

Prevención de la recidiva de la cirrosis hepática por el VHC. Un factor crítico para mejorar los resultados del trasplante hepático

M. García-Retortillo

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud mundial. Se calcula que unos 200 millones de personas pueden estar afectadas por esta infección en todo el mundo. En nuestro medio la hepatopatía secundaria a la infección por el VHC es la principal causa de cirrosis y de hepatocarcinoma y, por tanto, se ha convertido en la principal indicación de trasplante hepático (TH)¹.

La recurrencia de la infección por el VHC tras el TH es prácticamente universal². Además, la hepatopatía que causa progresa de forma mucho más rápida en los sujetos trasplantados que en los inmunocompetentes. Tanto es así que hasta un 50% de los trasplantados por VHC desarrolla una cirrosis hepática a los 5 años del trasplante³. En los últimos años, además, se está observando una aceleración de la progresión de dicha hepatopatía provocada por el uso de inmunodepresores más potentes y por el aumento progresivo de la edad de los donantes⁴. Todo ello hace que la supervivencia, tanto del injerto como del paciente, sea significativamente peor en las personas sometidas a trasplante por hepatopatía relacionada con el VHC en comparación con los trasplantados por otras indicaciones⁵. La peor supervivencia del injerto hace que estos pacientes sean con frecuencia tributarios de retrasplante. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora son decepcionantes y, de hecho, algunos grupos de trasplante consideran que la recurrencia grave y temprana de la infección por el VHC constituye una contraindicación relativa para el retrasplante.

A este escenario debe unirse la situación de relativa escasez de órganos, que es común a todos los programas de trasplante. En efecto, la desproporción entre el número de pacientes incluidos en lista y el número de trasplantes que finalmente se llevan a cabo ha aumentado de forma pro-

gresiva en los últimos años. Esta desproporción, a su vez, ha provocado un aumento de la mortalidad en lista de espera y del número de exclusiones para trasplante por progresión de la hepatopatía, que ha alcanzado un 15% incluso en países con elevadas tasas de donaciones como el nuestro⁶.

Por todo lo expuesto anteriormente, la recurrencia de la infección por el VHC tras el TH debe considerarse uno de los principales problemas para todos los grupos de trasplante, cuya solución aún está pendiente. Las estrategias encaminadas a la prevención y el tratamiento de la recurrencia post-TH deberían contemplarse como una prioridad, puesto que del correcto manejo de esta complicación puede depender la supervivencia del injerto y del paciente.

Hasta ahora existen pocas opciones profilácticas o terapéuticas que hayan demostrado su eficacia en la prevención o en el control de la infección por el VHC tras el TH. Las estrategias propuestas se centran en la erradicación de la infección por dicho virus mediante la administración de tratamiento antiviral combinado con interferón (últimamente su forma pegilada) y ribavirina. La diferencia básica entre estas estrategias radica en el momento en el que se inician.

El tratamiento antiviral administrado antes del trasplante, es decir, durante el período en que los pacientes se encuentran en lista de espera, es una de las opciones que se han evaluado. Teóricamente se trata de la opción ideal, puesto que pretende erradicar la infección antes del trasplante, con lo que se evita el contacto del virus con el nuevo injerto. Sin embargo, el tratamiento antiviral está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada debido al riesgo de los frecuentes y potencialmente graves efectos adversos y a la baja eficacia que presenta. En la bibliografía, sin embargo, existen algunos datos que indican que en pacientes seleccionados (con un perfil virológico favorable, esto es, con carga viral baja y genotipo distinto de 1) y en centros de referencia con experiencia en el manejo de los pacientes cirróticos, dicho tratamiento podría evitar de forma eficaz la recurrencia de la infección hasta en un 20% de los pacientes tratados en lista⁷⁻⁹.

Correspondencia: Dr. M. García-Retortillo.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mogarciaar@yahoo.es

Recibido el 1-7-2005; aceptado para su publicación el 6-7-2005.

No existe consenso sobre cuándo ni a qué dosis debería iniciarse el tratamiento en estos pacientes para aumentar la tolerancia de éstos y la eficacia. Tampoco existen datos sobre la seguridad del interferón pegilado en este subgrupo de pacientes.

Los tratamientos llamados «preventivos» se basan en la instauración de tratamiento antiviral combinado con interferón y ribavirina pocas semanas después del trasplante, en la fase aguda de la recurrencia de la infección por el VHC. Se fundamentan en la elevada eficacia del tratamiento combinado en la fase aguda de la hepatitis en el sujeto inmunocompetente. Sin embargo, la situación tras el trasplante presenta una serie de características que hacen que el resultado de la infección aguda del injerto muestre una evolución notablemente diferente de la que se observa en el sujeto inmunocompetente. En primer lugar, la probabilidad de aclaramiento espontáneo de la infección que se produce hasta en un 20% de los sujetos inmunocompetentes es prácticamente inexistente en el sujeto trasplantado, que recibe elevadas dosis de fármacos inmunodepresores. Además, se trata de pacientes en los que ya existe una respuesta inmunitaria específica frente al VHC (anterior al trasplante) que ya se ha mostrado ineficaz en la erradicación de la infección antes del trasplante. Si a esto añadimos el hecho de que son pacientes que se encuentran convalecientes tras una cirugía mayor, parece lógico pensar que se trata de una estrategia con una aplicabilidad también limitada. Con todo, se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento combinado con interferón y ribavirina en las fases iniciales tras el TH (primeras semanas post-TH). Las diversas series presentan resultados discrepantes, pero la mayoría se sitúa alrededor de un 20%^{10,11}. De nuevo, la baja tolerabilidad obliga a disminuir la dosis de los fármacos e incluso a la interrupción del tratamiento en una proporción muy elevada de los pacientes. Datos recientes parecen ser más esperanzadores en cuanto a la eficacia y la tolerabilidad, con la utilización de factores estimuladores de colonias granulocíticas y de eritropoyetina recombinante¹². Con ello se evitan la reducción de dosis y la interrupción del tratamiento en una proporción significativa de los pacientes.

La inmunoprofilaxis, de forma análoga a como actúa en la prevención de la recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B tras el trasplante, se basa en la presencia de anticuerpos con actividad neutralizante del VHC que podrían alterar e incluso evitar la aparición de hepatitis tras el TH. La gammaglobulina hiperinmunitaria se administraría durante la fase anhepática y en la fase inmediata post-TH, cuando la carga viral alcanza valores mínimos. Desafortunadamente, hasta el momento sólo existe un estudio que haya evaluado la eficacia de la administración de gammaglobulina en las fases peri y post-TH inmediato, sin que por ahora se hayan obtenido resultados positivos¹³.

La conducta terapéutica más generalizada consiste en iniciar el tratamiento en la fase crónica de la infección, cuando ya se ha constatado la presencia de una hepatitis crónica en la biopsia, lo que ocurre frecuentemente meses

o incluso años después del trasplante. Esta estrategia presenta las ventajas de que se aplica sobre pacientes más estables, que reciben dosis inferiores de fármacos inmunodepresores y que sólo se administra en aquellos en los que se comprueba que la recurrencia de la infección presenta una repercusión histológica y funcional clara, con lo que se ahorra el tratamiento en los casos de recurrencias de curso más benigno. Los estudios publicados hasta ahora muestran que el tratamiento combinado con interferón y ribavirina alcanza una respuesta virológica sostenida de alrededor del 20% después de un año de tratamiento. Sin embargo, la baja tolerancia a dicho tratamiento obliga a retirar la medicación en una proporción no despreciable de los pacientes. De entre todos los efectos adversos del tratamiento, la anemia hemolítica inducida por la ribavirina es el más frecuente y el que obliga a la modificación de la dosis e incluso a la interrupción del tratamiento en numerosos casos¹⁴. Ya existen resultados de series de pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina, la mayoría durante un período de un año. En estos casos se ha observado un aumento de la respuesta virológica sostenida, que llega a superar el 35%¹⁵ y puede llegar hasta el 45%¹⁶. Estos resultados deberán confirmarse en futuras series que incluyan a un mayor número de pacientes.

Además de la erradicación de la infección por el VHC, la potencial mejoría histológica provocada por el tratamiento se ha utilizado como otro de los objetivos secundarios en muchos de los trabajos publicados. Aunque metodológicamente es difícil diseñar estudios que con pocos pacientes y en períodos de tiempo relativamente cortos sean capaces de establecer diferencias, existe amplio consenso en atribuir un efecto histológico beneficioso en los pacientes que han logrado una respuesta virológica sostenida. Este beneficio se hace patente tanto en la disminución del índice necroinflamatorio como en la del estadio de fibrosis¹⁷. Sin embargo, es menos claro cuál es el efecto sobre aquellos en que no se logra la respuesta virológica sostenida, ya que, mientras que unos estudios parecen señalar un efecto beneficioso al lograr una ralentización de la fibrosis, otros no logran demostrar este efecto.

Desde hace unos años se estudia la posibilidad de incorporar los tratamientos antifibrogénicos al manejo de los trasplantados, especialmente en los infectados por el VHC. La fibrosis hepática, más que la inflamación, se considera la causa de los acontecimientos que llevan a la descompensación de la hepatopatía, al ser la principal responsable del aumento del gradiente de presión portal en el hígado trasplantado. El sistema renina-angiotensina está relacionado con la respuesta inflamatoria que se produce tras una noxa como la infección vírica o la lesión por isquemia-reperfusión. La angiotensina II cuenta con una acción profibrogénica que se ha demostrado ampliamente en estudios con otros órganos, como el riñón y el corazón. En estos órganos, el bloqueo del sistema renina-angiotensina con la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas del receptor de la angiotensina, produce un efecto beneficioso sobre la atenuación del proceso de la fibrogénesis. Los datos relativos al efecto de dichos agentes sobre

la fibrosis hepática son muy limitados y deberán analizarse en futuros estudios.

Por último, los nuevos antivirales contra el VHC, y fundamentalmente los inhibidores de las proteasas (en especial de la proteasa NS3) y de la polimerasa vírica, están ofreciendo resultados muy prometedores en cuanto a eficacia en sujetos inmunocompetentes con infección crónica por el VHC¹⁸. Sin embargo, los datos de que disponemos son aún muy preliminares y en el campo del TH, inexistentes. De confirmarse, abrirían un nuevo campo en la profilaxis y tratamiento de la infección por el VHC tras el TH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9:1231-43.
2. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:680-7.
3. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Córdoba J, Arguello 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;29:250-6.
4. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32:673-84.
5. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002;122:889-96.
6. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.ont.es>
7. Everson G, Trouillot T, Trotter J, Halprin A, McKinley C, Fey B. Treatment of decompensated cirrhosis with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy [resumen]. *Hepatology.* 2001;32:595.
8. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:350-5.
9. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suárez F, De la Mata M, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;39:389-96.
10. Mazzaferro V, Schiavo M, Caccamo L, Tagger A, Morabio A, Lavezzo B. Prospective randomized trial on early treatment of HCV infection after liver transplantation in HCV-RNA positive patients [resumen]. *Liver Transpl.* 2003;9:C36.
11. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preventive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:118-24.
12. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Lázaro JL, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alfa-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;43:53-9.
13. Wilems B, Ede M, Martota P, Wall W, Greig P, Lilly L, et al. Anti-HCV human immunoglobulins for the prevention of graft infection in HCV-related liver transplantation, a pilot study [resumen]. *J Hepatol.* 2002;36:32.
14. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology.* 2003;124:642-50.
15. Neumann AU, Langrher J, Berg T, Neuhaus P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2b and ribavirin [resumen]. *Hepatology.* 2004;34:531A.
16. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol.* 2004;40:669-74.
17. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW, Liu C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2004;10:199-207.
18. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effect in humans infected with hepatitis C virus. *Nature.* 2003;426:186-9.