



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO.

Supervivencia de los pacientes post-trasplantados de  
hígado por cirrosis secundaria a virus de hepatitis C.  
Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

T E S I S DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN

**MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

**DR. ROBERTO CESAR CERVANTES PÉREZ**

DIRECTORES DE TESIS:

DR. CARLOS GUTIÉRREZ CIRLOS MADRID.

DR. MAURICIO GARCIA SAENZ DE SICILIA



MÉXICO, D.F., a 27 de Julio de 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna

Subdirector de Servicios Médicos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. Carlos Gutiérrez-Cirlos Madrid.**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Departamento de Medicina Interna.

**DR. MAURICIO GARCIA SAENZ DE SICILIA.**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Departamento de Gastroenterología.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por haberme permitido realizar la residencia en Medicina Interna y compartir grandes momentos con los que ahí laboran.**

**A mis padres y mi tía, por su apoyo incondicional y haberme soportado una vida.**

**A mis hermanas y primos, por seguir compartiendo conmigo los momentos más gratos y por su incesante estímulo.**

**A mis amigos, por seguir deseándome que todo vaya bien.**

**A Carolina mi esposa, una gran inspiración para seguir adelante y no darle la espalda a los problemas, a quien me ha hecho encarar la vida y crecer a cada momento.**

**A mis tutores, por su apoyo y amistad.**

**A todos los que han compartido conmigo una parte de su residencia.**

**A esas personas que ya no se encuentran con nosotros en lo físico, pero que ha diario recuerdo con gran cariño.**

**A quienes confían en que seguiré adelante.**

**A todos nuestros pacientes que hacen que el hospital crezca.**

# I N D I C E

<i>Contenido</i>	<i>Página</i>
I. Antecedentes.....	6
II. Planteamiento del problema .....	17
III. Justificación.....	18
IV. Objetivos.....	19
V. Material y Métodos.....	20
VI. Resultados.....	30
VII. Discusión.....	39
VIII. Conclusiones.....	41
IX. Bibliografía.....	42

## **Antecedentes.**

La hepatitis por virus C (VHC) es un problema de salud pública y principal causa de enfermedad hepática crónica. Se estiman 180 millones de personas infectadas alrededor del mundo <sup>(1)</sup>. La prevalencia de infección en Estados Unidos de América por VHC entre los años 1999-2002 fue de 1.6% representando 4.1 millones de personas con positividad para anticuerpos contra virus de hepatitis C (anti-VHC), 80% de los cuales presentan carga viral positiva en sangre<sup>(1)</sup>, muchos de ellos adquirieron la infección 20 a 40 años atrás, antes de la identificación del virus y de la existencia de pruebas para su escrutinio; debido a la lenta progresión y poca morbilidad durante años del VHC, muchos permanecen no diagnosticados, y es hasta ahora que se comienza a reconocer la magnitud de las consecuencias de la infección que ha persistido por décadas <sup>(2)</sup>. La hepatitis C en Estados Unidos contribuye en alrededor de 4,600 a 12,000 muertes por año y se ha posicionado como la principal causa de muerte por enfermedad hepática y la principal indicación para trasplante hepático en Estados Unidos de América, Europa y México.<sup>(2-8)</sup>

La infección crónica se desarrolla hasta en 55-85% de estos pacientes <sup>(1,4)</sup> El riesgo de desarrollar cirrosis está en rangos del 5-25% sobre periodos de 25-30 años.<sup>(4)</sup> La progresión a cirrosis puede estar acelerada en personas coinfectadas con virus de hepatitis B, ancianos, obesos e inmunosuprimidos (VIH) y quienes consumen más de 50 g de alcohol por día. <sup>(4)</sup>

Las personas con cirrosis relacionada a VHC tienen riesgo para descompensación hepática (30% a 10 años) y hepatocarcinoma (1-5% por año).<sup>(4,9)</sup> Dado que la identificación de personas en riesgo de estas complicaciones es difícil, se prefiere actualmente evaluar el grado de fibrosis por medio de biopsias hepáticas usando sistemas de estadificación validados (Ishak, METAVIR, ASL y Batts–Ludwig), ya que la fibrosis se considera un importante predictor de progresión a cirrosis y por lo tanto indicación de tratamiento antiviral para VHC, sin embargo las opciones de tratamiento para VHC en pacientes con cirrosis descompensada, la cual se define con una o más de las siguientes complicaciones: ascitis, encefalopatía, sangrado variceal o daño de la función de síntesis hepática, esta limitada dada la alta tasa de complicaciones asociada al tratamiento y su baja tasa de respuesta, por lo que la mejor opción de tratamiento en estos casos es el trasplante hepático ortotópico.<sup>(4-7,10-12)</sup>

Actualmente los índices de supervivencia a 1, 3 y 5 años después del trasplante en los Estados Unidos son de 88%, 80% y 75%, respectivamente.<sup>(11)</sup> Sin embargo los pacientes con trasplante hepático por VHC tienen algunas particularidades respecto al resto de las indicaciones de trasplante, como es la recurrencia casi universal por infección de VHC.<sup>(8,10,13)</sup> Basándonos en la presencia del RNA del VHC en el suero del paciente, la recurrencia de infección por VHC es casi inmediata. Como resultado casi todos los pacientes eventualmente desarrollan algún grado de recurrencia histológica (hepatitis aguda en 60-80% con una media de 4-8 meses postrasplante y hepatitis crónica en 80-100% en 4 años).<sup>(8,14,15)</sup>

La historia natural de la recurrencia por VHC es altamente variable y pobremente entendida. Aproximadamente 33% de los pacientes pueden desarrollar fibrosis mínima después de 5 años de seguimiento, aunque para otros, la historia natural es acelerada, desarrollando cirrosis del injerto en 20-40% después de 5 años, comparado con 3-20% a 20 años en pacientes no trasplantados.<sup>(8,10,16)</sup> Como agregado, se cree que los índices de progresión de fibrosis se han incrementado en años recientes.

La reinfección del injerto hepático se define desde un punto de vista virológico como un incremento en el nivel del RNA de VHC o detección de VHC en el injerto mismo. La infección por VHC del injerto ocurre al momento del trasplante, con negatividad al RNA de VHC en la primera semana postoperatoria. El RNA del VHC es eliminado rápidamente del suero durante la fase anhepática del trasplante. Después de la reperfusión, el índice de descenso de RNA de VHC se acelera, también reflejando ciertamente la unión del VHC a los receptores hepáticos. El RNA de VHC se incrementa rápidamente después de 2 semanas postrasplante, alcanzado su pico a la 4ª semana posterior al trasplante. Al final del primer año de trasplante los niveles de RNA de VHC son en promedio 10-20 veces mayores a los niveles pretrasplante.<sup>(8,10,17,18)</sup>

Las características histológicas de hepatitis se desarrollan en aproximadamente 75% de los receptores en los primeros 6 meses que siguen al trasplante. Alrededor de 5 años postrasplante 30% de los pacientes han progresado a cirrosis. Del 4-7% de los pacientes desarrollan un curso acelerado de daño hepático (Hepatitis colestásica C, asociada a altos niveles de viremia) con subsecuente falla rápida del injerto.<sup>(10,15)</sup>

Una vez desarrollada la cirrosis en el marco de trasplante puede desarrollarse descompensación asociada con cerca de 10% de sobrevida a 3 años, comparado con el 60% de sobrevida a 3 años que siguen a la descompensación en pacientes con VHC inmunocompetentes. <sup>(8,10)</sup>

El uso de protocolos de biopsias hepáticas es justificado en pacientes trasplantados por VHC basados en la probabilidad incrementada de hallazgos histológicos severos (estado 3-4 de METAVIR). Permanece incierto, si todos los receptores de hígado por VHC desarrollan fibrosis progresiva y si el índice de fibrosis es constante o cambia a lo largo del tiempo.

Existen otros factores relacionados con el THO que se piensa pueden influir sobre la viremia y recurrencia del VHC, sin embargo no existe la suficiente evidencia como para evitar su uso. Un ejemplo de ello, es el uso de bolos de metilprednisolona para tratamiento de rechazo celular agudo, su utilización se ve asociado a elevación transitoria del RNA del VHC, así como a un incremento y pérdida del injerto, también se ha sugerido que un retiro lento de esteroides es mejor que uno rápido, sin embargo no existen datos suficientes como para evitar el uso de corticoesteroides en el postoperatorio temprano. <sup>(10,15,18)</sup>

El genotipo de VHC y las cuasi especies emergentes han sido reportadas en forma variable en cuanto a su impacto en la severidad y recurrencia de VHC, sin embargo su baja sensibilidad y especificidad limitan su

utilidad para determinar a los pacientes candidatos para trasplante hepático o identificar candidatos para terapia preventiva antiviral. <sup>(15,19)</sup> Lo mismo se puede decir de otras variables del receptor como edad, género, Tipo de HLA y etnicidad. <sup>(10,15,18)</sup>

Existen factores potencialmente identificables y de particular interés como lo son los relacionados al donador. Una asociación entre edad avanzada del donador con un progreso más severo y rápido ha sido reproducible en varios estudios. El efecto no es lineal, con una mayor relación en pacientes mayores de 65 años, asociados con una progresión más rápida de fibrosis y falla del injerto. <sup>(15)</sup> El tiempo prolongado de isquemia fría o caliente también han sido identificados como factores de riesgo para una recurrencia más severa de VHC postrasplante hepático. La recurrencia de VHC no es afectada por el uso de donadores vivos, cuando se compara con donadores cadavéricos. <sup>(15)</sup>

Las infecciones virales como la infección por citomegalovirus (CMV) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han sido asociadas a incremento en la severidad de recurrencia de VHC. La mortalidad a un año de la coinfección de VIH y VHC es de 27-54%. <sup>(15)</sup> Los factores que se han descrito que se asocian a un incremento en el riesgo de mortalidad son: receptores afro-americanos, MELD pretrasplante mayor a 20, intolerancia a la terapia antiviral altamente efectiva y niveles de viremia pretrasplante muy altos. <sup>(15)</sup>

Dado el impacto de la recurrencia de VHC en el paciente postrasplantado, varias estrategias de tratamiento han sido utilizadas para prevenir o enlentecer la progresión de la falla del injerto. Sin embargo los resultados de la terapia antiviral son variables. <sup>(8,20,21)</sup>

Los estudios publicados describiendo la terapia antiviral entre receptores con infección por VHC son difíciles de comparar debido a las diferencias en la definición de recurrencia de virus de hepatitis C, tiempo de inicio de la terapia antiviral, elección de agentes antivirales y dosis de los mismos. Con esto en mente las estrategias de tratamiento actuales caen en tres principales categorías:

1. Terapia antiviral pretrasplante.
2. Terapia preventiva que se inicia en el periodo temprano postrasplante, antes del desarrollo de una hepatitis aguda clínicamente evidente.
3. Terapia postrasplante al momento de una hepatitis aguda clínicamente evidente o para una hepatitis severa crónica ya establecida.

Los resultados del tratamiento con la combinación interferón alfa y ribavirina para recurrencia de VHC han sido variables con Respuestas virales sostenidas (RVS) entre 20-37% en asociación con efectos adversos significativos. <sup>(22)</sup> La introducción del interferón pegilado alfa en combinación con ribavirina mejora significativamente la respuesta viral sostenida entre un 10-59%.<sup>(14)</sup> Aunque los datos en receptores de trasplante son limitados, se han publicado varios estudios, cada uno involucrando por lo menos a 20 pacientes, evaluando la eficacia y seguridad de la combinación de interferón pegilado y

ribavirina en pacientes postrasplantados en donde se reportan RVS en rangos de 20 a 45%.<sup>(14,21)</sup>

Los pacientes con títulos altos de RNA de VHC antes del trasplante experimentan mayor mortalidad y pérdida del injerto que aquellos receptores con títulos bajos pretrasplante por lo que se pensó en la terapia antiviral pretrasplante como una opción de tratamiento. Sin embargo el tratamiento en pacientes con puntaje de MELD (Model for End-Stage Liver Disease) alto es pobremente tolerado, con eventos adversos serios, incluyendo infecciones sistémicas, y la RVS fue alcanzada solo en 13% de pacientes infectados con genotipo 1<sup>(15)</sup>. Dada la alta frecuencia de eventos adversos (33%) entre pacientes con mayor enfermedad hepática según el puntaje de Child-Pugh (Clase B o C de Child), la Sociedad internacional de trasplante hepático, consensó en un panel que éste tratamiento debe ser limitado para pacientes cirróticos con Child menor o igual a 7 o MELD menor a 18, y es contraindicado con MELD mayor de 25 o Child mayor a 11.<sup>(15)</sup>

La terapia preventiva no se recomienda excepto para pacientes con un alto riesgo de progresión de la enfermedad y se considera una opción para pacientes esperando trasplante.<sup>(8,10,21)</sup>

El tratamiento postrasplante se considera la piedra angular del manejo en pacientes con recurrencia de VHC. Aunque el tiempo óptimo de inicio del tratamiento es desconocido, muchos estudios inician el tratamiento cuando la enfermedad por recurrencia es documentada histológicamente, esto es por un

grado de inflamación 3-4 de METAVIR o fibrosis igual o mayor a 2 <sup>(22)</sup>. En general los índices de RVS son altos, pero sólo una tercera parte (33%) de pacientes tratados alcanza este punto. <sup>(15)</sup> El genotipo, la carga viral pretrasplante, la historia de tratamiento previo son los mejores predictores de respuesta. Sin embargo la respuesta viral temprana (RVT) es el mejor indicador para identificar a pacientes respondedores y no respondedores.

Hanouneh et al evaluaron la combinación de interferón pegilado alfa (PEG) y ribavirina (RBV) en pacientes trasplantados con recurrencia de VHC y los valores predictivos de la respuesta viral rápida (RVR) y RVT. Los 53 pacientes en este estudio tenían proyectado tratamiento por 48 semanas con la combinación PEG/RBV independiente del genotipo o respuesta virológica. La RVS fue alcanzada en 19 pacientes (35%). Pacientes con genotipos 2 y 3 fueron mas probables a alcanzar una RVS que aquellos con genotipo 1 (87% vs 23%; p=.001). Índices altos de RVS fueron vistos en aquellos con RVR con una especificidad y valor predictivo positivo (VPP) igual al 100%, mientras que se observaron altos índices de falla a tratamiento en aquellos que no alcanzaron una RVT con un sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) del 100%.El VPN de la RVR para identificar aquellos que no alcanzaron RVS fue también alto, 88%. La RVT tiene bajo VPP 63% para identificar RVS. <sup>(16)</sup>

Sharma et al evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia con interferón pegilado (IFN) y ribavirina (RBV) en receptores de trasplante hepático con recurrencia de VHC y factores asociados con RVS. Incluyeron a pacientes con evidencia histológica de recurrencia de VHC y se intento dar tratamiento por

48 semanas con dosis totales de IFN pegilado; la dosis objetivo de RBV fue 800 mg/d. Los pacientes incluidos fueron 35 receptores de trasplante hepático con recurrencia de VHC con una edad promedio de 48.5 años, 77% de ellos correspondieron a genotipo 1 de VHC. La terapia antiviral fue discontinuada prematuramente en 15 pacientes por eventos adversos. El tiempo promedio de tratamiento fue de 46 semanas. La RVT a las 12 semanas se observó en 17 pacientes (49%) y la respuesta viral al final del tratamiento en 19 pacientes (54%). La RVS se alcanzó en 13 pacientes (37%) y de estos, 9 recibieron seguimiento por mas de un año después del tratamiento y mantuvieron la respuesta. De la misma forma que los pacientes no trasplantados, aquellos con niveles bajos de RNA de VHC pretratamiento, con respuesta viral a las 12 semanas y adherencia a tratamiento con IFN pegilado y RBV fueron mas probables a alcanzar una RVS.<sup>(23)</sup>

Férrandez et al estudiaron la eficacia clínica e histológica del interferón pegilado alfa 2b (PEG-IFN) y ribavirina para recurrencia de VHC en pacientes trasplantados. Incluyeron en forma prospectiva a 47 pacientes que recibieron PEG-IFN a dosis de 1.5 mcg/Kg/semana y ribavirina 800-1000 mg/día durante 12 meses. El seguimiento fue bioquímico (ALT), virológico (RNA de VHC) e histológico (biopsia hepática) por un periodo mínimo de 6 meses posterior al final del tratamiento. La RVS fue alcanzada en 23% de los pacientes. Un total de 33 pacientes (70%) normalizó los niveles de ALT al final de la terapia. La RVS fue asociada con bajos niveles de gamma-glutamilttransferasa ( $P=0.04$ ) y de RNA de VHC ( $P=0.03$ ) así como RVT a las 12 semanas ( $P=0.02$ ) y apego al tratamiento ( $P=0.04$ ).<sup>(24)</sup>

Carrión et al estudiaron a pacientes con recurrencia por VHC postrasplantados quienes fueron asignados a 3 grupos, cada uno de 27 pacientes, el grupo A no recibió tratamiento, el grupo B recibió tratamiento y todos los pacientes del grupo C quienes tenían recurrencia severa fueron sometidos también a tratamiento. El tratamiento consistió en interferón pegilado alfa 2b 1.5 mcg/Kg/semana y ribavirina por 48 semanas, la dosis de ribavirina fue ajustada según la depuración de creatinina siendo de 400 a 1200 mg/d. El principal objetivo del estudio fue valorar la respuesta histológica, definida como estabilización de la fibrosis o mejoramiento de la fibrosis (reducción de más de 1 estado de fibrosis en el seguimiento de biopsias según la clasificación de Scheuer). Los resultados para respuestas virológicas fueron de la siguiente manera: a) En el grupo A ningún paciente tuvo eliminación del virus C en forma espontánea. b) Por intención a tratar 13 pacientes (48%) del grupo B alcanzaron RVS. c) Sólo 5 pacientes (18.5 %) del grupo C alcanzaron RVS. Entre los pacientes tratados, las variables predictoras de RVS fueron bilirrubina basal, recurrencia de hepatitis C leve vs severa, respuesta viral temprana y respuesta bioquímica. La única variable independiente predictora de RVS en un análisis multivariado fue la RVT (OR=16, IC 95%, IC=1.92-134,  $P < .001$ )<sup>(25)</sup>

Recientemente en un artículo publicado por Gordon et al. se describieron los estudios antes mencionados, los cuales han evaluado el valor predictivo de la RVT para alcanzar RVS entre receptores de Trasplante Hepático Ortotópico (THO) con recurrencia de VHC, tratados con una combinación de interferón pegilado y ribavirina, se encontró un VPN de 89-100% y un VPP de 49-69.2% para la RVT<sup>(22)</sup>. Colectivamente estos estudios sugieren que la RVT representa

un importante predictor de resultados, sugiriendo parar el tratamiento si RVT no es alcanzada.

Estudios más recientes han evaluado el valor de la RVR como predictor de resultado, sugiriendo que alcanzar una RVR es un predictor importante para lograr una RVS, pero un predictor menos importante como indicador de ausencia de RVS.<sup>(22)</sup>

Los beneficios en la sobrevida son muy evidentes en aquellos que alcanzan una RVS. La terapia antiviral postrasplante es limitada frecuentemente por su pobre tolerabilidad y la necesidad de reducción de dosis o discontinuación. Las complicaciones inmunológicas, incluyendo rechazo agudo o crónico y hepatitis autoinmune ocurren en asociación con la terapia.

La incidencia reportada de rechazo agudo celular en terapias antivirales basadas en interferón es del 0-25%, con una incidencia del 12%.<sup>(15)</sup> La frecuencia y severidad no son significativamente mayores a las reportadas en pacientes con recurrencia de VHC quienes no recibieron terapia antiviral.

### **Planteamiento del problema.**

En nuestro Instituto la infección por VHC se ha vuelto la principal indicación para trasplante hepático ortotópico. Dada la recurrencia casi universal en pacientes con VHC después del trasplante hepático es importante el conocer las características de nuestra población, lo cual nos permitirá

elegir y definir mejor las opciones terapéuticas y tratar de emitir recomendaciones de seguimiento y tratamiento para nuestra población. Desconocemos si la falla del injerto debida a recurrencia de la infección por Virus de Hepatitis C es un problema creciente en centros de trasplantes como el nuestro. A pesar de los recientes datos que existen para tratamiento, factores pronósticos y tasa de éxito existen pocos reportes a nivel mundial. De lo anterior la importancia de conocer la tasa y tiempo de recaída en pacientes con VHC y THO, así como la sobrevida y pronóstico de estos pacientes.

## **Justificación.**

Debido a que la cirrosis por Virus de Hepatitis C y sus complicaciones son un problema de salud pública y se cree según los números proyectados para dentro de 20 años estos números se duplicarán<sup>(2)</sup>. Consideramos necesario llevar a cabo éste estudio para obtener información acerca de la infección por virus C y su comportamiento en el trasplante hepático, ya que la recurrencia de infección por Virus de Hepatitis C en el injerto es universal e inmediata al trasplante, y se asocia con progresión acelerada a cirrosis, pérdida del injerto y muerte.

## **Objetivos.**

### **Objetivo generales**

1.-Determinar la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático ortotópico con recurrencia de infección por virus de hepatitis C.

### **Específicos:**

1.- Establecer las características del tratamiento y la respuesta a éste en pacientes post trasplante hepático ortotópico y recurrencia de infección por virus de hepatitis C.

2. Identificar la relación entre tiempo de recaída y supervivencia.

3.-Evaluar el impacto de metilprednisolona y el rol de los inmunosupresores en recurrencia por VHC.

4.- Comparar la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático secundario a cirrosis hepática por infección de virus C vs otras causas de trasplante hepático

## **Material y Métodos.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

### **DEFINICIÓN DE UNIVERSO.**

Se considero a todos los enfermos con trasplante hepático ortotópico secundario a cirrosis por virus de hepatitis C, realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” desde enero de 1990 a mayo de 2010.

### **Selección de pacientes**

Se seleccionaron pacientes con el diagnóstico de trasplante hepático ortotópico con cirrosis secundaria a virus de hepatitis C captados en el sistema de diagnósticos clínicos del archivo clínico mediante claves específicas del CIE-10, que acudieron a consulta de Trasplante de Hígado Ortotópico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período previamente mencionado, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes post-trasplantados por cirrosis secundaria a virus de hepatitis C.
3. Pacientes que tuvieran seguimiento en la consulta externa en la clínica de trasplante de hígado del instituto en el periodo comprendido entre 1988-2010.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes cuyo trasplante de hígado se realizará fuera del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
2. Pacientes con expediente incompleto.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES:

### Definición de variables

- *Trasplante Hepático Ortotópico:*

Definición Conceptual: Consiste en la extirpación de un hígado enfermo y su sustitución, en la misma localización anatómica, por un hígado sano, procedente de un donante de cadáver o vivo.

Definición Operacional: Es la presencia de un hígado sano de donador vivo o cadavérico en un sujeto con previo diagnóstico de cirrosis hepática secundaria a infección por VHC.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- *Respuesta viral sostenida (RVS)*

Definición conceptual: Ausencia de RNA de VHC del suero evaluada 24 semanas (6 meses) después de discontinuar el tratamiento completo.

(21)

Definición operacional: Presencia menor a 50 copias de RNA de VHC por prueba de PCR.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- *Respuesta al final del tratamiento (RFT):*

Definición conceptual: La presencia de virus indetectable después de un curso de tratamiento ya sea de 24 o 48 semanas. <sup>(21)</sup>

Definición operacional: Ausencia de RNA de VHC por prueba de PCR.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- *Respuesta viral rápida (RVR):*

Definición conceptual: Se define como un RNA de VHC indetectable a la semana 4 de tratamiento, <sup>(21)</sup>

Definición operacional: Detección menor de 50 IU/mL de RNA por PCR usando una prueba sensible.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- *Respuesta viral temprana (RVT):*

Definición conceptual: Es definida como una reducción igual o > a 2 logaritmos ó la ausencia completa de RNA de VHC a la semana 12 de tratamiento, comparada con el nivel basal. <sup>(21)</sup>

Definición Operacional: Reducción igual o > a 2 logaritmos ó la ausencia completa de RNA de VHC por prueba de PCR.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- *Recaída virológica:*

Definición conceptual: Es la reaparición de RNA de VHC en el suero después de que el tratamiento es discontinuado y una respuesta viral temprana fue documentada previo a trasplante hepático. <sup>(21)</sup>

Definición Operacional: Es la presencia de RNA de VHC en suero posterior a la reducción igual o > a 2 logaritmos ó la ausencia completa de RNA de VHC por prueba de PCR.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

- Reinfeción del injerto hepático:

Definición Conceptual: Ha sido reconocido como un incremento en el nivel de RNA de VHC o la detección de RNA de VHC en sangre o en el injerto. <sup>(21)</sup>

Definición Operacional: Es la presencia de RNA de VHC por técnica de PCR en sangre o en tejido hepático injertado tomado por biopsia.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Trasplante Hepático Ortotópico por cirrosis secundaria a virus de hepatitis C.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Respuesta viral sostenida, Respuesta al final del tratamiento, Respuesta viral rápida, Respuesta viral temprana, Recaída virológica, Reinfeción del injerto hepático.

## RESULTADOS:

En el periodo comprendido entre 1990 y 2010, 58 pacientes fueron trasplantados de hígado en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, 29 de ellos correspondieron a trasplantes por VHC (50%), La 2ª razón para trasplante hepático fueron causas autoinmunes como cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria con 19 pacientes (33%), por causa alcohólica se trasplantaron 5 pacientes (9%), por causas metabólicas como Wilson y hemocromatosis 3 pacientes (5%) , otros 2 pacientes se trasplantaron por enfermedad de Caroly y Síndrome de Budd Chiari (3%).

Causa de trasplante.	Numero de trasplantes.	Porcentaje.
VHC	29	50%
Autoinmunes*	19	33%
Alcohol	5	9%
Metabólicas**	3	5%
Otras***	2	3%

\*Autoinmunes :Cirrosis biliar primaria, Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria.

\*\*Metabólicas: Wilson y hemocromatosis. \*\*\*Enf. De Caroly y Sx de Budd Chiari.

De los 29 pacientes con trasplante por VHC, 21 de ellos son hombres (72.4%), 8 mujeres (27.6%), con una edad promedio de  $49 \pm 11.16$  años, la edad del donador fue  $23.8 \pm 9.4$ , con un tiempo de isquemia para el órgano de  $8.9 \pm 3.45$  horas.

<b>Sexo.</b>	<b>Numero (%)</b>
<b>Femenino.</b>	21 (72.4%)
<b>Masculino.</b>	8 (27.6)

<b>Variable.</b>	<b>Media</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad del receptor.</b>	49 años. $\pm 11.16$	22 años.	67 años.
<b>Edad del donador.</b>	23.8 años. $\pm 9.4$	17 años.	38 años.
<b>Tiempo de isquemia.</b>	8.9 horas. $\pm 3.45$	5 horas.	14 horas.
<b>Clasificación SE*.</b>	4.1	2	7

SE \*Clasificación socioeconómica.

El Child-Pug promedio de los 29 pacientes con VHC al trasplante fue de  $9.3 \pm 1.7$  puntos, 15 fueron Child B (51.7%), 12 pacientes eran Child C (41.4%) y 2 con Child A (6.9%). El MELD promedio antes del trasplante fue de  $13.6 \pm 3.8$  puntos. De los 29 pacientes trasplantados solo 17 (58.6%) habían recibido tratamiento para VHC antes del trasplante en un tiempo promedio de  $7.45 \pm 5.5$  meses y  $43.2 \pm 23.1$  semanas.

<b>Variable.</b>	<b>Numero (%)</b>
<b>MELD pre trasplante.</b>	13.6±3.8
<b>Child pre trasplante por puntos.</b>	9.3±1.7
<b>Child A</b>	2 (6.9)
<b>Child B</b>	12 ((41.4)
<b>Child C</b>	15 (51.7)

Los genotipos determinados en forma pre trasplante se distribuyeron de la siguiente manera: genotipo 1b fue el que predominó con 9 pacientes (31%), el genotipo 1a con 6 pacientes (20.7%) y el genotipo 2 con solo 1 paciente (3.4%), en 13 pacientes no se determinó el genotipo de manera pre trasplante (44.8%).

<b>Genotipo</b>	<b>Numero de trasplantes (%)</b>
<b>1a</b>	6(20.7)
<b>1b</b>	9(31)
<b>2</b>	1(3.4)
<b>No determinado</b>	13(44.9%)

En cuanto a recurrencia del VHC en 22 de 29 pacientes se documentó recidiva (75.1%), 3 más murieron en el periodo postoperatorio (10.7%) y 4 más se han trasplantado recientemente y aun no se documenta recurrencia por VHC (14.2%), sin embargo lo esperado es la recurrencia. El tiempo promedio en meses de la fecha de trasplante a la recidiva fue de  $10.1 \pm 14.9$  meses con un rango entre (2-62 meses). De los 22 pacientes con recurrencia 20 de ellos se confirmó recurrencia por biopsia (90.9%). De estos 20 pacientes a solo 12(60%) de ellos se les determinó el grado de inflamación y fibrosis por la escala de METAVIR al momento de la recurrencia con los siguientes resultados: METAVIR (inflamación)

11 pacientes con grado I (91.6%) y un paciente con grado II (8.4%), para fibrosis por escala de METAVIR 9 pacientes tuvieron grado 0(75%), 2 pacientes grado I (16.6%) y 1 paciente grado II (8.4%).Se documento rechazo agudo en 7 pacientes que representan el (24.1%).

<b>Variable.</b>	<b>Numero (%)</b>
<b>Recurrencia de VHC.</b>	22/29 (75.1)
<b>Biopsia confirmatoria de recurrencia.</b>	20/22 (90.9)
<b>Rechazo agudo</b>	7/29 (24.1%)

<b>Variable.</b>	<b>Numero (%)</b>
<b>Recurrencia por biopsia.</b>	20/22 (90.9)
<b>METAVIR a la recurrencia</b>	12/20 (60)
<b>METAVIR INFLAMACION</b>	
<b>Grado I</b>	11/12 (91.6)
<b>Grado II</b>	1/12 (8.4)
<b>METAVIR FIBROSIS</b>	
<b>Grado 0</b>	9 (75)
<b>Grado I</b>	2 (16.6)
<b>Grado II</b>	1 (8.4)

El genotipo de VHC se determino en forma pos trasplante y tras recurrencia, siendo su distribución de la siguiente manera: 7 pacientes con genotipo 1b (24.1%), 5 genotipo 1a (17.2%) y 2 pacientes genotipo 2 (6.8%), en los restantes 15 pacientes (51.9%) no se determino.

<b>Genotipo pos trasplante y recurrencia.</b>	<b>Numero (%)</b>
<b>1a</b>	5(17.2)
<b>1b</b>	7(24.1)
<b>2</b>	2(6.8)
<b>No determinado</b>	15(51.9)

En relación a las muertes 6 de 29(20.7%) pacientes murieron en el periodo de seguimiento, y las causas de las muertes fueron las siguientes: 4 de ellas estuvieron en relación al trasplante o hepatopatía, de estas 4 muertes ,3 ocurrieron en el periodo postoperatorio dentro de los primeros 30 días, 2 de ellas relacionadas a sangrados durante el trasplante en las primeras 24 horas, 1 mas desarrollo infecciones y falla orgánica múltiple, 1 muerte estuvo en relación al desarrollo de hepatocarcinoma 5 años pos trasplante . Las otras 2 muertes no tuvieron relación con hepatopatía y no fue posible determinar su causa.

El tiempo promedio en meses que prednisona se uso como inductor es de  $14.8 \pm 35.1$  meses con un rango de (0-180 meses). Y no existió diferencia en el tiempo que prednisona se uso como inductor entre pacientes con y sin recurrencia del VHC ( $p= 0.47$ ).

La cantidad de pacientes que presentaron RVR no se pudo determinar en 26 pacientes (89.7%) por falta de datos, solo se consignaron 2 pacientes con RVR (6.9%) y 1 sin RVR (3.4%). Para la RVT 22 pacientes no contaron con datos para poder determinar (75.9%) y 7 pacientes si tuvieron RVT (24.1%), para la RVS 4 pacientes presentaron RVS (13.8%) y en 25 pacientes no fue posible determinar la existencia de RVS (81.2%). No se pudo determinar la presencia de RVR o RVT como predictores de respuesta viral sostenida, ya que algunas determinaciones de carga viral para RVT y RVS no corresponden al mismo paciente.

El tiempo de sobrevida de pacientes trasplantados por VHC después de la recurrencia del virus C es de 77.2 mes  $\pm$  10.88. La sobrevida en trasplantados por otras causas diferentes a VHC fue de 135 meses  $\pm$  53.59, sin significancia estadística probablemente en relación a los pocos pacientes trasplantados por otras causas.

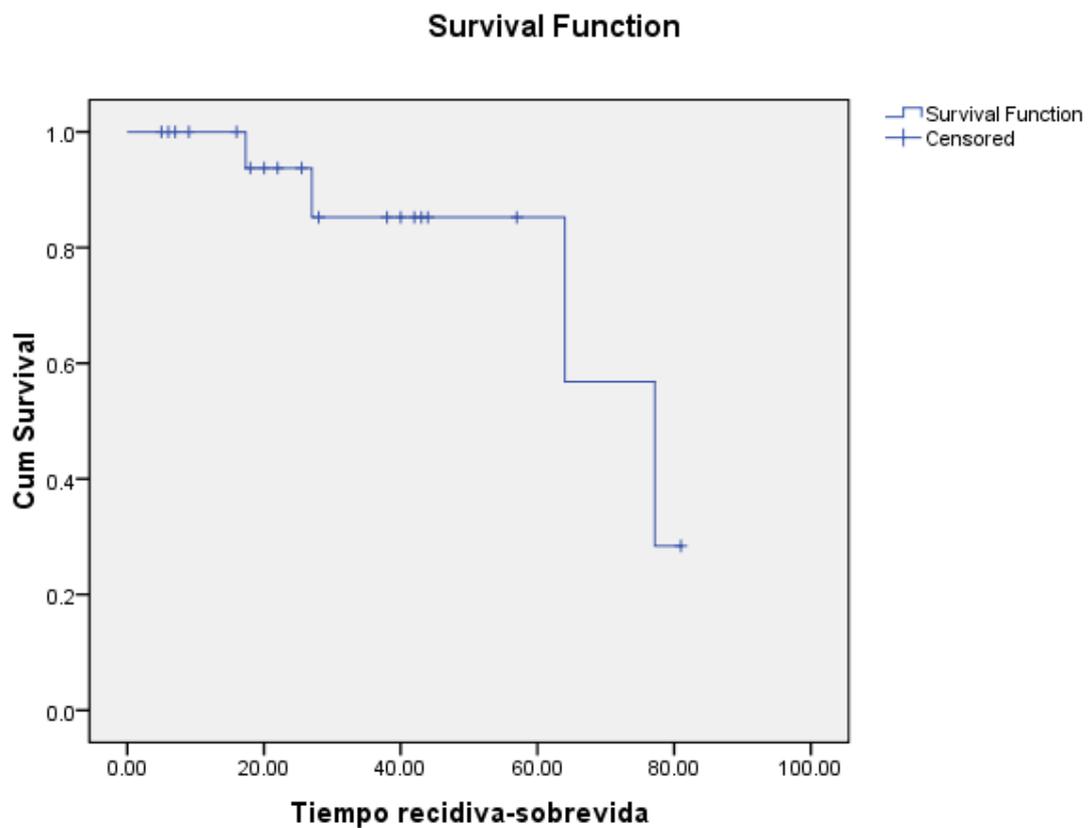


Tabla 1: Sobrevida en meses después de recurrencia de VHC en trasplantados por esta causa.

### Survival Functions

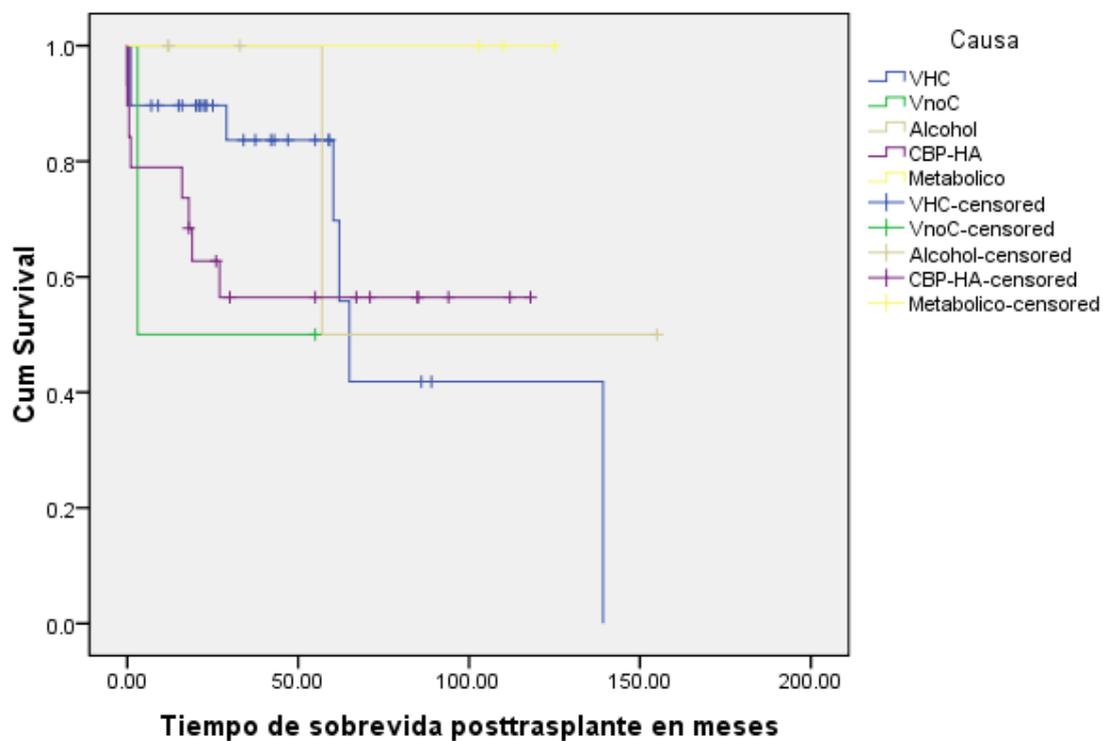


Tabla 2: Sobrevida en meses de pacientes trasplantados por otras causas diferentes a VHC.

Por último al tratar de establecer algún factor relacionado a recurrencia para VHC como el genotipo de VHC, el tratamiento previo al trasplante, así como la dosis de prednisona como inductor no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

## **MÉTODOS:**

Se localizaron a los pacientes con diagnóstico de trasplante hepático de la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de 1990 a 2010, se seleccionaron a los pacientes trasplantados por cirrosis hepática secundaria a virus de hepatitis C y de obtuvieron datos como: Respuesta viral sostenida, Respuesta al final del tratamiento, Respuesta viral rápida, Respuesta viral temprana, Recaída virológica, Reinfeción del injerto hepático. A todos los pacientes con trasplante hepático, tanto a los infectados por virus C como por otras causas se les hizo una llamada telefónica para conocer su estado actual (vivo o finado), para conocer la supervivencia entre ellos, a los que por alguna razón no se pudo contactar por ésta vía, se revisó el expediente clínico.

Los hallazgos de patología se realizaron de acuerdo a la clasificación de Banff para rechazo agudo y a la clasificación de METAVIR para inflamación y fibrosis, las cuales se describen a continuación:

*Esquema de Banff*, este esquema está compuesto por 2 partes, la evaluación global (EG) y el índice de actividad de rechazo (IAR). La EG es una graduación verbal basada en la apariencia general del espécimen de biopsia y es particularmente influenciado por la severidad de la inflamación del tracto portal. El IAR gradúa la severidad de la inflamación portal, el daño de conductos biliares y el daño venoso endotelial, cada uno con un puntaje del 0-3 dando un total de 0-9.

ESQUEMA DE BANFF	
EG	IAR
<b>Indeterminado</b>	Infiltrados inflamatorios portales, que no cumplen con criterios para diagnóstico de rechazo agudo.
<b>Leve</b>	Infiltrado de rechazo en una minoría de triadas que es generalmente leve y confinado dentro de los espacios porta.
<b>Moderado</b>	Infiltrado de rechazo expandido por muchas o casi todas la triadas.
<b>Severo</b>	Infiltrado del tipo moderado, con inclusión de las áreas periportales y con inflamación perivenular de moderada a severa, con extensión dentro del parénquima hepático y es asociado con necrosis de hepatocitos perivenulares.

<b>IAR Banff</b>		
<b>Categoría</b>	<b>Criterio</b>	<b>Puntaje</b>
<b>Inflamación Portal</b>	Inflamación linfocítica involucrando solo una minoría de triadas.	1
	Expansión de muchas o casi todas las traídas con un infiltrado mixto conteniendo linfocitos, blastos ocasionales, neutrofilos y eosinofilos.	2
	Expansión marcada de la mayoría de las triadas conteniendo un infiltrado mixto Conteniendo numerosos blastos y eosinofilos con inflamación extendiéndose dentro del parénquima periportal.	3
<b>Daño e inflamación de los conductos biliares.</b>	Una minoría de ductos se encuentran infiltrados por células inflamatorias y muestran solo cambios reactivos leves, tales como incremento en la relación núcleo-citoplasma de las células epiteliales.	1
	Muchos o casi todos los ductos son infiltrados por células inflamatorias, algunos ductos muestran cambios degenerativos, como pleomorfismo nuclear, desorden de polaridad , vacuolización citoplasmática del epitelio.	2
	Cambios de los mencionados arriba, con muchos o casi todos los conductos con cambios degenerativos o disrupción luminal focal.	3
<b>Inflamación endotelial venosa</b>	Alguna Infiltración linfocítica subendotelial de las vénulas hepáticas y/o portales.	1
	Involucramiento de muchas o casi todas las vénulas portales y/o hepáticas.	2
	Cambios mencionados arriba con inflamación moderada o severa perivenular que se extiende dentro del parénquima perivenular y es asociado con necrosis de los hepatocitos perivenulares.	3

El sistema de puntaje METAVIR está compuesto por un sistema de 2 letras y 2 números.

<b>A= Actividad Histologica</b>	
<b>A0</b>	Sin actividad.
<b>A1</b>	Actividad leve.
<b>A2</b>	Actividad moderada.
<b>A3</b>	Actividad Severa.

<b>F= Fibrosis</b>	
<b>F0</b>	Sin fibrosis.
<b>F1</b>	Fibrosis portal sin septos.
<b>F2</b>	Fibrosis portal con septos raros.
<b>F3</b>	Numerosos septos sin cirrosis.
<b>F4</b>	Cirrosis

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizo el análisis de datos con paquete SPSS 17, con análisis descriptivo utilizando frecuencias, medias , porcentajes y desviaciones estándar, para el análisis de las variables categóricas se realizo  $X^2$  o prueba exacta de Fischer. Se realizo el análisis de variables continuas mediante prueba de t de student para muestras independientes. Asimismo se realizo curva de Kaplan-Meier para sobrevida por recidiva de VHC y su análisis mediante prueba de long-rank. Se considero un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo, todos los análisis fueron hechos a 2 colas.

## **Discusión:**

Estudios previos han evaluado el resultado del trasplante hepático en pacientes con VHC y han probado como un gran número de factores afectan el resultado del trasplante hepático por esta indicación, el tratamiento preoperatorio, la edad del donador, el ser de donador vivo o cadavérico, la incidencia de rechazo agudo, la resistencia a esteroides han generado una atención importante en los resultados del trasplante para esta indicación.

El trabajo presente trata de describir nuestra experiencia en pacientes con trasplante hepático por VHC en el periodo comprendido desde 1990 al 2010. Realizamos una exhaustiva revisión de los expedientes clínicos de 29 pacientes con trasplante hepático por VHC de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos, bioquímicos e histológicos. Nuestro objetivo principal fue determinar las características de nuestros pacientes y describir la supervivencia de estos pacientes en forma postrasplante, tratar de definir factores relacionados a pobres resultados y establecer la sobrevida con otras causas de trasplante hepático.

Nosotros observamos que la indicación de THO por VHC representa el 50% de indicaciones para trasplante en nuestro medio y que la recurrencia en el trasplante por esta indicación es universal, el tiempo de sobrevida para pacientes con THO por VHC es de  $77.8 \pm 10.88$  meses comparado con los  $135 \pm 53.59$  meses de sobrevida en las otras causas de trasplante, no pudimos establecer factores predictores de resultados pobres probablemente en relación a un registro inadecuado de varias variables en el expediente clínico, así mismo encontramos que no contamos con un protocolo para el seguimiento de

este tipo de pacientes, el cual debería de ser importante pues la recurrencia de VHC tiene presentaciones heterogéneas lo que debería favorecer el sospecharla en forma mas temprana y tratar de documentarla con biopsias hechas en forma rutinaria, el valor de esta estrategia se basa en los resultados de los estudios hechos por Gallegos-Orozco <sup>(33)</sup> del impacto de la fibrosis en la sobrevida de los pacientes con VHC, pues se ha identificado que pacientes con una fibrosis por lo menos moderada tiene, peor pronostico que aquellos que la tiene ausente o en forma leve.

En nuestro estudio no identificamos factores de riesgo para disminución en la sobrevida: En nuestro trabajo la mayoría de muertes relacionadas a hepatopatía ocurrieron en el periodo postoperatorio inmediato en relación a complicaciones de la cirugía.

Este trabajo puede servir como base para otros trabajos enfocados a determinar factores de pobre respuesta, y a mejorar los protocolos de seguimiento y registro de pacientes con trasplante.

Por último nuestros índices de RVR , RVT no se pudieron establecer como predictores de RVS, la cual dista de ser buena en nuestra población con un 13.8%.

## CONCLUSIÓN:

- El Virus de hepatitis C constituye la principal causa trasplante hepático en nuestro medio.
- La recurrencia del VHC en forma postrasplante es universal.
- La recurrencia del VHC no es una causa de mortalidad directa, sin embargo si afecta en la sobrevida de los pacientes trasplantados por esta causa.
- Se requiere de una identificación temprana de la recurrencia y un tratamiento agresivo de la misma.
- Se requieren de mejores protocolos de registro y seguimiento para pacientes con THO por VHC.
- Propongo la evaluación temprana de fibrosis por biopsia hepática en todos los pacientes en forma anual, para tratar de identificar fibrosis como factor de pobres resultados como en otras series.
- Se deberán de establecer programas en lo que se favorezca la donación de órganos para favorecer el mayor número de trasplante hepático.

## **Bibliografía:**

- 1.- Maheshwari A, Ray S Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. Lancet. 2008 jul 26;372:321-332.
- 2.- Davis GL, Alter MJ, El Serag, Pouyard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus infected persons in the persons in the United States: A multiple cohort model of HCV prevalence and disease progresion. Gastroenterology 2010;138: 513-521.
- 3.- Prince MI, Hudson M. Liver transplantation for chronic liver disease: advances and controversies in an era of organ shortages. Postgrad Med J 2002; 78:135-141.
- 4.- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. AASLD practive guidelines, diagnosis, management and treatment of hepatitis C an Update. Hepatology. 2009 Apr ; 49:1335-74.
- 5.- Mendoza F, Haro-Haro FJ,Sandoval-Alvarado J, Zepeda-Gonzalez A, Herrera Rodríguez R, Bassols-Ricardez. Trasplante hepático Ortotopico. Resultados en un c3entro de trasplantes. Cir Ciruj 2007;75:281-285.
- 6.- Méndez-Sanchez N, Guevara Gonzalez L, Uribe M.Transplante Hepático. Ann Hepatol 2001;8(1):4-6.
- 7.- Holm Corzo,Jiménez Domínguez A, Hernandez Dominguez M, Espinosa Espinosa González M. Liver Transplantation From a Cadaveric: Initial experience and perspectives 2002. Cir General 24 (2): 133-139.

- 8.- Arjal RR, Burton JR Jr, Villamil F, Rosen HR. The treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* .2007 Jul 15;26(2):127-140.
- 9.- Sherman M. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, surveillance and Diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
- 10.- Rodriguez\_Luna M, Douglas D. Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis*.2004;17:363-371.
- 11.- Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan Dc, Spivey JR, Steers JL, Krom RA. Recent Advances in Liver transplantation. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:197-210.
- 12.- Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation.
- 13.- Ziarkiewickz-Wróblewska B, Wróblewski T,Wasiutynski A. Morphological Features and differential diagnosis of hepatitis C recurrence after liver transplantation-literature review and result of single transplantation center.*Ann Transplant*, 2008;13(2):12-20.
- 14.- Alsatie M, Chalasani N, Kwo PY. Management of hepatitis C infection after liver transplantation. *Drugs* 2007;67(6):871-885.
- 15.- WattK, Veldt B, Charlton M. A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation. *Am J transplant*. 2009 Aug;9(8):1707-13.
- 16.- Hanouneh IA, Miller C, Aucejo F, Lopez R, Quinn MK, Zein NN: Recurrent hepatitis C after Liver transplantation: On treatment prediction of

response to peginterferon/Ribavirin therapy. Liver Transpl. 2008 Jan;14(1):53-8.

17.- Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation: Clin Liver Dis 2003(7):585-602.

18.- Charlton M. Approach to recurrent hepatitis C following liver transplantation. Curr Gastroenterol Rep. 2007 Mar;9(1):23-30.

19.- Ramírez S, Pérez del pulgar S, Fornis X. Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. Liver Transpl 2008 Oct;14 Suppl 2:S27-35.

20.- Ahmed A, Keeffe EB. Hepatitis C virus and liver transplantation. Clin Liver Dis. 2001 Nov;5(4):1063-71.

21.- Terrault NA: Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. Liver Transpl. 2008 Oct;14 Suppl 2:S58-66.

22.- Gordon FD, Kwo P, Vargas HE. Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2009;15:126-135.

23.- Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL, Askari F, Sullivan P, Lok AS. Sustained Virologic Response to therapy of recurrent hepatitis C after Liver transplantation Is related to early Virologic Response and dose adherence. Liver Transpl 2007;13:1100-1108.

24.- Fernández I, Meneu JC, Colina F, García I, Muñoz R, Castellano G, Fuertes A, Abradelo M, Lumbreras C, Moreno E, Solís-Herruzo JA. Clinical and Histological Efficacy of Pegylated Interferon and Ribavirin therapy of Recurrent Hepatitis C after Liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1085-12.

- 25.- Carrión JA, Navasa M, Gracia-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, Bosch J, Forns X. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: A randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2007;132: 1746-1756.
- 26.- Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartmann 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;9:905-915.
- 27.- Chan SE, Schwartz JM, Rosen Hr. Treatment of hepatitis C in solid organ transplantation. *Drugs* 2004; 64(5):489-498.
- 28.- Moser MA. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs* 2002: 62(7):995-1011.
- 29.- Gane EJ: The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14 Suppl 2:S36-44.
- 30.- Keam SJ, Cvetkovic RS. Peginterferon alfa 2 a plus ribavirin a review of its use in the management of chronic hepatitis mono-infection. *Drugs* 2008;68(9) 1273-1317.
- 31.- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293.
- 32.- Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, Jeffrey GP, Reed WD. Banff Schema for Grading Liver allograft rejection: Utility in clinical practice. *Liver Transplantation and Surgery* 1999;5(4):261-268.

33.-Gallegos-Orozco JF, Yosephy A, Noble B, Aqel BA, Byrne TJ, Carey EJ, Douglas DD, Mulligan D, Moss A, De Petris G, Williams JW, Rakela J, Vargas HE. Natural History of post-liver transplantation hepatitis C: A review of factors that may influence its course. *Liver transpl* 2009;15:1872-1881.