

---

## VIII. Hepatitis C y trasplante hepático

Rafael Claudino Botero, MD,<sup>1</sup> Martín Alonso Garzón, MD,<sup>2</sup> Armando Caicedo, MD.<sup>3</sup>

1 Internista, Hepatólogo, Jefe Sección de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia

2 Internista, Gastroenterólogo. Sección de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardio Infantil, Bogotá, Colombia

3 Cirujano General y de Trasplantes. Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia

.....

### INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática y el hepatocarcinoma como consecuencia de la infección crónica con el virus de la hepatitis C (VHC), se han constituido en la indicación más frecuente de trasplante hepático en Europa y en los Estados Unidos (1). En Colombia, en el programa de trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, representa la tercera causa más importante (2).

Sin embargo, la reinfección universal con el virus en presencia de potentes medicamentos inmunosupresores para prevenir y controlar el rechazo del injerto, acelera la replicación viral y la progresión de la enfermedad desde las primeras horas posteriores al trasplante (3). Es así como en los primeros 5 años postrasplante, cerca de 20-30% de los pacientes trasplantados progresan a la cirrosis y a la insuficiencia hepática, en comparación con los pacientes inmunocompetentes no trasplantados, en quienes se ha demostrado que solamente 20% progresa a la cirrosis en un periodo de 20 años (4, 5).

A primera vista, parecería que la indicación para el trasplante hepático con esta información en mente sería cuestionable, sin embargo, la sobrevida a corto y mediano plazo es similar y se ha constituido en la mejor alternativa terapéutica disponible para el paciente cirrótico con VHC. Sin embargo, la sobrevida del paciente y el injerto a largo plazo, es menor que la observada con otras indicaciones de trasplante (6).

La disponibilidad de recientes estudios epidemiológicos que han identificado los factores predictores de recurrencia postrasplante y su historia natural (7), la introducción de los interferones pegilados y la ribavirina como terapia estándar hasta hace poco (8), y la reciente aprobación de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que por primera vez permiten curar 75% de los pacientes inmunocompetentes tratados por 6 a 12 meses (9-12), acercando la posibilidad real de tratar a la mayoría de los pacientes infectados, incluyendo a los trasplantados, en forma oportuna, previniendo la recurrencia de la enfermedad y la necesidad de un retrasplante (13).

En esta revisión pretendemos hacer una actualización de la cinética de la infección del injerto, los factores de riesgo predictores de recurrencia postrasplante, la historia natural de la enfermedad y el impacto de la inmunosupresión en la replicación viral. Finalmente los resultados obtenidos hasta ahora con el tratamiento estándar con los interferones y la ribavirina en los pacientes con trasplante hepático, comparados con la excelente perspectiva que se nos presenta de poder erradicar de forma definitiva el VHC con los nuevos AAD.

## PATOGÉNESIS DE LA REINFECCIÓN DEL INJERTO

Aquellos pacientes con el VHC RNA detectable en el suero en el momento del trasplante experimentan universalmente y con pocas excepciones la reinfección del injerto trasplantado (5). Aunque existen globulinas hiperinmunes específicas para el VHC, su utilización continúa siendo experimental y sin mayor impacto en la frecuencia de la reinfección (14). Los estudios de la cinética viral realizados en las últimas décadas han mostrado que a pesar de que la carga viral disminuye significativamente en la fase anhepática y de reperfusión del injerto por falta de producción de virus y la depuración hepática de este con una vida media de menos de una hora, nunca desaparece por completo sino que, por el contrario, aumenta tan temprano como 12 horas posreperfusión y recupera los niveles del pretrasplante a los 4 días de este (15-17). Los niveles de carga viral alcanzan un nuevo nivel estable entre 1-3 meses posttrasplante siendo 1 a 2 logaritmos más altos que en el pretrasplante como consecuencia de los medicamentos inmunosupresores.

La información anterior sugiere que para poder erradicar el virus, las intervenciones terapéuticas deberían iniciarse en la fase anhepática cuando las cargas virales son muy bajas; sin embargo, los estudios con globulinas específicas e interferones no han mostrado resultados favorables (14, 18, 19). Por esta razón, asumimos que todos los pacientes se reinfectan durante el procedimiento, aunque la realidad es que el virus nunca desaparece por completo de la sangre, infectando rápidamente al nuevo injerto. La investigación clínica ha concentrado sus esfuerzos en escoger el mejor momento para iniciar el tratamiento antiviral, una vez el paciente se ha estabilizado en el periodo posttrasplante y los niveles de inmunosupresión han disminuido significativamente.

## HISTORIA NATURAL DE LA RECURRENCIA DEL VHC EN EL NUEVO INJERTO

A pesar de la reinfección universal del injerto y del empeoramiento de la historia natural de la enfermedad con cirrosis hepática a los 5 ó 10 años del procedimiento, la severidad de la recurrencia es variable dependiendo de múltiples factores relacionados con las características del donante, el receptor, el régimen de inmunosupresión y la carga viral. Algunos reportes muestran aclaramiento espontáneo del VHC posttrasplante pero esto es la excepción. En general, la mayoría de los pacientes muestran un curso indolente de progresión hacia la cirrosis que depende claramente del tiempo de seguimiento y los factores mencionados.

Es así como Gane (20) y colaboradores en UK, en un estudio de seguimiento de 149 pacientes cirróticos con recurrencia del VHC posttrasplante durante un tiempo de 36 meses

promedio, demostraron que 15 (12%) no tenían evidencia de hepatitis crónica, 70 (54%) tenían hepatitis crónica leve, 35 (27%), moderada y 10 (8%) cirrosis hepática.

Hubo pérdida del injerto en 27 pacientes a los 303 días (media), incluyendo 5 con cirrosis por VHC y 3 con hepatitis colestática fibrosante asociada al virus de los cuales 2 fueron retrasplantados.

Al comparar las biopsias realizadas 1 y 5 años posttrasplante, encontraron un número significativamente mayor de cirróticos en la de 5 años que en la inicial.

Así mismo no se demostró ninguna correlación entre la ALT ya que en la mitad de los pacientes con hepatitis crónica la biopsia era normal demostrando la importancia de esta para establecer la severidad y tomar decisiones terapéuticas oportunas. Simulando la hepatitis B, cerca de 10% de los pacientes desarrolla una forma de hepatitis denominada hepatitis colestática fibrosante, caracterizada por colestasis progresiva y rápida evolución hacia la insuficiencia hepática (21).

Recientemente Brown y colaboradores (21) propusieron unos nuevos criterios histopatológicos que facilitan el diagnóstico y predicen el pronóstico basándose en 4 criterios:

1. Proliferación ductular
2. Colestasis canalicular y celular
3. Balonamiento hepatocitario y desarreglo lobular
4. Fibrosis sinusoidal y pericelular.

## SELECCIÓN DEL DONANTE Y EL RECEPTOR PARA DISMINUIR LA RECURRENCIA DEL VHC

### Factores de riesgo en el donante

Con la creciente disparidad que existe en Estados Unidos y Europa entre el número de donantes disponibles y los pacientes en lista de espera, los centros de trasplante han recurrido a la utilización de donantes subóptimos tales como donantes añosos (22-24), isquemia fría prolongada (25), metamorfosis grasa (26) de más de 30-40% (27), etc. Sin embargo, los investigadores han observado que en el caso de la hepatitis C, la selección adecuada del donante juega un papel fundamental en la recurrencia del virus posttrasplante. De los factores mencionados, la utilización de donantes por arriba de 50 años ha sido el factor más frecuentemente asociado a la recurrencia viral. Un estudio europeo comparando los pacientes con enfermedad hepática alcohólica con los de hepatitis C, demostró una sobrevida más corta en los segundos cuando se utilizaron donantes mayores de 50 años y la diferencia era aún mayor si los donantes eran mayores de 60 (22). Ercolani y col (23) encontraron que el tiempo promedio de recurrencia era de cerca de 10 +- 6 meses si el donante tenía menos de 70 años y de 6,6 +- 4,7 si tenía más de 70 ( $p=0,01$ ).

Los otros factores como la isquemia fría prolongada (24), la metamorfosis grasa (25), la hepatitis C en el donante (26) y los injertos después de paro cardíaco (27) no han mostrado tan clara diferencia y existen estudios en pro y en contra de hacerlos. Cuando se inició la experiencia del trasplante con donante vivo relacionado, los investigadores notaron que los pacientes trasplantados con hepatitis C presentaban una recurrencia más agresiva del virus, sin embargo, estudios posteriores más recientes, han demostrado que la verdadera causa era la curva de aprendizaje del grupo quirúrgico (28, 29).

En síntesis, un donante de menos de 50 años con isquemia fría corta, poca grasa en el hígado, sin hepatitis C y con genotipo CC de la IL28B en un receptor joven, delgado, sin diabetes ni falla renal y genotipo CC de la IL28B son ideales, sin embargo en centros con grandes listas de espera, esto es excepcional.

### **Factores de riesgo en el receptor**

De forma similar a la del donante, la edad del receptor también parece ser un factor predisponente para la recurrencia del virus y no es recomendable trasplantar hígados de pacientes añosos en receptores de las mismas características (30).

De forma similar a los pacientes no trasplantados, la obesidad y la infiltración grasa que parece asociarse a una mayor producción de citoquinas inflamatorias y esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD) (31, 32) son factores predisponentes.

Un estudio retrospectivo italiano, en 502 pacientes, observó que la disparidad entre el sexo del donante y el receptor, cuando este último es femenino, predispone a la recurrencia viral (33). En el mismo sentido, la resistencia a la insulina y la diabetes son factores independientes para la progresión de la fibrosis en pacientes no trasplantados y parece lógico tenerlas en cuenta en la población de trasplantados (34). Otros factores considerados importantes son el abuso de alcohol, marihuana y cigarrillo por su efecto potenciador en la actividad de las citoquinas inflamatorias (34), asimismo la incompatibilidad donante receptor en el HLA DRB1 (35).

### **Diagnóstico de la infección VHC recurrente**

Aunque el término reinfección se utiliza con mayor frecuencia en estas circunstancias, los estudios de la cinética viral han demostrado que la carga viral disminuye significativamente durante el trasplante, pero no desaparece por completo y en pocas horas inicia su ascenso hasta alcanzar concentraciones mucho mayores que antes del trasplante en las primeras 2 semanas después del trasplante (3, 4).

En la mayoría de los pacientes las pruebas hepáticas se normalizan en las primeras semanas postrasplante y a pesar de la replicación viral, permanecen normales o presentan mínimas alteraciones. Por lo anterior y por múltiples estudios, está claro que el perfil bioquímico hepático y los anticuerpos son métodos de baja sensibilidad para el diagnóstico, entre otras cosas, debido al efecto de la inmunosupresión sobre la respuesta inmune celular y humoral que facilita la replicación viral y disminuye los títulos de los anticuerpos a niveles no detectables con métodos de última generación. Es por estas razones que se hace necesaria la utilización de pruebas directas de detección del virus de alta sensibilidad y especificidad utilizando los métodos de reacción de polimerasa en cadena con límites de detección de 10-15 UI/ml y de cuantificación de 25 UI/ml. Hasta hace poco tiempo la detección temprana del virus no tenía mucho sentido porque no contábamos con posibilidades reales de erradicación del virus con los tratamientos estándares (interferones y ribavirina) y solo en casos de clara recurrencia clínicamente manifiesta, se procedía a estudiar la presencia de la infección y su severidad (36). La reciente introducción de los AAD nos presenta un panorama diferente abriendo posibilidades terapéuticas nunca pensadas hasta ahora y que se encuentran todavía en evolución (9-12). La mayoría de los grupos en el mundo están de acuerdo en que la mejor alternativa diagnóstica es la biopsia hepática que nos permite intervenir cuando el grado de inflamación (> grado IV) y el estadio de fibrosis (> II) son significativos y sugieren progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia hepática y en este caso es claro que las biopsias seriadas por protocolo ofrecen claras ventajas (36-39).

Los métodos no invasivos como la fibroscopia transitoria que tienen una sensibilidad de 86% y una especificidad de 92% (40) y otros basados en pruebas en el suero (fibrotest), se encuentran en evaluación para establecer su verdadero papel en este campo (41).

### **Impacto de los medicamentos inmunosupresores**

La disponibilidad de un gran número de medicamentos inmunosupresores capaces de aumentar la replicación viral y la respuesta inmune del huésped asociadas a la reciente observación de que es el nivel promedio de la inmunosupresión y no los inmunosupresores individuales en sí los que aceleran la recurrencia, ha llevado a protocolos especiales para el manejo de estos pacientes. En las últimas dos décadas los investigadores han encontrado que la administración de esteroides y de la transaminasa de la ornitina-cetoácida (OKT3) en el tratamiento del rechazo agudo, están claramente asociados con la recurrencia del VHC de forma más temprana y severa que en los pacientes no infectados. Así mismo, los bolos repetidos de esteroides o la

disminución abrupta de ellos favorecen claramente la recurrencia (42-44). El grupo de la U. de Miami demostró en un estudio, comparando regímenes de inmunosupresión con y sin esteroides, que los pacientes trasplantados con VHC toleran la falta de esteroides sin demostrarse progresión de la fibrosis y el uso del micofenolato disminuía la frecuencia de rechazo (45). Recientemente dos grupos italianos estudiaron 23 pacientes trasplantados con VHC en quienes se utilizaron dos regímenes diferentes de suspensión esteroidea, demostrando que la suspensión gradual limita la progresión de la fibrosis (46).

Aunque la evidencia *in vitro* y el hecho de que la ciclosporina es 100 veces menos potente que el tacrolimus como inmunosupresor, los estudios en diversas partes del mundo no han podido demostrar una ventaja real. Un grupo francés (47) encontró que la inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato mofetil y prednisona se asociaba a la progresión de la fibrosis y a la ausencia de la azatioprina. Los investigadores en Pittsburgh encontraron que la inducción con alemtuzumab antes del trasplante y como mantenimiento no disminuía el impacto del VHC en el injerto (48), lo cual sugiere que la inducción de tolerancia no es aconsejable en pacientes con hepatitis C. Finalmente, Watt y cols en los Estados Unidos encontraron que la administración de la rapamicina en pacientes trasplantados por VHC aumentaba el riesgo de muerte y de pérdida del injerto a los 3 años de seguimiento, sugiriendo precaución en la utilización de este medicamento (49, 50).

Sin embargo, McKenna y cols (51) reportaron en el 2011 que el sirolimus ejerce un efecto benéfico en la progresión de la fibrosis inducida por el VHC.

En resumen, la mayoría de los estudios evaluando el impacto de los inmunosupresores en la recurrencia del VHC postrasplante, no nos proveen una respuesta definitiva ni favorecen un régimen específico. Sin embargo, parece conveniente disminuir los esteroides gradualmente durante el primer año, evitando cambios abruptos o suspensión que lleven a un rechazo agudo, requiriendo inmunosupresión de mayor potencia que lleva a la recurrencia del VHC.

La escogencia del inhibidor de calcineurina depende más de las características de cada paciente, y si es necesario tratar un rechazo, utilizar la mínima cantidad de esteroides y si es posible, ajustar el régimen básico antes de recurrir a los bolos de esteroides. Las diferencias encontradas en relación al inmunosupresor más seguro en casos de hepatitis C parecen ser el producto de las diferencias metodológicas en los estudios, más que reales diferencias.

### **Tratamiento en la lista de trasplante**

Los objetivos más importantes en el tratamiento de estos pacientes son:

1. Evitar la necesidad de un trasplante
2. Prevenir la recurrencia del virus en el injerto
3. Mejorar la sobrevida del paciente y el injerto.

Idealmente, deberíamos estar tratando a todos los pacientes con hepatitis C que se encuentran en la lista de espera; sin embargo, la experiencia adquirida en los últimos 10 años nos muestra claramente que los tratamientos son muy mal tolerados por estos pacientes, es casi imposible mantener las dosis adecuadas de interferón y ribavirina y para poder hacerlo, son necesarios los factores de crecimiento, haciendo más complejo y costoso el esquema terapéutico (52, 53).

Así mismo, no es infrecuente suspenderlos. Con estas precauciones en mente, el beneficio obtenido en aquellos que logran una respuesta viral sostenida antes de llegar al trasplante es invaluable y en casos bien escogidos justifica los riesgos.

La experiencia inicial en este grupo de pacientes utilizando los nuevos AAD muestra una gran frecuencia de efectos adversos y necesidad de suspensión (64).

Un grupo ideal que se encuentra en estudio, es el de los pacientes cirróticos compensados Child A con bajo MELD y hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán, que deberían tratarse con las nuevas terapias triples, sin insistir en los esquemas del pasado.

## **TRATAMIENTO DEL VHC POSTRASPLANTE**

### **Prevención de la reinfección del injerto**

En contraste con el esquema de prevención de reinfección del injerto en la hepatitis B, ninguna modalidad terapéutica ha logrado prevenir o disminuir la infección postrasplante. Los estudios utilizando los anticuerpos policlonales y monoclonales en altas dosis contra la hepatitis C en el periodo temprano postrasplante con el propósito de bloquear los receptores que facilitan el ingreso del virus a la célula hepática han mostrado disminución temporal de la carga viral, con rápida recuperación de los niveles virales y ningún impacto en la historia natural de la enfermedad (14, 54).

### **Tratamiento preemptivo**

Con la experiencia adquirida en el tratamiento de los pacientes cirróticos en comparación con pacientes sin fibrosis significativa, que demostró claramente la baja respuesta y frecuentes complicaciones en el primer grupo, se realizaron estudios de tipo preemptivo en los primeros 6 meses postrasplante, una vez el paciente se había estabilizado y los niveles de inmunosupresión venían en des-

censo, sin evidencia de infecciones, problemas biliares o rechazo, utilizando dosis estándar de interferón y ribavirina o iniciando con dosis bajas con aumento gradual dependiendo de la tolerancia y los efectos adversos. A pesar del entusiasmo inicial, rápidamente pudo demostrarse que la respuesta viral era muy baja y la necesidad de disminuir o suspender el tratamiento muy frecuente (55). Nuestro grupo en la Universidad de Texas en Houston estudió 39 pacientes trasplantados con hepatitis C en el 2007, los cuales recibieron tratamiento preemptivo con interferón pegilado y ribavirina en los primeros 180 días postrasplante y antes de que ocurriera la recurrencia histológica.

Los resultados mostraron una respuesta viral sostenida en 20%, necesidad de factores de crecimiento en 75% y pérdida del injerto en 4%. Ningún paciente con genotipo 1a respondió y la mejor respuesta se observó en el genotipo 3a, concluyendo que no estaba justificada este tipo de terapia (56-58).

## TRATAMIENTO DEL VHC RECURRENTE

### Interferón y ribavirina

Las anteriores observaciones llevaron a que la mayoría de los grupos iniciaran tratamiento una vez hubiera ocurrido la recurrencia clínica e histológica con grado de inflamación > de 4 y estadio de fibrosis > 2. La mayoría de los estudios demostró una respuesta viral sostenida en cerca de 30% de los pacientes tratados con la terapia estándar, en ese momento de interferón y ribavirina (59, 60). Samuel y cols aleatorizaron 52 pacientes a ser tratados con interferón estándar y ribavirina vs. ningún tratamiento por 48 semanas, obteniendo una respuesta viral sostenida de 21%, suspensión del tratamiento en 43% por efectos adversos y ninguna mejoría histológica en el grupo tratado (59). Carrion y cols en España aleatorizaron 81 pacientes con VHC postrasplante: 54 con hepatitis C leve (F0-F2): 27 con peginterferón alfa 2 b y ribavirina (grupo A) vs. 27 sin tratamiento antiviral por 48 semanas; y otro grupo C de 27 pacientes con hepatitis C severa (F3-F4) también recibieron tratamiento. Todos los pacientes fueron biopsiados antes y después del tratamiento y en 51 se realizó hemodinamia hepática simultánea. Los resultados mostraron que 48% del grupo B y 18% del grupo C obtuvieron respuesta viral sostenida, con retardo en la progresión de la enfermedad demostrada por biopsia y hemodinamia (60). Otros investigadores han observado alta frecuencia de efectos adversos y la necesidad de suspensión del tratamiento, altos requerimientos de factores de crecimiento y la aparición durante el tratamiento de un tipo de hepatitis denominada "hepatitis de células plasmáticas" que parece ser inducida

por el interferón requiriendo tratamiento esteroideo y disminución de los niveles de inmunosupresión (61).

Xirouchakis y cols en un metanálisis y revisión sistemática de estudios prospectivos controlados de 1999 a 2008 no encontraron un claro beneficio histológico en los pacientes tratados con interferón comparado con los controles, pero en algunos de los estudios incluidos el tratamiento con interferón fue beneficioso (62).

Sin embargo, la mayoría de los estudios están de acuerdo en que aquellos pacientes con respuesta viral sostenida, obtienen un claro beneficio con disminución de la progresión de la enfermedad, mejor sobrevida y disminución del hepatocarcinoma (62-64).

### Terapia triple con AAD

La reciente introducción en el armamentario terapéutico de la hepatitis C de los inhibidores de la proteasa viral, boceprevir y el telaprevir en combinación con los interferones pegilados y la ribavirina, ha abierto una nueva posibilidad de tratamiento en los pacientes trasplantados con hepatitis C.

Los estudios de fase III y IV en la población no trasplantada han mostrado respuestas virales sostenidas entre 50-70%, dependiendo de los factores predictivos de respuesta viral y del huésped (9-12).

Sin embargo, la potencia viral se asocia con un aumento significativo de los efectos adversos tales como anemia, dermatitis, depresión, digeusia, malestar anal, decaimiento, etc., sobre todo en pacientes debilitados y en etapas avanzadas de fibrosis hepática. Es frecuente suspender el tratamiento por intolerancia y existe el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática. Por esta razón, solo deben utilizarlos especialistas expertos en el manejo del paciente hepático crónico con acceso a una unidad de trasplante hepático, ya que no es infrecuente ponerlos en la lista de trasplante y proceder a hacerlo en casos de descompensación.

Hezode y colaboradores (65) estudiaron en Francia la seguridad del boceprevir o el telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en cirróticos no respondedores demostrando la alta frecuencia de efectos adversos serios (30-51%), anemia, utilización de eritropoyetina y transfusiones, trombocitopenia y dermatitis. Hacen claro énfasis en la necesidad de un seguimiento frecuente durante el tratamiento.

La experiencia inicial con estos medicamentos de nuestro grupo de hepatología de la fundación Cardioinfantil confirma claramente la toxicidad de ellos y la necesidad de ser muy cuidadoso al utilizarlos. Es un requerimiento contar con personal de apoyo administrativo y de enfermeras disponibles que puedan comunicarse con el paciente en

cualquier momento para modificar las dosis del interferón y la ribavirina y suspender los AAD en caso de que así se requiera.

Así mismo, no es infrecuente tener que ver al paciente semanalmente en una consulta especializada para manejar oportunamente todas las dificultades que se presentan con estos medicamentos.

Estas observaciones han hecho esencial la escogencia adecuada de los pacientes a tratar y ha generado factores predictivos de respuesta viral dependiendo de los niveles de carga viral a las 4, 8, 12 y 24 semanas, y de la respuesta inmune del huésped: genotipo de la interleuquina 28B.

En contraste con los esquemas terapéuticos anteriores con el interferón y la ribavirina que requerían terapias prolongadas de 48 semanas antes de conocer las posibilidades de respuesta viral, estos esquemas denominados terapia guiada por la respuesta viral (TGR) y marcadores de inutilidad terapéutica (IT), permiten en los primeros 3 meses de tratamiento, conocer con certeza las posibilidades reales de respuesta viral y la inutilidad de continuar tratamiento si no hay evidencia clara de respuesta viral temprana, evitando así efectos adversos innecesarios y la resistencia viral. Este último aspecto significa que las dosis de estos inhibidores de proteasa son iguales e inmodificables en todos los pacientes de forma que si es necesario modificarlas, todas las guías recomiendan suspenderlos en forma definitiva. No es recomendable utilizar el medicamento alterno cuando uno de ellos no funciona o fue suspendido: telaprevir cuando el boceprevir no funciona y viceversa (66-68). Estos excelentes resultados han generado una gran expectativa a los pacientes y a los grupos de trasplante, debido al creciente número de enfermos que se trasplantan anualmente en el mundo. A pesar de que esta indicación aún permanece experimental y sin aprobación por las autoridades de salud en el mundo, los investigadores han iniciado los estudios en estos pacientes (77-79).

Uno de los mayores argumentos para posponer estos tratamientos es la profunda interacción que ejercen estos fármacos en el metabolismo de la mayoría de los medicamentos de metabolismo hepático, debido a que el boceprevir y el telaprevir son metabolizados por el citocromo p450 3A4 y 3A5 la lipoproteína-P ejerciendo un efecto inhibitorio en unos casos o coestimulador en otros con consecuente modificación del efecto terapéutico de dichos medicamentos (69).

En el caso que tratamos está claro que los niveles de la mayoría de los inmunosupresores que se utilizan en el trasplante hepático aumentan significativamente, potenciando su toxicidad (70).

Por esta razón es conveniente revisar cuidadosamente las interacciones medicamentosas cuando se van a iniciar en las listas disponibles en internet que se actualizan permanentemente (67).

La experiencia con los inhibidores de proteasa en pacientes VIH trasplantados de hígado y riñón (71) ha mostrado que el principal problema se presenta al iniciar y al suspender el medicamento, debido a la rápida modificación de los niveles en dichos momentos, requiriendo una ágil modificación de la dosis de los inmunosupresores para evitar toxicidad o rechazo del injerto.

Así mismo, la experiencia en voluntarios sanos estudiando el impacto de su utilización en pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus, ha mostrado la importancia de la experiencia y el cuidado meticuloso en la prevención de severos efectos adversos (70, 72).

Es así que la utilización de boceprevir en forma concomitante con ciclosporina es bien tolerada pero aumenta el área bajo la curva concentración-tiempo ( $ROC_{inf}$ ), de 0 hasta infinito con una sola dosis con un claro aumento de su concentración máxima en el suero o la sangre (CMax) de 2,7, la concentración media geométrica (GMR), IC 90% (2,4-3,1) y 2,0 (17-21), respectivamente. En el caso del tacrolimus, el boceprevir aumenta el  $ROC_{inf}$  y la CMax en 17 (14-21 y 9,9) (8-12), respectivamente. Ni la ciclosporina ni el tacrolimus modifican los aspectos farmacodinámicos del boceprevir (70, 72).

En el mismo sentido, la administración de telaprevir con ciclosporina o tacrolimus aumenta la exposición normalizada según la dosis de ciclosporina 4,6 veces y de tacrolimus 70 veces. Así mismo, la vida media de la primera de 12 a 42 horas y de la segunda de 40 a 196 horas, respectivamente (70).

A pesar de estas difíciles situaciones clínicas, disponemos de estudios recientes que demuestran la utilidad de la triple terapia en el paciente trasplantado y la posibilidad real de erradicar el virus de la misma forma que en el pretrasplante pero con mayores dificultades e interacciones medicamentosas.

Los investigadores franceses (73) trataron 10 pacientes trasplantados con recurrencia clínica de la hepatitis C: cirrosis en 4 (40%), hepatitis colestática en 5 (50%) y hepatitis aguda severa en 1 (10%), 9 con ciclosporina y 1 con tacrolimus, todos genotipo 1. A las 24 semanas de tratamiento, 24% tuvieron una respuesta viral completa y disminución de la carga viral a las 12 semanas de 4,2 logs. Todos los pacientes requirieron eritropoyetina y 3 factor estimulante de granulocitos y macrófagos y disminución significativa de las dosis de peginterferón y ribavirina. Las interacciones farmacológicas pudieron ser manejadas sin toxicidad significativa. Werner y cols, en Alemania (74), estudiaron recientemente en un estudio piloto la seguridad y eficacia a las 12 semanas en 9 pacientes tratados con triple terapia incluyendo telaprevir: tacrolimus 4, ciclosporina 4 y 1 en sirolimus.

De estos, 7 alcanzaron las 12 semanas de tratamiento, 4 con carga viral negativa a la semana 4 y 8 a la semana 12.

Durante el tratamiento fue necesario reducir en 2,5 veces las dosis de ciclosporina, 7 veces la de sirolimus y 12 la de tacrolimus, respectivamente. En la mayoría de los pacientes se redujo la dosis de peginterferón y ribavirina y fue necesario utilizar factores de crecimiento. Este estudio mostró la clara efectividad de los AAD en las primeras 4-12 semanas de tratamiento y la importancia de las interacciones farmacológicas haciendo necesaria la medición frecuente de los niveles y la disminución de las dosis de los inmunosupresores para evitar toxicidad (75).

Más recientemente, Fontana y cols, en los Estados Unidos, reportaron el primer paciente tratado con daclatasvir (BMS-790052) 20 mg/día, un potente inhibidor de la replicación del complejo de replicación no estructural 5A (NSSA), de uso oral y en combinación con peginterferón alfa 2 a 180 mcg/semana y ribavirina 800 mg/día, para una hepatitis C colestática severa después de un trasplante. Pudo observarse una carga viral negativa desde la semana 3 hasta la semana 24 de tratamiento y durante el seguimiento después del tratamiento. En forma interesante los niveles de ciclosporina permanecieron estables y los medicamentos fueron bien tolerados (76).

Estos tempranos resultados sugieren que la época de los nuevos AAD ha llegado para quedarse y reemplazar, total o parcialmente, a los interferones y la ribavirina como terapia estándar de la hepatitis C en el pre y postrasplante. La aprobación a corto plazo de múltiples antivirales que bloquean las diversas etapas del ciclo de replicación viral de mayor eficacia y menos toxicidad, permitirá tratar un mayor número de pacientes y finalmente erradicar el virus en la mayoría de los pacientes (79, 80).

### Retrasplante para la recurrencia del VHC

En aquellos pacientes con recurrencia de la infección VHC postrasplante y enfermedad hepática severa, la única opción disponible hasta ahora es la de un trasplante (81, 82). Sin embargo, la imposibilidad que ha existido de erradicar la infección en la gran mayoría de los pacientes, en asociación con una mayor frecuencia de recurrencia a medida que se repite el número de trasplantes, ha hecho que la indicación del trasplante en estas circunstancias sea muy discutible, sobre todo si se tiene en cuenta la prioridad en la utilización de los recursos, el riesgo beneficio y en los aspectos éticos de repetir un trasplante en un mismo paciente, cuando un número variable de ellos fallece esperando un órgano.

De otra forma, cuando los pacientes se seleccionan bien, basándose en modelos pronósticos y se optimiza al máximo el momento del procedimiento, puede este justificarse.

El trasplante para la recurrencia del VHC es una indicación electiva que debe evaluarse minuciosamente con base en modelos pronósticos de demostrada validez. Gobrial y

cols (83) demostraron en un estudio de 1.034 pacientes con VHC comparados con 1.249 no infectados, que la sobrevida del injerto y el paciente era menor en el grupo infectado y al realizar un análisis multivariado encontró que los principales factores predictivos de mortalidad fueron la edad del receptor, MELD > 25, retrasplante durante el primer año postrasplante, donante > 60 años e isquemia caliente > 75 minutos. En el 2005, un panel de expertos de la sociedad internacional de trasplante hepático (84) encontró que los siguientes factores se asociaban con peores resultados después del retrasplante: bilirrubina > 10, Cr > 2,0, receptor > 55 años, donante > 40 años y recurrencia temprana del VHC (en el primer año postrasplante). Los investigadores han propuesto modelos pronósticos para realizar el trasplante en estos pacientes de forma electiva. Los más importantes son el modelo de Rosen (85), el MELD (86), el Child-Pugh (87) y el índice de riesgo del donante (DRI) (88). El primero se basa en los siguientes factores: bilirrubina, creatinina, intervalo de tiempo para el retrasplante estudiados en pacientes retrasplantados. El modelo es altamente predictivo de la sobrevida pero no ha sido validado adecuadamente. Pacientes con puntajes < o iguales de 16 tienen la mejor sobrevida a 1 y 3 años (75% y 70% respectivamente), en contraste puntajes > o iguales a 20 se asocian con una sobrevida de 42% y 38% respectivamente.

Otros investigadores encontraron que no era prudente retrasplantar pacientes mayores de 50 años con MELD > 28 y estos resultados fueron validados en otras bases de datos (88, 89).

El DRI de Feng y cols (90) encontró 7 variables que independientemente podían predecir el riesgo de falla del injerto: donante > 40 años, donación después de paro cardíaco, hígado partido o trasplante parcial, raza afroamericana, talla baja, accidente cerebrovascular e intervalo de tiempo entre el trasplante y el retrasplante. Utilizando estos modelos ha podido demostrarse que la mejoría de la sobrevida en pacientes retrasplantados por VHC es similar a la de los no infectados con el virus. Aunque los estudios iniciales demostraron una menor sobrevida en los pacientes con VHC, estudios más recientes no muestran tan clara diferencia sobre todo por la mejor selección de los pacientes. Un aspecto de gran controversia actual ha sido hasta ahora la carencia de tratamientos eficaces y seguros para controlar la infección y mejorar el pronóstico postrasplante. La aparición de los AAD que ofrecen una excelente alternativa en el futuro cercano, recientemente demostrado por Fontana y colaboradores utilizando daclatasvir, peginterferón y ribavirina en un paciente retrasplantado por recurrencia del VHC.

Finalmente, y haciendo una analogía con los nuevos medicamentos utilizados en pacientes inmunocompetentes, la combinación de varios antivirales de acción directa con la ribavirina y sin interferón serán sin duda utilizados tam-

bién en los pacientes trasplantados con mejores resultados y menos efectos adversos. Para prevenir malos resultados es recomendable retrasplantar al paciente en la fase temprana de la recurrencia y mucho antes del deterioro severo.

En resumen, la indicación de un retrasplante en el paciente con VHC recurrente continúa siendo un tema de gran controversia, principalmente por los peores resultados obtenidos con el retrasplante, comparado con el trasplante inicial, la carencia de terapias antivirales realmente efectivas y poco tóxicas, la escasez de donantes y la carencia de estudios que demuestren claramente el costo-beneficio de hacerlo. La disponibilidad de los nuevos AAD cambiara sin duda esta perspectiva que aún debe demostrarse con estudios controlados oportunos y apropiados.

## CONCLUSIONES

El mejor entendimiento de la historia natural de la hepatitis C y su impacto en la sobrevida del injerto y el paciente, asociado a los avances en la técnica quirúrgica y la inmunosupresión han permitido que puedan trasplantarse pacientes en etapa avanzada de la enfermedad con relativos buenos resultados. La disponibilidad del interferón, la ribavirina y los AAD ha logrado que los especialistas dejen de ser “convidados de piedra” y por el contrario puedan intervenir tempranamente con las nuevas terapias para interrumpir la replicación viral y mejorar los resultados y sobrevida de los pacientes. Los nuevos esquemas terapéuticos gradualmente disminuirán la necesidad del trasplante y harán muy poco común el retrasplante. Con el tiempo, nos permitirán erradicar la hepatitis C del planeta.

## REFERENCIAS

1. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA y cols. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896.
2. Mejía G, Varón A, Santos LF, y cols. Experiencia de Trasplante Hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia: 2005-2012. Poster presentado en el día de la investigación. Nov 12, 2012 (ISSN 2248-8146).
3. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa, M, Rimola A, Rodes J. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680-687.
4. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, y cols. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-820.
5. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transplant* 2002; 8(10B Suppl): S14-S18.
6. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8(10B Suppl): S19-S27.
7. Burra P. Hepatitis C. *Seminars Liver Disease* 2009; 29(1): 53-65.
8. Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 734-737.
9. Jacobson JM, McHutchison JG, Dusheiko D, y cols. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2011; 364: 2405-2416.
10. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011; 364: 1195-1206.
11. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, y cols. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Eng J Med* 2011; 364: 2417-2428.
12. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, y cols. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med* 2011; 364: 1207-1217.
13. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, y cols. Histological Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation: Outcome and Role of Retransplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1104-1111.
14. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, y cols. Monoclonal Antibody HCVAbXTL68 in Patients Undergoing Liver Transplantation for HCV: Results of a Phase 2 Randomized Study. *Liver Transplant* 2006; 12: 1381-1389.
15. Powers KA, Ribeiro RM, Patel K, y cols. Kinetics of Hepatitis C Virus Reinfection after Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 207-216.
16. Charlton M. Perioperative Viral Kinetics: New Insights or the Emperor's New Clothes? *Liver Transpl* 2006; 12: 194-195.
17. Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680-687.
18. Davis GL. Hepatitis C Immune Globulin to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation: Chasing Windmills? *Liver Transpl* 2006; 12: 1317-1319.
19. De Martin E, Rodriguez-Castro K, Vitale A, y cols. Antiviral treatment for HCV recurrence after liver transplantation: when, how much and for how long. *Future Virol* 2011; 6(10): 1179-1186.
20. Gane EJ, Bernard CH, Portman C, y cols. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-20.
21. Verna EC, Abdelmessih, Salomao MA, y cols. Cholestatic hepatitis following liver transplantation: An outcome-based histological definition, clinical predictors and prognosis. *Liver Transpl* 2012 (Accepted for publication).
22. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81: 7-14.
23. Giorgio Ercolani, Gian Luca Grazi, Matteo Ravaioli, y cols. Histological Recurrent Hepatitis C after Liver Transplantation: Outcome and Role of Retransplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1104-1111.

24. Segev DL, Kucirka LM, Nguyen GC, y cols. Effect modification in liver allograft with prolonged cold ischemic time. *Am J Transplant* 2008; 8: 658-666.
25. Burra P, Lorenzo M, Russo FP, et al. Donors liver with steatosis are safe to use in HCV-positive recipients. *Liver transplant* 2009; 15: 619-628.
26. Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, y cols. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV + allografts. *Liver Transpl* 2006; 12: 1496-1503.
27. Muiesan P, Giralda R, Jassem W, y cols. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005; 242: 732-738.
28. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, y cols. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donors vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 122-129.
29. Humar A, Horn K, Kalis A, y cols. Living donor and split liver transplants in hepatitis C recipients: does liver regeneration increase the risk of recurrence? *Am J Transplant* 2005; 5: 399-405.
30. Saraf N, Fiel MI, Deboccardo G, y cols. Rapidly progressive recurrent hepatitis C virus infection starting 9 days after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2007; 13: 913-917.
31. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P y cols. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:80-87.
32. SEo S, Maganti K, Kherha M y cols. De novo nonalcoholic fatty liver disease after transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 844-847.
33. Belli LS, Burroughs AK, Burra P, y cols. Liver transplantation for HCV cirrhosis: improved survival in recent years and results of long term retrospective study. *Liver Transpl* 2007; 13: 733-740.
34. Mallat A, Hezode C, Cechetto A, y cols. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 657-665.
35. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB, y cols. Influence of Immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 1345-1350.
36. Saab S, Hunt DR, Stone MA, y cols. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advance liver disease: a decision analysis model. *Liver traspl* 2010; 16: 748-759.
37. Bonilla R, Batts KP, Burgart LJ, y cols. Early Detection of Hepatitis C Allograft Reinfection after Orthotopic Liver Transplantation: A Molecular and Histologic Study. *Mod Pathol* 2000; 13(3): 229-237
38. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, y cols. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 975-983.
39. Sebagh M, Rifai K, Feray C, y cols. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 2003; 37: 1293-1301.
40. Rigamonti C, Donato MF, Raquelli M, y cols. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008; 57: 821-827.
41. Castera L, Verginiol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350.
42. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, y cols. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998; 28: 756-763.
43. Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, y cols. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 30-34.
44. Rosen HR, Shackelton CR, Higa L, y cols. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1453-1457.
45. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, y cols. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007; 84: 829-835.
46. Vivarelli M, Burra P, La Barba G, y cols. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007; 47: 793-798.
47. Walter T, Dumortier J, Gillaud O, y cols. Factors influencing the progression of fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation under antiviral therapy: a retrospective analysis of 939 liver biopsies in a single center. *Liver Transpl* 2007; 13: 294-301.
48. Marcos A, Eghestad B, Fung JJ, y cols. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004; 78: 966-971.
49. Watt KD, Dierkishing R, Heimbach JK, y cols. Impact of sirolimus and tacrolimus on mortality and graft loss in liver transplant recipients with or without hepatitis C virus: An analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *Liver Traspl* 2012; 18(9): 1029-1036
50. Agarwal PD, Lucey MR. Sirolimus more cause for alarm. *Liver Traspl* 2012; 18(9): 1003-1004.
51. McKenna GJ, Trotter JF, Klintman E, y cols. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *Am J Transplant* 2011; 11(11): 2379-2387.
52. Everson GT, Trotter J, Forman I, y cols. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255-262.
53. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, y cols. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2009; 50(suppl. 4).

54. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, et al. A randomized open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2005; 11: 941-945.
55. Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S125-S131.
56. Merhav HJ, Mieles L, Ottman M, y cols. Preemptive treatment of HCV after liver transplantation is unjustified except for genotype 3A. *Hepatology* 2007; 46(suppl. 4): Poster 239.
57. Bzowej N, Nelson D, Terrault N, Everson G, Teng L, Prabhakar A, Charlton M. PHOENIX: a randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl* 2011; 17: 528-538.
58. Roche B, Samuel D. Is Early Antiviral Therapy for Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation Superior to Later Treatment? The Answer Is No. *Liver Transpl* 2011; 17: 488-491.
59. Samuel D, Bizollon T, Feray C, y cols. Interferon-alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-650.
60. Carrion JA, Navasa M Garcia-Retortillo M, y cols. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007; 132: 1746-1756.
61. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, y cols. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology* 2012; 142: 1132-1139.
62. Bruno S, Sttoffolini T, Colombo M, y cols. Sustained improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-587.
63. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, y cols. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplant patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005; 5: 1909-1913
64. Singal AG, Volk ML, Jensen D, y cols. A sustained virological response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 280-288.
65. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, y cols. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC) [abstract]. *J Hepatol* 2012; 56(suppl. 2): S4.
66. Bahirwani R, Reddy KR. Hepatitis C viral infection in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 2012; 1(3): 65-68.
67. Barrit S, Fried M. Maximizing opportunities and avoiding mistakes in triple therapy for hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2012; 142: 1314-1323.
68. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264.
69. Kissler JJ, Burton JR, Anderson PL, y cols. Review and Management of Drug Interactions with Boceprevir and Telaprevir. *Hepatology* 2012; 55(5): 1620-1628.
70. Garg V, van Heeswijk R, Lee Je, y cols. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011; 54: 20-27.
71. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, y cols. Immunosuppression pharmacokinetics and dosing modification in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2816-2820.
72. Charlton M. Telaprevir, Boceprevir, Cytochrome P450 and Immunosuppressive Agents—A Potentially Lethal Cocktail (Editorial). *Hepatology* 2011; 54(1): 3-5.
73. Coilly A, Roche B, Botta-Fridlung D, y cols. Efficacy and safety of protease inhibitors for severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 56(suppl. 2): S21.
74. Werner CR, Egetemeyr DP, Ulrich ML, y cols. Short report: Telaprevir-based triple therapy in liver transplanted HCV patients a 12 week pilot study providing safety and efficacy. *Liver Traspl* 2012 (accepted for publication).
75. Mutimer D. Understanding the switchbacks: The impact of direct antivirals on the minimization of hepatitis C virus recurrence after trasplantation. *Liver Traspl* 2012; 18: S-47-S51.
76. Fontana RJ, Hughes EA, Appelman H, y cols. Case report of successful peginterferon, ribavirin and daclatasvir therapy for recurrent choletatic hepatitis C after liver transplantation. *Liver Traspl* 2012;18(S): 1053-1059.
77. Verna EC, Lukose T, Olsen AN, y cols. High early response rates with protease inhibitor triple therapy in a multicenter cohort of HCV-infected patients awaiting liver transplantation. 2012, AASLD Meeting, Boston, MA (Abstract # 52).
78. Pungapong S, Murphy JL, Henry TM, y cols. Preliminary experience using telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 after liver transplantation. 2012, AASLD Meeting, Boston, MA (Abstract # 10).
79. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, y cols. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Eng J Med* 2012; 366: 216-224.
80. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquire W, y cols. Daclatasvir (DCV; BMS-790052), an NSSA replication complex inhibitor combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive HCV genotype 1-4 subjects: phase COMMAND-1 study interim week 24 results [abstract]. *Hepatology* 2011; 54(suppl 1): A227.
81. PA Sheiner, Schluger LK, Emre S, y cols. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 130-136.
82. Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A, y cols. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999; 229: 824-831.
83. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Traspl* 2002; 8: S38-S43.

84. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, y cols. Report of the first liver transplantation society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9(11): S1-S9.
85. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, y cols. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2003; 38(2): 460-469.
86. Yao FY, Saab S, Bass NM, y cols. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004; 39(1): 230-238.
87. Marti J, Charco R, Ferrer J, y cols. Optimization of liver grafts in liver retransplantation: a European single-center experience. *Surgery* 2008; 144(5): 762-769.
88. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshman JL, y cols. Characteristics associated with liver graft failure; the concept of donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 783-790.
89. Ghobrial RM, Gorbein J, Steadman R, y cols. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002; 236(3): 315-322.
90. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, y cols. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single center experience. *Ann Surg* 2005; 241(6): 905-916.