



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Impacto de la respuesta viral sostenida en la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático

Ezequiel Matías Mauro

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

## MEMORIA TESIS DOCTORAL

**Ezequiel Mauro**  
Barcelona 2022





**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**IMPACTO DE LA RESPUESTA  
VIRAL SOSTENIDA EN LA  
RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C  
TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

TESIS DOCTORAL presentada por **EZEQUIEL MAURO** para optar  
al grado de Doctor en Medicina.

Directores de la tesis: Dr. Gonzalo Crespo Conde y Dr. Miquel Navasa Anadón.

Barcelona, 2022



## Informe de los directores de tesis


**Gonzalo Crespo Conde**, Doctor en Medicina y Consultor-1 del Servicio de Hepatología del Hospital Clínic; y **Miquel Navasa Anadón**, Doctor en Medicina y Consultor Senior del Servicio de Hepatología del Hospital Clínic.

CERTIFICAN

que la Tesis Doctoral “**IMPACTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LA RECURRENCIA DE LA HEPATITIS C TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO**” presentada por **Ezequiel Mauro** para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.



Dr. Gonzalo Crespo Conde



Dr. Miquel Navasa Anadón

Directores de la Tesis - Barcelona, 2022



# Agradecimientos

*La presente tesis es el resultado de un entrenamiento académico y de vida, que personalmente quisiera resumir en una única palabra: "perseverancia".*

Quiero agradecer al Dr. Gonzalo Crespo y al Dr. Miquel Navasa, que han sido mentores de esta tesis doctoral. Gracias a vuestra dirección, confianza y al apoyo incondicional que me han brindado durante este largo camino, he podido llegar hasta aquí. Ambos han sido pilares de un entrenamiento que excede lo académico, y deja enseñanzas de vida.

Gracias Miquel por enseñarme que la responsabilidad en medicina, nace de un profundo sentimiento de respeto por el paciente, que la formación académica es la piedra angular para la mejor atención de los pacientes, por ser incansable en ayudarme a forjar mi carácter para que las excusas no me impidieran avanzar, y sobre todo, por enseñarme con tu ejemplo que ser buena persona es una condición *sine qua non* para poder ser buen médico.

Gracias Gonzalo, por ser ese espejo donde deseo reflejarme como médico y como persona, por estar siempre de forma incondicional y permitirme adoptarte a vos y tu familia como parte de mi propia familia.

Ambos son ejemplos de dedicación a la Medicina y de excelencia científica, y de ambos he aprendido y continuo aprendiendo.

Gracias a todo el inmenso equipo de la Unidad de Trasplante Hepático, Hepatitis Virales, Anatomía Patológica y Hemodinamia Hepática. Buena parte de los trabajos realizados en esta tesis se deben a los esfuerzos y confianza de todos ustedes. Gracias a Raquel Garcia, María Londoño, Jordi Colmenero, Pablo Ruiz, Julissa Lombardo, Lydia Sastre, Jonathan Aguirre, Zoe Mariño, Eva Lopez, Ana Durà, Ana Guash, Alba Diaz, Carla Montironi, Virginia Hernandez-Gea y Juan Carlos García Pagan.

Gracias al Dr. Antoni Rimola, y Dr. Xavier Forns, porque han sido pilares importantes de mi formación durante esta etapa, gracias por sus consejos y por haber estado en cada momento importante de este proceso.

Quiero agradecer a una persona especial, la Dra. María Reig, sin su insistencia, consejos y confianza en mí, no habría podido lograr terminar esta tesis. Gracias al Dr. Alejandro Forner, Dr. Jordi Bruix y mis compañeros del equipo BCLC, que han sido fuente de estímulo y sostén, para que esta tesis sea un paso más en mi carrera.

Gracias al apoyo de mis amigos en Barcelona y sus familias, que ha sido fundamental durante estos años. Gracias José, Sabela, Martin, Jordi y Geni Delas, Gustavo y Lili Mascardi, Marcelo, Facha, Sofi y Milán. Ustedes también son responsables de que esta tesis sea realidad.

A mis padres y a mis hermanos, por su apoyo, por su amor, por haber marcado y patentado un estilo de transitar la vida, del cual estoy enormemente agradecido y orgulloso. Gracias Papi y Mami por darme la mejor educación, por empujarme a no dejar nunca de soñar en grande y por regalarme el profundo amor por esta profesión, que nadie mejor que ustedes ha sabido transmitir. Esta tesis va dedicada a los dos.

A Trini, por ser mi todo, por sostenerme y acompañarme siempre, por alentarme a ser yo mismo, y por ser la mejor madre del mundo. A Islara y Jazmín, por ser la fuente de inspiración y amor más hermosa de mi vida. Esta tesis no solamente es tan de ustedes tres como mía, sino que es para ustedes.





# Abreviaturas

<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>AAD</b>	Antivirales de acción directa.
<b>PEAHC</b>	Plan estratégico nacional para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud.
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular.
<b>TH</b>	Trasplante hepático.
<b>MEC</b>	Matriz extra-celular.
<b>HSC</b>	Células estrelladas.
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor de crecimiento transformado de tipo beta.
<b>TIMP</b>	Inhibidores tisulares de las colagenasas.
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular.
<b>GPVH</b>	Gradiente de presión venosa hepática.
<b>ELF</b>	Enhanced liver fibrosis.
<b>HC</b>	Hepatitis colestásica.
<b>HPCS</b>	Hipertensión portal clínicamente significativa.
<b>HCF</b>	Hepatitis colestásica fibrosante.
<b>ILTS</b>	International Liver Transplant Society.
<b>RVS</b>	Respuesta viral sostenida.
<b>LE</b>	Lista de espera.
<b>INF</b>	Interferón.
<b>EHNA</b>	Esteatohepatitis no alcohólica.



# Tesis en formato de compendio de artículos

La tesis consta de 8 objetivos y 3 artículos:

**“The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition”**

Gonzalo Crespo, Núria Trota, María-Carlota Londoño, **Ezequiel Mauro**, Carme Baliellas, Lluís Castells, Jose Castellote, Jaume Tort, Xavier Forns, Miquel Navasa.

*Journal of Hepatology* 2018;69(1):11-17

DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.012

Journal Impact Factor: 18.95 Q1 Gastroenterology & Hepatology.

**“Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C”**

**Ezequiel Mauro**, Gonzalo Crespo, Carla Montironi, María Carlota Londoño, Virginia Hernandez-Gea, Pablo Ruiz, Lydia Sastre, Julissa Lombardo, Zoe Mariño, Alba Díaz, Jordi Colmenero, Antoni Rimola, Juan Carlos García-Pagan, Merce Brunet, Xavier Forns, Miquel Navasa.

*Hepatology* 2018;67(5):1683-1694

DOI: 10.1002/hep.29557

Journal Impact Factor: 14.97 Q1 Gastroenterology & Hepatology.

**“Viral eradication and fibrosis resolution in post-liver transplant cholestatic hepatitis C virus”**

**Ezequiel Mauro**, Gonzalo Crespo, Carla Montironi, María Carlota Londoño, Alba Díaz, Xavier Forns, Miquel Navasa.

*Liver Transplantation* 2018;24(5):703-707

DOI: 10.1002/lt.25027

Journal Impact Factor: 4.16 Q1 Transplantation.



# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>15</b>
1.1. El virus de la hepatitis C .....	17
Características estructurales y ciclo de vida del virus de la hepatitis C.....	17
Epidemiología del virus de la hepatitis C en tiempos de antivirales de acción directa .....	18
Historia natural de la infección .....	19
1.2. Fibrosis hepática: importancia y conceptos .....	20
Patogénesis de la fibrosis hepática .....	20
Evaluación histológica de la fibrosis hepática.....	23
Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática.....	25
Biomarcadores serológicos de fibrosis hepática.....	25
Evaluación de la rigidez hepática: Elastografía de transición.....	26
1.3. Cirrosis por VHC: Historia natural .....	28
1.4. Historia natural del VHC post-trasplante hepático.....	31
Reinfección del injerto en el post-trasplante hepático .....	31
Hepatitis aguda post-trasplante hepático.....	32
Hepatitis crónica post-trasplante hepático .....	32
Evaluación y caracterización de la recurrencia post-trasplante hepático del VHC.....	33
1.5. Tratamiento del VHC en el contexto del trasplante hepático.....	35
Tratamiento de los pacientes en lista de espera .....	36
Tratamiento de los pacientes en el post-trasplante hepático.....	36
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>43</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>47</b>
Estudio 1 .....	49
Objetivos .....	49
Estudio 2.....	59
Objetivos .....	59
Estudio 3.....	75
Objetivo.....	75
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>81</b>
Estudio 1: Impacto de los nuevos antivirales de acción directa en la configuración de la lista de espera y la supervivencia temprana en el post trasplante hepático .....	83
Estudio 2: Papel del gradiente de presión venosa hepática y la rigidez hepática en la regresión de la fibrosis tras la erradicación viral, en pacientes con recurrencia del virus de la hepatitis C .....	85
Estudio 3: Resolución de la fibrosis hepática tras la erradicación viral en la recurrencia severa en forma de hepatitis colestásica por VHC.....	89
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>91</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>95</b>



---

# 1. INTRODUCCIÓN

---





# 1.1. El virus de la hepatitis C

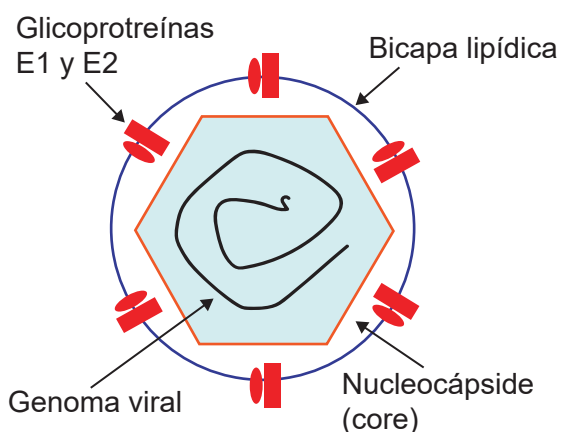
## Características estructurales y ciclo de vida del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus pequeño ( $\approx 50$  nm de diámetro), que contiene una cadena simple de ARN (ácido ribonucleico), recubierto y de doble polaridad, que pertenece a la familia *Flaviviridae* y que infecta de manera predominante a las células hepáticas (1,2) (**Figura 1**). El virus codifica a través del ribosoma de la célula huésped una poliproteína, que a su vez es procesada en tres proteínas estructurales (*core*: proteína de la cápside, *E1* y *E2*: dos proteínas de la envoltura viral), la proteína p7 (esencial para el ensamblaje de la partícula viral), y varias proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), que son de vital importancia en la replicación viral, siendo los principales blancos terapéuticos actuales (3).

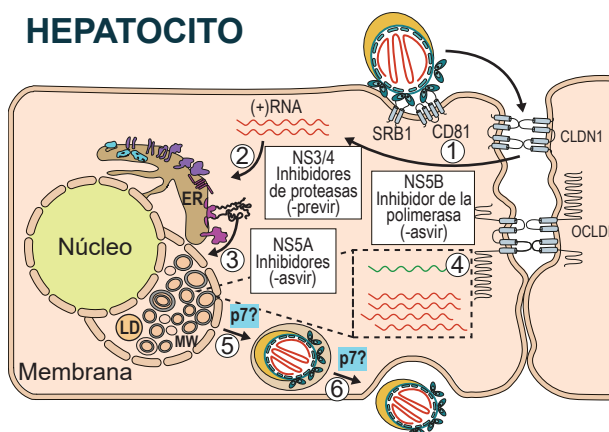
La replicación del VHC suele acontecer de forma dinámica, con una vida media de los viriones de 2-3 horas, y una velocidad de producción de 1.012 viriones/24 hrs. (4). Ese marcado dinamismo en la replicación viral, junto con la incapacidad para reparar mutaciones, provoca una de las principales características del VHC, la variabilidad genética, que conlleva a la existencia de 7 genotipos diferentes (1-7), (5, 6).

El ciclo vital del VHC inicia con la entrada del virus al hepatocito, y la consecuente traducción ribosomal del genoma viral en la poliproteína. Así mismo, la poliproteína es procesada en el retículo endoplásmico, permitiendo el ensamblaje del virión en partículas lipídicas, que serán en parte excretadas de la célula, en forma de lipovirionpartículas (3). El ciclo vital es la piedra angular en desarrollo de la enfermedad viral, y consecuentemente también lo es para el desarrollo de blancos terapéuticos (**Figura 2**).

**Figura 1.** Estructura de la partícula de VHC.



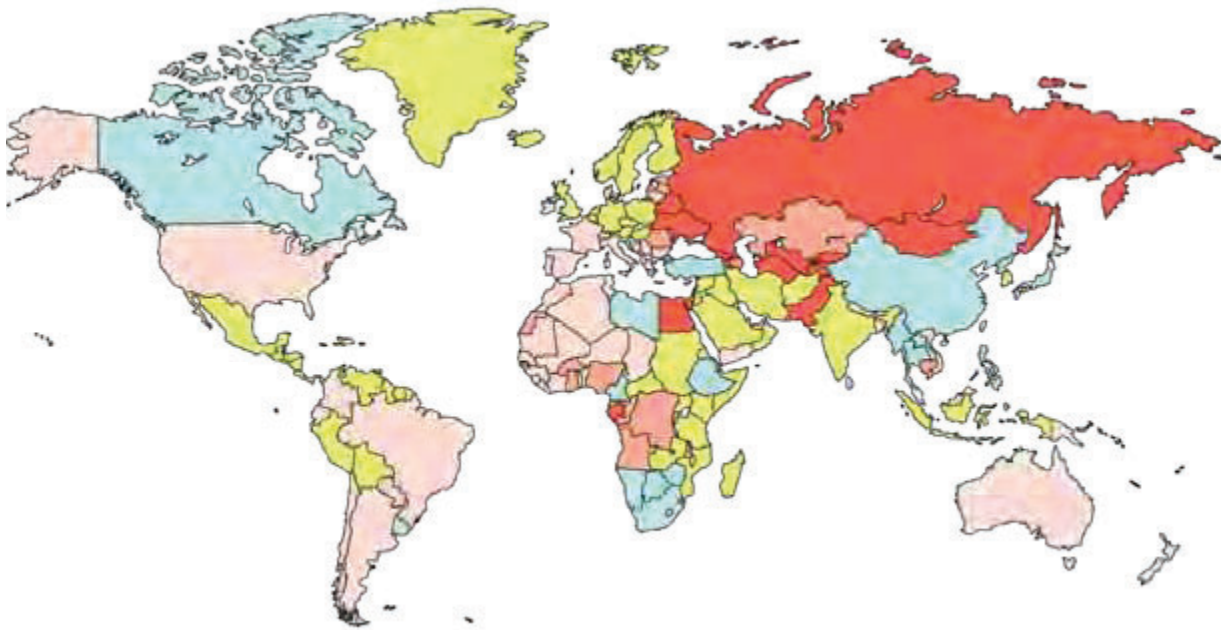
**Figura 2.** Ciclo vital del VHC y dianas terapéuticas (7).



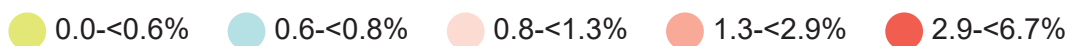
## Epidemiología del virus de la hepatitis C en tiempos de antivirales de acción directa

La infección por el VHC ha sido durante décadas la principal causa de enfermedad hepática crónica, llegando a ser responsable de al menos 20.000 muertes anuales en 2015 (8). Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 100 millones de personas tienen evidencia serológica de exposición al VHC, con un estimativo de 71 millones de personas con infección crónica, lo que representa una prevalencia mundial del 1% (9) (**Figura 3**).

**Figura 3.** Prevalencia global estimada del VHC al año 2015 (Lancet) (8).



Prevalencia (Virémicos)



En vista del problema que representa el VHC a nivel mundial, y en consonancia con el devenir de los nuevos antivirales de acción directa (AAD), altamente efectivos y seguros, la OMS estableció en el año 2015 una estrategia de abordaje global con la finalidad de eliminar las hepatitis virales como problema de salud pública para el año 2030. La presente iniciativa establece como objetivos la reducción de al menos un 80% en las nuevas infecciones por VHC y una reducción de al menos un 65% en la mortalidad por VHC. Como resultado de este compromiso global, España en 2015 presentó el Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC) (10).

Los reportes epidemiológicos en España han ido variando en función de la adopción de políticas de prevención y fundamentalmente de la disponibilidad de tratamientos basados en AAD, pasando de prevalencias estimadas del 1-2.6% a 0.3-1.8% en la actualidad (11-20). El desarrollo de nuevos tratamientos con alta tasa de erradicación viral, hace que la prevalencia de infección activa (ARN positivo independiente del estatus del anticuerpo contra el VHC) se estime entre el 0.2 y 0.4%, siendo esta una población susceptible a desarrollar a mediano-largo plazo, cirrosis hepática y las consecuentes complicaciones asociadas a la enfermedad (21).

Actualmente, las nuevas terapias antivirales basadas en AAD, conllevan a un desafío epidemiológico significativo en materia de eliminación del VHC. Por una parte, los AAD permiten la erradicación viral en muy alto porcentaje con un impacto clínico significativo, ya sea en términos de disminución del riesgo de transmisión, progresión de la enfermedad hepática, o lo que es más importante en supervivencia global de los pacientes, independiente del grado de fibrosis o estadio de la afección hepática (22-24). En contraposición, el principal desafío continúa siendo el elevado número de personas que, a día de hoy, no ha sido diagnosticado de infección activa por VHC (~ 25.000 – 76.000 personas), y que por tanto presentan un riesgo latente de propagación y de progresión de la enfermedad (10).

El desarrollo del PEAH es quizás uno de los mejores ejemplos de avance en la erradicación del VHC a nivel mundial (25). Sin embargo, los datos epidemiológicos actuales continúan enmarcando al VHC como una etiología frecuente y evitable de enfermedad hepática avanzada y desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) en el territorio nacional. Recientes estudios han podido demostrar que a pesar del significativo descenso del VHC como causa de trasplante hepático (TH), el mismo continúa siendo responsable de aproximadamente el 20% de los TH en España, principalmente a expensas del desarrollo de CHC sobre enfermedad hepática crónica previamente establecida (26).

En conclusión, la epidemiología actual se encuentra marcada por el indiscutible cambio de paradigma que representan los nuevos AAD, y uno de los desafíos actuales es poder conocer el impacto que la erradicación viral conlleva, no solo en materia de salud pública, sino también sobre la historia natural de la enfermedad hepática.

## Historia natural de la infección

La infección por VHC durante años representó la etiología más frecuente de enfermedad hepática crónica, siendo la primera causa de cirrosis hepática, CHC e indicación de TH en nuestro medio (27).

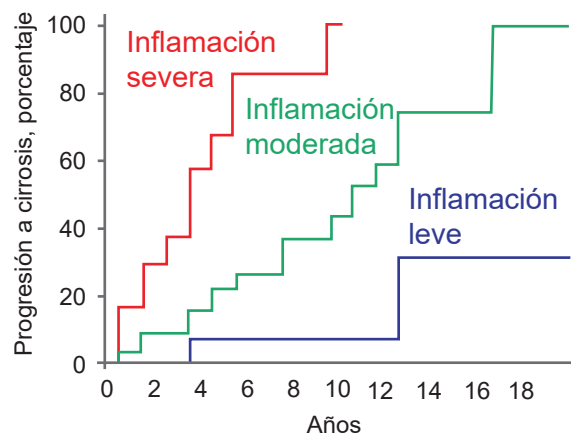
La principal característica de la infección viral está determinada por el hecho de que un 60-80% de los primoinfectados por VHC evolucionan a la cronicidad, con persistencia del ARN en sangre y desarrollo de anticuerpos no neutralizantes (28, 29). La infección por VHC conduce al desarrollo de hepatitis crónica, cuya historia natural se caracteriza por presentar una evolución lentamente progresiva (30). Durante los primeras décadas, la infección suele cursar de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, lo cual dificulta el reconocimiento y diagnóstico precoz de la enfermedad (31). Sin embargo, la lesión inflamatoria crónica suele conducir a un progresivo y sostenido depósito de fibras de colágeno, cuyo desenlace final es el desarrollo de cirrosis (32).

La velocidad de progresión de la fibrosis resulta de carácter variable y dependiente del grado de lesión hepática (en términos de fibrosis y necro-inflamación), al momento del diagnóstico (33, 34) (**Figura 4**).

Múltiples factores relacionados con el huésped se asocian a una mayor velocidad de progresión de la fibrosis hepática, como el género masculino (36), la edad (>40-55 años) (37), la presencia de coinfección viral (ej.: virus de la inmunodeficiencia humana o hepatitis B y VHC) (38, 39), obesidad (40), insulino-resistencia (41), diabetes (42), consumo de marihuana (43), y la ingesta de alcohol (44). En contrapartida, otros factores como la ingesta de café o el uso de estatinas, se han relacionado con una menor velocidad de progresión de la fibrosis hepática (45, 46).

Finalmente, el mayor determinante pronóstico de la historia natural, está representado por el grado de fibrosis hepática al momento del diagnóstico.

**Figura 4.** Progresión en función del grado de inflamación al diagnóstico (35).



## 1.2. Fibrosis hepática: importancia y conceptos

### Patogénesis de la fibrosis hepática

La fibrosis, definida como la acumulación patológica de tejido conectivo, es un factor clave en diversas enfermedades crónicas, incluyendo las enfermedades hepáticas, pulmonares, renales y cardíacas. Su importancia radica principalmente en su potencial capacidad de generar insuficiencia funcional de los diferentes órganos (47).

A nivel hepático, la fibrosis es consecuencia de una reparación tisular exagerada ante una injuria hepática crónica. La fibrosis hepática consiste en el depósito progresivo de matriz extracelular en el parénquima hepático, como respuesta a un estímulo nocivo crónico, cuyo desenlace final conllevará a la disrupción de la arquitectura hepática y el consecuente desarrollo de cirrosis (48). En condiciones normales, ante un daño hepatocelular agudo, las células parenquimatosas del hígado se regeneran y sustituyen el tejido necrótico, restableciendo la arquitectura hepática normal. Este proceso es posible gracias al depósito de proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágeno no fibrilar, el cual proporciona la matriz de sostén necesaria para las células hepáticas regeneradas, permitiendo mantener la arquitectura y funcionalidad del tejido hepático. Ante la presencia de un daño hepático sostenido en el tiempo, esta respuesta que en sus comienzos es homeostática, se perpetúa y da lugar a una disminución de la capacidad regenerativa del tejido hepático, con la consecuente producción exagerada de matriz extracelular. Así mismo, se inicia una sustitución de los hepatocitos por la propia matriz extracelular, generando abundantes bandas de colágeno que se interconectan a través de los

espacios porta, y que conjuntamente con la formación de nódulos de regeneración, culminará en el desarrollo de cirrosis hepática (49).

El desarrollo de fibrosis hepática significativa generalmente requiere de varios años de daño hepático continuo, siendo excepciones a esta regla la fibrosis desencadenada en contexto de enfermedad veno-oclusiva, lesión biliar mecánica o bien en el escenario de pacientes inmunosuprimidos (50). Asimismo, si bien es sabido que fibrosis hepática es reversible en etapas tempranas, actualmente se desconoce el punto exacto a partir del cual se torna irreversible. A pesar de esto, cada vez se conoce más sobre la potencial reversión de la fibrosis hepática significativa, e incluso de la cirrosis en sus etapas tempranas, cuando se logra erradicar o controlar el agente causal (51-57).

En la patogenia del proceso fibrogénico hepático resultan de vital importancia tanto la matriz extracelular (MEC) como la célula estrellada (HSC). Las HSC son las principales responsables de la síntesis de colágeno a nivel hepático (58). Si bien, en condiciones de "normalidad" la principal función de la célula estrellada es la de almacenamiento de vitamina A, en el escenario de las hepatopatías crónicas, la HSC presenta una activación o transformación fenotípica, que la caracteriza por la adquisición de funcionalidad similar a la de los miofibroblastos, permitiendo la contractilidad celular, secreción de citoquinas pro inflamatorias y síntesis de MEC (59, 60). Las principales responsables de la transformación fenotípica y proliferación de las HSC son citoquinas procedentes de los hepatocitos afectados, células de Kupffer, y el propio infiltrado inflamatorio presente a nivel de la lesión tisular. Dentro de la fisiopatogenia, destacan el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformado de tipo beta (TGF- $\beta$ ), sustancias vasoactivas (trombina, angiotensina II y endotelina I) de la MEC, y adipocinas (lectina) que contribuyen a la retroalimentación positiva de la respuesta, y por tanto incrementan su capacidad fibrogénica (48). Las HSC migran y proliferan en focos de necrosis hepatocelular donde su principal función será la síntesis de MEC y el reclutamiento de células inflamatorias, que amplifican y retroalimentan el proceso fibrogénico (47). Por último, las HSC activadas secretan grandes cantidades de inhibidores tisulares de las colagenasas (TIMP), lo cual conlleva a una inhibición de las colagenasas que regulan los depósitos de colágeno hepático, contribuyendo al proceso fibrogénico (61).

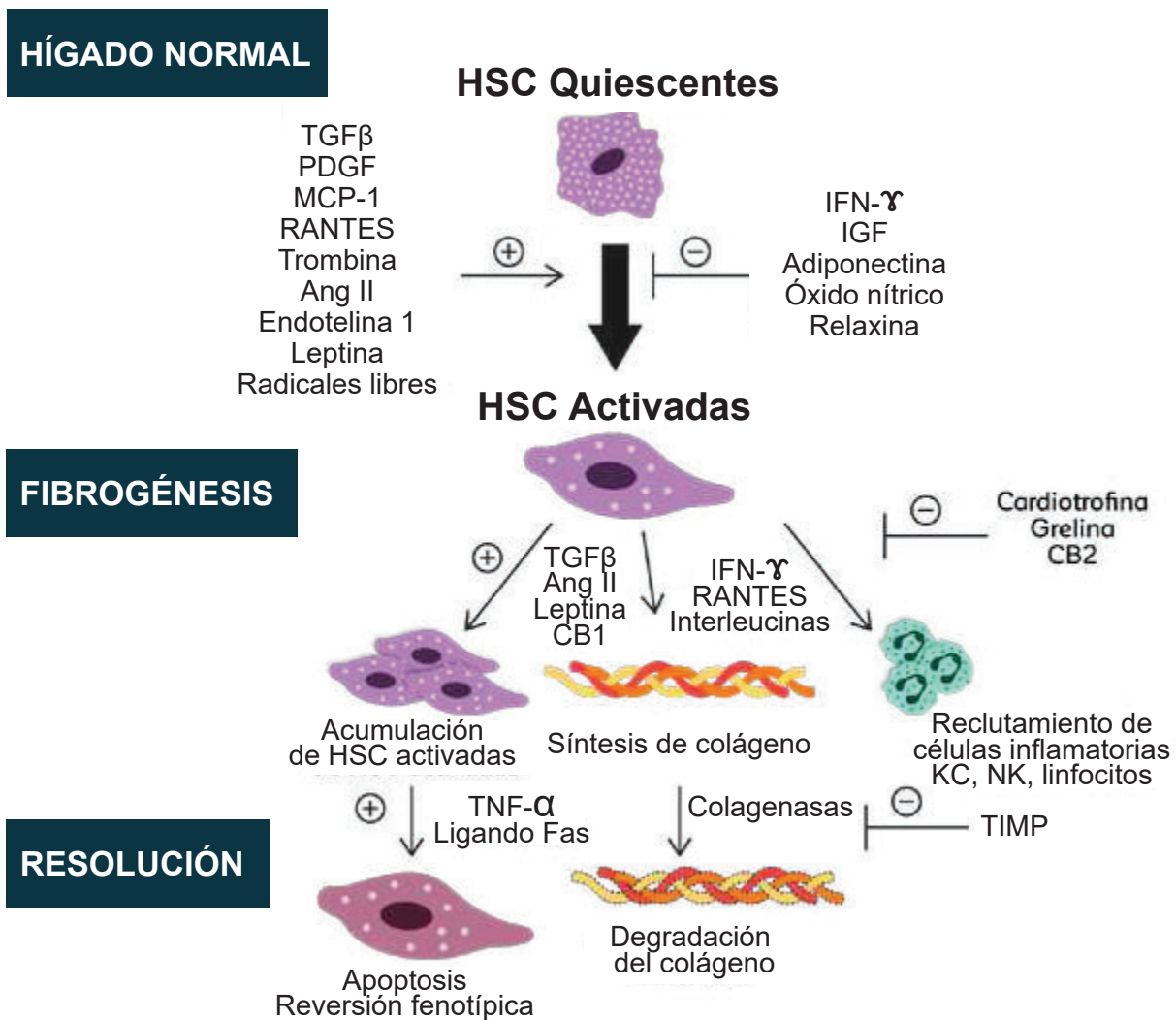
Dentro del proceso de fibrogénesis que conduce a la cirrosis hepática, la MEC presenta un papel primordial. La MEC está compuesta por un conjunto de moléculas que confeccionan el andamiaje hepático tanto en situación de normalidad como de fibrosis. Sus principales constituyentes son los diferentes tipos de colágeno, glucoproteínas no colágenas, factores de crecimiento, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y proteínas asociadas a la MEC. Si bien existe una marcada heterogeneidad en relación a los componentes de la MEC, el proceso fibrogénico conlleva a un significativo cambio cualitativo y cuantitativo de los elementos que conforman la MEC (62). La fibrogénesis hepática conlleva a un aumento de 3 a 10 veces del contenido total de colágeno formador de fibrillas (tipo I, III y IV) y del no formador de fibrillas (IV y VI) (49). De igual manera, el desarrollo de fibrosis rica en elastina parece ser un punto crucial en la posible irreversibilidad de la fibrosis hepática (63-65). El cambio sustancial en la configuración y cuantía de los elementos que conforman la MEC resulta crucial en la alteración de los hepatocitos, HSC y células endoteliales, que en parte podría explicar la disfunción metabólica y sintética observada en pacientes que desarrollan cirrosis.



Estos cambios sobre la MEC también permiten la activación de nuevas HSC hepáticas, las cuales conducen a la pérdida de microvellosidades de los hepatocitos y la desaparición de las ventanas endoteliales, dificultando el transporte de solutos desde las sinusoides a los hepatocitos, contribuyendo a la disfunción hepatocelular.

Finalmente, ante la presencia de una lesión hepática perpetuada en el tiempo acontece una respuesta homeostática que conlleva a la estimulación angiogénica mediada por factores de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores afines, así como mediadores vasoactivos como el óxido nítrico y el monóxido de carbono, que da lugar a la neoformación de vasos, remodelación sinusoidal y estimulación de células estrelladas, siendo esto otro paso fundamental en la fisiopatogenia del desarrollo de fibrosis hepática, y en consecuencia en el devenir de la cirrosis como estadio final del proceso (**Figura 5**).

**Figura 5.** Mecanismos implicados en la fibrogénesis hepática.

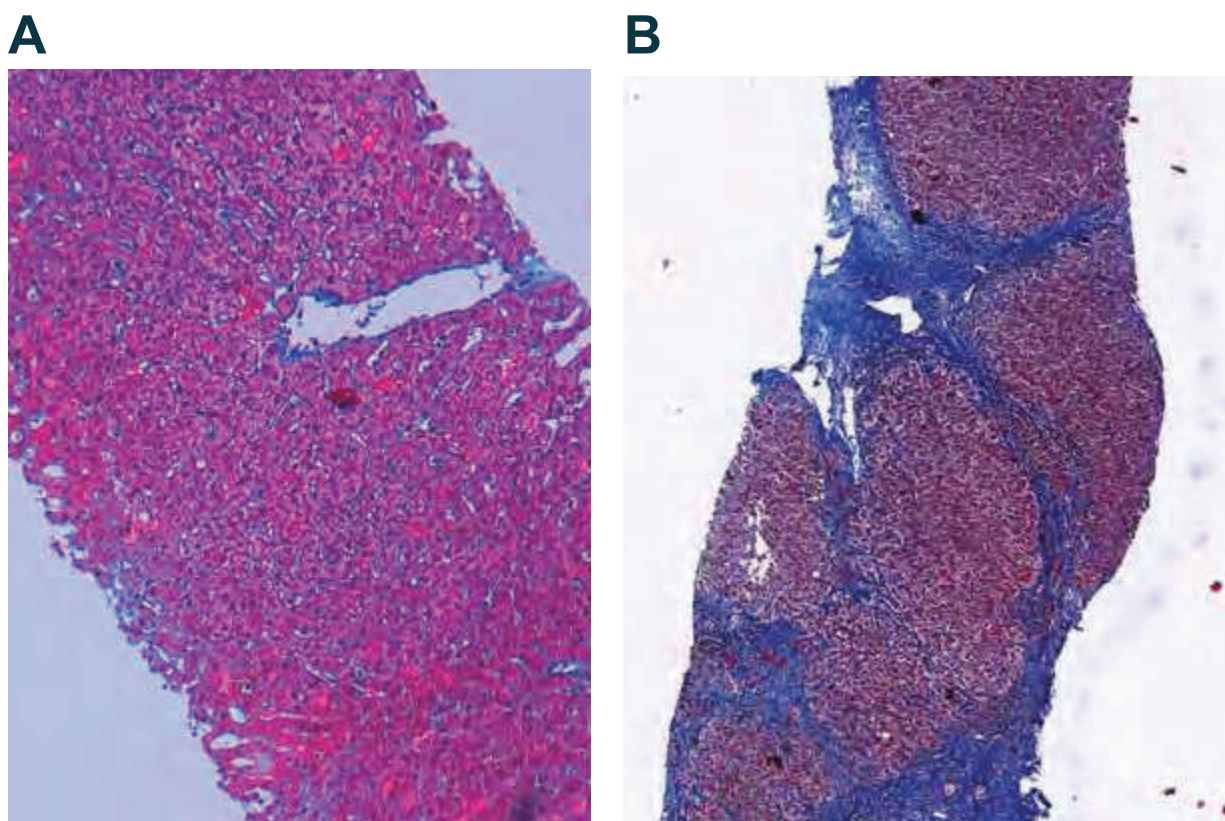


## Evaluación histológica de la fibrosis hepática

La evaluación de la presencia de fibrosis hepática en la práctica clínica tiene varios objetivos que están estrechamente relacionados entre sí. En primer lugar, estimar el pronóstico de los pacientes, dado que la presencia de fibrosis significativa está directamente relacionada con el riesgo de desarrollar cirrosis y complicaciones de la misma. Por otro lado, la presencia de fibrosis avanzada determina la necesidad de cribado de CHC y varices esofagogástricas. Finalmente, la evaluación de la fibrosis al ser el factor pronóstico más importante, permite priorizar el acceso a eventuales tratamientos etiológicos de las distintas causas de enfermedad hepática (66-70).

La biopsia hepática es considerada el método de referencia para la evaluación de la fibrosis en el paciente con enfermedad hepática crónica (**Figura 6**) (71). Sin embargo, esta prueba presenta limitaciones significativas entre las que destacan el error de muestra, la variabilidad intra e inter-observador y las potenciales complicaciones del procedimiento. En igual medida, las clasificaciones histológicas desarrolladas para el estudio de la fibrosis son de carácter semicuantitativo, lo que no permite una graduación continua del grado de lesión hepática y representa una pérdida de exactitud (72). Si bien estas limitaciones han dado lugar al desarrollo de métodos no invasivos que faciliten la evaluación de la fibrosis hepática, resulta importante remarcar que los métodos no invasivos han sido confeccionados y validados utilizando a la biopsia hepática como método de referencia, es decir un método de referencia con ciertas limitaciones (67, 73).

**Figura 6.** Histología hepática: A. Biopsia hepática normal B. Biopsia hepática con cirrosis.





Los principales sistemas de puntuación utilizados y validados para la estadificación de la fibrosis hepática son el score de ISHAK (74) y el score de METAVIR (71, 75). Si bien ambos sistemas describen la actividad necroinflamatoria y la intensidad de la fibrosis hepática, su principal diferencia radica en la forma en que clasifican los estadios de fibrosis hepática. El score de ISHAK clasifica a la fibrosis en seis estadios, diferenciándose del METAVIR que sólo establece cuatro. Esta sub-clasificación más amplia de ISHAK podría ser de utilidad para detectar pequeños cambios en la progresión o en la regresión de la fibrosis hepática, razón por la cual es el sistema mayormente utilizado en ensayos clínicos que evalúan este aspecto. En la práctica clínica, y principalmente en el escenario de la hepatopatía por VHC, la clasificación de METAVIR resulta más práctica y concisa (**Tabla 1**). La misma sub-clasifica a los pacientes en fibrosis significativa (estadios  $\geq$ F2) o fibrosis avanzada (estadios  $\geq$ F3), lo que tiene implicación pronóstica y muchos casos se utiliza para priorizar la asignación de tratamientos (76).

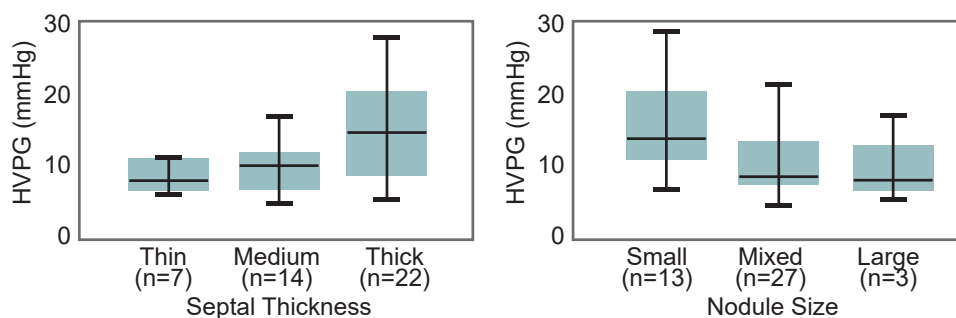
**Tabla 1.** Mecanismos implicados en la fibrogénesis hepática.

Clasificación de Fibrosis según METAVIR		Clasificación de Inflamación según METAVIR	
Sin fibrosis	F0	Sin actividad	A0
Fibrosis portal sin septos	F1	Actividad leve	A1
Fibrosis portal con pocos septos	F2	Actividad moderada	A2
Fibrosis portal con numerosos septos	F3	Actividad severa	A3
Cirrosis (septos y nodularidad)	F4		

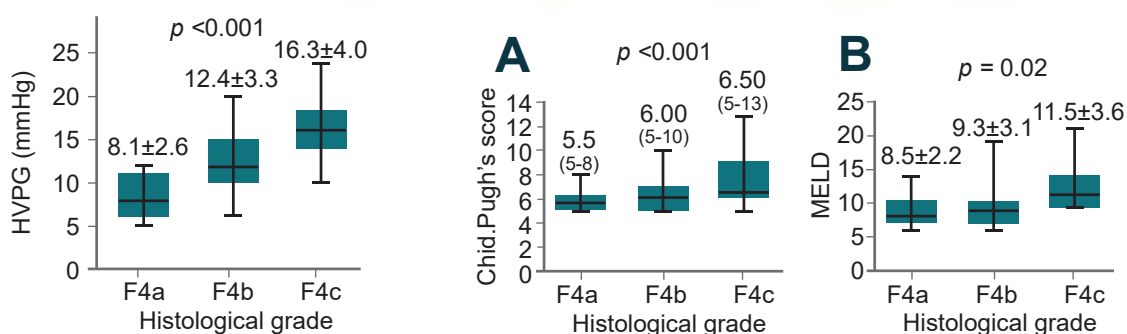
Por último, la clasificación de Laennec es una sub-clasificación del estadio 4 de METAVIR, que caracteriza muy bien la gravedad y pronóstico de la cirrosis (77). Esta clasificación subdivide la cirrosis en tres categorías (A, B y C) en función del tamaño de los septos de fibrosis y de los nódulos de regeneración, con especial énfasis en la presencia de micronódulos y septos anchos de fibrosis (**Figura 7**). La principal relevancia de esta sub-clasificación de la cirrosis radica en la muy buena correlación que las categorías presentan con el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), con los scores pronósticos (Child Pugh y MELD score) y con la capacidad de predecir la incidencia de eventos desfavorables (78-80).

**Figura 7.** Clasificación histología de Laennec (77).

Estadificación de Laennec de la cirrosis (METAVIR F4)	
Estadio de Laennec	Criterios
4A	Macronódulos de regeneración encerrados por delgados septos de fibrosis.
4B	Macronódulos de regeneración encerrados por septos de fibrosis anchos.
4C	Septos de fibrosis muy anchos con más de la mitad de la biopsia compuesta por micronódulos.



## Clasificación de Laennec



## Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

Actualmente los métodos no invasivos disponibles se basan en dos enfoques diferentes, un enfoque “biológico”, representado por la cuantificación de los biomarcadores séricos, y uno “físico”, basado en la medida de la rigidez hepática. Ambos resultan complementarios a la hora de valorar la fibrosis hepática.

### Biomarcadores serológicos de fibrosis hepática

Los marcadores serológicos indirectos son los parámetros bioquímicos o hematológicos que miden alteraciones funcionales hepáticas, sin reflejar necesariamente cambios en la matriz extracelular ni en las células implicadas en su recambio. Entre estos marcadores, las transaminasas, las plaquetas, el colesterol, la haptoglobina o la bilirrubina han sido los parámetros más frecuentemente asociados a la presencia de fibrosis hepática. Estos parámetros, al no estar directamente relacionados con el proceso fibrogénico, pueden verse alterados en circunstancias diferentes al depósito de fibra colágena (por ej.: síndrome de Gilbert, hepatitis aguda, dislipemias, anemia hemolítica), lo que impacta en su capacidad diagnóstica y dificulta la interpretación de los resultados (81).

En contraposición, los biomarcadores directos son productos de la síntesis o degradación de la matriz extracelular (colágeno, TGF- $\beta$ , ácido hialurónico), o bien enzimas que regulan estos procesos (metaloproteasas o sus inhibidores), que se pueden medir en suero y que se asocian a la presencia de fibrosis hepática. Los marcadores directos de fibrosis tienen una mayor sensibilidad que los indirectos, pero continúan careciendo de especificidad hepática, ya que suelen estar aumentados en procesos fibrogénicos vinculados a otros órganos o en alteraciones funcionales como la insuficiencia renal (82). Como regla general, los biomarcadores séricos se combinan en forma de algoritmos sencillos, siendo relevantes por su elevado valor predictivo negativo, lo que permite descartar la presencia de fibrosis hepática significativa o avanzada.

Si bien existe un gran número de algoritmos en la literatura, los scores de biomarcadores séricos más frecuentemente utilizados en el escenario del VHC son el índice de Forns (83), APRI (AST-to-platelets ratio index)(84), FibroTest®(85), y ELF® (Enhanced Liver Fibrosis) (86). Dentro de ellos, el índice de Forns, APRI, y FibroTest® están basados en combinaciones de biomarcadores indirectos, mientras que, de forma contraria, el ELF® es un algoritmo compuesto por 3 biomarcadores directos: ácido hialurónico, propéptido aminoterminal del procolágeno III e inhibidor tisular de metaloproteasas tipo 1 (86).

La gran ventaja que presenta el uso de biomarcadores (directos e indirectos), redundando en su alta aplicabilidad (>95%), buena reproducibilidad y disponibilidad generalizada en la práctica diaria (fundamentalmente los biomarcadores indirectos). Mientras que, su principal desventaja se centra en su baja especificidad sobre el proceso fibrogénico hepático (87).

Los marcadores séricos presentan un buen rendimiento diagnóstico en la detección de fibrosis significativa ( $\geq F2$ ) y cirrosis hepática en el escenario de la infección crónica por VHC. Una reciente revisión sistemática que incluyó 172 estudios valoró la capacidad diagnóstica del APRI score, evidenciando una área bajo la curva (AUROC) de 0.77 y 0.84 para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis hepática respectivamente (88). Estos datos son concordantes con un metanálisis previo en el cual se incluyeron 33 estudios con 6.259 pacientes con infección crónica por VHC, siendo la media de AUROC de 0.77 y 0.83 para fibrosis significativa y cirrosis hepática, respectivamente (89). En igual dirección, el uso de ELF® fue evaluado en diferentes estudios encontrando valores de AUROC de 0.83 y 0.87 para el diagnóstico de fibrosis significativa, con un VPN >90% para descartar la presencia de fibrosis significativa (90, 91).

En síntesis, los scores serológicos presentan una moderada capacidad diagnóstica de la gravedad de la fibrosis hepática en la infección crónica por VHC, siendo por regla general mejores en la exclusión de cirrosis hepática o enfermedad hepática avanzada (F3/F4), que en el diagnóstico de fibrosis significativa ( $\geq F2$ ) (67). En igual medida, diversos estudios han propuesto algoritmos en los cuales se combinan varios scores serológicos, ya sea de manera secuencial o sincrónica; mostrando que la combinación de los algoritmos mejora ampliamente los resultados del uso de los test individuales (92). En dicha lógica, el combinar un score serológico con un método físico resulta una adecuada estrategia, dado la complementariedad de los métodos (93).

## Evaluación de la rigidez hepática: Elastografía de transición

La elastografía de transición es una técnica ultrasonográfica que se basa en la medición de la velocidad de propagación de una onda elástica de baja frecuencia (50 Hz) a través del pa-

rénquima hepático, generada por un pulso vibratorio, expresándose los resultados obtenidos en kPa. A mayor rigidez, mayor será la velocidad de propagación de la onda elástica y mayor el valor en kPa. Se realiza preferentemente con un ayuno de al menos dos horas, en decúbito supino, realizándose mediciones a nivel del espacio intercostal 9°-11° (94). Para el análisis del resultado se requiere el cumplimiento de los siguientes tres criterios:

- Al menos 10 disparos válidos.
- Relación disparos válidos/número total de disparos efectuados por encima de 60%.
- Rango intercuartil menor de 30% de la mediana de la rigidez hepática en kPa (95).

Sus principales ventajas son la posibilidad de realizarlo al pie de la cama del paciente o durante la consulta, una corta duración del procedimiento y una excelente concordancia inter e intra-observador. Las principales desventajas consisten en una tasa no despreciable de resultados no confiables o de exploraciones técnicamente no realizables, particularmente en contexto de obesidad o espacios intercostales estrechos y en casos de inexperiencia del operador.

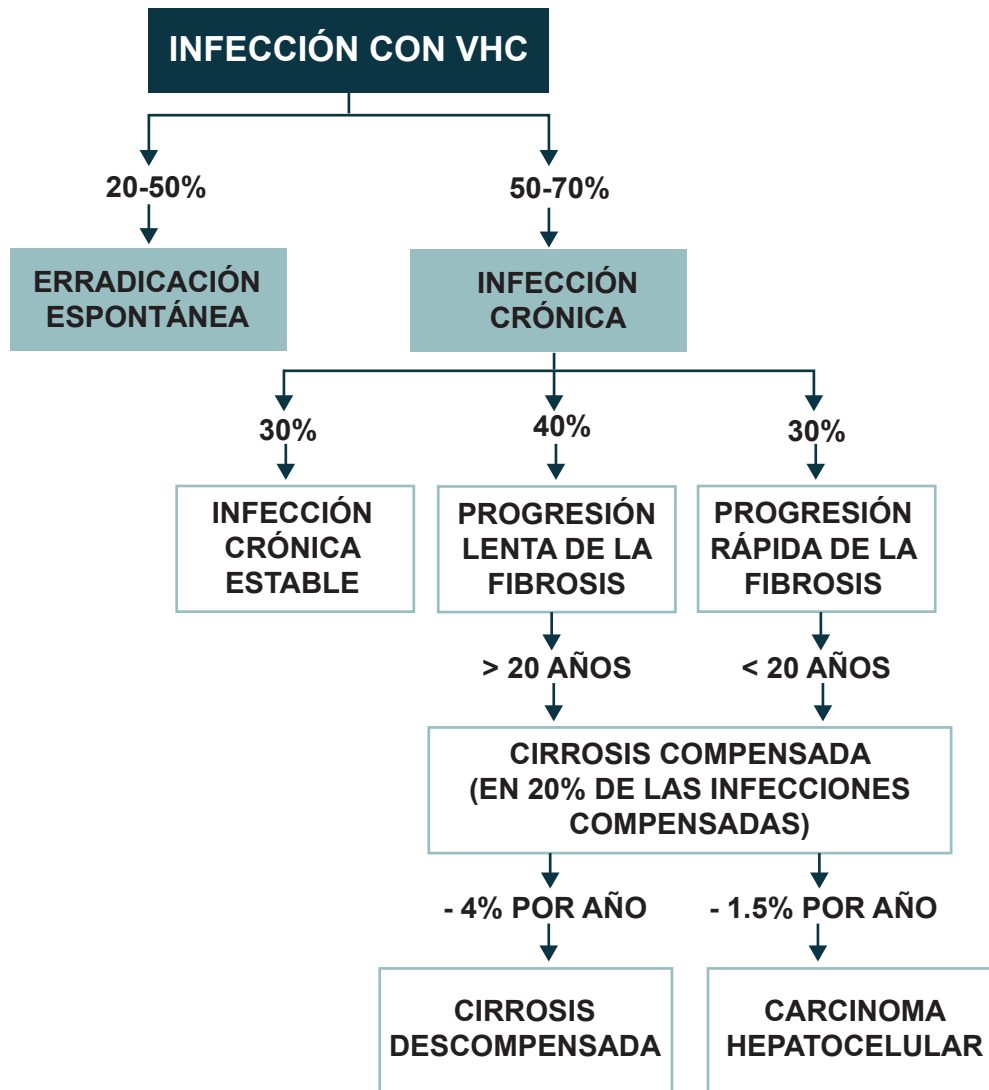
Sin lugar a dudas, la mayor evidencia de la eficacia diagnóstica de la estimación de la rigidez hepática se centra en el terreno del VHC (96). Actualmente la elastografía de transición se ha consolidado como el método más fiable para el diagnóstico y exclusión de cirrosis hepática y fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ), mostrando una mayor precisión en el diagnóstico de cirrosis que en el de fibrosis significativa (97). Dentro de los principales estudios que evaluaron la capacidad diagnóstica de este método, destaca el estudio de Degos et al., en el cual se incluyeron 913 pacientes con VHC (62% con  $F \geq 2$  y 14% cirrosis hepática). La AUROC para fibrosis significativa y cirrosis fue de 0.75 y 0.90 respectivamente (98). De igual manera, Zarski et al. demostraron una precisión diagnóstica similar (AUROC 0.82 y 0.93) en 382 pacientes con VHC (47% presentaba  $F \geq 2$  y 14% cirrosis hepática). En ambos estudios se estableció como punto de corte para cirrosis hepática el valor de 12.9 kPa, permitiendo clasificar correctamente a un 88% de los pacientes (99). Actualmente, dado la relevancia clínica del diagnóstico de cirrosis hepática en cuanto a pronóstico, vigilancia y tratamiento, las principales guías de práctica clínica recomiendan algoritmos diagnósticos que combinen diferentes métodos complementarios (serológicos y elastográficos) para el diagnóstico preciso de cirrosis, limitando el uso de la biopsia hepática a aquellos casos en los que existe discordancia entre ambos métodos no invasivos (67, 96).

En igual medida, la elastografía hepática representa una herramienta efectiva y validada en la detección de hipertensión portal clínicamente significativa (67). Un gran número de estudios han demostrado una muy buena correlación entre los valores de rigidez hepática y el gradiente de presión venosa hepática (100,101). Así mismo, un reciente metanálisis ha evidenciado una excelente precisión diagnóstica, con una AUROC de 0.93. El valor de corte de 13.6 kPa presentó una sensibilidad del 90%, mientras que 21 kPa mostró una especificidad del 90% (102). En igual dirección, recientemente el consenso de Baveno VII, estableció que aquellos pacientes con rigidez hepática por Fibroscan®  $< 15$  kPa y un recuento plaquetario  $> 150.000$ , tienen un muy bajo riesgo (sensibilidad y valor predictivo negativo  $> 90\%$ ) de presentar hipertensión portal clínicamente significativa, pudiendo omitirse el cribado de las varices esofagogastricas (103). Igualmente, la presencia de una rigidez hepática por Fibroscan®  $> 25$  kPa (especificidad y valor predictivo positivo  $> 90\%$ ), resulta suficiente para establecer el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa, y por tanto definir a un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar varices esofagogastricas y descompensación hepática durante su evolución (104).

### 1.3. Cirrosis por VHC: Historia natural

La persistencia de una infección crónica por el VHC, provoca la progresión de la fibrosis hepática, conllevando al desarrollo de cirrosis hepática e hipertensión portal (49). Ello condiciona la aparición de complicaciones de la cirrosis, como ser ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática, e infecciones espontáneas, y que ocurren con una tasa anual de 4-7%, aproximadamente (105-107) (**Figura 8**).

**Figura 8.** Historia natural del VHC.



Existen diversas maneras de caracterizar la cirrosis hepática. La clasificación en función de la presencia o ausencia de descompensaciones clínicas, resulta simple y práctica desde el punto de vista clínico. El desarrollo de descompensaciones hepáticas representa un hito primordial

en la historia natural de la cirrosis, con un rotundo impacto negativo en términos de supervivencia (106). El pronóstico de la cirrosis descompensada es especialmente ominoso, con una mediana de supervivencia 50% a los 2 años, frente al 85% esperado para los casos de cirrosis compensada (107). Así mismo, tras el desarrollo de una primera descompensación, el riesgo de morir en el próximo año se eleva al 15-20% (27). En igual sentido, la presencia de cirrosis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CHC, cuya incidencia anual se estima entre el 1-5% (27, 108).

La caracterización de los diversos estadios de la historia natural de la cirrosis también se puede realizar mediante otros abordajes, los cuales correlacionan con la progresión e incidencia de eventos significativo en la historia natural. La caracterización en función de los valores del GPVH, la valoración no invasiva de la fibrosis (Fibroscan®) o así mismo en función de la subclasificación histológica de Laennec, han demostrado ser herramientas cruciales en la caracterización y predicción del desarrollo de eventos críticos en la historia natural de la cirrosis (105).

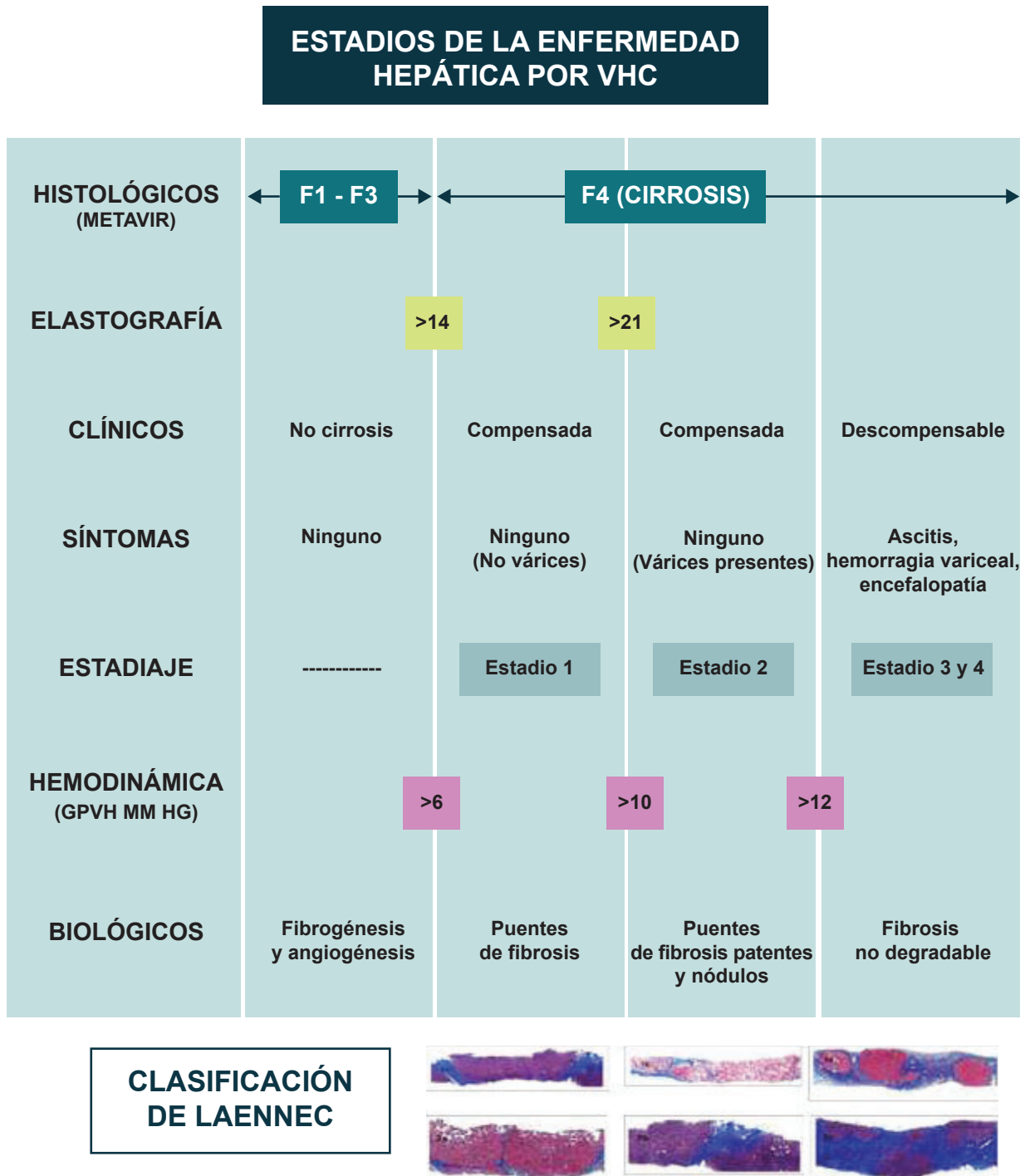
Desde punto de vista de la hemodinámica hepática, el desarrollo de hipertensión portal es el principal factor fisiopatológico involucrado en el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad (109). El desarrollo de la hipertensión portal está en relación con el incremento de las resistencias intra-hepáticas y el aumento en el flujo sanguíneo portal. El incremento de las resistencias intra-hepáticas es el resultado de la fibrosis y la concomitante distorsión de la histoarquitectura hepática (componente estático), mientras que la disfunción endotelial y la vasoconstricción intrahepática, conllevan al desarrollo de colaterales entre los vasos aferente y eferentes hepáticos, que condicionan un aumento en la presión portal (componente dinámico) (110). El GPVH es una medida indirecta de la presión portal, siendo el principal predictor del desarrollo de varices esofágicas y de descompensación hepática (111). Los valores normales de GPVH son entre 3-5 mmHg, presiones por encima de 5 mmHg definen la presencia de hipertensión portal, mientras que valores superiores a 10 mmHg son definidos como hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), es decir pacientes con riesgo de desarrollar varices esofagogástricas o descompensaciones hepáticas (112). La presencia de HPCS es un claro punto de inflexión en la historia natural de la cirrosis, que impacta en la supervivencia de los pacientes (113, 114). La presencia de valores de GPVH por encima de 12 mmHg, suele caracterizar a los pacientes que han presentado descompensaciones de la cirrosis, y en consecuencia, presentan un mal pronóstico en el corto plazo. Finalmente, el GPVH no solo ha demostrado predecir y asociarse a eventos clínicos relevantes, sino también se asocia de forma directamente proporcional al riesgo de desarrollar CHC (115).

En igual dirección, los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática, no sólo indican la presencia o ausencia de cirrosis, sino que son útiles en el diagnóstico de HPCS (116). En este escenario, como mencionamos anteriormente, el uso de Fibroscan® destaca por su muy buena capacidad diagnóstica (AUC entre 0.80-0.99), presentando el dintel de >21 kPa un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de HPCS (103,104).

Dentro de las diferentes posibilidades de caracterización, las clasificaciones histológicas de Laennec ha demostrado correlacionar muy bien con los valores GPVH y diferentes scores pronósticos de la cirrosis, lo que también la posiciona como una herramienta pronóstica de la cirrosis (78, 79, 117).

En conclusión, las diferentes modalidades de caracterización permiten establecer una correcta interconexión y correlación entre ellas, que ayudan a comprender en mejor medida la historia natural de la cirrosis (**Figura 9**).

**Figura 9.** Caracterización de la historia natural de la fibrosis hepática según estadio.



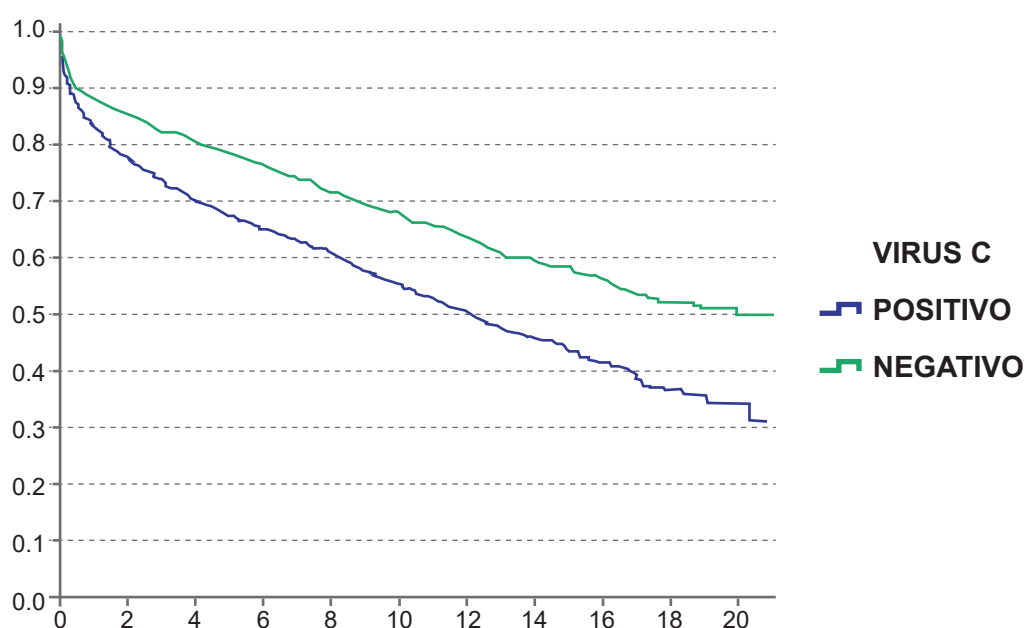


## 1.4. Historia natural del VHC post-trasplante hepático

### Reinfección del injerto en el post-trasplante hepático

La recidiva del VHC ha sido el principal problema al que se enfrentaban los programas de TH, principalmente dado el impacto ominoso en el pronóstico a mediano-largo plazo. Como consecuencia de ello, la supervivencia del injerto y del paciente a largo plazo era significativamente inferior en TH VHC positivos en comparación con la de individuos VHC negativos (**Figura 10**).

**Figura 10.** Supervivencia de los pacientes en función del estatus viral al momento del trasplante hepático (procedente del Registro de la ONT 2015).



En los pacientes virémicos al momento del TH, la reinfección del injerto hepático por el VHC es de carácter universal. Incluso a pesar de la extracción de la principal fuente de producción de viriones (el hígado), el virus continúa en la circulación (118). Los monocitos periféricos también albergan virus y por tanto pueden actuar como fuente de reinfección del hígado del donante (119). Si bien la evolución de la enfermedad es muy variable en el post-TH, cerca de un 20-40% de los pacientes con recidiva del VHC post-TH son capaces de desarrollar lesión histológica progresiva, con un 10 a 30% de probabilidad de desarrollar cirrosis a los 5 años del TH. En igual dirección, un 5 a 10% de los pacientes con recidiva del VHC puede desarrollar una forma grave de recurrencia temprana conocida como hepatitis colestásica (HC) o hepatitis colestásica fibrosante (HCF), la cual en ausencia de tratamiento antiviral efectivo acarrea un pronóstico ominoso en el corto plazo (120-123).



## Hepatitis aguda post-trasplante hepático

La infección del hígado trasplantado se produce durante la reperfusión del aloinjerto en el quirófano. Aunque los niveles virales disminuyen en los primeros días después del explante del hígado infectado, los mismos se recuperan y alcanzan los niveles previos al trasplante dentro de las primeras 72 horas (118). Una vez que el injerto ha sido infectado, los niveles séricos de ARN del VHC se incrementan de 4 a 100 veces tras el TH (124, 125).

La recidiva de la infección por el VHC se suele sospechar por la elevación de las transaminasas entre los 2º y el 5º mes del TH en un paciente con ARN del VHC positivo. Los hallazgos histológicos característicos son la presencia de necroinflamación predominantemente lobulillar, apoptosis, alteración de la arquitectura del lobulillo, y en algunos casos colestasis y fibrosis sinusoidal. En el contexto del TH, la biopsia hepática en la fase aguda de la infección (entre los 2 y 5 meses) puede ser de gran utilidad. En primer lugar, permite descartar otras causas de alteración de la biología hepática (rechazo agudo, patología biliar, sepsis, infección por CMV, toxicidad asociada a fármacos), e incluso adicionar información pronóstica relevante (126-129).

La presencia de una hepatitis serológica de tipo colestásica, asociada a inflamación lobulillar severa, necrosis confluentes, fenómenos de apoptosis, y la presencia de fibrosis sinusoidal, durante años fue la presentación más temida dado el mal pronóstico a corto plazo sin tratamiento antiviral. Aunque poco frecuente, la HCF se asoció durante décadas a una elevada tasa de mortalidad (> 90%). Para el diagnóstico de HCF se utilizan los criterios definidos en 2003 por la International Liver Transplant Society (ILTS): bilirubina > 6 mg/dL; FA y GGT > 5 veces la normalidad, carga viral VHC alta (> 10x7), y hallazgos típicos en la biopsia hepática (ballooning de hepatocitos en el contexto de pocos fenómenos inflamatorios, proliferación colangiolar sin pérdida de conductos biliares, colestasis y fibrosis sinusoidal de predominio periportal); todo ello en ausencia de complicaciones biliares.

El desarrollo de los AAD con altas tasas de erradicación viral ha aminorado la relevancia de dicha entidad tan temida en el pasado. Sin embargo, pocas son las evidencias de las secuelas en termino de fibrosis y pronóstico que esta entidad tiene a mediano- largo plazo, a pesar de haber erradicado el VHC.

## Hepatitis crónica post-trasplante hepático

El curso crónico de la recidiva de VHC suele estar marcado por una mayor velocidad en el desarrollo de fibrosis hepática. Múltiples y muy diversos factores influyen en la progresión de la enfermedad hepática asociada a la recurrencia del VHC no tratada, los cuales incluso a día de hoy no se comprenden por completo. Las características del donante (tipo de donante, edad), los factores asociados al receptor (demografía, estado inmunitario y régimen inmunosupresor), y las características virales (genotipo viral, carga viral y grado de inflamación en el explante) durante años han sido relevantes en poder caracterizar el pronóstico de la recurrencia (127, 130-133). La edad del donante, es quizás el factor que más fuertemente predice el resultado de la recidiva sobre el injerto hepático y el receptor. Aunque los injertos de donantes de 60 a 80 años funcionan sin representar una desventaja significativa en la supervivencia de los pacientes sin infección por el VHC previo al trasplante (134), en el caso de receptores VHC virémicos al TH, condicionan un mayor riesgo de recidivas severas (135, 136).

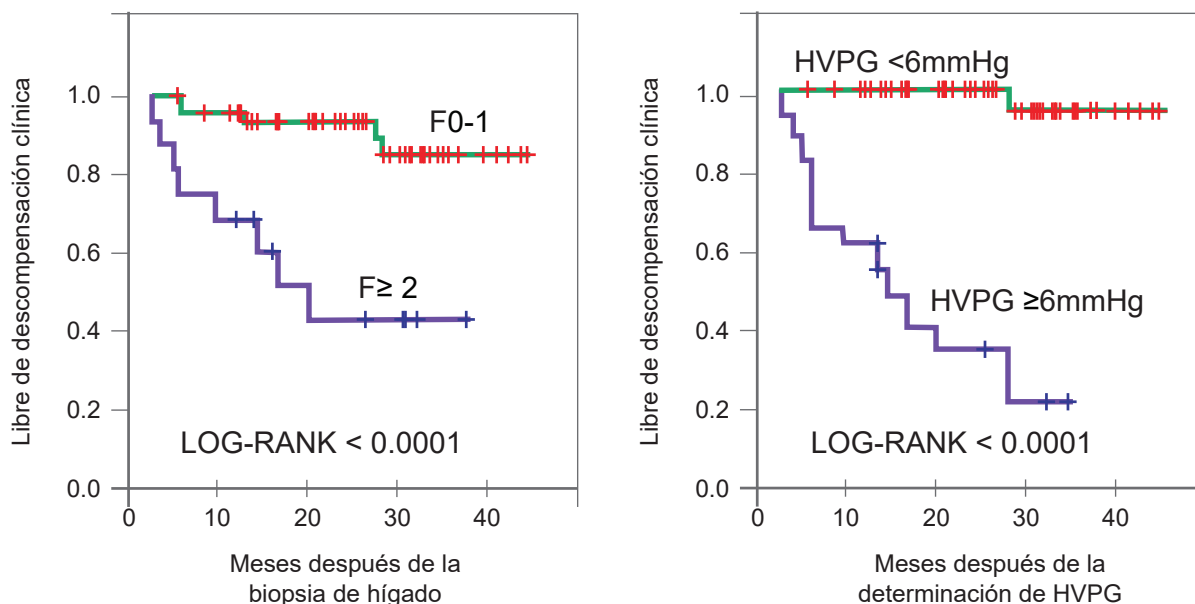
Actualmente, si bien la presencia de dichos factores pronósticos es importante, el desarrollo de nuevas terapias altamente efectivas, ha hecho que la evaluación de los mismos pierda relevancia y el abordaje se centre en el tratamiento precoz de la recurrencia sin importar las características del receptor, del donante e incluso las características virales.

## Evaluación y caracterización de la recurrencia post-trasplante hepático del VHC

La caracterización y evaluación de la recurrencia viral ha sido durante años objeto de estudio, no solo por la importancia de la misma para entender la historia natural del VHC en el post-TH, sino por las implicancias clínicas que representaba en el abordaje terapéutico. En el contexto de la recurrencia del VHC post-TH, el proceso fibrogénico presenta un curso acelerado, con una probabilidad acumulada de presentar cirrosis del 30% a los 5 años del TH (137). Esta condición particular del post-TH dio lugar al desarrollo de estrategias de valoración del injerto hepático que permitan predecir o caracterizar la gravedad de la recidiva del VHC.

Nuestro grupo ha contribuido de manera significativa en el estudio de la recidiva del VHC, empezando por la descripción de la cinética de la recurrencia (118), así como también estableciendo la medición de la presión portal y la biopsia hepática al año de TH como principales estrategias predictivas de la evolución rápida de la fibrosis y el consecuente desarrollo de cirrosis a los 5 años (138) (**Figura 11**). En igual manera, el análisis histopatológico de la biopsia hepática y la tinción de “rojo sirio”, permitió establecer una clasificación morfológica relacionada con la velocidad de progresión de la fibrosis y por tanto, con el pronóstico y el momento adecuado para instaurar el tratamiento antiviral (139).

**Figura 11.** Caracterización de la recurrencia post-TH en función del GPVH y la fibrosis hepática.



Al igual que en el contexto del pre-TH, los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis, presentan un importante rol en la valoración del injerto hepático. Dentro de los métodos biológicos estudiados en el contexto de la recurrencias del VHC, en 2005 Benlloch y colaboradores dieron lugar a la primera evidencia en el uso de marcadores serológicos rutinarios (HULF score) capaces de estimar la presencia de fibrosis avanzada en la recurrencia del VHC con una AUROC de 0.84 (140). En igual dirección, Carrión et al. fueron pioneros en utilizar biomarcadores directos de fibrosis en el campo del TH, mediante la medición seriada del ELF score® y otros algoritmos en pacientes trasplantados con recidiva del VHC. El AUROC del ELF® fue significativamente superior al APRI, al índice Benlloch y a la ratio AST/AST para el diagnóstico de fibrosis significativa y especialmente para el diagnóstico de hipertensión portal (141).

En cuanto a la estimación de la rigidez hepática, la misma ha demostrado ser una excelente herramienta para el seguimiento de los pacientes con recurrencia post-TH del VHC, pudiendo identificar precozmente a los pacientes con mayor velocidad de progresión de la fibrosis hepática, y por tanto un pronóstico desfavorable (142, 143). La rigidez hepática es de gran fiabilidad para caracterizar a este subgrupo de pacientes “fibrosadores rápidos” (valores de fibroscan® superiores a 8,7 kPa en dos determinaciones independientes, espaciadas por al menos un mes), los cuales acarrearán un mayor riesgo de pérdida del injerto y menores tasas de supervivencia (129, 142, 143). En igual medida, Carrión et al. demostraron que la medición repetida de la rigidez hepática durante el primer año post-TH es capaz de identificar precozmente a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia severa del VHC. En dicho estudio, los autores observaron que los valores de rigidez en los pacientes con fibrosis significativa o hipertensión portal al año del TH (conocidos como fibrosadores rápidos), eran significativamente superiores a los 6 y 9 meses, respecto a los pacientes con buena evolución (fibrosadores lentos), los cuales presentaba un comportamiento similar al de pacientes trasplantados por otras indicaciones (142).

En conclusión, los métodos no invasivos han podido demostrar que la caracterización de este subgrupo de pacientes es posible por dichas estrategias, sin necesidad de recurrir a la biopsia o al cateterismo de venas suprahepáticas. Las implicancias de dichos resultados han permitido caracterizar a los pacientes “fibrosadores rápidos” y a los “fibrosadores lentos”, tanto por métodos invasivos como ser la biopsia y hemodinámica hepática, así como también aquellos no invasivos, como ser el ELF, Fibroscan®, y ARFI (81, 93, 100, 141-143). Dicha caracterización, ha demostrado ser altamente eficaz para identificar a los pacientes con recidiva grave, y por tanto aquellos pacientes en los que el tratamiento antiviral no podía demorarse en épocas donde los mismos carecían de una alta efectividad (143).

## 1.5. Tratamiento del VHC en el contexto del trasplante hepático

Los AAD ha modificado claramente la historia natural de la enfermedad hepática por VHC. El hecho de lograr tasas de respuesta viral sostenida (RVS) cercanas al 90% (incluso en pacientes con cirrosis descompensada), pudiendo estabilizar, abolir la progresión o incluso lograr el retroceso de la enfermedad, plantea el difícil desafío de poder establecer el mejor momento para tratar a los pacientes en el escenario del TH.

Las indicaciones de TH en pacientes con VHC se centran en dos grandes grupos: cirrosis descompensada, en la cual el pronóstico es ominoso en el corto y mediano plazo; o bien la presencia de cirrosis compensada asociada a CHC dentro de los límites de transplantabilidad establecidos a nivel regional. El TH conlleva a un importante desafío, en el cual la asignación de los órganos deberá priorizar a los pacientes más graves en LE, sin desatender el objetivo de maximizar el benéfico en la supervivencia; en el difícil escenario de un número escaso de donantes, lo que limita las posibilidades de acceso a toda la población diana (144).

El tratamiento del VHC en lista de espera (LE) para TH tiene por objetivos estabilizar e incluso poder mejorar significativamente la función hepática y retirar de LE al paciente, así como también poder prevenir la infección del injerto en el post-TH. En este punto, resulta importante remarcar que el momento del TH es una variable impredecible, por lo que un paciente puede ser trasplantado antes de que el virus haya sido eliminado. En igual dirección, a pesar de la erradicación viral e incluso si se logrará la retirada de LE, en un número significativo de pacientes continuará coexistiendo una enfermedad hepática subyacente con riesgo remanente de futuras descompensaciones o de desarrollar CHC. Estudios prospectivos en pacientes inmunocompetentes que alcanzaron la RVS también evidenciaron una reducción progresiva del GPVH durante el seguimiento. Sin embargo, la HPCS persistió hasta en el 53-65% de los pacientes a los 6 meses de la erradicación viral. La ausencia de análisis histológico en esta cohorte hace difícil poder establecer la asociación de la HPCS con la regresión histológica, pero indica un riesgo persistente de descompensación (23, 145).

En contrapartida, el escenario del TH se encuentra signado por los escasos de donantes, razón por la cual el poder retirar a un paciente de LE resulta un punto no menor en la consideración global.

El tratamiento del VHC en el post-TH ofrece las ventajas de poder hacerlo de forma temprana, en ausencia de fibrosis hepática, y con una muy baja interacción entre los nuevos AAD y los inmunosupresores. En igual dirección, en aquellos pacientes en los cuales acontecen formas graves de recidiva, como ser la HCF, las tasas de RVS siguen siendo muy elevadas con un muy buen perfil de seguridad de los AAD. A pesar de las ventajas esgrimidas de tratar en el post-TH, el desafío pasa por una minuciosa evaluación de los beneficios y el riesgo de muerte en LE, en especial en un contexto incierto en términos de probabilidad de trasplante y un número limitado de donantes disponibles.

## Tratamiento de los pacientes en lista de espera

La erradicación viral en LE para TH es nuevo escenario en la historia de la enfermedad hepática por VHC. Durante años el tratar pacientes con los esquemas basados en interferón (INF) resultaba de difícil aplicabilidad en el contexto de pacientes con cirrosis descompensada, ya sea por su baja efectividad o las altas tasas de efectos adversos graves (146). Los nuevos AAD han demostrado ser una opción altamente efectiva en erradicar el VHC, con un riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática muy bajo, incluso en este contexto tan complejo como son los pacientes en LE para TH (147-150).

Las evidencias más robustas en términos de beneficio del tratamiento antiviral en LE y en consecuencia en la posibilidad de retirada de LE por mejoría clínica, provienen de estudios multicéntricos de vida real. Como ejemplo, Perricone G et al, evaluaron 142 pacientes tratados con AAD en LE, con una mediana de seguimiento de 35 meses (IQR 29-39 meses), de los cuales un 5% (7/142) fallecieron en LE, 49% (69/142) fueron trasplantados y el 31% (44/142) fueron retirados de LE por mejoría, destacando que dentro de este último grupo, solo 4 (9%) pacientes requirieron ser re-incluidos en LE (1 caso por CHC y 3 casos secundario al desarrollo de ascitis) (151, 152). En igual dirección, un estudio múlticéntrico español, también evidenció un 24% (29/122) de retirada de LE tras la erradicación viral con AAD, destacando que ningún paciente con una puntuación MELD >20 ha podido alcanzar una mejoría significativa para poder ser excluido de la LE (153, 154). Si bien, se han postulados múltiples factores predictivos de mejoría y retirada de LE, como ser, el índice de masa corporal, la presencia de encefalopatía, ascitis y niveles séricos de ALT y albúmina (155), el hecho de estar basados en estudios con distintas dinámicas en la LE, hace difícil la generalización de los resultados.

## Tratamiento de los pacientes en el post-trasplante hepático

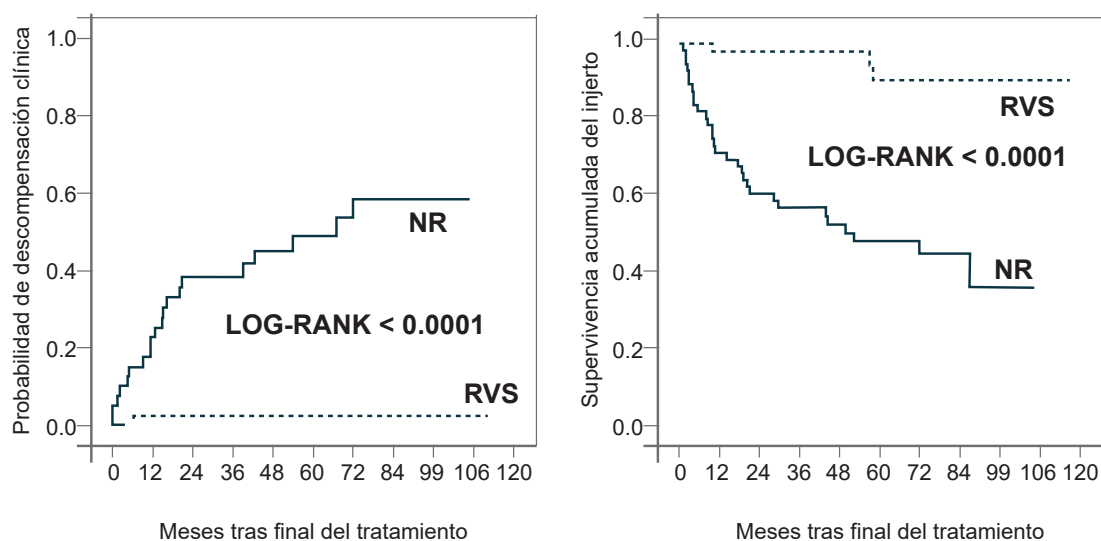
El contexto del post-TH de los pacientes VHC positivo se caracteriza por la universalidad de la recidiva del VHC (126). Durante años la recidiva se asoció a resultados ominosos, y las opciones terapéuticas estaban limitadas a tratamientos basados en INF, con tasas de RVS sub-óptimas y un riesgo elevado de rechazo celular, haciendo mandatorio una adecuada caracterización y selección de los pacientes (126).

La erradicación viral ha demostrado ser capaz de mejorar o detener la progresión de la fibrosis en el post-TH, incluso en tiempos de terapias basadas en INF. Esto se ha demostrado, principalmente en pacientes con fibrosis no avanzada, ya sea por histología, GPVH, valores de rigidez hepática y de la forma más redundante, mejorando la supervivencia de los pacientes trasplantados (156).

Los nuevos AAD también constituyen un cambio de paradigma de esta enfermedad en contexto del post-TH, basado en su adecuada seguridad, tolerancia, bajo riesgo de interacciones y elevada eficacia (~96%) (157, 158). El presente actual ha podido enmarcar altas tasas RVS, no solo en pacientes con recurrencia temprana, sino también en aquellos casos evolucionados tras haber fallado a tratamientos con INF, así como también en formas severas de recurrencia como ser la HCF.

En igual medida, si bien la erradicación viral históricamente se ha asociado a una mejoría significativa en estadios tempranos de la recurrencia post-TH, las evidencias en estadios avanzados son cuando menos escasas, desconociéndose a la fecha que factores influyen en la mejoría, estabilización o progresión de la fibrosis hepática al eliminar el agente causal (**Figura 12**).

**Figura 12.** Impacto de la RVS tras el trasplante hepático.



Finalmente, es de destacar que el TH podría representar un excelente modelo para conocer estos factores asociados a la reversibilidad de la fibrosis hepática, porque si bien no está exento de factores de confusión como la inmunosupresión, rechazo o infecciones; en el mismo se pueden conocer con exactitud otros aspectos fundamentales como el tiempo de la infección, factores epidemiológicos y el estado del injerto al momento de la infección. En último lugar, la rápida evolución fibrosis en el contexto de la inmunosupresión podría permitir una mejor caracterización de los cambios en el estadio de fibrosis a corto-medio plazo, sin necesitar esperar décadas de historia natural, como acontece en los pacientes inmunocompetentes.



---

## 2. HIPÓTESIS

---





El desarrollo de los nuevos antivirales de acción directa ha permitido lograr la erradicación viral en un porcentaje muy alto de pacientes con infección por VHC, incluso en estadios de fibrosis hepática avanzada y cirrosis descompensada. La erradicación viral y el consiguiente impacto clínico de la misma sobre la historia natural de la enfermedad hepática avanzada, podría dar lugar a un fuerte cambio en la configuración de la LE para TH, no solo en términos de composición etiológica o indicación de TH, sino también en relación a la posibilidad de retirada de LE por mejoría clínica. Por otro lado, tanto el impacto de la erradicación viral en el pre-TH como en el post-TH, podría conllevar a una significativa mejoría en la supervivencia de los pacientes trasplantados con VHC.

Así mismo, el hecho de que la erradicación viral conduzca a una sustancial mejoría clínica, de la presión portal, y de marcadores no invasivos de fibrosis del injerto hepático; hace posible elucidar la posibilidad de regresión de la fibrosis hepática, principal vía fisiopatológica involucrada en el desarrollo de las complicaciones hepáticas, y por tanto principal determinante del pronóstico tras la erradicación viral. Sin embargo, a pesar del marcado impacto clínico que acarrea la erradicación viral, a día de hoy se desconocen los principales determinantes asociados a la posibilidad de regresión histológica de la fibrosis, así como también si existe un punto a partir del cual, a pesar de lograr la erradicación viral, la fibrosis establecida resulta irreversible.

En igual dirección, el hecho de que la erradicación viral pueda asociarse a una mejoría significativa de la fibrosis, hipertensión portal y marcadores no invasivos de fibrosis en el injerto hepático, hace pensar que la regresión histológica pueda ser significativa, incluso en el subgrupo de pacientes con recidiva del VHC severa, como ser los pacientes con HCF.

Finalmente, nuestra tesis encuentra su fundamento en poder establecer dichas hipótesis, a través de un modelo innovador como es el TH, en el cual se conoce con exactitud el tiempo de la infección, factores epidemiológicos, y el estado del injerto al momento de la infección; pudiendo establecer resultados prometedores en la caracterización del proceso de regresión histológica de la fibrosis y su impacto clínico, que podrían ser extrapolables a otras etiologías de enfermedad hepática crónica.



---

## 3. OBJETIVOS

---



**1**

Evaluar los cambios en la composición de la LE, tanto en función de las etiologías como de la indicación del TH, desde la introducción de los regímenes libres de INF en Cataluña.

**2**

Evaluar el impacto del tratamiento con AAD en LE, en la supervivencia a corto plazo de los pacientes trasplantados.

**3**

Determinar el grado de regresión de la fibrosis hepática al año de la erradicación viral, en pacientes TH con recidiva del VHC.

**4**

Evaluar en el escenario de la recurrencia del VHC, los cambios en el GPVH, rigidez del injerto hepático y ELF score, al año de la RVS.

**5**

Identificar las variables basales asociadas de forma independiente a la regresión de la fibrosis hepática, al año de la erradicación viral.

**6**

Determinar el impacto clínico de la regresión de la fibrosis, al año de la erradicación viral en pacientes TH.

**7**

Evaluar la capacidad diagnóstica de ELF y Fibroscan®, para diagnosticar la presencia de fibrosis avanzada e HPCS, al año de lograr la RVS.

**8**

Evaluar el impacto de la erradicación en términos de regresión de la fibrosis, mejoría del GPVH y marcadores no invasivos de fibrosis hepática, en pacientes con recurrencia severa en forma de hepatitis colestásica.



---

# 4. RESULTADOS

---





# ESTUDIO 1

---

**“The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition”**

---

Gonzalo Crespo, Núria Trota, María Carlota Londoño, **Ezequiel Mauro**, Carme Baliellas, Lluís Castells, Jose Castellote, Jaume Tort, Xavier Forns, Miquel Navasa.

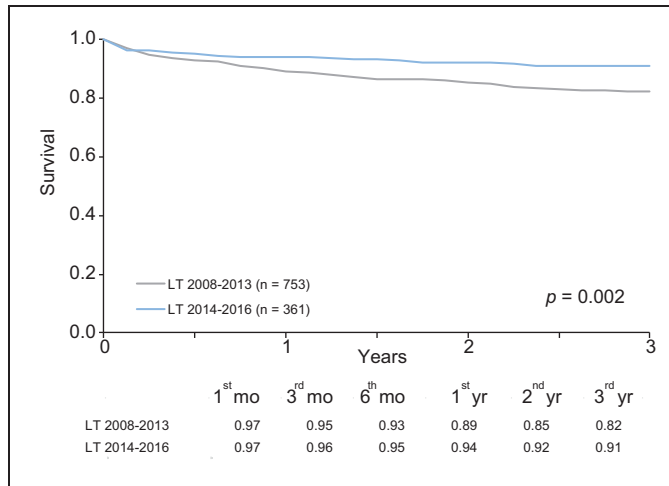
*Journal of Hepatology 2018;69(1):11-17*

## OBJETIVOS:

- Evaluar los cambios en la composición de la LE, tanto en función de las etiologías como de la indicación del TH en pacientes con VHC, desde la introducción de los regímenes libres de INF en Cataluña.
- Evaluar el impacto del tratamiento con AAD en LE, en la supervivencia a corto plazo de los pacientes trasplantados.

# The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition

## Graphical abstract



## Highlights

- After the approval of DAAs, post-liver transplant survival has significantly increased.
- The improved survival of LT recipients is exclusive to anti-HCV positive patients.
- A high access to DAAs before and while on the wait-list and after LT explains these results.
- DAAs also result in a significant decrease in anti-HCV patients included on the wait-list.

## Authors

Gonzalo Crespo, Núria Trota, Maria-Carlota Londoño, ..., Jaume Tort, Xavier Forns, Miquel Navasa

## Correspondence

gcrespo@clinic.cat  
(G. Crespo) mlondono@clinic.cat  
(M.-C. Londoño)

## Lay summary

The efficacy of the new direct-acting antivirals is associated with a significant improvement in survival of patients undergoing liver transplantation because of hepatitis C virus-related liver disease. In addition, it has decreased the number of patients with hepatitis C that need a liver transplant.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.012>

© 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved. J. Hepatol. 2018, 69, 11–17



## The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition

Gonzalo Crespo<sup>1,\*</sup>, Núria Trota<sup>2</sup>, Maria-Carlota Londoño<sup>3,\*</sup>, Ezequiel Mauro<sup>1,4</sup>, Carme Baliellas<sup>5</sup>, Lluís Castells<sup>6</sup>, Jose Castellote<sup>5</sup>, Jaume Tort<sup>2</sup>, Xavier Forns<sup>3</sup>, Miquel Navasa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Organització Catalana de Trasplantaments, Servei Català de la Salut, Catalonia, Spain; <sup>3</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Liver Unit, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup>Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Spain

**Background & Aims:** The efficacy of direct-acting antivirals (DAAs) has dramatically changed the prognosis of patients with chronic hepatitis C. We aimed to evaluate the impact of DAA therapy on the composition of the liver transplant (LT) waiting list and the early post-transplant survival.

**Methods:** We evaluated all patients admitted to the waiting list for a primary LT between 1st January 2008 and 31st of December 2016 in Catalonia, Spain. Time span was divided into two periods according to the availability of different antiviral therapies: 2008–2013 (interferon-based therapies) and 2014–2016 (DAA). Changes in the indications of LT and the aetiology of liver disease, as well as post-LT patient survival, were evaluated according to the year of inclusion and transplantation, respectively.

**Results:** We included 1,483 patients. Admissions in the waiting list for hepatitis C virus (HCV)-related liver disease decreased significantly, from 47% in 2008–2013 to 35% in 2014–2016 ( $p < 0.001$ ), particularly because of a reduction in patients with decompensated cirrhosis. In contrast, NASH-related inclusions increased from 4% to 7% ( $p = 0.003$ ). Three-year post-LT patient survival increased significantly in the second period in the whole cohort (82% vs. 91%,  $p = 0.002$ ), because of better survival in anti-HCV positive patients (76% vs. 91%,  $p = 0.001$ ), but not in anti-HCV negative patients (88% vs. 91%  $p = 0.359$ ). Anti-HCV positive serology, the time period of 2008–2013 and higher donor age were independently associated with post-LT mortality in the whole cohort; while time period and donor age were independently associated with post-LT mortality in anti-HCV positive recipients.

**Conclusions:** The high efficacy of DAAs is associated with significant changes in the composition of the LT waiting list and, more importantly, results in improved post-transplant survival.

**Lay summary:** The efficacy of the new direct-acting antivirals is associated with a significant improvement in survival of patients undergoing liver transplantation because of hepatitis

C virus-related liver disease. In addition, it has decreased the number of patients with hepatitis C that need a liver transplant. © 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is the main cause of end-stage liver disease leading to liver transplantation (LT) in the Western world, and until the widespread use of the direct-acting antiviral (DAA) regimens it had a significant detrimental impact on post-transplant patient and graft survival.<sup>1–4</sup> However, the availability of DAAs, harbouring excellent efficacy and tolerability, has represented a dramatic change in the prognosis of patients with HCV infection, as sustained virological response (SVR) rates are around 95% even in LT patients and in the range of 85–90% in patients with decompensated cirrhosis.<sup>5–11</sup> The impact of viral eradication on patient survival and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) has been demonstrated in studies both in the interferon (IFN) and DAA eras.<sup>12–14</sup> However, the possibility of using DAAs in patients with more advanced liver disease may lead to significant changes in the LT waiting list and in early post-LT survival.<sup>15</sup> In this regard, two registry and population-based studies from the US have shown a significant decrease in the proportion of patients with HCV-related liver disease that are included on the waiting list, particularly with the indication of decompensated cirrhosis, accompanied by a progressive increase in patients being put on the waiting list because of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic liver disease.<sup>16,17</sup> In addition, it has been demonstrated in other studies that approximately 20% of HCV-infected patients with decompensated cirrhosis who achieved SVR on the waiting list could be delisted because of clinical improvement.<sup>18,19</sup> In a recent study, a significant improvement in post-LT survival in the period 2011–2014 was seen compared to 2004–2010.<sup>20</sup> In this study, such improvement was also seen in patients who underwent LT for other aetiologies of liver disease, although the magnitude of improvement seemed to be higher in patients with HCV-related liver disease. In this manuscript, we aimed to evaluate the efficacy of DAA on the composition of the LT waiting list and particularly on early post-LT survival.

Keywords: HCV; Direct-acting antivirals; Liver transplantation; Waiting list.

Received 13 December 2017; received in revised form 1 February 2018; accepted 11 February 2018; available online 2 March 2018

\* Corresponding authors. Addresses: Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 227 5753.

E-mail addresses: [gresco@clinic.cat](mailto:gresco@clinic.cat) (G. Crespo), [mlondono@clinic.cat](mailto:mlondono@clinic.cat) (M.-C. Londoño).



### Patients and methods

This is a cohort study of patients who were listed for LT in Catalonia (north-eastern Spain). This cohort includes all patients treated at the three centres (Hospital Clínic, Hospital Bellvitge, Hospital Vall d'Hebron) that offer LT in the region and that serve a population of 7.5 million inhabitants. In Catalonia, OCATT (Organització Catalana de Trasplantaments), a public institution depending on the Catalan Health Department, is responsible for the organisation, management and coordination of the different solid organs' waiting lists. The three LT centres, who share the same indications and contraindications for LT, have a common liver waiting list that is periodically updated according to the model for end-stage liver disease (MELD) score.<sup>21</sup> The three centres prospectively and electronically provide OCATT with the clinical and analytical data of the patients on the waiting list, and OCATT is responsible for updating the waiting list and the management of organ distribution. In addition, the three centres communicate OCATT waiting list and post-transplant survival on a biannual basis. Finally, since DAA approval, data on anti-HCV antiviral therapy, including the indication for treatment and the outcome of therapy are periodically recorded and monitored by the Catalan Health Department.

In this report, all first entries in the adult LT waiting list between January 1st 2008 and December 31st 2016 were identified. Patients listed for urgent transplantation (acute liver failure), and those with prior transplantations were excluded. Data on the aetiology of liver disease and indication for LT were extracted from the data files of the patients provided by the centres at waiting list inclusion. The indications for LT, as communicated by the different centres to OCATT, were categorised as "decompensated cirrhosis", "HCC", or "others". With regard to the aetiology of liver disease, we focused on changes in three specific aetiologies: hepatitis C, alcohol, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and the remaining aetiologies (hepatitis B virus [HBV], cholestatic, polycystic or metabolic diseases) were classified together as "others". Hepatitis C was defined as the presence of anti-HCV antibodies, independent from HCV RNA status. Patients with dual causes (*i.e.* HCV-HBV coinfection, HCV + alcohol) were categorised as HCV, and patients with the diagnosis of cryptogenic cirrhosis and NASH were categorised together.

The time of study was divided into two periods to evaluate the impact of the different antiviral therapies. The first period (2008–2013) accounts for IFN-based regimens, while the second period (2014–2016) includes DAA-based therapy. Trends in the indications for LT and in the aetiology of liver disease were evaluated according to the moment of entry to the waiting list. In contrast, in order to properly reflect the effect of DAAs, delisting because of improvement after antiviral therapy was evaluated according to the actual year of delisting, independently from the year in which patients were included in the list. Similarly, three-year post-LT patient survival was evaluated according to the actual year of transplantation.

Patients were considered for antiviral therapy with DAA, either on the waiting list or after LT, at physician and centre discretion, and depending on the availability of compassionate use or expanded access programmes until the development of the Spanish Strategic Plan for hepatitis C treatment in February 2015, that permitted the access of all patients on the waiting list and LT recipients to therapy. Treatment regimen and duration, as well as use of ribavirin, were chosen based on the available drugs at the time of therapy and according to the European

Association for the Study of the Liver guidelines when available.<sup>22</sup> Timing of and response to DAA, both on the waiting list and after LT, were extracted from the data centralised by OCATT.

Median and interquartile range (IQR) were used to describe quantitative variables and percentages for categorical variables. Differences in qualitative variables were assessed using Chi-square or Fisher's tests, while Kruskal-Wallis test was used to study the differences in quantitative variables. The changes in the indications of LT across time were evaluated using Chi-square test for trend in proportions. Post-LT three-year patient survival was evaluated with Kaplan-Meier analysis, and univariate and multivariate Cox regression analysis was used to evaluate the variables associated with post-transplant patient survival. Available variables included transplant time period, HCV serostatus, antiviral therapy, variables related to the recipient, donor (age) and surgery (cold ischaemia time). Statistical analysis was performed with R Software version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing). Patients were followed until June 30th 2017.

For further details regarding the materials used, please refer to the [CTAT table](#).

### Results

#### Patients

During the study period, 1,483 patients meeting the study inclusion criteria and without exclusion criteria were admitted to the waiting list. The main characteristics of the patients at waiting list admission, in the whole cohort, and according to anti-HCV serology and period of waiting list inclusion are shown ([Table 1](#)).

#### Changes in waiting list composition

The total number of patients included on the waiting list decreased during the study period, from 180 in 2008 to 138 in 2016. Inclusions on the waiting list are shown for patients throughout the study period with HCV-, alcohol- and NASH-related liver disease ([Fig. 1A](#)). Inclusions of patients with HCV-related liver disease significantly decreased across time, from 94/180 (52%) indications in 2008 to 33/138 (24%) in 2016 ([Fig. 1B](#)), with the sharpest decrease taking place in the years 2015 and 2016 ( $p < 0.001$ ). Paralleling the decrease, NASH-cryptogenic related indications significantly increased, from 5/180 (3%) in 2008 to 14/138 (10%) in 2016 ( $p = 0.001$ ) ([Fig. 1C](#)). In contrast, despite a numerically high proportion of alcohol-related indications in recent years (from 52/180 [29%] in 2008 to 53/138 [38%] in 2016), this increase was not statistically significant ( $p = 0.229$ , [Fig. 1D](#)). When analyzed categorically (2008–2013 vs. 2014–2016) the same results were observed ([Table 1](#)): HCV-related liver indications decreased significantly (47% vs. 35%,  $p < 0.001$ ), NASH-cryptogenic related indications increased significantly (4% vs. 7%,  $p = 0.003$ ) and alcohol-related indications did not significantly change (32% vs. 34%,  $p = 0.541$ ). Patients classified as "other aetiologies" also increased significantly in the second period (17% vs. 23%,  $p = 0.004$ ).

Within HCV-related indications, decompensated cirrhosis decreased significantly during the study period ([Fig. 2](#)): while it accounted for 44/94 (47%) HCV-related indications in 2008, only 8/33 (24%) anti-HCV positive candidates were included in the list in 2016 because of decompensated cirrhosis ( $p = 0.004$ ). This was paralleled by a relative increase in

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in the study.

	All (N = 1,483)	Anti-HCV+ (n = 645)	Anti-HCV- (n = 838)	p value	Period 2008–2013 (n = 1,008)	Period 2014–2016 (n = 475)	p value
Age, years	57 (50–63)	56 (50–62)	57 (50–63)	0.308	56 (50–62)	57 (51–64)	0.011
Male	1,106 (74.6%)	478 (74.1%)	628 (74.9%)	0.715	749 (74.3%)	357 (75.1%)	0.750
LT indication							
Decompensated cirrhosis	710 (47.9%)	290 (45%)	420 (50.1%)	<0.001	503 (49.9%)	207 (43.6%)	0.057
HCC	585 (39.4%)	344 (53.3%)	241 (28.8%)		378 (37.5%)	207 (43.6%)	
Other	188 (12.7%)	11 (1.7%)	177 (21.1%)		127 (12.6%)	61 (12.8%)	
Baseline liver disease							
HCV	645 (43.5%)	645 (100%)	–	n.a.	477 (47.3%)	168 (35.4%)	<0.001
Alcohol	485 (32.7%)	–	485 (57.9%)		324 (32.1%)	161 (33.9%)	
NASH-cryptogenic	72 (4.9%)	–	72 (8.6%)		37 (3.7%)	35 (7.4%)	
Other	281 (18.9%)	–	281 (33.5%)		170 (16.8%)	111 (23.3%)	
HIV positive	69 (4.7%)	59 (9.1%)	10 (1.2%)	<0.001	55 (5.5%)	14 (2.9%)	0.045
Ascites at WL admission	715 (48.2%)	289 (44.8%)	426 (50.8%)	0.021	478 (47.4%)	237 (49.9%)	0.404
HE at WL admission	173 (11.7%)	62 (9.6%)	111 (13.2%)	0.033	117 (11.6%)	56 (11.8%)	0.989
MELD score at WL admission	15 (10–20)	14 (9–18)	16 (11–21)	<0.001	15 (11–20)	15 (10–19)	0.026

LT, liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HE, hepatic encephalopathy; MELD, model for end-stage liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; WL, waiting list.

Differences were assessed using Chi-square test or Fisher's test for qualitative variables, and Kruskal-Wallis for quantitative variables.

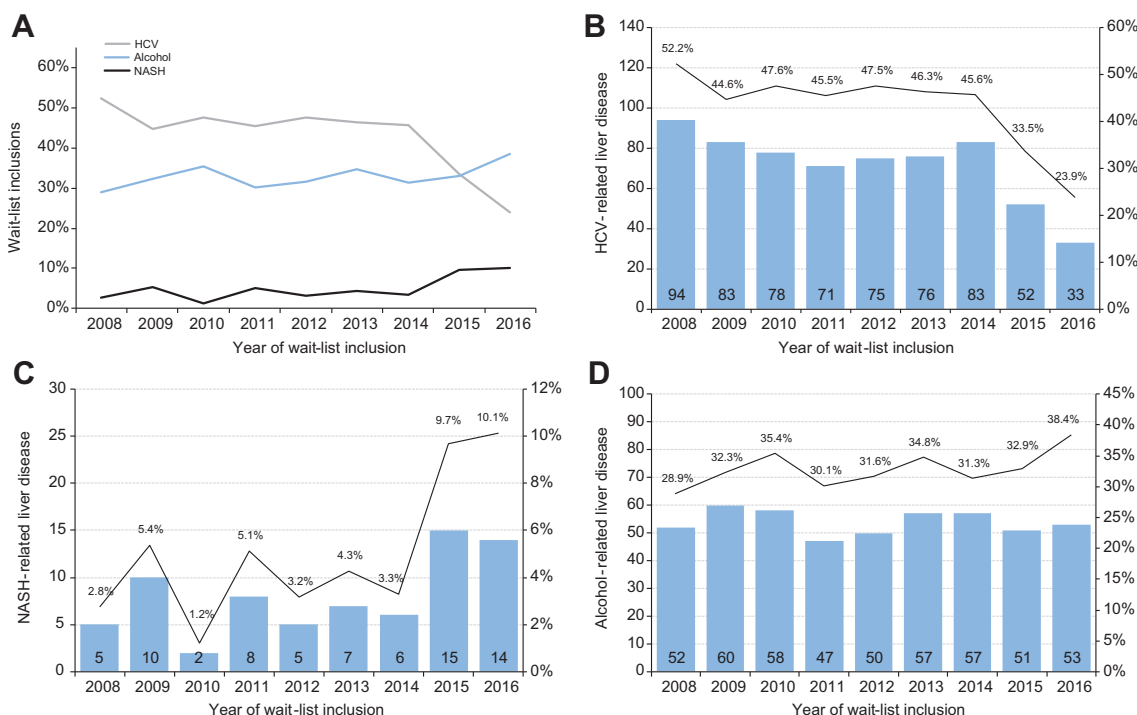


Fig. 1. Waiting list inclusions. Inclusions in the waiting list for (B) HCV-, (C) NASH-, and (D) alcohol-related liver disease, according to the year of waiting list admission. Left Y-axis shows absolute number of inclusions, and right Y-axis shows percentage. (A) The merged percentages of inclusion for the three aetiologies. HCV, hepatitis C virus; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

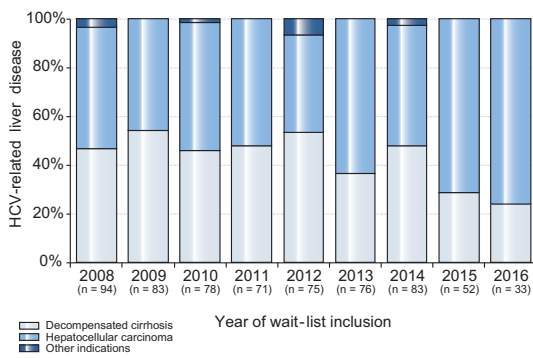
inclusions in the waiting list because of HCC in patients with HCV, despite the absolute number of HCC-HCV inclusions also decreased over time.

**Antiviral therapy**

Thirty-five of the 477 anti-HCV positive patients included on the waiting list in the period 2008–2013 were HCV RNA negative at waiting list inclusion (7%). Of the 442 patients with pos-

itive HCV RNA at admission to the waiting list, 57 (13%) underwent antiviral therapy on the waiting list: 24 with pegylated IFN (PegIFN) and ribavirin, five with triple therapy with boceprevir or telaprevir and 28 with DAA (see later). SVR was 46% (11/24) for patients treated with PegIFN and ribavirin and 80% (4/5) for patients treated with triple therapy.

Among the 224 anti-HCV positive patients included on the waiting list between 2014 and 2016 (n = 168), or who were on



**Fig. 2. Percentage of anti-HCV positive patients admitted to the waiting list because of decompensated cirrhosis or HCC.** Patients listed according to the year of waiting list admission. HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus.

the waiting list at the beginning of the period ( $n = 56$ ), 42 (19%) were already HCV RNA-negative at waiting list admission, 118 (53%) received antiviral treatment with DAAs on the waiting list (43 with decompensated cirrhosis and 75 with HCC as the indication of LT), 10 (4%) were delisted because of disease progression or died before starting therapy, and in the remaining 54 (24%) treatment was postponed after LT for different reasons (considered too sick, absence of available antiviral therapy or concerns regarding HCC). Interestingly, the proportion of anti-HCV positive patients who were already HCV RNA negative when included in the waiting list increased over time, from 5% in 2014, to 17% in 2015 and then 63% in 2016.

The most frequently used DAA combination before LT was sofosbuvir and daclatasvir, which was employed in 56 patients (47%), in 13 of them with ribavirin. The combination of sofosbuvir and simeprevir, with ( $n = 7$ ) or without ( $n = 18$ ) ribavirin, was used in 25 patients (21%), while sofosbuvir/ledipasvir, with ( $n = 16$ ) or without ribavirin ( $n = 6$ ), was used in 22 patients (19%), and sofosbuvir and ribavirin, with ( $n = 4$ ) or without PegIFN ( $n = 4$ ), in eight patients (7%). The remaining patients underwent treatment with other combinations (simeprevir and daclatasvir, 3D). Patients with decompensated cirrhosis were more frequently treated with sofosbuvir and daclatasvir-based regimens (60%) than patients with HCC (39%) ( $p = 0.03$ ), who were more frequently treated with sofosbuvir/ledipasvir-based regimens (26% vs. 7%,  $p = 0.01$ ).

Among the 118 patients treated on the waiting list, intention-to-treat (ITT) SVR at 12 weeks (SVR12) was 91% (107/118). ITT SVR12 was 95% (71/75) in patients with HCC as the indication for LT and 84% (36/43) in patients with decompensated cirrhosis ( $p = 0.05$ ). Ten patients could be delisted because of improvement to liver function after achieving SVR, representing 13% of overall patients with decompensated cirrhosis and 23% of patients with decompensated cirrhosis that underwent treatment on the waiting list, in contrast with only 4% of all HCV-infected patients with decompensated cirrhosis who were delisted because of improvement in the period 2008–2013 ( $p = 0.02$ ). There were no differences in the proportion of patients with HCC who were withdrawn from the waiting list because of disease progression between the two periods ( $p = 0.406$ ).

With respect to the 54 HCV-infected patients who underwent transplantation and were not treated, 46 (87%) have

undergone antiviral treatment with DAA after transplantation: 22 during the first year, 17 during the second year, and seven during the third year after LT. In this population, the most frequent DAA combination was sofosbuvir/ledipasvir, which was used in 19 patients (41%), in seven of them with ribavirin, followed by sofosbuvir and daclatasvir (10 patients, 22%) and sofosbuvir with simeprevir in nine patients (20%, four of them with ribavirin). Forty-four patients (96%) have achieved SVR12 after LT.

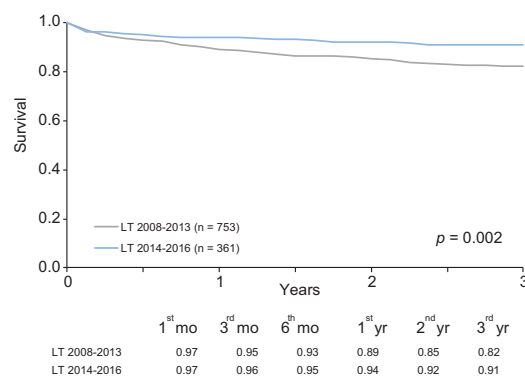
#### Post-transplant survival analysis

During the study period, 1,114 patients underwent LT, 753 in the period 2008–2013 and 361 in 2014–2016. Median donor age was 56 years and median ischaemia time was 384 min. Ischaemia time significantly increased in the second period, while there were no statistically significant differences in donor age between the two periods. In the whole cohort of patients, post-LT patient survival significantly increased in the second era (Fig. 3). As shown (Table 2), the variables independently associated to post-LT survival in the whole cohort were the time period, HCV serology and donor age. The improvement in survival was driven solely by anti-HCV positive patients (Fig. 4A), as there were no differences in survival between the two eras in anti-HCV negative patients (Fig. 4B). Indeed, when multivariate Cox regression analysis was performed only in anti-HCV positive patients (Table 2), time period and donor age were the only variables independently associated with survival. In contrast, in anti-HCV negative patients, time period was not associated with survival, neither with univariate nor multivariate analysis (Table 2).

Finally, when we compared post-LT patient survival between anti-HCV positive and anti-HCV negative patients, we observed that anti-HCV negative patients had a significantly better survival after LT ( $p < 0.001$ ) than anti-HCV positive patients in the period 2008–2013. In contrast, there was no difference in post-LT survival according to HCV serostatus in the period 2014–2016 ( $p = 0.645$ ).

#### Discussion

Despite the high efficacy of DAA therapies in patients with chronic hepatitis C infection, there are still few data on the clinical effects of these therapies on LT waiting list composition or



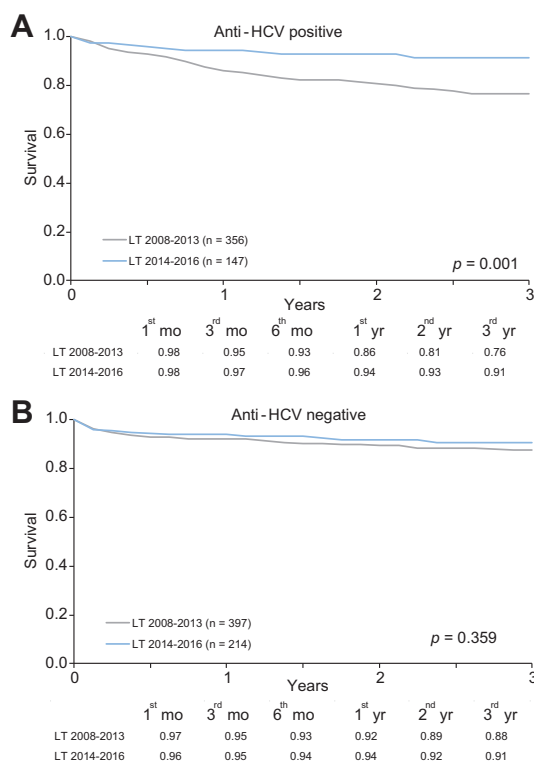
**Fig. 3. Kaplan-Meier plot of post-liver transplant patient survival according to the time period of transplantation, in the whole cohort.** Differences were assessed using the log-rank test. LT, liver transplantation.



**Table 2. Uni- and multivariate Cox regression analysis of variables associated with post-LT patient mortality in the whole cohort, anti-HCV positive, and anti-HCV negative patients.**

Whole cohort	RR (95% CI) (univariate)	p value (univariate)	RR (95% CI) (multivariate)	p value (multivariate)
Period 2014–16	0.520 (0.345–0.783)	0.002	0.525 (0.349–0.791)	0.002
Anti-HCV positive	1.594 (1.228–2.068)	<0.001	1.589 (1.224–2.062)	0.001
Antiviral therapy on the WL	0.630 (0.322–1.230)	0.176		
MELD score	1.536 (0.787–2.998)	0.208		
Donor >56 years	1.427 (1.096–1.858)	0.008	1.459 (1.120–1.900)	0.005
CIT (minute)	0.999 (0.998–1.001)	0.185		
<b>Anti-HCV positive patients</b>				
Period 2014–16	0.362 (0.193–0.680)	0.002	0.356 (0.189–0.667)	0.001
Antiviral therapy on the WL	0.464 (0.234–0.917)	0.027		
MELD score	0.996 (0.971–1.021)	0.746		
Donor >56 years	1.755 (1.225–2.514)	0.002	1.781 (1.243–2.551)	0.002
CIT (minute)	0.999 (0.998–1.001)	0.403		
<b>Anti-HCV negative patients</b>				
Period 2014–16	0.764 (0.439–1.332)	0.342		
MELD score	1.016 (0.987–1.046)	0.289		
Donor >56 years	1.128 (0.762–1.671)	0.546		
CIT (minute)	0.999 (0.998–1.001)	0.415		

CIT, cold ischaemia time; HCV, hepatitis C virus; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease.



**Fig. 4. Kaplan-Meier plot of post-liver transplant patient survival according to the time period of transplantation.** (A) Post LT survival in anti-HCV positive, and (B) anti-HCV negative patients. Differences were assessed using the log-rank test. HCV, hepatitis C virus; LT, liver transplantation.

on post-LT survival. In this registry study, we have been able to show that the introduction of DAA therapies is associated with a significant improvement in survival of LT recipients. Although a direct effect of DAA therapy is difficult to demonstrate, we clearly show that survival improved only in LT recipients with

HCV infection after the introduction of DAA therapies, and the time period was independently associated with survival in anti-HCV positive patients. Importantly, this was not the case in the remaining indications for LT.

Although not unexpected considering the efficacy of these drugs, our findings suggest for the first time that the main problem of LT programmes around the world, hepatitis C recurrence, will no longer impact patient and graft survival. In addition, these results support and recognise those public health programmes that have permitted the widespread access to DAA to hepatitis C patients with advanced liver disease, and encourage the policies aimed to expand the access to all patients with HCV infection.

Our results are in line with a recent report from the UNOS database that revealed that the risk of post-LT graft failure significantly decreased in the 2011–2014 era compared to 2004–2010.<sup>20</sup> However, in that study graft failure decreased not only in HCV-infected patients, but also in alcohol, HBV, and NASH-related LT recipients, thus an association with DAA therapies (which were in fact not widely available in that period, but rather since 2014<sup>23</sup>) cannot be extracted from such data. In contrast, we clearly show that, in our cohort, improvements in post-LT survival are exclusive to HCV-infected patients since 2014. We can argue that the improvement in survival in HCV-infected LT recipients is mainly because of the prevention of hepatitis C recurrence. Firstly, a large proportion of patients (53%) received antiviral treatment and achieved SVR while awaiting transplantation. In addition, an increasing number of anti-HCV positive patients were admitted to the waiting list with undetectable HCV RNA, reflecting an increased access to therapy in patients with cirrhosis or advanced fibrosis. Finally, the early access to and high efficacy of DAAs after LT also contributed to the improvement in the survival of recipients, as most patients that underwent LT with detectable HCV RNA received antiviral therapy early after LT and achieved viral eradication.<sup>24</sup> This latter finding is also important from a clinical point of view, particularly considering the concerns raised on the efficacy and potential effects of DAAs in patients with HCC, or those related to the futility of DAA in patients with high MELD scores, meaning that some patients with detectable HCV RNA will undergo LT and thus require antiviral therapy after LT.<sup>25,26</sup>



These data support the results of two recent reports from large registries that showed that trends in LT waiting list inclusions have significantly changed in the US in the last years, with a significant decrease in HCV-related decompensated cirrhosis since the introduction of DAAs, which was accompanied by significant increases in wait listings because of HCV-related HCC and NASH- and alcohol-related indications.<sup>16,17</sup> In addition, similar results have been very recently shown in another Spanish study, that did not look at trends in other aetiologies of liver disease.<sup>27</sup> In our cohort, paralleling the decrease in indications from patients with HCV, NASH-related indications significantly increased. With respect to alcohol, while a trend towards an increase in indications was noted, this was not statistically significant. Remarkably, we noticed a sharp decrease in HCV-related indications and a similarly abrupt increase in NASH indications taking place in 2015. We hypothesise that, because of the efficacy of DAAs, a relevant number of patients with decompensated HCV-related cirrhosis who achieved SVR were not listed while awaiting a clinical improvement (which indeed takes place in a significant proportion of patients). Conversely, the absence of a definite treatment for NASH, together with a more accurate diagnosis of the condition in the last few years, may have contributed to making these patients more prone to being listed. Importantly, these increases could not overcome the decrease in wait listings of anti-HCV positive patients, thus overall inclusions in the waiting list significantly decreased during the study period. It is possible that these changes become even more notable in the next few years, as predictably, the widespread use of DAAs in patients without advanced fibrosis will lead to a lower incidence of decompensated cirrhosis and HCC in this population.<sup>28,29</sup> In this setting of such changes in the composition of the waiting list, we could speculate that transplant programmes will probably face significant changes in the indications for LT in the near future, such as expanding criteria for HCC, acute-on-chronic liver failure or highly selected patients with acute alcoholic hepatitis.<sup>30–34</sup> Nevertheless, expanding indications will need to be carefully balanced with the possibility of worsening post-LT outcomes, particularly taking into account the availability of organ donors.<sup>35</sup>

Our study has some limitations, particularly those related to the registry nature of the study. However, unlike other registries, the fact that only three centres are involved permits a higher level of granularity of the data, and in fact we have been able to describe in detail the access to DAA of the cohort. In addition, the three centres have a considerable transplant and waiting list activity, thus we had the opportunity to study a large cohort that includes nearly 1,500 patients admitted to the waiting list and more than 1,000 transplanted. Furthermore, HCV infection was defined serologically and not considering HCV RNA status. However, the proportion of patients in the waiting list that achieve SVR with IFN-based treatments has been demonstrated to be very low, and thus its impact in the improvement of survival or the composition of the waiting list in the first period seems to be negligible.<sup>36,37</sup> Indeed, we had the opportunity to evaluate HCV RNA status, showing that a vast majority of patients were HCV RNA positive at waiting list admission, and very few of those were treated before LT in the first period. Finally, considering the much higher efficacy and applicability of new DAAs compared to 1st generation protease inhibitors (PI), we decided to set the threshold for treatment periods in 2014. This is in contrast with other studies that also included the period in which 1st generation PI were

available (2011–2013).<sup>16</sup> Although a potential impact of the use of these drugs in the outcomes of patients cannot be fully discarded, it must be stressed that the use of these regimens was extremely limited in our cohort, and thus their contribution in the changes in the waiting list or post-LT survival in our setting seems marginal.

In conclusion, we have demonstrated for the first time that the availability of DAAs is associated with significant improvements in survival after liver transplantation in HCV-infected LT candidates. Considering the tremendous impact of HCV recurrence in the results of LT, it is clear that DAA therapy will dramatically change the scenario of LT, potentially contributing to long-term improvements in survival. In addition, DAAs are associated with a decrease in the indications for LT related to HCV, which is notably changing the composition of the waiting list. These changes will enable the expansion of LT for other indications in the future.

#### Financial support

This study was supported by the Instituto de Salud Carlos III (PI14/01055, M Navasa; PI15/00151, X Forns), co-funded by the European Regional development Fund (ERDF), and by the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (grant 2014\_SGR\_605). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain. IDIBAPS is part of CERCA Programme (Generalitat de Catalunya). E Mauro was supported by a Grant from BEC.AR.

#### Conflict of interest

Maria-Carlota Londoño is a consultant for Janssen, Gilead, Abbvie, MSD and BMS. Xavier Forns has received unrestricted grant support from Abbvie and has acted as a consultant for Gilead and Abbvie. Lluís Castells is a consultant for Janssen, Gilead, Abbvie and BMS and Jose Castellote for Abbvie, Gilead and MSD. Miquel Navasa and Gonzalo Crespo have acted as consultants for Novartis. The other co-authors have no disclosures.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

#### Authors' contributions

GC: study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. NT: acquisition of data; analysis and interpretation of data; statistical analysis, drafting of the manuscript. MCL: study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. EM: acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. CB: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. LC: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. JC: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. JT: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. XF: study concept and design, acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. MN: study concept and design, acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.012>.

## References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [2] Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373–1383, e1.
- [3] Crespo G, Carrión JA, Coto-Llerena M, Mariño Z, Lens S, Pérez-del-Pulgar S, et al. Combinations of simple baseline variables accurately predict sustained virological response in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol* 2013;48:762–769.
- [4] Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagán JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [5] Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:1090–1101.
- [6] Bhamidimarri KR, Satapathy SK, Martin P. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13:214–220.
- [7] Younossi ZM. The efficacy of new anti-viral regimens for hepatitis C infection: evidence from a systematic review. *Hepatology* 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29580>.
- [8] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485–1494.
- [9] Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00052-9).
- [10] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [11] Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107, e1.
- [12] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584.
- [13] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;13:5188–5195.
- [14] Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>.
- [15] Cholaneril G, Li AA, Yoo ER, Ahmed A. Direct-acting antiviral therapy and improvement in graft survival of hepatitis C liver transplant recipients. *Transplantation* 2017;1. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001926>.
- [16] Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:804–812.
- [17] **Goldberg D, Ditah IC**, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090–1099, e1.
- [18] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524–531.
- [19] Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67:1168–1176.
- [20] Yang JD, Larson JJ, Watt KD, Allen AM, Wiesner RH, Gores GJ, et al. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:767–775, e3.
- [21] de la Rosa G, Fondevila C, Navasa M. Liver transplantation in Spain. *Liver Transplant* 2016;22:1259–1264.
- [22] European Association for the Study of the Liver. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C* 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
- [23] Liu X, Lee JL, Yoo JW. More benefits from interrupted time series in evaluating the recent market release of direct-acting antiviral agents and state Medicaid reimbursement programs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1813.
- [24] Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño M-C, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29557>.
- [25] Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859–860.
- [26] Fernández Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology* 2017;65:1810–1822.
- [27] Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F, Hontangas V, Benloch S, Aguilera V, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int* 2017. <https://doi.org/10.1111/liv.13618>.
- [28] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68:25–32.
- [29] Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29408>.
- [30] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
- [31] Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708–715.
- [32] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [33] Yao F, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [34] Heimbach JK, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
- [35] Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: The value of pharmacokinetic models. *Hepatology* 2010;51:12–15.
- [36] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo DR, Brown RS, Saab S, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013;57:1752–1762.
- [37] Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G, Ramírez S, Pérez-del-Pulgar S, García-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.



## ESTUDIO 2

---

### “Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C”

---



**Ezequiel Mauro**, Gonzalo Crespo, Carla Montironi, María Carlota Londoño, Virginia Hernandez-Gea, Pablo Ruiz, Lydia Sastre, Julissa Lombardo, Zoe Mariño, Alba Díaz, Jordi Colmenero, Antoni Rimola, Juan Carlos García-Pagan, Merce Brunet, Xavier Forn, Miquel Navasa.

*Hepatology 2018;67(5):1683-1694*

#### OBJETIVOS:

- Determinar el grado de regresión de la fibrosis hepática al año de la erradicación viral, en pacientes TH con recidiva del VHC.
- Evaluar en el escenario de la recurrencia del VHC, los cambios en el GPVH, rigidez del injerto hepático y ELF score, al año de la RVS.
- Identificar las variables basales asociadas de forma independiente a la regresión de la fibrosis hepática, al año de la erradicación viral.
- Determinar el impacto clínico de la regresión de la fibrosis, al año de la erradicación viral.
- Evaluar la capacidad diagnóstica de ELF y Fibroscan®, para diagnosticar la presencia de fibrosis avanzada e HPCS, al año de lograr la RVS.

# Portal Pressure and Liver Stiffness Measurements in the Prediction of Fibrosis Regression After Sustained Virological Response in Recurrent Hepatitis C

Ezequiel Mauro,<sup>1,2</sup> Gonzalo Crespo,<sup>1</sup> Carla Montironi,<sup>3</sup> Maria-Carlota Londoño,<sup>4</sup> Virginia Hernández-Gea,<sup>5</sup> Pablo Ruiz,<sup>1</sup> Lydia Sastre,<sup>1</sup> Julissa Lombardo,<sup>1</sup> Zoe Mariño ,<sup>4</sup> Alba Díaz,<sup>3</sup> Jordi Colmenero ,<sup>1</sup> Antoni Rimola,<sup>1</sup> Juan Carlos Garcia-Pagán,<sup>5</sup> Mercé Brunet,<sup>6</sup> Xavier Forns,<sup>4</sup> and Miquel Navasa<sup>1</sup>

Sustained virological response (SVR) improves survival in post-liver transplant (LT) recurrent hepatitis C. However, the impact of SVR on fibrosis regression is not well defined. In addition, the performance of noninvasive methods to evaluate the presence of fibrosis and portal hypertension (PH) post-SVR has been scarcely evaluated. We aimed to investigate the degree of fibrosis regression (decrease  $\geq 1$  METAVIR stage) after-SVR and its associated factors in recurrent hepatitis C, as well as the diagnostic capacity of noninvasive methods in the assessment of liver fibrosis and PH after viral clearance. We evaluated 112 hepatitis C virus-infected LT recipients who achieved SVR between 2001 and 2015. A liver biopsy was performed before treatment and 12 months post-SVR. Hepatic venous pressure gradient (HVPG), liver stiffness measurement (LSM), and Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score were also determined at the same time points. Sixty-seven percent of the cohort presented fibrosis regression: 43% in recipients with cirrhosis and 72%–85% in the remaining stages ( $P = 0.002$ ). HVPG, LSM, and ELF significantly decreased post-SVR. Liver function significantly improved, and survival was significantly better in patients achieving fibrosis regression. Baseline HVPG and LSM as well as decompensations before therapy were independent predictors of fibrosis regression. One year post-SVR, LSM had a high diagnostic accuracy to discard the presence of advanced fibrosis (AF) and clinically significant PH (AUROC, 0.902 and 0.888). **Conclusion:** In conclusion, SVR post-LT induces fibrosis regression in most patients, leading to significant clinical benefits. Pretreatment HVPG and LSM are significant determinants of the likelihood of fibrosis regression. Finally, LSM accurately predicts the presence of AF and PH 1 year after SVR and thus can be used to determine monitoring strategies. (HEPATOLOGY 2018;67:1683–1694).

## SEE EDITORIAL ON PAGE 1651

Antiviral therapy (AVT) against hepatitis C virus (HCV) has dramatically changed in the last few years. The excellent safety profiles and the high efficacy of the interferon (INF)-free direct-acting antiviral (DAA) regimens markedly increase the

possibilities of viral eradication even in patients with severe liver disease or liver transplant (LT) recipients, representing a radical change compared to the treatment possibilities available in the INF era.<sup>(1-3)</sup>

The impact of viral eradication post-LT has been described in some studies with a limited sample size, revealing a lower probability of decompensation and

*Abbreviations:* AF, advanced fibrosis; AUROC, area under the receiver operator characteristic curve; AVT, antiviral therapy; CSPH, clinically significant portal hypertension; DAA, direct-acting antivirals; DOR, diagnostic odds ratio; ELF, enhanced liver fibrosis; FCH, fibrosing cholestatic hepatitis; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HVPG, hepatic venous pressure gradient; INF, interferon; IQR, interquartile range; LSM, liver stiffness measurement; LT, liver transplant; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NPV, negative predictive value; PH, portal hypertension; PPV, positive predictive value; Se, sensitivity; Sp, specificity; SVR, sustained virological response; SVR12, HCV-RNA undetectability 12 weeks after completing therapy.

Received June 27, 2017; accepted September 25, 2017.

Additional Supporting Information may be found at [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29557/supinfo](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29557/supinfo).

Supported by the Instituto de Salud Carlos III (PI14/01055 to [M. Navasa and M. Brunet] and PI15/00151 [to X. Forns]), co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF), and by the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (grant 2014-SGR-605). CIBERehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain. E. Mauro is supported by a grant from BECAR and P. Ruiz by AGAUR (2014 SGR 708).

graft loss as well as the possibility of fibrosis regression in liver recipients who achieve sustained virological response (SVR).<sup>(4-8)</sup> However, there are no studies directly aimed at evaluating the probabilities of fibrosis regression, nor the variables that influence such probabilities. In addition, the screening and follow-up of patients after SVR in recurrent hepatitis C has not been defined, because there are scarce data on the performance of noninvasive methods after viral eradication.<sup>(9)</sup> This is particularly relevant from a clinical point of view, because these methods could impact decision making in a population that, given the efficacy of DAA post-LT, will be increasing in the next years.

In this context, we aimed to describe the degree of fibrosis regression post-SVR and its associated baseline factors in posttransplant hepatitis C, paying particular attention to patients with graft cirrhosis, as well as to evaluate the performance of noninvasive methods to determine the presence of advanced fibrosis (AF) and clinically significant portal hypertension (CSPH) 1 year post-SVR.

## Materials and Methods

### PATIENTS

We evaluated all HCV-infected LT recipients undergoing AVT between 2001 and June 2015 who achieved viral eradication, defined as HCV-RNA undetectability 12 weeks after completing therapy (SVR12). Patients without fibrosis at pretreatment

biopsy as well as those with a biopsy sample size <10 mm and less than six portal tracts either at baseline assessment or at follow-up (nonevaluable biopsies) were excluded from the study. In addition, we excluded patients with fibrosing cholestatic hepatitis (FCH), considering that the METAVIR classification was not designed to describe fibrosis in this particular condition, and thus changes in fibrosis would not be properly evaluated.

### BASELINE ASSESSMENTS

Pretreatment assessment included a liver biopsy and, since 2007, a liver stiffness measurement (LSM) with FibroScan (Echosens, Paris, France). In addition, a fasting serum sample was obtained and kept at -80°C to calculate the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score (ADVIA Centaur; Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY) according to the published algorithm. Liver biopsies were obtained either percutaneously or by the transjugular approach, depending on the characteristics and preferences of the patient. In patients undergoing the latter approach, the hepatic venous pressure gradient (HVPG) was also measured. Liver fibrosis was scored according to the METAVIR classification, and the Laennec staging system was also applied in patients with cirrhosis. Liver biopsies were read and staged by two pathologists blinded from treatment status and biopsy timing. HVPG measurements and transient elastography were performed as described previously.<sup>(10-13)</sup>

Copyright © 2017 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/hep.29557

*Potential conflict of interest: Dr. Forns consults for and received grants from AbbVie. He consults for Janssen and Gilead. Dr. Garcia-Pagan is on the speakers' bureau for Gore. He received grants from Novartis and Exhalenz. Dr. Londono advises for and is on the speakers' bureau for Janssen, AbbVie, MSD, Gilead, and Bristol-Myers Squibb. Dr. Marino advises for and is on the speakers' bureau for Gilead. She advises for Bristol-Myers Squibb. She is on the speakers' bureau for Janssen, AbbVie, and MSD.*

### ARTICLE INFORMATION:

From the <sup>1</sup>Liver Transplant Unit, Liver Unit, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Pathology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Liver Unit, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Barcelona Hemodynamics Laboratory, Liver Unit, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Pharmacology and Toxicology, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

### ADDRESS CORRESPONDENCE AND REPRINT REQUESTS TO:

Gonzalo Crespo, M.D.  
Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS,  
CIBERehd  
Villarroel 170

08036 Barcelona, Spain  
E-mail: [gcespo@clinic.cat](mailto:gcespo@clinic.cat)  
Tel: (+34) 93 227 54 30



## POST-SVR ASSESSMENT

Twelve months after SVR12, the same assessments were repeated. Post-SVR HVPG measurement was only performed in patients with pretreatment portal hypertension (PH; HVPG  $\geq 6$  mm Hg), whereas liver biopsy was only performed if at least portal fibrosis (F  $\geq 1$ ) was present at pretreatment evaluation.

## TREATMENT REGIMENS

The INF-based treatment schedules in our Unit have been described.<sup>(4,14)</sup> With regard to the INF-free regimens, we used different regimens according to the drugs approved in Spain, financial disposal, and compassionate and expanded-access programs.<sup>(15,16)</sup> Treatment duration and ribavirin use was at physician discretion according to the European Association for the Study of the Liver guidelines.<sup>(15)</sup>

## EVALUATION OF OUTCOMES

- Changes in fibrosis: the main outcome was the evaluation of fibrosis regression, according to changes in histology (METAVIR score) as follows:
  - *Fibrosis regression*: decrease of  $\geq 1$  stage in the METAVIR score at follow-up biopsy.<sup>(17,18)</sup>
  - *Fibrosis stabilization*: same METAVIR score in the post-SVR biopsy with respect to pretreatment biopsy.
  - *Fibrosis worsening*: increase of  $\geq 1$  stage in the METAVIR score at follow-up.
- Changes in elastography: Changes in liver stiffness were evaluated as the percentage of change in posttreatment assessment with respect to pretreatment evaluation. A reduction in liver stiffness of at least 30% compared to pretreatment evaluation was considered clinically significant.<sup>(19,20)</sup>
- Changes in HVPG were evaluated as follows:
  - *HVPG response*: reduction of the basal value  $\geq 20\%$  in the follow-up evaluation.<sup>(21)</sup>
- Changes in ELF: The absolute and percentage changes in ELF score values were used to evaluate response.
- Performance of LSM and ELF in the diagnosis of advanced fibrosis (F3/F4) and clinically significant portal hypertension (CSPH; HVPG  $\geq 10$  mm Hg) 1 year post-SVR.

## ETHICAL CONSIDERATIONS

The study was performed in accord with the Declaration of Helsinki and the E6 Good Clinical Practice Standards ICH. All personal data were codified in accord with the Organic Law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data in Spain. All the study data were treated anonymously with restricted access by only authorized personnel for the purposes of the study. All patients were properly informed about the study and provided written consent for inclusion. The study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (Barcelona, Spain).

## STATISTICAL ANALYSIS

Median and interquartile range (IQR) were used to describe quantitative variables, and number of cases and percentages were used for qualitative variables. The differences between the qualitative variables were compared using the chi<sup>2</sup>-test or Fisher's exact test or McNemar's test when indicated. The qualitative variables were analyzed by means of a nonparametric test (Mann-Whitney or Kruskal-Wallis for unpaired samples, and Wilcoxon for paired samples). Multivariate analysis was performed to evaluate variables associated with fibrosis regression, including variables with a *P* value  $\leq 0.1$  at univariate analysis as well as those considered clinically significant. The Kaplan-Meier estimator of the distribution of survival time was used to calculate patient survival over time. The log-rank test was used to compare survival distributions. The diagnostic accuracy of ELF and elastography to diagnose the presence of AF (F3/F4) and CSPH was assessed by calculating the areas under the receiver operator characteristic curve (AUROC). The best cut-off values of ELF were determined by optimization of the Youden index, and sensitivity (Se), specificity (Sp), and positive and negative predictive values (PPV, NPV) were calculated from these same data. With regard to LSM, the best cutoffs to rule out and rule in AF and CSPH were selected according to the sensitivity and specificity values, respectively. In addition, previously described cutoffs for CSPH and AF (compensated advanced liver disease) were also evaluated.<sup>(21-23)</sup> Positive and negative likelihood ratios (LR<sup>+</sup>, Se/(100-Sp); LR<sup>-</sup>, (100-Se)/Sp) were calculated based on the respective sensitivity and specificity values. The diagnostic odds ratio (DOR) was calculated by dividing the LR<sup>+</sup> by the LR<sup>-</sup>. Comparisons of AUROCs were

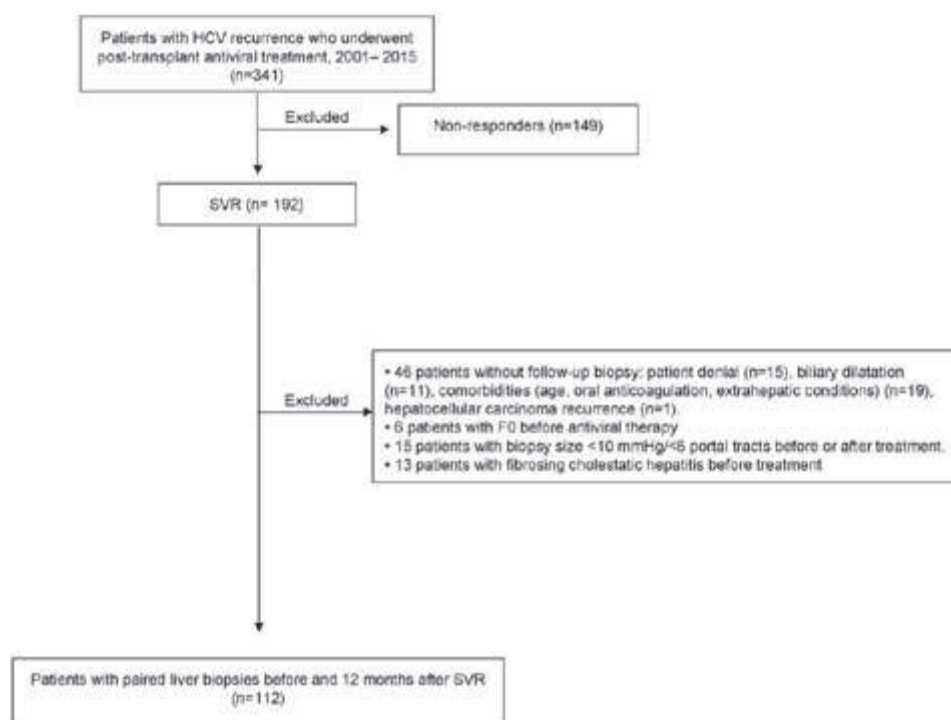


FIG. 1. Flow chart of the study.

performed according to the DeLong method.<sup>(24)</sup> All tests were two-tailed, and a *P* value below 0.05 was considered statistically significant. SPSS version 20 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA) was used to perform the statistical analysis, except for AUROC comparisons, which were performed with VassarStats (Vassar College, Poughkeepsie, NY, USA).<sup>(25)</sup>

## Results

### PATIENTS

A flow chart of the study is shown in Fig. 1. One hundred twelve patients who achieved SVR during the study period and who had pretreatment and 12-month posttreatment liver biopsies were included in the study. Among these patients, 52 achieved SVR12 under INF-based therapies and 60 with INF-free regimens (Table 1). As expected, given the indications and contraindications of the different schemes and their different efficacy, patients who achieved SVR after

treatment with INF were less frequently patients with cirrhosis and had a significantly lower HVPG and LSM as well as a lower Child-Pugh score and lower Laennec stage than those treated with INF-free regimens (data not shown). There were no statistically significant differences between patients included in the study and those not included because of the absence of follow-up biopsy.

### FIBROSIS REGRESSION

Before AVT, F1, F2, F3, and F4 were present in 16%, 28%, 23%, and 33% of the cohort, respectively, whereas the prevalence of the same stages in the follow-up assessment was 18%, 21%, 15%, and 20%, respectively, with 26% of patients presenting F0 at follow-up (Fig. 2A; *P* < 0.001). Table 2 shows the changes in fibrosis according to baseline stage. Sixty-seven percent of the cohort presented fibrosis regression, 31% stabilization, and only 2% presented worsening. The probability of fibrosis regression was significantly lower in those with baseline graft cirrhosis: 43% of patients with graft cirrhosis presented



TABLE 1. Baseline and Follow-up Characteristics of the Cohort (n = 112)

		Baseline	Follow-up
Sex (male)		77 (69%)	NA
Age (years)		61 (54-67)	63 (55-70)
HCV genotype	1a/1b	10 (9%)/88 (79%)	NA
	2	1 (1%)	
	3	4 (3%)	
	4	9 (8%)	
METAVIR stage	0	—	29 (26%)
	1	18 (16%)	20 (18%)
	2	31 (28%)	24 (21%)
	3	26 (23%)	17 (15%)
	4	37 (33%)	22 (20%)
METAVIR inflammatory activity	A0	—	25 (22%)
	A1	28 (25%)	60 (54%)
	A2	73 (65%)	23 (21%)
	A3	11 (10%)	4 (3%)
Laennec (F4)	A	9 (24%)	12 (55%)
	B	13 (35%)	8 (36%)
	C	15 (41%)	2 (9%)
Biopsy length (mm)		15 (12-19)	14.5 (11-19)
HVPG (mm Hg)		7.5 (6.0-10.5)	5 (3-10)
(n = 77)/(n = 64)			
HVPG	<6 mm Hg	18 (23%)	34 (53%)
	6-9.9.0 mm Hg	35 (46%)	13 (20%)
	≥10 mm Hg	24 (31%)	17 (27%)
Liver stiffness (kPa)		15.4 (10.1-26.0)	7.6 (6.0-14.2)
(n = 85)/(n = 108)			
ELF (n = 106)/(n = 100)		11.4 (10.6-12.6)	10.2 (9.5-11.2)
ALT (U/L)		93 (52-191)	27 (20-32)
Platelets (10 <sup>9</sup> /L)		134 (92-162)	149 (108-191)
PT (%)		86 (77-96)	86 (76-95)
Bilirubin (mg/dL)		1 (0.8-1.4)	0.7 (0.5-1.0)
MELD (F4)		10 (9-13)	9 (8-11)
Child Pugh (F4)	A	21 (57%)	15 (68%)
	B	15 (40%)	7 (32%)
	C	1 (3%)	—
Liver decompensations (F4)		19 (51%)	2 (5%)
Tac/CyA/others		63 (56%)/26 (23%)/23 (21%)	63 (56%)/26 (23%)/23 (21%)
Antiviral regimen	PegINF + RBV/TLV/ BOC	39 (35%)/8 (7%)	NA
	SOF + RBV/PegINF	2 (2%)/5 (4%)	
	DCV + SMV + RBV	16 (14%)	
	SOF + SMV + RBV	4 (3%)	
	SOF + DCV + RBV	4 (4%)	
	SOF + LDV/RBV	9 (8%)/20 (18%)	
	3D/RBV	1 (1%)/4 (4%)	

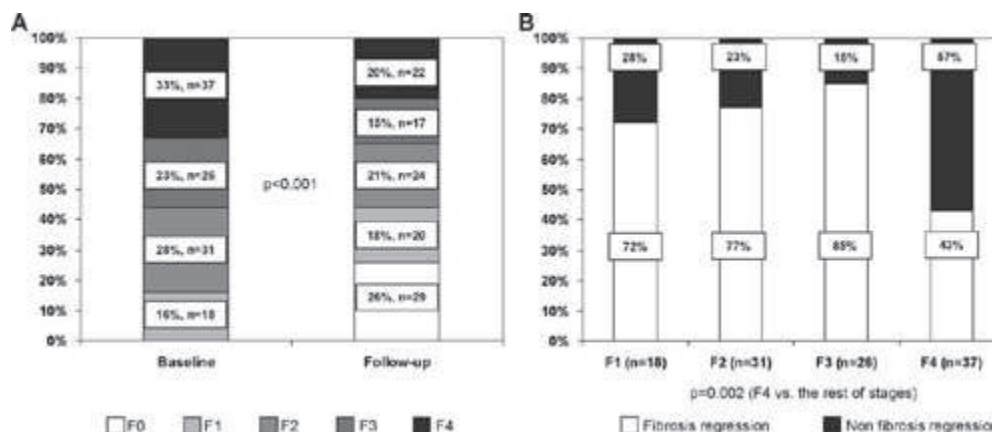
Abbreviations: PT, prothrombin time; Tac, tacrolimus; CyA, cyclosporine; PegINF, pegylated interferon; RBV, ribavirin; BOC, boceprevir; TLV, telaprevir; SOF, sofosbuvir; DCV, daclatasvir; SMV, simeprevir; LDV, ledipasvir; 3D, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir; NA, not applicable.

fibrosis regression, whereas the probability of fibrosis regression in the remaining stages ranged from 72% to 85% ( $P = 0.002$ ; Fig. 2B).

## CHANGES IN HVPG

Fifty-one patients had paired HVPG measurements before and after SVR. Baseline fibrosis staging in these

patients was: F4 ( $n = 25$ ), F3 ( $n = 11$ ), F2 ( $n = 10$ ), and F1 ( $n = 5$ ). The median HVPG significantly decreased from 8.5 (6.5-12.5) to 6.0 (4.0-10.5) mm Hg ( $P < 0.001$ ) after SVR, and 66% of patients presented HVPG response. The baseline HVPG was significantly lower in patients with fibrosis regression ( $n = 28$ ) than in those without ( $n = 23$ ): 7.3 (6-10) versus 11.5 (8.0-15.5) mm Hg ( $P < 0.001$ ). Similar to



**FIG. 2.** Proportion of patients in each METAVIR fibrosis stage at baseline and at 12 months after SVR follow-up (A). Proportion of patients with fibrosis regression and nonregression according to baseline METAVIR stage (B).

the results reported by Mandorfer et al. in immunocompetent patients, median decrease in HVPG was 31% (range, 17-51).<sup>(26)</sup> The highest decrease was observed in patients with mild PH at baseline (6.0-9.9 mm Hg): 42% (range, 20-58). However, even in patients with severe PH (HVPG ≥16 mm Hg), the decrease in HVPG was significant: 26% (range, 2-37), although it must be stressed that only 6 patients had a baseline HVPG ≥16 mm Hg.

In the subgroup of patients with F4 and paired HVPG (n = 25), the HVPG decreased from 12 (7.5-16.0) to 8.5 (6-11) mm Hg (*P* < 0.001), and HVPG response was present in 64%. Baseline HVPG was significantly lower in patients with cirrhosis regression (n = 9; 7.5 [6.25-13.00] mm Hg) than in those who did not achieve cirrhosis regression (n = 16; 14 [11.5-16.7] mm Hg; *P* = 0.004).

**CHANGES IN LIVER STIFFNESS**

Eighty-four patients had paired LSM before and after SVR. Median stiffness decreased from 15.7

**TABLE 2. Fibrosis Changes According to Baseline Fibrosis Stage**

	Baseline METAVIR stage	Follow-up METAVIR Stage					Total
		F0	F1	F2	F3	F4	
	F1	13	4	1	0	0	18
	F2	12	12	6	0	1	31
	F3	4	3	15	4	0	26
	F4	0	1	2	13	21	37
Total		29	20	24	17	22	112

(10.1-26.0) to 8.2 (6.2-14.5) kPa (*P* < 0.001) after SVR, and 67% of the cohort presented elastographic response. Baseline liver stiffness was significantly lower in patients with fibrosis regression (n = 53; 12.6 [9.1-20.7] kPa) than in those who did not achieve fibrosis regression (n = 31; 26 [13.0-32.5] kPa; *P* < 0.001).

We also evaluated the dynamic changes in LSM and their association with fibrosis regression. Median LSM decrease in patients with fibrosis regression was 47% (range, 30-61), being 30% (range, 18-47) in patients without regression (*P* = 0.02). The AUROC of the % decrease in LSM to predict fibrosis regression was 0.653 (0.545-0.772). A decrease of 50% in baseline LSM obtained a PPV of 78% to predict fibrosis regression, with an NPV of 44%, and could correctly classify 55% of patients.

In patients with cirrhosis (n = 34), LSM decreased from 25.3 (16.5-32.8) to 14.5 (9.9-22.1) kPa (*P* < 0.001), with 62% of patients with cirrhosis presenting elastographic response. The baseline differences in LSM between patients with cirrhosis with (n = 14) and without fibrosis regression (n = 20) were also statistically significant: 17.1 (13.0-21.6) versus 26.6 kPa (25.3-35.6; *P* = 0.003), respectively.

**CHANGES IN ELF SCORE**

Ninety-six patients had paired ELF measurements before and after SVR. Median ELF score significantly decreased from 11.5 (10.6-12.8) to 10.2 (9.5-11.2; *P* < 0.001) after SVR, and the median percentage of

TABLE 3. Univariate and Multivariate Analysis of Baseline Factors Associated With Fibrosis Regression in the Whole Cohort

	Nonregression (n = 37)		Regression (n = 75)		P Uni	Multivariate OR (CI 95%)	P Multi
	n (row%) / Median (IQR)	n (row%) / Median (IQR)	n (row%) / Median (IQR)	n (row%) / Median (IQR)			
Donor age (years)	52 (42-69)	48 (31-61)	0.255				
Donor age $\leq$ 50	17 (29%)	41 (71%)	0.544				
Donor sex (male)	24 (37%)	40 (63%)	0.221				
Type of treatment (PegINF based)	40 (77%)	12 (23%)	0.043				
Significant fibrosis 1 year after LT	17 (33%)	34 (67%)	0.951				
Cirrhosis	21 (57%)	16 (43%)	<0.001				
HVPG before AVT (mm Hg)	12 (8-16)	6 (5-8)	<0.001				
HVPG <10 mm Hg	10 (19%)	43 (81%)	<0.001	4.11 (1.1-15.4)	0.036		
LSM before AVT (kPa)	25.7 (14.00-29.75)	12.6 (9.4-20.4)	<0.001				
LSM <21 kPa	12 (23%)	40 (77%)	0.001				
ELF before AVT	11.5 (10.7-12.8)	11.3 (10.5-12.5)	0.386				
Previous decompensation	14 (74%)	5 (26%)	<0.001				
LT—AVT (months)	63 (35-119)	28 (16-62)	0.001				

Multivariate analysis was performed twice, including either HVPG as a continuous variable or categorized as  $\geq$ / $<$ 10 mm Hg; the latter is shown in the table.

Abbreviations: PegINF, pegylated interferon; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

decline was 10.8% (4.5-16.2). We did not find a significant association between the baseline ELF score and fibrosis regression.

In the subgroup of patients with graft cirrhosis and paired ELF (n = 34), the ELF score decreased from 12.3 (11.2-13.2) to 11.1 (10.4-12.2;  $P < 0.001$ ), and the median percentage of decline was 7.8% (3.1-13.2). Baseline ELF was not associated with cirrhosis regression.

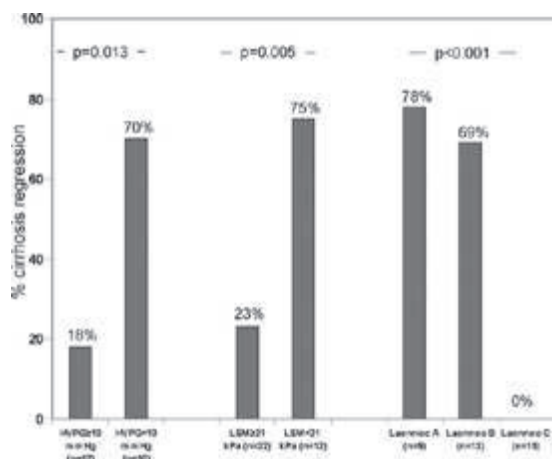
## CLINICAL OUTCOMES

Fifty-one percent of patients with cirrhosis underwent treatment after clinical decompensation, whereas the proportion of baseline patients with cirrhosis presenting decompensation at follow-up was 5% ( $P < 0.001$ ). Similarly, Child-Pugh score decreased from 6 (5-7) to 5 (5-7;  $P = 0.015$ ) points, and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score fell from 10 (9-13) to 9 (8-11;  $P = 0.035$ ). A trend toward a better survival was observed in patients with cirrhosis with regression of fibrosis compared with patients with cirrhosis who remained with cirrhosis after SVR (Supporting Fig. S1A), probably attributed to the short follow-up (most patients with cirrhosis achieved SVR when treated in the DAA era) and the low number of events ( $P = 0.19$ ). Indeed, on evaluating survival in the whole cohort, patients with fibrosis regression had a significantly better survival than those in whom fibrosis did not regress despite SVR (Supporting Fig. S1B). Four of the 75 (5%) patients with fibrosis regression died during follow-up: 2 because of cardiovascular

disease, one in the setting of chronic rejection and another in the setting of idiopathic PH. In contrast, 5 of 37 (13%) patients without regression died: 1 because of hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence and 4 because of complications of cirrhosis. Two patients were considered for liver retransplantation, but because of clinical improvement neither was finally included on the waiting list.

## VARIABLES ASSOCIATED WITH FIBROSIS REGRESSION

The baseline variables inversely associated with fibrosis regression in the whole population at univariate analysis were the presence of cirrhosis, the HVPG, liver stiffness, hepatic decompensations, and the time between transplant and effective AVT (Table 3). In addition, the type of treatment was also associated with fibrosis regression. However, on multivariate analysis, the only independent variable associated with fibrosis regression was the baseline HVPG, either as a continuous variable or categorized as the presence or absence of CSPH. Taking into account that the HVPG was not determined in a proportion of patients and also that measurement of the HVPG is an invasive procedure not available in all centers, we performed the multivariate analysis excluding this variable. In this case, a LSM <21 kPa (the cutoff commonly accepted to predict CSPH)<sup>(27)</sup> and the absence of decompensations before therapy were identified as independent predictors of fibrosis regression. In the subpopulation of patients with cirrhosis, the baseline variables



**FIG. 3.** Proportion of patients with cirrhosis regression according to the presence or absence of an HVPG  $\geq 10$  mm Hg, an LSM  $\geq 21$  kPa, and the baseline Laennec stage.

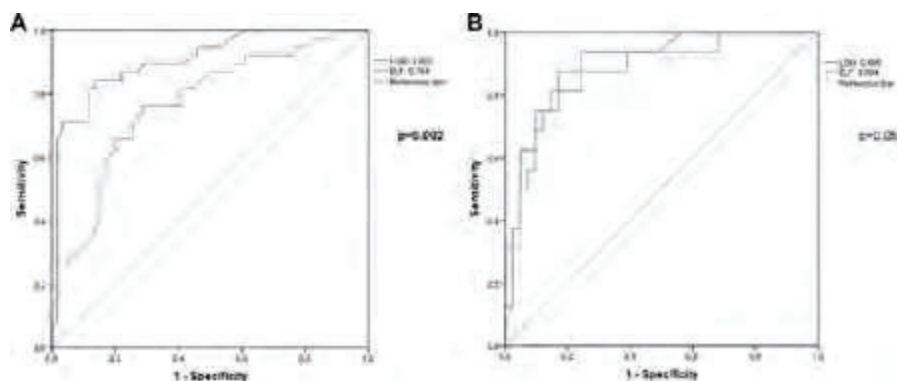
inversely associated with fibrosis regression at univariate analysis were the Child-Pugh score, Laennec classification, the HVPG, liver stiffness, and the presence of hepatic decompensations before AVT. Considering the low number of events (16 patients with cirrhosis with regression), a multivariate analysis was not performed in this subpopulation. Nevertheless, Laennec stage, an HVPG  $< 10$  mm Hg, and an LSM cutoff of 21 kPa accurately predicted the possibility of regression of cirrhosis (Fig. 3).

### ACCURACY OF NONINVASIVE METHODS AFTER SVR

The characteristics of the cohort 12 months after SVR are shown in Table 1. The distribution of LSM and ELF values according to each METAVIR stage is shown in Supporting Fig. S2, whereas the correlation between HVPG and either LSM or ELF is shown in Supporting Fig. S3. LSM was highly accurate to diagnose and discard the presence of AF 1 year after SVR, with an AUROC of 0.902 that was significantly higher than that of ELF (Fig. 4). The best LSM cutoffs to rule out and rule in AF were, respectively, 10.6 and 14 kPa. The performance of these cutoffs was similar to the thresholds recommended by Baveno statements (10 and 15 kPa; Table 4). In the diagnosis of CSPH, both noninvasive methods were highly accurate: The AUROC of LSM and ELF were 0.888 and 0.884 ( $P = 0.959$ ), respectively. For LSM, a cutoff of 11.3 kPa was highly accurate to rule out the presence of CSPH, whereas a cutoff of 23 kPa could confidently rule in the presence of CSPH. Again, the performance of these thresholds was similar to that of the cutoffs commonly used in clinical practice (13.6 and 21 kPa).

### Discussion

We evaluated the impact of viral eradication on fibrosis regression 12 months after SVR in a large, single-center cohort of LT recipients with recurrent hepatitis C, and found that fibrosis regression takes place in the majority of patients. Importantly, fibrosis regression was also observed in patients with cirrhosis



**FIG. 4.** AUROCs of LSM and ELF in the diagnosis of AF (A) and CSPH (B).

TABLE 4. Diagnostic Performance of LSM and ELF for the Diagnosis of CSPH and AF

	Cutoff for CSPH	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR <sup>+</sup>	LR <sup>-</sup>	DOR	AUROC	CC	P Value
LSM	11.3 kPa	93.8	75.6	57.7	97.1	3.84	0.08	46.4	0.888 (0.799-0.977)	80.3%	
	23 kPa	37.5	97.8	85.7	81.5	16.88	0.64	26.40		82%	
	13.6 kPa	75	84.4	63.2	90.5	4.82	0.30	16.29		82%	
	21 kPa	43.8	93.3	70	82.4	6.56	0.60	10.89		80.3%	
ELF	10.83	88.2	83.3	68.2	94.6	5.29	0.14	37.5	0.884 (0.788-0.979)	84.7%	0.959
Cutoff for F3/F4											
LSM	10.6 kPa	82.1	88.4	80	89.7	7.08	0.20	34.86	0.902 (0.842-0.963)	86.1%	
	14 kPa	64.1	97.1	92.6	82.7	22.12	0.37	59.82		85.2%	
	10 kPa	84.6	84.1	75	90.6	5.31	0.18	29		84.3%	
	15 kPa	46.2	97.1	90	76.1	15.9	0.55	28.71		78.7%	
ELF	10.25	73.7	69.4	59.6	81.1	2.40	0.38	6.34	0.764 (0.667-0.860)	71%	0.002

With respect to the accuracy of LSM to diagnose CSPH, we describe our cohort-derived best cutoffs (11.3 and 23 kPa), and the commonly used thresholds to rule out and rule in CSPH (13.6 and 21 kPa). To describe the accuracy of LSM in the diagnosis of AF, the best cutoffs derived from our cohort (10.6 and 14 kPa), as well as the thresholds recommended in Baveno VI Consensus statements for F3/F4 (10 and 15 kPa) are shown. For ELF, the best single cutoff according to the Youden index is shown. *P* value refers to the comparison of ELF versus LSM.

Abbreviations: LR<sup>+</sup>, positive likelihood ratio; LR<sup>-</sup>, negative likelihood ratio; CC, % of correctly classified patients.

after SVR, although with a lower frequency when compared with recipients without cirrhosis. Fibrosis regression is further accompanied by a decrease in portal pressure, liver stiffness, and the ELF score as a biomarker of fibrogenesis. In addition, our results show that pretreatment variables, particularly an HVPG  $\geq 10$  mm Hg and LSM  $\geq 21$  kPa as well as liver decompensations before treatment, can identify patients with a lower likelihood of fibrosis regression. Finally, we show that 1 year after SVR, LSM is particularly useful to assess advanced graft disease, because it can confidently discard and diagnose the presence of AF and CSPH. This latter finding is particularly important from a clinical point of view, given that it can have a potential impact in the follow-up strategies after SVR.

In the setting of recurrent hepatitis C, the evidence of the histological and hemodynamic impact of SVR is limited and comes from small studies in the INF era.<sup>(4,14,28)</sup> Very recently, a study with noninvasive methods in a population of 126 HCV-infected recipients treated with sofosbuvir-based therapies reported an improvement in the estimation of fibrosis with FibroScan, Fibrosis-4, and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in approximately half of the patients with baseline AF; however, paired biopsies were not performed in this study.<sup>(29)</sup>

Our results show that LT recipients with cirrhosis, half of whom were decompensated, still have a 40% probability of histologically defined fibrosis regression 1 year after SVR. However, the more advanced the disease, the lower the possibility of fibrosis regression, and

this was demonstrated in several ways: Previous decompensations, baseline HVPG, and baseline LSM were inversely associated with fibrosis regression. In addition, the Child-Pugh classification and the Laennec stage were also inversely associated with fibrosis regression on univariate analysis in the subpopulation of patients with cirrhosis. Indeed, the presence of thick fibrous septa in patients with cirrhosis may be indicative of a point of no return, where even in the absence of a trigger (HCV), collagen resorption is slower or even absent. When all the variables were introduced in a multivariate model, the baseline HVPG was the only independent predictor of absence of fibrosis regression in the whole population, whereas LSM and decompensations were independent inverse predictors of regression if HVPG was excluded from the model. Although the type of treatment (INF vs. INF-free) was associated with fibrosis regression at univariate analysis, this association was no longer significant in the multivariate analysis, because the baseline indicators of advanced disease were different in the two populations.

As an invasive estimate of portal pressure, the HVPG is the most accurate determinant of prognosis in chronic liver disease,<sup>(30)</sup> and, according to our results, it is also the most powerful predictor of fibrosis regression. Indeed, recipients with cirrhosis and CSPH only had an 18% probability of cirrhosis regression as compared with the remaining population of patients with cirrhosis, whose possibilities of cirrhosis regression were as high as 70%, similar to the population of patients without cirrhosis. This paralleled the probabilities of cirrhosis regression according to Laennec staging, ranging from



0% in Laennec C to 78% in Laennec A. Not less importantly, and considering that HVPG measurement is an invasive procedure not available in all centers, we found that easy, noninvasive methods such as LSM are also useful to estimate the probability of cirrhosis regression in the LT setting. Thus, pretreatment evaluation with LSM seems to be useful not only to accurately diagnose the presence of PH or the fibrosis stage, but also to predict the possibilities of histological improvement posttherapy.

In contrast with the setting of active hepatitis C either in immunocompetent patients or transplant recipients, in whom the accuracy of LSM has been widely validated,<sup>(31,32)</sup> the use of noninvasive methods to screen the presence of cirrhosis, PH, or AF after SVR is currently not recommended because the data available to date are scarce.<sup>(20,33)</sup> Considering this, we evaluated the performance of LSM and ELF after SVR, and showed that LSM is able to accurately discard and diagnose the presence of advanced graft fibrosis and CSPH, whereas ELF also proved useful to rule out the presence of CSPH. In this regard, the best cut-off values of LSM to rule in or rule out the presence of CSPH or AF after SVR need to be further evaluated. However, the diagnostic performance of the best cut-offs derived in our population seemed to be equivalent to that of the commonly used cutoffs in HCV patients. Indeed, these thresholds were also very similar to the values reported in the only study to date that has proposed cut-off values of LSM for CSPH after SVR, although that study included immunocompetent patients with cirrhosis evaluated at different time points after SVR.<sup>(26)</sup> In fact, although the study by Mandorfer et al. also suggested a role of LSM to evaluate the presence of PH after SVR in immunocompetent patients, our results are in contrast with recent data that showed that LSM after viral eradication was not as accurate to exclude CSPH.<sup>(34)</sup> This may reflect the differences in liver fibrogenic responses between the two populations: the speed of fibrosis deposition and probably regression are faster in liver transplant recipients, and the presence of sinusoidal fibrosis, that is much more common in LT recipients. Indeed, LSM may better mirror fibrosis regression in the latter population. Our results may have a clear clinical implication given that they may help to define the prognosis of patients, including the determination of those patients who should be monitored for complications of PH.<sup>(9)</sup> Although the clinical impact of our results will be driven by demonstrating, in longer follow-up studies, that the use of noninvasive methods after SVR

contributes to confidently exclude future variceal bleeding, clinical decompensation, or development of HCC, our results support the use of noninvasive methods 12 months after SVR in recurrent hepatitis C to confidently assess the graft condition, attending the significant association between such methods and the histological and hemodynamic evaluation of the graft. Nevertheless, it is clear that studies with larger sample sizes and longer follow-up are necessary to establish the role of noninvasive methods in the follow-up of LT recipients after viral clearance. In addition, the possibility of further improvements in fibrosis and portal pressure in the long term after SVR and their potential implications in the accuracy of noninvasive methods should also be investigated.

Interestingly, although necroinflammatory stage improved in 63% of patients, a significant proportion of patients remained with persistent necroinflammation in the follow-up biopsy despite SVR (Table 1), not being associated with fibrosis regression or persistence of PH. This fact has already been reported in this and other settings and is difficult to explain.<sup>(35-37)</sup> In addition, the consequences of persistent necroinflammation are unknown. In the context of recurrent hepatitis C, occult hepatitis C infection despite SVR has been linked to increases in transaminases and features of chronic hepatitis in liver histology,<sup>(38)</sup> and the persistent necroinflammation in HCV-negative LT recipients may also be associated with immunological phenomena, mainly described in the INF era.<sup>(39)</sup> The investigation of the pathogenesis and clinical consequences of persistent necroinflammation despite SVR in recurrent hepatitis C could be the focus of further, directly aimed studies.

Recent international guidelines recommend investigating the impact of viral eradication with DAA on clinical outcomes, particularly in patients with decompensated disease.<sup>(40-42)</sup> In this regard, our results confirm the improvements in clinical status and liver function parameters accompanying viral eradication post-LT described in other studies.<sup>(6-8,43)</sup> Although these improvements are mild in terms of prognostic scores, they result in a clear benefit in terms of clinical decompensations, and indeed no patient in this cohort required retransplantation. Furthermore, we showed that fibrosis regression is responsible for a significant survival benefit attributed to a decrease in liver-related deaths. These results are in line with those reported by Dhanasekaran et al., who, in a cohort of LT recipients treated in the INF era, showed that progression of fibrosis is associated with a worse survival,

independently of the achievement of SVR.<sup>(44)</sup> Nevertheless, considering that half of the cohort achieved SVR with the new DAAs and thus the follow-up was relatively short, a longer follow-up of these patients is still mandatory to confirm the benefit in survival obtained by patients achieving fibrosis regression.

The main limitation of our study is the use of liver biopsies and semiquantitative methods to define fibrosis regression, which do not allow the exclusion of sampling bias and intra- and interobserver discordances. Furthermore, the exclusion of patients without fibrosis or PH at baseline does not exclude the possibility of disease progression and thus does not permit us to provide the complete picture, although it must be stressed that fibrosis worsening only took place in 2% of our patients. In contrast, we characterized fibrosis regression in several different ways, allowing not only to show a clear correlation between the different methods, but also to comprehensively describe the process of changes in portal pressure, liver stiffness, and biomarkers of fibrogenesis in this setting. In addition, the currently accepted gold standard for evaluating regression is still the decrease of at least one stage of fibrosis in semiquantitative scores.<sup>(17)</sup> Another limitation of the study is that we performed the assessment of regression and the accuracy of noninvasive methods at a single time point.<sup>(45)</sup> Further longitudinal studies should be performed, given that fibrosis regression may continue over time, as shown in chronic hepatitis B.<sup>(46)</sup> On the other hand, the fact that we evaluated a large cohort of recipients, at the same time point and using several methods, clearly strengthens our results. Finally, the large time period of inclusion and the use of different antiviral regimens, including INF-based and some DAA combinations that are no longer used presently, may also limit our results. However, it should be stressed that the evaluation of fibrosis regression was uniform in the cohort and particularly that, although on univariate analysis the type of treatment (INF vs. DAAs) was associated with fibrosis regression, multivariate analysis demonstrated that the type of treatment was a confounder attributed to the different characteristics in terms of disease severity.

In conclusion, we have shown that fibrosis regression is frequent in recurrent hepatitis C 1 year after achieving viral eradication, even in patients with decompensated disease, results in significant clinical benefits, and can be anticipated using the HVPG or LSM. In addition, our results suggest that post-SVR LSM may play a significant role in the monitoring and follow-up of LT recipients.

## REFERENCES

- 1) Kwo PY. Direct acting antiviral therapy after liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:152-158.
- 2) Llovet L-P, Rodríguez-Tajes S, Londoño M-C. Treatment of hepatitis C before and after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:344-351.
- 3) Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S120-S131.
- 4) Crespo G, Carrión JA, Coto-Llerena M, Mariño Z, Lens S, Pérez-del-Pulgar S, et al. Combinations of simple baseline variables accurately predict sustained virological response in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol* 2013;48:762-769.
- 5) Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Parvaz P, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003;52:283-287.
- 6) Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
- 7) Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697.
- 8) Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for HCV infection with advanced cirrhosis or post-liver transplant recurrence. *HEPATOLOGY* 2016;63:1493-1505.
- 9) Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute clinical practice update—expert review: care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:1578-1587.
- 10) Bosch J, Navasa M, García-Pagán JC, DeLacy AM, Rodés J. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989;73:931-953.
- 11) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
- 12) Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *HEPATOLOGY* 1994;20:15-20.
- 13) Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
- 14) Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746-1756.
- 15) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66:153-194.
- 16) Crespo-Casal M. Treatment guidelines for hepatitis C in Spain. *Rev Española Sanid Penit* 2015;17:37-47.

- 17) Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res* 2014;107:23-30.
- 18) Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Resolution of liver fibrosis: basic mechanisms and clinical relevance. *Semin Liver Dis* 2015;35:119-131.
- 19) **Hezode C, Castera L**, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:656-663.
- 20) Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis progression and regression. *J Hepatol* 2016;64:232-233.
- 21) de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-752.
- 22) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2007;45:1290-1297.
- 23) Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *HEPATOLOGY* 2017;65:310-335.
- 24) DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845.
- 25) Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36.
- 26) **Mandorfer M, Kozbial K**, Schwabl P, Freissmuth C, Schwarzer R, Stern R, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692-699.
- 27) **Robic MA, Procopet B**, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;55:1017-1024.
- 28) Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373-1383.e1.
- 29) Martini S, Sacco M, Strona S, Arese D, Tandoi F, Dell Olio D, et al. Impact of viral eradication with sofosbuvir-based therapy on the outcome of post-transplant hepatitis C with severe fibrosis. *Liver Int* 2017;37:62-70.
- 30) Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
- 31) Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53: 1013-1021.
- 32) Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375-383.
- 33) European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
- 34) Lens S, Alvarado E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J, et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVP and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017 Jul 20. pii: S0016-5085(17)35922-X. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.016. [Epub ahead of print]
- 35) **Schwabl P, Mandorfer M**, Steiner S, Scheiner B, Chromy D, Herac M, et al. Interferon-free regimens improve portal hypertension and histological necroinflammation in HIV/HCV patients with advanced liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:139-149.
- 36) D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2012;56: 532-543.
- 37) Whitcomb E, Choi WT, Jerome KR, Cook L, Landis C, Ahn J, et al. Biopsy specimens from allograft liver contain histologic features of hepatitis C virus infection after virus eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1279-1285.
- 38) Elmasry S, Wadhwa S, Bang BR, Cook L, Chopra S, Kanel G, et al. Detection of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved a sustained virologic response to direct-acting antiviral agents for recurrent infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:550-553.e8.
- 39) Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol* 2011;55:207-217.
- 40) **Belli LS, Duvoux C**, Berg T, Strazzabosco M, Faggiuoli S, Khoo S, et al. ELITA consensus statements on use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol* 2017;373:303-305.
- 41) Terrault NA, Berenguer M, Strasser SI, Gadano A, Lilly L, Samuel D, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant recipients. *Transplantation* 2017;101:956-967.
- 42) Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Faggiuoli S, Fung JY, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant candidates. *Transplantation* 2017;101:945-955.
- 43) Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *HEPATOLOGY* 2015;61:1485-1494.
- 44) Dhanasekaran R, Sanchez W, Mounajjed T, Wiesner RH, Watt KD, Charlton MR. Impact of fibrosis progression on clinical outcome in patients treated for post-transplant hepatitis C recurrence. *Liver Int* 2015;35:2433-2441.
- 45) Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:30-36.
- 46) Rockey DC. Liver fibrosis reversion after suppression of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis* 2016;20:667-679.

Author names in bold designate shared co-first authorship.

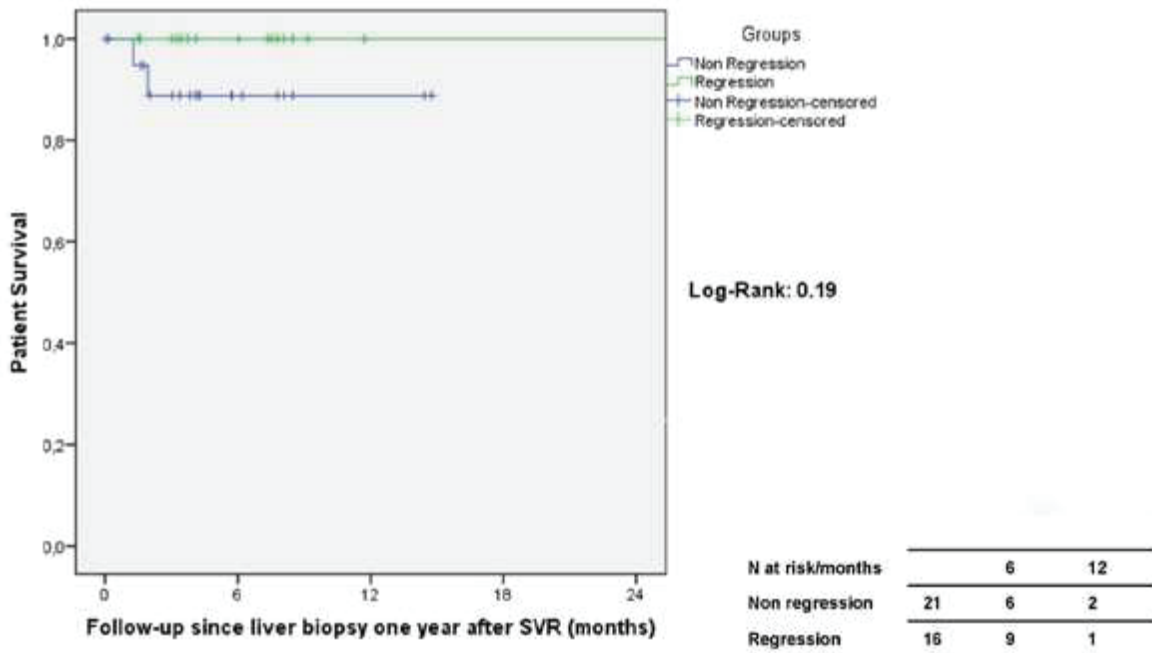
## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found at [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29557/supinfo](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29557/supinfo).



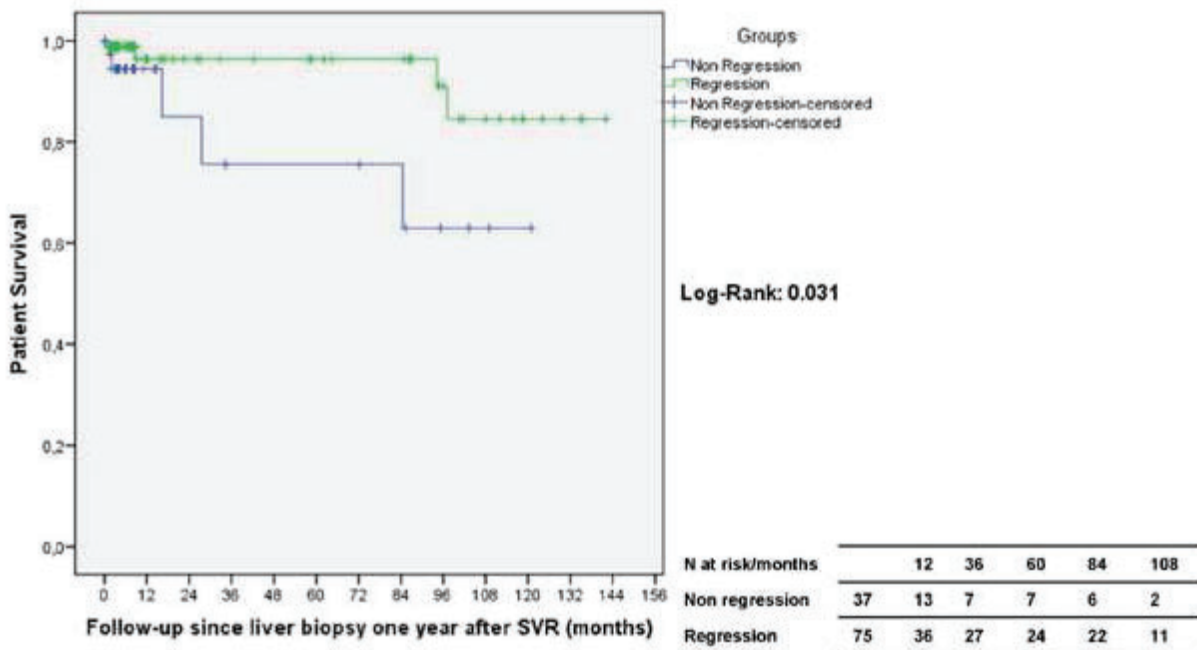
Suppl. Fig. 1A

**Cirrhotics**

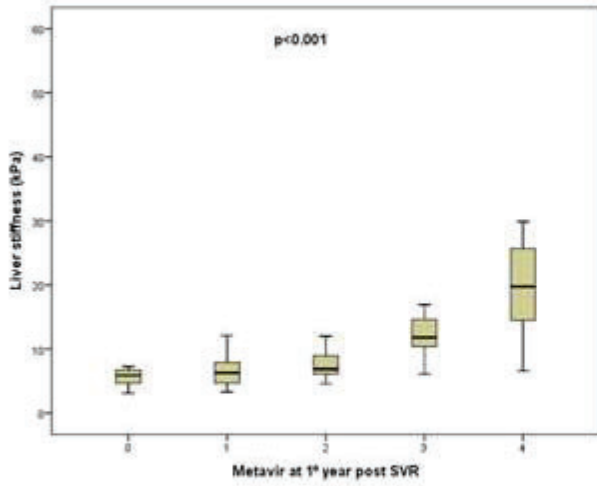


Suppl. Fig. 1B

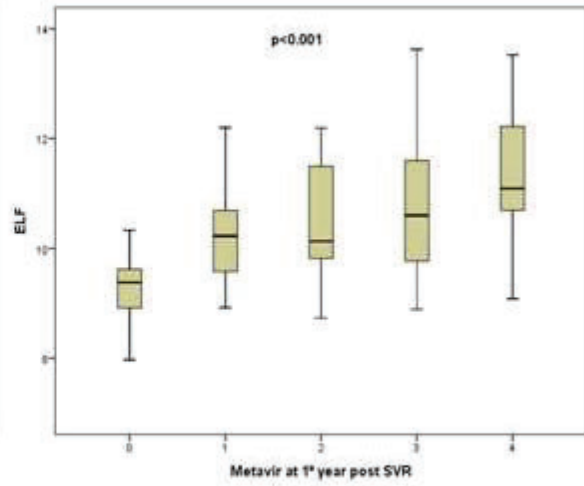
**Entire population**



Suppl. Fig. 2A

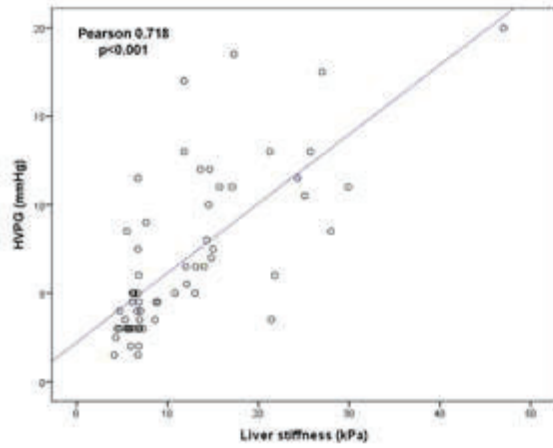


Suppl. Fig. 2B

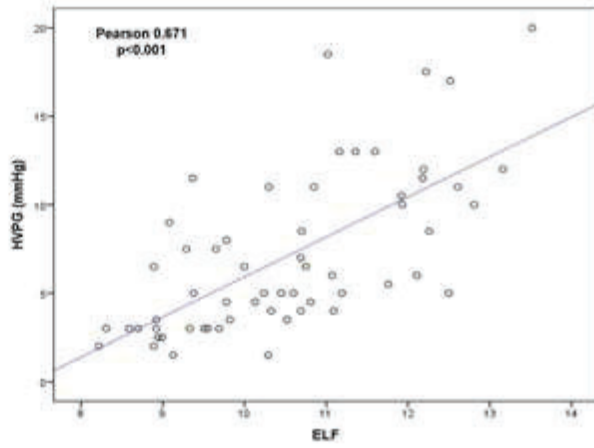


Supplementary Figure 2

Suppl. Fig. 3A



Suppl. Fig. 3B



Supplementary Figure 3



## ESTUDIO 3

---

### “Viral eradication and fibrosis resolution in post-liver transplant cholestatic hepatitis C virus”

---

**Ezequiel Mauro**, Gonzalo Crespo, Carla Montironi, María Carlota Londoño, Alba Díaz, Xavier Forn, Miquel Navasa.

*Liver Transplantation 2018;24(5):703-707*

#### OBJETIVO:

- Evaluar el impacto de la erradicación en términos de regresión de la fibrosis, mejoría del GPVH y marcadores no invasivos de fibrosis hepática, en pacientes con recurrencia severa en forma de hepatitis colestásica.

## LETTERS FROM THE FRONTLINE

# Viral Eradication and Fibrosis Resolution in Post-Liver Transplant Cholestatic Hepatitis C Virus

## TO THE EDITOR:

Cholestatic hepatitis (CH) is an extremely severe form of recurrent hepatitis C virus (HCV) after liver transplantation (LT) that is characterized by the rapid and early development of cholestasis and portal hypertension. Its spontaneous prognosis is extremely poor because it leads to graft failure and patient death in most cases if viral eradication is not achieved.<sup>(1)</sup> Although the prognoses of patients improve significantly after viral clearance,<sup>(2-5)</sup> there is not information about how the rapid development of fibrosis in these patients responds to viral eradication.

*Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; CH, cholestatic hepatitis; DAA, direct-acting antiviral; DCV, daclatasvir; ELF, enhanced liver fibrosis; GGT, gamma glutamyltransferase; HCV, hepatitis C virus; HVPG, hepatic venous pressure gradient; LSM, liver stiffness measurement; LT, liver transplantation; PEG-IFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; SVR, sustained virological response; TB, total bilirubin.*

*Address reprint requests to Gonzalo Crespo, M.D., Liver Transplant Unit, Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERebd, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: grespo@clinic.cat*

*Received November 16, 2017; accepted January 21, 2018.*

*Maria-Carlota Londoño is a consultant for Jansen, Gilead, Abbvie, MSD, and BMS. Xavier Fornis has received unrestricted grant support from Abbvie and has acted as a consultant for Abbvie and Gilead. The other authors have nothing to disclose.*

*This study was supported by the Instituto de Salud Carlos III (PI14/01055, M Navasa; PI15/00151, Xavier Fornis), cofunded by the European Regional Development Fund (ERDF), and by Secretaria d'Universitat i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (grant 2014\_SGR\_605). CIBERebd is funded by the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain. Ezequiel Mauro is supported by a grant from BEC.AR.*

*Copyright © 2018 by the American Association for the Study of Liver Diseases.*

*View this article online at wileyonlinelibrary.com.*

*DOI 10.1002/lt.25027*

## Patients and Methods

### PATIENTS

As described previously, we performed a cohort study in which we included all patients with recurrent HCV after LT who achieved sustained virological response (SVR) between 2001 and 2015 in our center, and who had paired liver biopsies before antiviral therapy and 12 months after SVR.<sup>(6)</sup> In the previous report, patients with CH were excluded. This particular population is the focus of the present report.

### HISTOLOGICAL EVALUATION

A liver biopsy was performed before antiviral therapy and 12 months after SVR. CH was defined according to the modification of the International Liver Transplantation Society criteria proposed by Verna et al.<sup>(1)</sup> Post-SVR biopsies were staged and graded with the METAVIR classification. Patients with a biopsy sample size <10 mm and/or <6 portal tracts were excluded.

### OTHER ASSESSMENTS

For patients in whom liver biopsies were obtained by a transjugular approach, a hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement was also obtained. In addition, since 2007, a liver stiffness measurement (LSM) with FibroScan (Echosens, France) is performed before antiviral therapy and 12 months after SVR. Finally, a fasting serum sample was obtained before treatment and 12 months after SVR and was kept at -80°C to calculate the enhanced liver fibrosis (ELF) score (ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY).

### ANTIVIRAL THERAPY

Between 2001 and 2013, patients underwent antiviral therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV). Since 2014, antiviral therapy has been

based in direct-acting antiviral (DAA) regimens. The regimens used differed according to the drugs approved in Spain, financial disposal, and compassionate and expanded-access programs. Treatment duration and RBV use was at the physician's discretion according to the European Association for the Study of the Liver guidelines when available.

## Results

### PATIENTS

Thirteen patients with a confirmed diagnosis of CH who achieved SVR and with paired liver biopsies were considered. One patient was excluded due to a biopsy <10 mm, and thus, 12 patients were included. Among them, 8 achieved SVR with IFN-based regimens between 2001 and 2013 (1 with sofosbuvir [SOF]) and 4 with DAA-based regimens between 2014 and 2015. Table 1 shows the characteristics of the patients at baseline and at follow-up. To put these figures into perspective, during the study period 38 patients met the definition of CH and underwent antiviral treatment, with 17 (45%) achieving SVR. Four patients were not considered for this study for absence of follow-up biopsy.

### HISTOLOGICAL OUTCOMES

All patients presented sinusoidal or pericellular fibrosis in baseline biopsy. The post-SVR follow-up biopsy showed the absence of fibrosis in 5 (42%) patients, F1 in 4 (33%), F2 in 1 (8%), and cirrhosis in the remaining 2 (17%) patients. Necroinflammatory grade at follow-up was A0 in 2 (17%) patients, A1 in 9 (75%) patients, and A2 in 1 (8%) patient. No patient presented with cholestasis or hepatocyte ballooning. Figure 1 illustrates representative biopsy samples of the same patient before treatment (Fig. 1A) and 12 months after SVR (Fig. 1B).

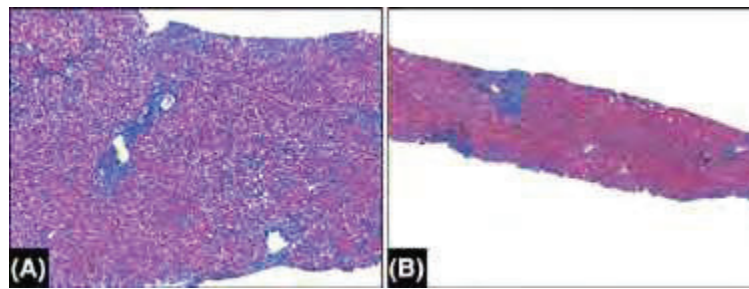
### HEMODYNAMIC ASSESSMENT

Nine (75%) patients had paired HVPG measurements before and after SVR. The median HVPG decreased from 8 (5-11.5) mm Hg at baseline to 4 (2-9.5) mm Hg 12 months after SVR ( $P = 0.17$ ). A total of 44% of patients presented with HVPG  $\geq 10$  mm Hg before antiviral therapy and 22% at follow-up ( $P = 0.17$ ). Individual changes in HVPG are depicted in Fig. 2A.

TABLE 1. Baseline and Follow-up Characteristics of the Included Patients

Patient	Baseline AST, IU/L	Baseline GGT, IU/L	Baseline TB, mg/dL	HCV Genotype	RNA-HCV, IU/mL	Antiviral Treatment	Months between LT and CH	Follow-Up AST, IU/L	Follow-Up GGT, IU/L	Follow-Up TB, mg/dL	Follow-Up METAVIR	Alive
1	195	167	9.2	1b	51,000,000	PEG-INF + RBV	3	51	760	1.2	4	No
2	101	651	12.8	1b	1,557,000	PEG-INF + RBV	2	16	25	0.6	0	Yes
3	73	322	2	1b	2,057,000	PEG-INF + RBV	5	17	15	0.6	1	Yes
4	365	1272	15.8	1b	1,077,000,000	PEG-INF + RBV	4	22	28	0.8	0	Yes
5	421	263	2.5	1b	20,000,000	PEG-INF + RBV	4	18	8	0.9	1	Yes
6	178	1885	2	1b	1,020,000,000	PEG-INF + RBV	6	22	257	1.1	0	Yes
7	433	470	17.5	1b	1,045,330	PEG-INF + RBV	1	105	1365	0.5	0	Yes
8	80	2735	10.1	1b	10,000,000	SOF + RBV	3	26	37	0.7	1	Yes
9	203	226	2.4	1b	1,104,000	DCV + SMV	14	28	95	1.8	4	Yes
10	237	301	25.1	1b	44,300,000	SOF + RBV	1	30	104	2.4	0	Yes
11	75	323	5	1b	7,347,000	SOF + RBV + PEG-INF	5	29	70	1	1	Yes
12	420	420	3.8	1a	18,260,000	SOF + DCV + RBV	11	16	71	0.7	2	Yes

**FIG. 1.** Histological evaluation of pretreatment and posttreatment liver biopsies of the same patient. (A) Pretreatment biopsy (100 $\times$ ): the Masson's trichrome stain shows marked pericellular fibrosis. (B) Posttreatment biopsy (100 $\times$ ): showing mild expansion of portal tracts on the Masson's trichrome stain but no pericellular fibrosis.



## LIVER STIFFNESS CHANGES

Nine (75%) patients had paired LSM before and after SVR. Median LSM changed from 19.4 (13.5-33.5) kPa at baseline to 5.3 (4.8-7.4) kPa at follow-up ( $P = 0.09$ ). Figure 2B shows individual changes in LSM.

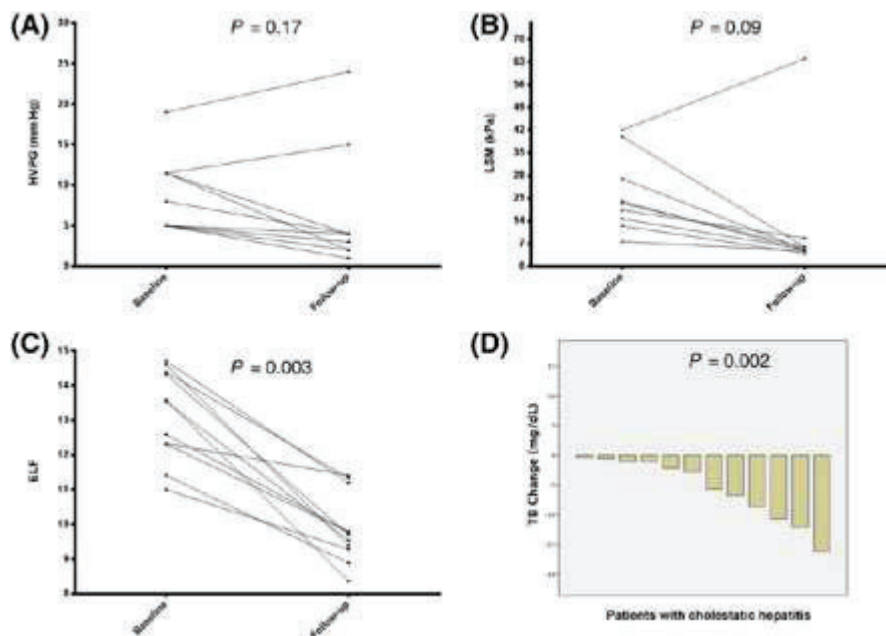
## ELF SCORE

Eleven (92%) patients had paired ELF measurements before and after SVR. The median ELF score changed

from 13.5 (12.3-14.4) at baseline to 9.7 (9.3-11.2) at follow-up ( $P = 0.003$ ). Figure 2C shows individual changes in ELF score.

## CLINICAL OUTCOMES

At treatment, 50% of patients were decompensated. When evaluated at follow-up, only 1 (8%) patient remained decompensated. Individual changes in bilirubin are shown in Fig. 2D. After a median follow-up of 16 (8-27) months, 92% of the patients remain alive,



**FIG. 2.** Individual changes in (A) HVPG, (B) LSM, (C) ELF score, and (D) total bilirubin before and after SVR.



and no patient has undergone retransplantation. One patient died during follow-up due to complications of cirrhosis while awaiting a second graft.

## Discussion

CH is the most dreaded form of HCV recurrence after LT. In a recent review, 16/17 patients diagnosed with this type of recurrence died or underwent retransplantation at a mean time of 8 months since diagnosis.<sup>(2)</sup> In contrast, the outcomes of patients with CH who were able to eradicate infection are clearly improved. Leroy et al. described 23 LT recipients with CH who underwent antiviral therapy with SOF and RBV or SOF and daclatasvir (DCV).<sup>(3)</sup> SVR was 96%, and not less importantly, there were no deaths or graft losses during the study period with most patients presenting a dramatic improvement in liver function and in clinical decompensations. Similarly, in a multicenter study in which only 10 patients met the definition for CH and were treated with the combination of SOF and RBV (with or without PEG-IFN), 8/10 patients achieved SVR at 12 weeks, and all of them were alive after completing follow-up (2 retransplanted).<sup>(4)</sup> Similar results have been recently shown by a multicenter Italian study that included 21 patients with CH.<sup>(5)</sup> It is important to highlight that the effect of viral eradication on liver histology, portal pressure, liver stiffness, or fibrosis biomarkers has been scarcely described.

Our data confirm the significant improvements shown by these studies and indeed go further because we have been able to show that viral eradication is accompanied by complete resolution of fibrosis in 42% of the patients. In fact, in only 17% of patients, the extremely rapid fibrotic process typical of this condition had a potentially significant impact, as 2/12 patients developed early cirrhosis despite viral eradication. One of the 2 patients with cirrhosis died due to complications of cirrhosis, while the other remains compensated. These marked histological improvements are accompanied by a decrease in HVPG and LSM, which were probably not statistically significant due to the sample size, whereas the changes in the ELF score were statistically significant. All these improvements merge together to finally result in a significant clinical benefit, with less progression to end-stage graft disease, higher patient and graft survival, and thus decreased organ utilization for retransplantation.

Studies like this may seem out-of-time, considering the high efficacy of antiviral therapy in patients

awaiting LT. However, despite the efficacy and safety of DAAs in patients with cirrhosis, there are still a number of concerns regarding antiviral treatment in LT candidates. Due to these concerns, a proportion of wait-listed patients will still undergo LT with detectable serum HCV, and thus under the risk of developing CH. In addition, given the availability of DAAs, it is even more important to diagnose CH early because we now have a higher chance of SVR than in the interferon era. The opportunity to make a difference in clinical outcomes is thus now within our reach, whereas previously, even with timely diagnosis and treatment, prognosis was dismal.

A significant limitation of our study is the sample size. However, CH is an infrequent type of recurrence, and thus, all studies in this setting present this limitation. In fact, most manuscripts regarding CH are case reports or short series, and even in the case of multicenter studies, sample sizes are limited.

In conclusion, we show that viral eradication in patients with CH not only leads to improved clinical outcomes, but it also permits significant improvements in liver histology, including the absence of fibrosis in nearly half of the patients.

Ezequiel Mauro, M.D.<sup>1,4</sup>

Gonzalo Crespo, M.D.<sup>1</sup>

Carla Montironi, M.D.<sup>3</sup>

Maria-Carlota Londoño, M.D.<sup>2</sup>

Alba Díaz, M.D.<sup>3</sup>

Xavier Forn, M.D.<sup>2</sup>

Miquel Navasa, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Transplant Unit

<sup>2</sup>Liver Unit, and

<sup>3</sup>Pathology Department Institut d'Investigacions

Biomèdiques August Pi i Sunyer

Centro de Investigación Biomédica en Red de

Enfermedades Hepáticas y Digestivas

Hospital Clínic

University of Barcelona

Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Liver Unit

Hospital Italiano

Buenos Aires, Argentina

## REFERENCES

- 1) Verna EC, Abdelmessih R, Salomao MA, Lefkowitz J, Moreira RK, Brown RS Jr. Cholestatic hepatitis C following liver



- transplantation: an outcome-based histological definition, clinical predictors, and prognosis. *Liver Transpl* 2013;19:78-88.
- 2) Satapathy SK, Sclair S, Fiel MI, Del Rio Martin J, Schiano T. Clinical characterization of patients developing histologically-proven fibrosing cholestatic hepatitis C post-liver transplantation. *Hepatol Res* 2011;41:328-339.
  - 3) Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al.; for Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO23 Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C in Liver Transplantation Study Group. Efficacy of sofosbuvir and daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1993-2001.
  - 4) Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485-1494.
  - 5) Vukotic R, Conti F, Fagioli S, Morelli MC, Pasulo L, Colpani M, et al.; for AISF-SOFOLT Study Group. Long-term outcomes of direct acting antivirals in post-transplant advanced hepatitis C virus recurrence and fibrosing cholestatic hepatitis. *J Viral Hepat* 2017;24:858-864.
  - 6) Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2017;doi: 10.1002/hep.29557.

---

# 5. DISCUSIÓN

---



El desarrollo de los AAD representa un cambio de paradigma en la cura del VHC, incluso en estadios de fibrosis hepática avanzada y cirrosis descompensada o mismo en formas graves de recurrencia en el post-TH. La erradicación viral y el consiguiente impacto clínico de la misma sobre la historia natural de la enfermedad hepática es un hito significativo en el escenario del peri-TH. Por un lado, da lugar a un fuerte cambio en la configuración de la LE para TH, no solo en términos de composición etiológica o indicación de TH, sino también en relación a la posibilidad de retirada de LE por mejoría clínica en un subgrupo de pacientes seleccionados. Por otro lado, tanto el impacto de la erradicación viral en el pre-TH como en el post-TH, demostró una significativa mejoría en la supervivencia de los pacientes trasplantados con VHC.

Desde la esfera fisiopatológica, la erradicación viral conduce a una sustancial mejoría clínica, de la presión portal, y de los marcadores no invasivos de fibrosis del injerto hepático; e incluso se acompaña de regresión de la fibrosis hepática en un número significativo de pacientes con recidiva del VHC. Este impacto hemos podido demostrarlo incluso en el subgrupo de pacientes con recidiva del VHC severa, como los pacientes con HCF o cirrosis del injerto.

En igual dirección, nuestros resultados resaltan el rol de la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y su asociación con la regresión histológica de la fibrosis e impacto clínico al año de obtener la erradicación viral; lo cual incluso podrían ser extrapolables a otras etiologías de enfermedad hepática crónica.

Finalmente, los resultados de la presente tesis se centran en el estudio del impacto de la RVS, a través de un modelo innovador como es el TH, el cual nos permitió conocer con exactitud el tiempo de la infección, factores epidemiológicos, y el estado del injerto al momento de la infección.

## **Estudio 1: Impacto de los nuevos antivirales de acción directa en la configuración de la lista de espera y la supervivencia temprana en el post trasplante hepático**

En el presente estudio hemos evaluado de manera retrospectiva, el impacto de la disponibilidad de los nuevos AAD en el escenario de la LE para TH, y en la supervivencia temprana de los pacientes trasplantados con anti-VHC (+).

El presente estudio se realizó en una cohorte de 1.483 pacientes en LE para primer TH en Cataluña, entre los años 2008 y 2016. Los datos del estudio se recogieron del registro de TH de la Organización Catalana de Trasplante. Dicho registro es alimentado por los tres centros de TH de Cataluña (Hospital Clinic, Hospital Bellvitge y Hospital Vall d'Hebrón). La organización de la LE en Cataluña se rige bajo una única lista, dentro de la cual los tres centros comparten las mismas indicaciones y contraindicaciones, y es actualizada periódicamente en función del MELD score de los pacientes. La actualización de los datos en términos de supervivencia, tanto en LE como en el post-TH, se realiza de forma semestral. En igual dirección, el uso de terapia antiviral basada en AAD tanto en LE como en el post-TH se registra de forma trimestral, especificando la indicación y la efectividad de la terapia antiviral. Con la finalidad de evitar sesgos, fueron excluidos del estudio los pacientes en alerta 0. El diagnóstico etiológico, así como la indicación que motivó el ingreso en LE (cirrosis descompensada, CHC y otras) fueron extraídos de los datos reportados por los centros de trasplante. A los fines del estudio se definió como etiología VHC a la presencia de anti-VHC (+), independiente del estado del ARN.

De igual manera, y en orden de poder estimar el impacto de los AAD, se dividió a los pacientes en dos periodos de tiempo: 2008-2013 (periodo marcado por el uso del INF) y 2014-2016 (disponibilidad de terapias antivirales libres de INF). El análisis de la tendencia temporal en términos de etiología e indicación fue realizado en función de la información obtenida al ingreso en LE. En contrapartida, y en función de estimar el impacto de los AAD, el análisis de retirada de LE o supervivencia post-TH, se realizó tomando como referencia el año en el cual aconteció el evento.

El primer hallazgo relevante de nuestro estudio está relacionado al significativo descenso a lo largo del tiempo de los pacientes incluidos en LE por VHC, el cual se acompañó en paralelo con un significativo aumento en el ingreso de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y un incremento en términos porcentuales de pacientes con enfermedad hepática por alcohol. Dentro del grupo de pacientes con anti-VHC (+), la indicación por cirrosis descompensada presentó un descenso significativo a lo largo del tiempo de estudio. Así mismo, la retirada global de LE por mejoría clínica en los pacientes con cirrosis descompensada y anti-VHC (+) fue de un 13%, siendo significativamente mayor en el periodo de tiempo con disponibilidad de AAD.

En términos de supervivencia global de los pacientes trasplantados, el periodo de tiempo 2014-2016 (disponibilidad de AAD) demostró una sobrevida significativamente mayor al del 2008-2013, siendo la disponibilidad de AAD un factor independientemente asociado al incremento de la misma; mientras que la presencia de Anti-VHC (+) y la edad del donante > 56 años, fueron factores asociados de forma independiente, al incremento de la mortalidad. En igual dirección, nuestro estudio ha podido demostrar que el impacto significativo en la supervivencia post-TH se observa únicamente en los pacientes Anti-VHC (+), siendo el periodo de disponibilidad de AAD y la edad del donante los únicos factores independientemente relacionados a la supervivencia post-TH en este subgrupo de pacientes.

En conclusión, en el presente estudio ha puesto en evidencia que la disponibilidad de los nuevos AAD acarrea cambios significativos en la LE para TH, con una significativa reducción de los pacientes con serología positiva para el VHC, en particular aquellos con cirrosis descompensada. Así mismo, este significativo descenso del VHC, se acompaña de un cambio en la configuración de la LE, con un aumento porcentual de EHNA y alcohol como indicación de TH. Finalmente, nuestro estudio ha podido demostrar que el uso de AAD se asocia a mejoras significativas en la supervivencia global de los pacientes trasplantados, efecto mediado a expensas de los pacientes con Anti-VHC (+).

El presente estudio no está exento de ciertas limitaciones, principalmente las relacionadas a ser un estudio de registro. Sin embargo, el hecho de ser un registro en el cual solo están involucrados tres centros, permite una mayor granularidad de los datos extraídos. Otra limitación clara podría estar relacionada a la definición de infección por el VHC, en la cual no hemos contemplado el estatus del ARN viral. Sin embargo, es sabido de estudios previos, que una discreta proporción de pacientes en LE han alcanzado la erradicación viral en la era de los tratamientos basados con INF, y por tanto su impacto en la configuración de la LE y supervivencia posterior al TH, parece ser minúsculo. Así mismo, el definir el segundo periodo en función de los tratamientos libres de INF y no contemplar los inhibidores de proteasas de primera generación, podría constituir una limitación en sí misma. En contrapartida, la definición de dicho dintel estuvo en relación a una mayor aplicabilidad, efectividad y seguridad de los tratamientos a partir del año 2014, cuando los mismos se basan en estrategias libres de INF.

Este estudio contribuye a ampliar el conocimiento sobre el impacto de los AAD en el escenario del peri-TH. Por un lado, deja en clara evidencia la desaparición de la recurrencia del VHC, como principal agente causal de la mortalidad post-TH, y pone manifiesto el cambio de paradigma en términos de indicación por cirrosis descompensada en VHC y etiología, que conlleva el devenir de los regímenes de tratamiento libres de INF. En consecuencia, acontece un descenso significativo de los pacientes Anti-VHC (+) en LE, principalmente aquellos con cirrosis descompensada, que se acompaña de un incremento sustancial de la EHNA y alcohol. Así mismo, nuestros resultados en términos de mejoría de la supervivencia post-TH puede que se asocien a la factibilidad de acceso a tratamientos altamente eficaces en tres distintos niveles: 1- al ingreso a LE; 2- durante la estadía en LE; 3- en los primeros meses post-TH.

## **Estudio 2: Papel del gradiente de presión venosa hepática y la rigidez hepática en la regresión de la fibrosis tras la erradicación viral, en pacientes con recurrencia del virus de la hepatitis C**

En este segundo estudio, se evaluó el impacto de la erradicación viral en términos de regresión histológica de la fibrosis hepática, cambios en el GPVH, rigidez hepática medida por Fibroscan® y marcadores serológicos de fibrosis hepática (ELF score). Así mismo, se determinó el impacto clínico de la erradicación viral en términos de compensación de la hepatopatía y supervivencia en función de la presencia de regresión de la fibrosis. Por último, se evaluó la capacidad diagnóstica de los métodos no invasivos de valoración de la fibrosis, tanto por un abordaje físico (Fibroscan®), como biológico (ELF Score), para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada e HPCS, al año de la erradicación viral.

El modelo de recurrencia de infección del VHC en el TH es extremadamente interesante para este tipo de estudios, ya que se conoce con exactitud el momento de la infección del hígado, con el consiguiente vertiginoso proceso de fibrosis hepática en el escenario de la inmunosupresión, lo que permite no tener que esperar años de historia natural para poder observar el desarrollo de fibrosis avanzada e incluso cirrosis hepática descompensada. Además, estos pacientes suelen someterse a múltiples biopsias hepáticas de seguimiento, lo que facilita la disponibilidad de material histológico que permita esclarecer el impacto de la erradicación viral, en términos de regresión histológica de la fibrosis. Por otra parte, la rápida progresión de la recurrencia y el bajo índice de RVS obtenido durante la era de los tratamientos basados en INF, nos permitió tener cierta diversidad en los estadios de afección hepática, lo cual redundó en una clara y heterogénea caracterización clínica de los pacientes, contribuyendo a definir correctamente los eventos clínicos de relevancia, con la consecuente disminución de sesgos en términos de impacto clínico e histológico.

El estudio de la regresión de la fibrosis hepática e impacto sobre la presión portal en el contexto de la recurrencia del VHC en el post-TH, resulta novedoso dado que el impacto histológico no ha sido evaluado en ningún otro estudio hasta la fecha. Si bien en otros escenarios, se ha demostrado que la erradicación del agente causal puede conllevar no solo a frenar la progresión de la enfermedad hepática, sino que también a la regresión de la presión hipertensión portal clínicamente significativa (23, 159); el impacto de dicha entidad en el escenario del TH resulta de gran relevancia clínica. En dichos términos, nuestros resultados pueden ser de una gran importancia clínica, dado que caracterizar y predecir la regresión de la fibrosis y sus determinantes en términos clínicos, de presión portal y marcadores no invasivos, podría ser de marcada utilidad no solo en esclarecer los mecanismos fisiopatológicos involucrados, sino que también en el seguimiento clínico de los pacientes trasplantados, e incluso poder extrapolar los resultados a otras etiologías donde se alcanza el control o erradicación del agente causal.

Con dicha finalidad evaluamos a todos los pacientes trasplantados hepáticos por VHC, con recurrencia de la infección, sometidos a terapia antiviral tras el TH, entre 2001 y junio de 2015, y que lograron la erradicación viral. Dentro de esta cohorte se incluyeron dos grupos de pacientes: el primer grupo, contemplo a los pacientes incluidos de forma retrospectiva tratados con regímenes basados en IFN entre 2001 y 2013. En este grupo, la indicación de tratamiento incluía el desarrollo de fibrosis significativa ( $F \geq 2$  por METAVIR) y/o hipertensión portal ( $HVPG \geq 6$  mmHg) durante el seguimiento posterior al trasplante, a excepción de aquellos casos que se sometieron a tratamiento en estadios menos avanzados en el marco de un estudio clínico (143, 156). El segundo grupo, incluidos de forma prospectiva, abarca a los pacientes que se sometieron a tratamiento antiviral con regímenes libres de IFN entre 2013 y junio de 2015. En este grupo de pacientes, las indicaciones de tratamiento cambiaron de acuerdo a las guías y protocolos locales de priorización: durante 2013 y 2014 sólo recibieron tratamiento los pacientes con recidiva severa (particularmente cirrosis de injerto y HCF), mientras que desde enero de 2015 todos los pacientes con recurrencia del VHC independientemente de la gravedad de la recidiva (68, 160).

Los pacientes sin fibrosis en la biopsia previa al tratamiento, así como aquellos con tamaño de la biopsia  $< 10$  mm y/o menos de 6 espacios porta, ya sea en la evaluación basal o en el seguimiento fueron excluidos del estudio. Así mismo, se excluyeron los pacientes con HCF, considerando que la clasificación METAVIR no fue diseñada para describir la fibrosis en esta condición particular, y por tanto los cambios en la fibrosis no podrían ser evaluados adecuadamente. La evaluación previa al tratamiento antiviral incluyó una biopsia hepática y, desde 2007, la medición de rigidez hepática con Fibroscan® (Echosens, Francia). Además, se obtuvo una muestra de suero en ayunas y se mantuvo a  $-80^{\circ}\text{C}$  para calcular la puntuación ELF (ADVIA Centaur™, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EE.UU.) según el algoritmo existente en la literatura. Las biopsias hepáticas se obtuvieron por vía percutánea o por vía transyugular, dependiendo de las características y preferencias de los pacientes. En pacientes sometidos a este último enfoque también se obtuvo la medición de GPVH. La fibrosis hepática se puntuó según la clasificación METAVIR, y en los pacientes con cirrosis también se aplicó el sistema de estadificación de Laennec. Las biopsias hepáticas fueron evaluadas por dos patólogos cegados del estado del tratamiento y del momento de la biopsia. El GPVH y la elastografía se realizaron según la técnica previamente descrita en la bibliografía (75, 86, 94, 161). Doce meses después de la RVS, se repitieron las mismas evaluaciones. La medición de la GPVH post-RVS

sólo se realizó en pacientes con hipertensión portal previa al tratamiento (GPVH  $\geq 6$  mmHg), mientras que solo se procedió a la biopsia hepática en pacientes con fibrosis portal ( $F \geq 1$ ) en la evaluación basal. Todos los procedimientos fueron realizados de manera uniforme en ambos subgrupos. En el grupo que se incluyó retrospectivamente, los procedimientos posteriores a la RVS estaban previamente definidos y contemplados en el protocolo de práctica clínica de la unidad. En relación a los esquemas de tratamiento basados en IFN en nuestra unidad, los mismos fueron descritos en los estudios realizados previamente (129, 156). De igual manera, respecto a los tratamientos libres de INF, se utilizaron diferentes regímenes en función de los fármacos aprobados en España, y programas de uso compasivo contemporáneos a la indicación de tratamiento (68, 160). La duración del tratamiento y el uso de ribavirina fue a discreción del médico tratante basándose en las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), regentes al momento del tratamiento antiviral (68).

Se definió la regresión de la fibrosis histológica: como la disminución  $\geq 1$  estadio en la puntuación METAVIR en la biopsia del año de haber logrado la RVS (162, 163). En igual dirección, respecto a los cambios en la presión portal al año de la erradicación viral se analizaron de manera absoluta y porcentual, y se definió como respuesta hemodinámica a la reducción del valor basal  $\geq 20\%$  en la evaluación del seguimiento al año (103). Así mismo, los cambios en la rigidez hepática se evaluaron como porcentaje de cambio con respecto a la evaluación basal previa al tratamiento, y se consideró una reducción significativa de la rigidez hepática cuando la misma fue de al menos un 30% en comparación con la evaluación basal (164, 165). Finalmente en relación a la variación del ELF Score, se determinaron los cambios absolutos.

El primer hallazgo relevante del presente estudio, se basa en haber demostrado una significativa regresión de la fibrosis hepática de los distintos estadios de METAVIR previo al tratamiento antiviral. Mientras que el porcentaje de regresión fue significativamente alto en estadios de fibrosis temprana o significativa (72-85%), el dato de mayor relevancia clínica es que hasta un 43% de los pacientes con cirrosis presentaron regresión de la misma.

En términos de hipertensión portal, nuestro estudio ha podido demostrar que la erradicación del VHC se acompañó de una significativa reducción del GPVH, logrando en un 66% de los pacientes el dintel de respuesta hemodinámica. El mayor beneficio en términos de reducción de la presión portal se objetivó en pacientes con estadios de hipertensión portal leve (42% de mediana de reducción de la presión portal), mientras que en pacientes con hipertensión portal severa, la mediana de reducción fue del 22% al año de la erradicación viral. Así mismo, los valores de presión portal previos al tratamiento antiviral fueron significativamente menores en el subgrupo de pacientes en los que se logró la reversión la fibrosis al año de la erradicación viral.

En relación a la evaluación de la rigidez hepática por Fibroscan®, la erradicación viral se asoció en un alto porcentaje (67%) a una reducción mayor al 30% de los valores basales, siendo la mediana de reducción significativamente mayor en los pacientes con regresión de la fibrosis hepática, en comparación a aquellos que presentaron estabilidad o deterioro en el estadio de fibrosis, al año de la erradicación viral. Respecto a los cambios en el ELF score, si bien la erradicación viral se asoció a una disminución significativa de los valores absolutos, este último no se correlacionó con la regresión de la fibrosis hepática.



Uno de los puntos más interesante del estudio está relacionado al impacto clínico al año de la RVS. La erradicación viral se asoció a una significativa reducción de la prevalencia de descompensaciones hepáticas (46% de reducción), así como también una significativa mejoría en los scores de Child Pugh score y MELD en el subgrupo de pacientes con cirrosis. De igual manera, la presencia de regresión de la fibrosis al año de la RVS, demostró impactar en la supervivencia de los pacientes. No obstante, vale aclarar que dicho efecto no fue posible evidenciarlo en el subgrupo de pacientes con cirrosis previo al tratamiento antiviral, probablemente por el bajo número de pacientes reclutados.

En cuanto a los factores predictivos de regresión de la fibrosis al año de la erradicación viral; la presencia de cirrosis, en especial cirrosis descompensada, un mayor tiempo entre el trasplante y el inicio de la terapia antiviral efectiva, valores elevados de GPVH, y presencia de rigidez hepática elevada, se asociaron de forma inversa a la posibilidad de regresión de la fibrosis hepática. No obstante, en el análisis multivariado y tras ajustar por posibles confundidores, la presencia de altos valores de GPVH (tanto como variable continua o como categorizada en HPCS) fue el único factor predictivo independiente de regresión de la fibrosis hepática. Dado que la medición del GPVH es un procedimiento invasivo no ampliamente disponible, se procedió a realizar un nuevo análisis multivariado, en cual se objetivo que la presencia de rigidez hepática >21 kPa y la ausencia de descompensaciones fueron factores predictivos independientes de la regresión de la fibrosis. Así mismo, en la subpoblación de pacientes con cirrosis, la presencia de HPCS, elastografía >21 kPa y un mayor grado en la clasificación de Child Pugh y Laennec, se asociaron de forma independiente e inversa a la regresión de la fibrosis hepática.

Finalmente, otro de los hallazgos significativos de nuestro estudio está en relación a la capacidad diagnóstica de los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática (Fibroscan® y ELF score), para valorar la presencia de fibrosis avanzada (F3/F4) o HPCS residual tras la erradicación viral. El uso de Fibroscan® demostró una adecuada capacidad diagnóstica para predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática avanzada e HPCS, mientras que el ELF score presentó una adecuada capacidad diagnóstica para detectar HPCS, pero significativamente menor para predecir la presencia de fibrosis avanzada al año de la erradicación viral.

En conclusión, en nuestro segundo estudio, la erradicación viral, en el escenario de la recurrencia del VHC post-TH, demostró: 1- asociarse a una significativa mejoría de la fibrosis hepática, incluso en estadios de cirrosis, 2- una significativa disminución de la hipertensión portal, rigidez hepática y biomarcadores no invasivos de fibrogénesis, 3- el rol de la presencia de HPCS y sus marcadores subrogados no invasivos, como factores predictivos inversamente asociados a la posibilidad de regresión de la fibrosis al año de la erradicación viral, y 4- la muy buena capacidad diagnóstica de los métodos no invasivos al año de la RVS, en el diagnóstico de fibrosis avanzada e HPCS residual.

Entre las limitaciones de este estudio destaca el hecho de utilizar biopsias y métodos de cuantificación de la fibrosis semi-cuantitativos para definir la regresión e incluso la presencia de fibrosis avanzada al año, lo cual no está exento de sesgos intra- e inter observador. En dicho sentido, el uso de la biopsia representa una prueba de oro imperfecta, pero la caracterización del impacto a través de múltiples parámetros (clínica, hipertensión portal, y métodos no invasivos), incrementa la consistencia de los resultados. Así mismo, el hecho de valorar la regresión a un punto fijo, plantea la necesidad de ser cuidadosos con las interpretaciones, dado que el proceso

de reversibilidad de la fibrosis posiblemente este asociado a una continuidad en el tiempo y no permita elucubrar conclusiones sobre la posibilidad de un “punto de no retorno” de la fibrosis hepática. Finalmente, la composición mixta de la cohorte en términos de tratamientos, podría ser una limitación. Sin embargo, el análisis multivariado demostró que el tipo de tratamiento no está relacionado con la posibilidad de reversibilidad de la fibrosis hepática.

Los resultados de nuestro estudio pueden contribuir en múltiples aspectos relevantes. En primer lugar, pueden ayudar a comprender el impacto de erradicación viral y caracterizar el proceso de regresión de la fibrosis. Desde la esfera fisiopatológica, resulta interesante poder esgrimir que la presencia de una fibrosis “más joven”, es decir con menor tiempo de evolución, morfológicamente precoz (Laennec A) y no asociada al desarrollo de HPCS, parece estar asociada a una mayor capacidad de reversibilidad, al menos al año de haber erradicado el agente causal. Al contrario, la presencia de una fibrosis “más antigua”, es decir un mayor tiempo de evolución (probablemente con un proceso de entrecruzamiento de las fibras de colágeno mucho más instaurado e incluso más rica en elastina), morfológicamente más tardía (Laennec B o C), y con cambios hemodinámicos importantes (HPCS); presenta menos probabilidades de regresión a pesar de la erradicación viral. Así mismo, desde el punto de vista clínico, hemos podido evidenciar el impacto de la RVS en la compensación y supervivencia de los pacientes, en especial aquellos que han logrado la regresión de la fibrosis hepática, pudiendo anticipar dicho beneficio en virtud de la presencia de HPCS o sus distintos subrogantes no invasivos.

Finalmente, nuestros resultados sugieren el potencial rol del Fibroscan® en la monitorización y seguimiento de la fibrosis hepática y sus implicaciones en la práctica clínica, siendo los mismos concordantes con las nuevas recomendaciones del consenso de Baveno VII (104).

### **Estudio 3: Resolución de la fibrosis hepática tras la erradicación viral en la recurrencia severa en forma de hepatitis colestásica por VHC.**

El tercer estudio de la tesis evaluó al subgrupo de pacientes con HC/HCF previamente excluidos en el estudio anterior. La recurrencia del VHC en forma de HC representa una entidad caracterizada por un rápido y temprano desarrollo de colestasis e hipertensión portal severa, con un pronóstico ominoso en el corto plazo sin tratamiento antiviral efectivo. Durante años esta forma de presentación de la recurrencia del VHC fue la principal responsable de mortalidad temprana en pacientes trasplantados por VHC, siendo el tratamiento antiviral basado en INF no solo impracticable ante la presencia de hepatopatía descompensada, sino además inefectivo en la gran mayoría de pacientes. La disponibilidad de los AAD representa, también en este subgrupo de pacientes, un cambio de paradigma. Los AAD se asocian a altas tasas de erradicación viral con un excelente perfil de seguridad, incluso en estos pacientes con marcada disfunción hepatocelular.

Si bien a día de hoy, es conocido el impacto clínico de la erradicación viral en esta subpoblación de pacientes, las evidencias en términos de caracterización de la fibrosis residual (histológica y por métodos no invasivos) e impacto sobre la hipertensión portal al año de la erradicación viral, es cuando menos escasamente reportado en la literatura.

En este estudio se incluyó una cohorte monocéntrica de 12 pacientes que lograron la erradicación viral tras la recidiva del VHC en forma de HC, entre 2001-2015. La definición histológica de recidiva en forma de HC se realizó utilizando la modificación propuesta por Verna et al (166) de los criterios previamente establecidos por la ILTS. Así mismo, la evaluación histológica de la fibrosis residual se realizó mediante el uso de la clasificación de METAVIR. Al igual que en el segundo estudio, se excluyeron aquellos pacientes en cuales las biopsias presentaban escasa representatividad (menos de 10 mm y/o menos de 6 espacio porta). En consonancia con el estudio previo, para poder caracterizar el impacto de la erradicación viral al año, se realizó de forma pareada la medición de GPVH, Fibroscan® y ELF score, previo al tratamiento y al año de la erradicación viral.

El primer hallazgo relevante de este estudio, está representado por la resolución histológica completa de la fibrosis hepática en un 42% de los pacientes incluidos. Sin embargo, en un 17% (2/12) de los pacientes, el vertiginoso proceso de fibrogénesis conllevó al desarrollo temprano de cirrosis.

En términos de caracterización de la erradicación viral, la misma se asoció con un claro descenso de la presión portal (50% de mediana de reducción), de la rigidez hepática (73% de mediana de reducción), y un significativo decremento en los valores absolutos de ELF score. De igual manera, las mejorías previamente esgrimidas redundaron en un claro beneficio clínico, con unas altas tasas de supervivencia del injerto, y en consecuencia una menor necesidad de re-TH.

El presente estudio, pudo demostrar que la erradicación viral en las recidivas graves no solo conduce a una significativa mejoría clínica, sino que permite una clara regresión/ausencia de progresión de la fibrosis, presión portal y biomarcadores no invasivos de fibrosis en el injerto hepático, e incluso la ausencia de fibrosis hepática en casi la mitad de los pacientes, al año de la erradicación viral.

La principal limitación de este estudio radica en el número relativamente bajo de pacientes incluidos. Sin embargo, la HC es un tipo de recurrencia poco frecuente, y por tanto esta es una debilidad que podría generalizarse a todos los estudios publicados en la literatura actual.

Los resultados de nuestro estudio nos permiten ampliar el conocimiento y caracterización del impacto de la erradicación viral en el escenario del post-TH, aseverando que el rápido diagnóstico y tratamiento conlleva a la resolución ad-integrum del injerto hepático y consecuente pronóstico a largo plazo en la mayoría de casos. En igual dirección, ponen nuevamente en evidencia la importancia del tiempo de evolución de la fibrosis hepática, demostrando que incluso en este escenario de fibrosis rápidamente progresiva y desarrollo de HPCS, la erradicación precoz del agente causal acarrea una mayor reversibilidad de la misma.

Si bien los resultados de los estudios 2 y 3 pueden parecer a destiempo en el contexto actual, los mismos son de relevancia en varios sentidos: 1- El hecho de que un significativo número de pacientes se traten en el post-TH, así como también el potencial uso de donantes VHC (+), hace que los mismo tomen relevancia en términos de comprender mejor el impacto y el timing del tratamiento antiviral. 2- El poder caracterizar de forma histológica, hemodinámica, por métodos no invasivos físicos y biológicos, así como también a través de un enfoque clínico de las implicancias de la erradicación viral, no solo colabora a entender el impacto pronóstico de la misma, sino que sienta las bases para poder elucubrar la reversibilidad en otras etiologías de enfermedad hepática.

---

# 6. CONCLUSIONES

---



- La disponibilidad de regímenes de tratamiento antiviral libre de interferón, se asocia a cambios significativos en la composición de la lista de espera para trasplante hepático, con una disminución significativa de pacientes con serología positiva para virus de la hepatitis C, particularmente con cirrosis descompensada.
- La disponibilidad de regímenes de tratamiento antiviral libre de interferón, se asocia a mejoras significativas en la supervivencia global de los pacientes trasplantados hepáticos, siendo mediada únicamente por el impacto sobre los pacientes con serologías positiva para el virus de la hepatitis C.
- La respuesta viral sostenida, en la recurrencia de la hepatitis C post trasplante hepático, se asocia a una marcada mejoría de la fibrosis hepática (72-85%), al año de la erradicación viral.
- La presencia de cirrosis previo al tratamiento antiviral, presentan una significativa menor regresión de la fibrosis hepática (43%), al año de la erradicación viral.
- La erradicación viral conduce a una significativa mejoría del gradiente de presión venosa hepática, Fibroscan® y ELF score, al año de la misma.
- La erradicación viral se asocia a una significativa reducción de la incidencia de descompensaciones hepáticas, así como también una mejoría significativa en los scores de Child Pugh y MELD en el subgrupo de pacientes con cirrosis.
- La presencia de regresión de la fibrosis al año de la RVS, demostró impactar en una mayor supervivencia de los pacientes.
- La presencia de hipertensión clínicamente significativa, así como también los distintos subrogantes de la misma (Fibroscan > 21 kPa, descompensaciones hepáticas y Laennec C), son factores predictivos independientes, inversamente asociados a la posibilidad de regresión de la fibrosis hepática al año de la RVS.
- El uso del Fibroscan® demostró una adecuada capacidad diagnóstica para predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática avanzada e hipertensión portal clínicamente significativa, a los doce meses de haber logrado la erradicación viral.
- En los pacientes con recidiva severa en forma de hepatitis colestásica, la erradicación viral se asocia, en casi la mitad de los pacientes, a la resolución completa de la fibrosis hepática.



---

# 7. BIBLIOGRAFÍA

---





1. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):5–19.
2. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*. 2005 Jul 12;11(7):791–6.
3. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterología y Hepatología*. 2013 Apr 1;36(4):280–93.
4. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C Viral Dynamics in Vivo and the Antiviral Efficacy of Interferon- Therapy. *Science* (1979). 1998 Oct 2;282(5386):103–7.
5. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*. 1994 Jan;19(1):13–8.
6. Kabir A, Alavian SM, Keyvani H. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients infected by different sources and its correlation with clinical and virological parameters: a preliminary study. *Comp Hepatol*. 2006 Oct 2;5(1):4.
7. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Mar 8];11(7):482–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748342/>
8. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Apr 12];2(3):161–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316301819>
9. Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, Aghemo A, Alho H, Backmund M, et al. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;3(2):125–33.
10. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jan 3];42(9):579–92. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-eliminacion-hepatitis-c-documento-posicionamiento-S0210570519302080>
11. Bruguera M, Fornis X. Hepatitis C en España. *Medicina Clínica*. 2006 Jun 17;127(3):113–7.
12. Chimeno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Pérez J. [Seroprevalence of hepatitis C virus in the general population]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2002 Feb;20(2):64–7.

13. Sacristán B, Gastañares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, et al. [Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain]. *Medicina clinica*. 1996 Sep 21;107(9):331–5.
14. Garcia-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis*. 1996 Jan 8;28(1):17–20.
15. López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S, Bratos MA, et al. [Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2007 May;25(5):317–23.
16. Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001 May;13(5):477–81.
17. Solá R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Medicina Clínica*. 2002 Jan;119(3):90–5.
18. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:5–33.
19. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014 Nov;61(1):S45–57.
20. Calleja-Panero JL, Llop-Herrera E, Ruiz-Moraga M, Revilla-Negro J de la, Calvo-Bonacho E, Pons-Renedo F, et al. Prevalence of viral hepatitis (B and C) serological markers in healthy working population. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2013 Jun;105(5):249–54.
21. Calleja Panero JL, Lens García S, Fernández Bermejo M, Crespo García J. Definition of the profiles of hepatitis C virus patients based on the identification of risky practices in Spain. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2019 Sep 17;111.
22. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, et al. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jan 16];35(9):1570–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957902/>
23. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martínez J, Fortea JI, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol [Internet]*. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 16];73(6):1415–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535060/>

24. Rodríguez-Tajes S, Pocurull A, Castillo J, Casanova G, Vega L, Lens S, et al. Hepatitis C-related cirrhosis will be a marginal cause of hospital admissions by 2025. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 16];73(6):1360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697948/>
25. Politi J, Guerras JM, Donat M, Belza MJ, Ronda E, Barrio G, et al. Favorable impact in hepatitis C–related mortality following free access to direct-acting antivirals in Spain. *Hepatology* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 May 22];75(5):1247–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.32237>
26. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez G, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *Journal of Hepatology*. 2018 Oct 1;69(4):966–8.
27. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418–31.
28. Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, et al. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: An analysis using a Markov chain model. *Journal of Medical Virology*. 2019 Oct 16;91(10):1837–44.
29. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(10):1474–82.
30. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014 Nov;61(1):S58–68.
31. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med*. 1995 Sep 1;123(5):330–7.
32. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013 Sep 2;10(9):553–62.
33. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1334–40.
34. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, et al. All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Feb 1;62(3):289–97.
35. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2022 Jan 16];23(6):1334–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.510230607>

36. Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, Rumi MG, Cheroni C, Scavelli R, et al. Genetic variation in the *interleukin - 28B* gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1127–34.
37. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825–32.
38. Soldevila L, Tenesa M, Horneros J, Bechini J, Lopez JJ, Pérez R, et al. Association between visceral abdominal fat accumulation and severity of liver fibrosis in nondiabetic individuals coinfectd by HIV and HCV. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2019 Sep 30;AID.2019.0097.
39. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1991 Jul;14(1):64–7.
40. Everhart JE, Lok AS, Kim H, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-Related Effects on Disease Progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):549–57.
41. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1695–704.
42. Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: A nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):807–14.
43. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):63–71.
44. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;3(11):1150–9.
45. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009 Nov;50(5):1360–9.
46. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):430-40.e1.
47. Odena G, Bataller R. Fibrogénesis hepática: fisiopatología. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Dec 16];35:3–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570512700432>
48. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug 29;7(8):425–36.

49. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209–18.
50. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):257–65.
51. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):452–4.
52. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):105–17.
53. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):886–93.
54. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):472–7.
55. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):399–403.
56. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677–84.
57. Roberts S, Gordon A, McLean C, Pedersen J, Bowden S, Thomson K, et al. {A figure is presented}Effect of Sustained Viral Response on Hepatic Venous Pressure Gradient in Hepatitis C-Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8):932–7.
58. Schwabe R, Bataller R. Liver Fibrosis. *Seminars in Liver Disease*. 2015 May 14;35(02):095–6.
59. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *Journal of Hepatology*. 2003 Jan;38:38–53.
60. Friedman SL. Molecular Regulation of Hepatic Fibrosis, an Integrated Cellular Response to Tissue Injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Jan 28;275(4):2247–50.
61. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):850–60.
62. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001 Aug;21(3):351–72.
63. Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, et al. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1965–75.

64. Perepelyuk M, Terajima M, Wang AY, Georges PC, Janmey PA, Yamauchi M, et al. Hepatic stellate cells and portal fibroblasts are the major cellular sources of collagens and lysyl oxidases in normal liver and early after injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013 Mar 15;304(6):G605–14.
65. Kanta J. Elastin in the Liver. *Frontiers in Physiology*. 2016 Oct 25;7:491.
66. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011 Jun;53(6):1874–82.
67. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
68. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016 Sep 12;
69. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis.
70. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Sep 16];69(1):182–236. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>
71. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289–93.
72. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
73. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449–57.
74. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun;22(6):696–9.
75. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):15–20.
76. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Jul 21];55(2):245–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371579>
77. Rastogi A, Maiwall R, Bihari C, Ahuja A, Kumar A, Singh T, et al. Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. *Histopathology*. 2013 Apr;62(5):731–41.
78. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):111–7.



79. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1004–9.
80. Dong KS, Liang BY, Zhang ZY, Zhang EL, Yang G, Xia SL, et al. Histologic severity of liver cirrhosis: A key factor affecting surgical outcomes of hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension. *Asian J Surg*. 2019 Dec;42(12):981–9.
81. Crespo G, Forns X, Navasa M. Marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Valor pronóstico de los marcadores no invasivos de fibrosis en el trasplante de hígado. *Gastroenterología y Hepatología [Internet]*. 2012 Dec [cited 2017 Apr 5];35:17–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298655>
82. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem*. 2009;16(14):1718–45.
83. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):986–92.
84. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
85. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1069–75.
86. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1704–13.
87. Poinard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D, et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol*. 2011 Apr 14;11(1):39.
88. Chou R, Wasson N. Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Annals of Internal Medicine*. 2013 Sep 3;159(5):372.
89. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):726–36.
90. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011 Jan;18(1):23–31.
91. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008 Feb 25;47(2):455–60.



92. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1821–7.
93. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Oct 22];57(2):281–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521355>
94. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
95. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 2008 May;48(5):835–47.
96. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.
97. Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960-974.e8.
98. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1013–21.
99. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *Journal of Hepatology*. 2012 Jan;56(1):55–62.
100. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 Mar 2];12(12):1791–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.20857>
101. BUREAU C, METIVIER S, PERON JM, SELVES J, ROBIC MA, GOURRAUD PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008 Apr 4;27(12):1261–8.
102. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):103–8.
103. de Franchis R. EXPANDING CONSENSUS IN PORTAL HYPERTENSION Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Jun 2;63(3):743–52.

104. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 14]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120736/>
105. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 May 1;51(4):1445–9.
106. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*. 2018 Mar;68(3):563–76.
107. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006 Jan;44(1):217–31.
108. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Sep 16];391(10127):1301–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618300102>
109. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatology International*. 2018 Feb 24;12(S1):1–10.
110. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Apr 11];23(4):573–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563212/>
111. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
112. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):481–8.
113. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International*. 2012 Oct;32(9):1407–14.
114. Lens S, Rincón D, García-Retortillo M, Albillos A, Calleja JL, Bañares R, et al. Association Between Severe Portal Hypertension and Risk of Liver Decompensation in Patients With Hepatitis C, Regardless of Response to Antiviral Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;13(10):1846-1853.e1.
115. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2009 May;50(5):923–8.
116. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of Spleen Stiffness to Evaluate Portal Hypertension and the Presence of Esophageal Varices in Patients With HCV-Related Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):646–54.

117. Kim G, Lee SS, Baik SK, Cho YZ, Kim MY, Kwon SO, et al. The need for histological subclassification of cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015 Jul 25;36(6):847–55.
118. Garcia-Retortillo M, Fornas X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2002 Mar [cited 2015 Oct 21];35(3):680–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870384>
119. Feray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A, et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jan 17];89(4):1361–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1313453/>
120. Demetris AJ. Evolution of hepatitis C virus in liver allografts. *Liver Transpl* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jan 17];15 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19876940/>
121. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Jan 17];13(7):975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600360/>
122. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov N v., Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Mar 28 [cited 2022 Jan 17];334(13):815–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596547/>
123. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2022 Jan 17];8(10 Suppl 1):s14–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12362293/>
124. Gane EJ, Naoumov N v., Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jan 17];110(1):167–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536853/>
125. Shekhtman L, Navasa M, Sansone N, Crespo G, Subramanya G, Chung TL, et al. Modeling hepatitis C virus kinetics during liver transplantation reveals the role of the liver in virus clearance. *Elife* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jan 17];10. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/34730511/>
126. Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Fornas X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 May [cited 2015 Oct 21];142(6):1373-1383.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537446>
127. Citores MJ, Pérez-Pulgar S, Duca A, Crespo G, de la Fuente S, Vilches C, et al. Rapidity of fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C is influenced by toll-like receptor 3 polymorphism. *Clin Transplant* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jan 18];30(7):810–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101936/>

128. Llovet LP, Sciarrone S, Rodríguez-Tajes S, Montironi C, Mescoli C, Rugge M, et al. Ductular reaction and hepatocyte ballooning identify patients with fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Gastroenterologia y hepatologia* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];43(1):14–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495536/>
129. Crespo G, Carrión JA, Coto-Llerena M, Mariño Z, Lens S, Pérez-del-Pulgar S, et al. Combinations of simple baseline variables accurately predict sustained virological response in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2013 Jun 26 [cited 2019 Oct 2];48(6):762–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-012-0680-2>
130. Sreekumar R, Gonzalez-Koch A, Maor-Kendler Y, Batts K, Moreno-Luna L, Poterucha J, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 18];32(5):1125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11050065/>
131. Féray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jan 18];108(4):1088–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7698576/>
132. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 18];42(4):448–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15763325/>
133. Gambato M, Gregori J, Quer J, Koutsoudakis G, González P, Caro-Pérez N, et al. Hepatitis C virus intrinsic molecular determinants may contribute to the development of cholestatic hepatitis after liver transplantation. *J Gen Virol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];100(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451649/>
134. Faber W, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O, Bertram C, Neuhaus P, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jan 18];43(10):3789–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172848/>
135. Berenguer M, Prieto M, Juan FS, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 18];36(1):202–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12085366/>
136. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Jan 18];5(3):549–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15707410/>
137. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):250–6.

138. Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagán JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2006 Mar [cited 2015 Oct 21];43(3):492–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496308>
139. Mariño Z, Mensa L, Crespo G, Miquel R, Bruguera M, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Early periportal sinusoidal fibrosis is an accurate marker of accelerated HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Apr 24];61(2):270–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814002104>
140. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Aguilera V, Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl*. 2005 Apr;11(4):456–62.
141. Carrión JA, Fernández-Varo G, Bruguera M, García-Pagán JC, García-Valdecasas JC, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Oct 22];138(1):147-58.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786026>
142. Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Oct 22];51(1):23–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19839063>
143. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver Stiffness 1 Year After Transplantation Predicts Clinical Outcomes in Patients With Recurrent Hepatitis C. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Oct 2];14(2):375–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12594>
144. Navasa M, Bruix J. Multifaceted perspective of the waiting list for liver transplantation: The value of pharmacokinetic models. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Nov 21];51(1):12–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23332>
145. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 May 22];72(3):472–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629779/>
146. Londoño MC, Crespo G, Forns X. Pretransplant and posttransplant treatment of hepatitis C virus infection with protease inhibitors. *Current Opinion in Organ Transplantation* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Oct 2];18(3):271–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665543>
147. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2022 Mar 28];373(27):2618–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569658/>



148. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];16(6):685–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907736/>
149. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];64(6):1224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829205/>
150. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Mar 28];63(5):1493–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754432/>
151. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2016 Jun 1]; Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827816301969/fulltext>
152. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];38(12):2170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750389/>
153. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];67(6):1168–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842296/>
154. Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, de Nicola S, et al. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *J Viral Hepat* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Mar 28];25(7):791–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406608/>
155. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, Huang KC, Zhong A, Osinusi A, et al. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Mar 28];154(8):2111–2121.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535028/>
156. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May [cited 2016 May 12];132(5):1746–56. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507005653>

157. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Mar 29];68(4):1298–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672891/>
158. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 29];69(3):603–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886154/>
159. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, Londoño MC, Llop E, Martínez J, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPG and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 May 22];153(5):1273-1283.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734831/>
160. Crespo-Casal M. Treatment guidelines for Hepatitis C in Spain. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2015 Oct;17(2):37–47.
161. Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC, DeLacy AM, Rodés J. Portal hypertension. *Med Clin North Am*. 1989 Jul;73(4):931–53.
162. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Research*. 2014;107(1):23–30.
163. Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Resolution of liver fibrosis: basic mechanisms and clinical relevance. *Semin Liver Dis*. 2015 May;35(2):119–31.
164. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):656–63.
165. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis progression and regression. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):232–3.
166. Verna EC, Abdelmessih R, Salomao MA, Lefkowitz J, Moreira RK, Brown RS. Cholestatic hepatitis C following liver transplantation: an outcome-based histological definition, clinical predictors, and prognosis. *Liver Transpl* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Jun 23];19(1):78–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23081888>





**MEMORIA TESIS DOCTORAL**  
**Ezequiel Mauro**  
Barcelona 2022