et al. Recurrent hepatitis C genotype 1b following liver transplantation: treatment with combination interferon-ribavirin therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1207-12.
67. Dove LM. Management of hepatitis C after transplantation: a long way from success. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1131-3.
68. Mukherjee S, Lyden E, Mccashaland TM, Schafer DF. Interferon alpha 2b and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: cohort study of 38 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:198-203.
69. Triantos C, Samonakis D, Stigliano R, Thalheimer U, Patch D, Burroughs A. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2005;80:540.
70. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, Radenne S, Ducerf C, Baulieux J, et al. Histological benefit of retreatment by pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus infection posttransplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:448-53.
71. Mukherjee S, Rogge J, Weaver L, Schafer DF. Pilot study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:3042-4.
72. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation*. 2004;77:190-4.
73. Dumortier J, Scoazec 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.
74. Bahr MJ, Manns MP. Changing faces-natural course and treatment of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;40:699-701.
75. Mukherjee S. Pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Dis*. 2005;37:4403-5.
76. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, Cuervas-Mons V, Moreno-Zamora A, Barrios C, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant*. 2006;6:2348-55.
77. 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.
78. Berenguer M, Palau A, Fernández A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2006;12:1067-76.
79. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
80. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46:1009-17.
81. Samuel D, Roche B. Ribavirin in the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: Difficult to manage but essential for success. *J Hepatol*. 2007;46:988-91.
82. Neff GW, Montalbano M, O'Brien CB, Nishida S, Safdar 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;78:1303-7.
83. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation*. 2006;82:43-7.
84. Fernández I, Meneu JC, Colina F, García I, Muñoz R, Castellano G, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1805-12.
85. Chadalavada R, Sass D, Shaikh O, Rabinovitz M, Shaw-Stiffel T, Marcos A, et al. Comparison of pegylated interferon alpha 2a & ribavirin vs pegylated interferon alpha 2b & ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation*. 2006;82 Suppl 2:540-1.
86. Palau A, Malo V, Aguilera M, Prieto M, Berenguer M. Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente tras el trasplante hepático: resultados similares independientemente del tipo de interferón pegilado. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30 Suppl 1:121.
87. Gomal DV, Rosen HR. Duration of antiviral therapy for cholestatic HCV recurrence may need to be indefinite. *Liver Transpl*. 2007;13:348-53.
88. Rodríguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:479-89.