

## Cirrosis asociada a la reinfección por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático

M. Berenguer

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

### INTRODUCCIÓN

La cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) es la primera indicación de trasplante hepático en España<sup>1,2</sup>. A diferencia del virus de la hepatitis B, no existen fármacos eficaces que prevengan la recurrencia de la infección, por lo que ésta ocurre de forma sistemática con reinfección del injerto en todos los pacientes. Estudios de cinética del VHC en el postrasplante temprano han demostrado que, tras retirar el hígado infectado, se produce una caída inicial de la carga viral en suero, seguida de un aumento progresivo en los valores de viremia hasta alcanzar los niveles pretrasplante aproximadamente en los días 4-7 tras la cirugía<sup>3</sup>. Durante las siguientes semanas, la carga viral continúa aumentando hasta alcanzar cifras de 10 a 20 veces superiores a las del pretrasplante.

La reinfección del injerto por el VHC tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto y del paciente<sup>1,2,4,5</sup>. Aunque las primeras series que analizaron este aspecto no demostraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes entre los infectados por el VHC y los controles no infectados, las series más recientes demuestran que la supervivencia de los pacientes trasplantados por una hepatopatía terminal secundaria al VHC es significativamente inferior a la obtenida por los pacientes trasplantados por una cirrosis de causa distinta del VHC, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años de un 60-70% frente a un 80%, respectivamente<sup>4,5</sup>. La mortalidad secundaria a la recurrencia de la enfermedad primaria permite explicar las diferencias de pronóstico, siendo ésta la principal causa de mortalidad en los pacientes infectados por el VHC<sup>4</sup>.

Histológicamente la reinfección se acompaña en la mayoría de los pacientes de cierto grado de lesión hepatocitaria<sup>1,2,4,6-11</sup>, y se han descrito 2 grandes patrones de recurrencia del VHC con implicaciones no sólo clínicas, sino

TABLA I. Hepatitis colestásica fibrosante

Primer trimestre postrasplante
Concentraciones séricas de bilirrubina > 6 mg/dl
Concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa > 5 veces el límite superior considerado normal
Concentraciones séricas de ARN del virus de la hepatitis C muy altas
Histología: balonización central, escasa inflamación, proliferación colangiolar sin pérdida de conductos biliares
Ausencia de complicaciones biliares y de TAH

también relacionadas con la histología, el pronóstico y la patogenia<sup>12</sup>.

El patrón de recurrencia más frecuente remeda la historia natural de la hepatitis C en el paciente no trasplantado, con progresión a hepatitis crónica y cirrosis en un tiempo significativamente más corto<sup>12,13</sup>. En estos pacientes, la progresión de la fibrosis suele seguir un patrón lineal<sup>13</sup>. En un pequeño porcentaje de casos, no obstante, se produce una aceleración tardía de la fibrosis sin causa aparente<sup>14</sup>. En la actualidad se acepta que el mecanismo de lesión histológica en los pacientes con este patrón de recurrencia está mediado por la respuesta inmunológica del huésped, de forma similar a lo observado en sujetos inmunocompetentes, pero en el contexto de una carga viral significativamente más elevada<sup>12</sup>.

El segundo patrón de recurrencia, por el contrario, parece estar mediado por un mecanismo citopático directo<sup>12</sup>. Los pacientes con este patrón desarrollan una hepatitis colestásica fibrosante que remeda la observada en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B cuando no se utilizan medidas profilácticas adecuadas. Ocurre de forma infrecuente (6-10%), pero tiene un pronóstico muy sombrío, con progresión acelerada hacia la insuficiencia hepatocelular, pérdida del injerto y muerte, generalmente entre 3 a 6 meses desde el inicio del cuadro<sup>15</sup>. Por lo general ocurre en el contexto de una inmunodepresión excesiva, por ejemplo, tras la utilización de un número elevado de bolos de metilprednisolona o de OKT3. Las principales características de esta entidad se resumen en la tabla I. La combinación de ciertos hallazgos, tales como carga viral elevadísima, escasa respuesta inflamato-

Correspondencia: Dra. M. Berenguer.  
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: mbhaym@teleline.es

ria en la biopsia hepática, ausencia de respuesta CD4 específica frente al VHC y respuesta intrahepática de tipo TH2, apuntan a que el mecanismo de lesión hepática en estos casos sea citopático directo. Es por ello que, en algunos casos, el pronóstico puede mejorar con la reducción significativa de la inmunodepresión.

#### FUENTE DE LA INFECCIÓN POR EL VHC TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

En la inmensa mayoría de los casos la infección por el VHC tras el trasplante es el resultado de la recurrencia viral. Por el contrario, hoy día es excepcional detectar casos de infección VHC *de novo*. En ocasiones, la infección proviene de 2 fuentes: la recurrencia del VHC junto a la infección *de novo* por la utilización de donantes con infección por el VHC. Éstos se utilizan para aliviar la carencia de órganos. La aplicabilidad de esta alternativa para aumentar las reservas de donantes es, no obstante, muy baja, ya que en general los hígados provenientes de pacientes infectados por el VHC tienen una lesión histológica lo suficientemente relevante para que no acepten para el trasplante. En cualquier caso, si se aceptan, el receptor, paciente de por sí infectado por el VHC, debe ser informado ampliamente. Los estudios que han evaluado el curso de la hepatitis C postrasplante en estos casos han demostrado que: *a*) se produce una superinfección por la cepa del donante; *b*) en los casos en que el genotipo 1 está presente (bien en el receptor o en el donante), suele ser el que acaba predominando tras la cirugía, y *c*) la historia natural de la infección por el VHC postrasplante no se ve modificada frente a la observada entre pacientes que reciben un hígado de un donante sin infección por el VHC<sup>16</sup>.

#### HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC TRAS EL TRASPLANTE

##### Curso progresivo hacia la hepatitis crónica y cirrosis

En general los pacientes desarrollan una hepatitis aguda, con características histológicas similares a las observadas en los pacientes no trasplantados, entre el tercer y sexto mes postrasplante, con elevación de las transaminasas y, frecuentemente, de la bilirrubina. La progresión posterior hacia hepatitis crónica y cirrosis sigue en general un patrón lineal en el tiempo, con una mediana de aumento de fibrosis anual de aproximadamente 0,3 U<sup>13</sup>. A partir de esta tasa de progresión de la fibrosis hepática, se estima que la mediana de tiempo habitual para desarrollar la cirrosis desde la fecha del trasplante es de aproximadamente 10 años.

De los pacientes con escasa progresión inicial o ausencia de fibrosis, un porcentaje de aproximadamente el 30% desarrolla una aceleración tardía sin causa aparente, con rápida progresión a cirrosis del injerto<sup>14</sup>. En estos casos, las primeras biopsias anuales muestran escasa o nula fibrosis, y sólo a partir del cuarto o quinto año se evidencia un cambio súbito en la historia natural de la hepatitis postrasplante.

#### Hepatitis colestásica fibrosante (tabla I)

##### *Riesgo de desarrollar una cirrosis del injerto por hepatitis C recurrente*

Independientemente del patrón de recurrencia, la tasa de cirrosis del injerto descrita en los centros en los cuales se realizan biopsias de protocolo anuales se cifra en torno al 20% a los 4 años del trasplante, y la probabilidad acumulada en 5 años es de aproximadamente el 25-30%, con un rango muy amplio entre las series (12-44%)<sup>1,2,4,6-11</sup>.

##### *Historia natural de la cirrosis compensada del injerto*

La historia natural de la hepatitis C recurrente una vez establecida la cirrosis del injerto también está acelerada. La tasa de descompensación clínica es del 42% al año del diagnóstico de la cirrosis y del 63% a los 3 años<sup>17</sup>.

##### *Historia natural de la cirrosis descompensada del injerto*

Una vez producido el primer episodio de descompensación, tiene lugar una caída brusca de la supervivencia, con un 40% al año y menos de un 10% a los 3 años. En general, el primer episodio de descompensación clínica en estos pacientes es la descompensación hídrica<sup>17</sup>.

##### *Cambios en la historia natural de la hepatitis C en los últimos años*

La agresividad de la hepatitis C ha aumentado entre los pacientes trasplantados en los últimos años, con una mayor rapidez en la progresión de la fibrosis<sup>13</sup> y, por tanto, un mayor porcentaje de pacientes que desarrollan cirrosis del injerto en los primeros años postrasplante<sup>1,2,4,11,18</sup>. En un estudio reciente, la probabilidad acumulada de desarrollar una cirrosis del injerto en los primeros 3 años postrasplante pasó de ser del 0% entre los trasplantados en 1991-1992 al 40% en los trasplantados en 1999-2000<sup>4,11</sup>.

#### Factores predictivos de la historia natural de la hepatitis C recurrente

Los factores implicados en la variabilidad de la historia natural de la hepatitis C recurrente son múltiples y dependen no solamente del virus y del huésped, sino también de circunstancias intrínsecas al trasplante, tales como factores del donante, de la cirugía o de la medicación administrada, o bien complicaciones surgidas en el postrasplante<sup>1,2,6-11,18-20</sup>. De todos estos factores, 2 destacan por su importancia: la edad del donante y la inmunodepresión.

##### *Factores predictivos de progresión acelerada de la fibrosis*

Varios estudios han demostrado una clara relación entre la edad del donante y la progresión de la hepatitis C postrasplante<sup>1,2,4,11,18,20-22</sup>. En general, el umbral a partir del cual se produce empeoramiento del curso de la enferme-

dad es 40-50 años. El envejecimiento de la población de donantes permite explicar en parte el empeoramiento en la historia natural de la hepatitis C recurrente.

Existen igualmente varios estudios, no sólo entre la población trasplantada hepática, sino también en otras poblaciones inmunodeprimidas, que han demostrado que la sobreinmunodepresión se asocia con un peor pronóstico, en particular con el desarrollo de hepatitis colestásica fibrosante, y con mayor rapidez de la progresión de la fibrosis<sup>1,2,4,11,18,20,23,24</sup>. Desafortunadamente, pese a la importancia de la inmunodepresión sobre la progresión de la hepatitis C postrasplante, disponemos de escasos datos y, además, en general contradictorios, acerca del efecto de cada inmunodepresor sobre la replicación del VHC y la gravedad de la hepatitis C. Así, por ejemplo, hay datos que apuntan a que el uso de micofenolato mofetil se asocia con un aumento de la replicación del VHC<sup>25</sup> y, sin embargo, los estudios que analizan su papel en la evolución de la hepatitis C tras el trasplante arrojan resultados discordantes<sup>1,2,4,11,23,24,26-28</sup>. Lo mismo sucede con la ciclosporina. Se ha descrito un efecto antiviral de esta molécula en sistemas *in vitro*<sup>29</sup>. Sin embargo, hasta la fecha los estudios acerca de su efecto sobre la hepatitis C postrasplante frente al uso de tacrolimus son igualmente contradictorios<sup>1,2,7,11,23,24,30</sup>. Finalmente, aunque parezca establecido que la utilización de dosis altas de corticoides es perjudicial para la hepatitis C<sup>1,2,7-9,13,15,23,24,31</sup>, no queda claro cuál es la mejor forma de retirar estos fármacos del cóctel inmunodepresor en el período postrasplante<sup>23,24,4,11,32,33</sup>. Desafortunadamente, los estudios que se han hecho hasta la fecha propiciados por la industria farmacéutica se han centrado en evaluar el poder inmunodepresor de todas estas sustancias teniendo como objetivo principal reducir la tasa de rechazo.

Otros factores que parecen asociarse con una peor evolución son el tiempo de isquemia prolongado<sup>1,2,20</sup> y la carga viral elevada en el pretrasplante o postrasplante temprano<sup>1,2,19</sup>. El papel del genotipo es controvertido. Algún estudio reciente conjetura que hay ciertas cepas dentro del genotipo 1 que se asocian con una peor evolución<sup>34</sup>.

#### *Factores predictivos de hepatitis colestásica fibrosante*

En general este patrón de recurrencia se produce en el contexto de una inmunodepresión muy potente, la cual anula la respuesta del sistema inmunitario; se produce entonces un aumento muy significativo de la carga viral en sangre, lo que condiciona un daño directo sobre el hepatocito. Aunque existen pocos datos al respecto, estos cuadros suelen desarrollarse tras la utilización de fármacos con gran potencia inmunodepresora, tales como el OKT3 o los bolos repetido de metilprednisolona<sup>12,15,23,24</sup>.

#### *Factores predictivos de aceleración tardía de la fibrosis*

La combinación de las concentraciones de transaminasas y los hallazgos histológicos de las primeras biopsias anuales permite predecir este cambio en la evolución de

la hepatitis. El riesgo es máximo entre los pacientes con transaminasas persistentemente elevadas junto a la presencia de cierta fibrosis histológica, mientras que es mínimo entre los que tienen las transaminasas persistentemente normales y carecen de fibrosis en la biopsia del tercer o cuarto año<sup>14</sup>.

#### *Factores predictivos de descompensación de la cirrosis*

Estos factores solamente se han descrito en un estudio y, por tanto, requieren validación en series más amplias. Destacan: *a)* un tiempo corto desde el trasplante hasta el desarrollo de cirrosis (menor d un año), y *b)* la presencia de albúmina sérica reducida<sup>17</sup>.

### **IMPACTO DEL TIPO DE CIRUGÍA**

Los resultados respecto al efecto del trasplante hepático de donante vivo sobre la hepatitis C son controvertidos<sup>35</sup>. Teóricamente, los resultados deberían ser mejores en estos pacientes al evitarse una serie de factores implicados en la agresividad de la hepatitis C, tales como la edad avanzada del donante, la esteatosis importante y el tiempo de cirugía prolongado. En la realidad, los resultados hasta la fecha son controvertidos y, si bien no parecen evidenciarse diferencias en la supervivencia a corto plazo frente a los que reciben un órgano de donante cadavérico, la hepatitis C recurrente parece ser más agresiva en este contexto, con una mayor tasa de hepatitis colestásica fibrosante. Desafortunadamente, los estudios son en general de pequeño tamaño y en contadas ocasiones realizan una valoración histológica basada en biopsias de protocolo.

### **IMPORTANCIA DE LAS BIOPSIAS DE PROTOCOLO**

Las biopsias de protocolo son extremadamente importantes en el paciente trasplantado por varios motivos: *a)* han permitido describir la historia natural de la hepatitis C recurrente<sup>1,2,4,6-11,14</sup>; *b)* son el único mecanismo para determinar la gravedad de la hepatitis recurrente al no existir una correlación entre los hallazgos histológicos, en particular entre la fibrosis, y los hallazgos de laboratorio (concentración sérica de transaminasas)<sup>7,8,36,37</sup>; *c)* permiten descartar otras causas de lesión hepática, tales como un síndrome de Budd-Chiari asociado a la hepatitis C recurrente; *d)* permiten diagnosticar de forma temprana la presencia de cirrosis del injerto<sup>17</sup>, lo cual tiene importantes implicaciones para el seguimiento del paciente, y su evaluación para un posible retrasplante, y *d)* permiten predecir la evolución posterior<sup>7,8,14</sup>. Los hallazgos histológicos del tercer año se han utilizado como factores predictivos de aceleración tardía de la fibrosis. Igualmente, la gravedad de la hepatitis C en la biopsia del primer año se correlaciona con la probabilidad de desarrollar una cirrosis del injerto durante los siguientes 4 años. Finalmente, algunos hallazgos histológicos, tales como colestasis, esteatosis o necrosis confluyente, parecen asociarse con peor pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Liver Transplantation Society HCV Consensus Group. Report of the First International Liver Transplant Society Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transpl* 2003;9(Suppl 3).
2. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
3. García-Retortillo M, Fornis X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7.
4. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
5. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
6. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8(Suppl 1):14-8.
7. Gane E, Portmann B, Naoumov N, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
8. Prieto M, Berenguer M, Rayón M, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
9. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-61.
10. Sánchez-Fueyo A, Restrepo J-C, Quintó L, et al. Impact of the recurrence of hepatitis C infection after liver transplantation on the long term viability of the graft. *Transplantation* 2002;73:56-63.
11. Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:34-41.
12. McCaughan GW, Zekry A. Pathogenesis of hepatitis C virus recurrence in the liver allograft. *Liver Transpl* 2002;8(Suppl 1):7-13.
13. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
14. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl* 2003;1152-8.
15. Schluger L, Sheiner P, Thung S, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-6.
16. Arenas JI, Vargas HE, Rakela J. The use of hepatitis C-infected grafts in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(Suppl 3):48-51.
17. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
18. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:362-9.
19. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:823-30.
20. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9(Suppl 3):44-7.
21. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002;51:248-52.
22. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004;77:84-92.
23. McCaughan GW, Zekry A. Impact of immunosuppression on immunopathogenesis of liver damage in hepatitis C virus-infected recipients following liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(Suppl 3):21-7.
24. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver transpl* 2003;9:S63-S6.
25. Zekry A, Gleeson M, Turhan S, McCaughan GW. The effect of mycophenolate compared to azathioprine on viral load in HCV liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2004;10:52-8.
26. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:40-6.
27. Fasola CG, Netto GJ, Jennings LW, et al. Recurrence of hepatitis C in liver transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2002;34:1563-4.
28. Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, et al. The effect of anti-interleukin-2 receptor therapy on the course of hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:1064-70.
29. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282-8.
30. Casavilla FA, Rakela J, Kapur S, et al. Clinical outcome of patients infected with hepatitis C virus infection on survival after primary liver transplantation under tacrolimus. *Liver Transpl Surg* 1998;4:448-54.
31. Charlton L. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 1999;5:S107-S14.
32. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:884-8.
33. Berenguer M. Outcome of post-transplantation HCV-disease – is it the host, the virus or how we modify the host and/or the virus? *Liver Transpl* 2002;8:889-91.
34. López-Labrador FX, Berenguer M, Sempere A, et al. Genetic variability of hepatitis C virus NS3 protein in human leukocyte antigen-A2 liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004;10:217-27.
35. Everson GT. Role of adult living donation in patients with hepatitis C. *Liver Trans* 2003;9:S64-S8.
36. Berenguer M, Rayón M, Prieto M, et al. Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver transplantation* 2001;7:790-6.
37. Sebagh M, Rifai K, Feray C, et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology* 2003;37:1293-301.