

# Inmunosupresión y trasplante hepático en pacientes infectados por el VHC

M. Berenguer

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

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye la principal indicación de trasplante hepático en adultos. La recurrencia de la infección o viremia es universal con desarrollo de daño histológico en la mayoría de pacientes durante el seguimiento<sup>1-3</sup>. Sin embargo, es infrecuente observar disfunciones graves del injerto durante los primeros meses postrasplante<sup>1-5</sup>. Tras seguimientos más largos, de 5-7 años, un porcentaje relativamente importante de pacientes, entre un 8-30%, desarrollan una cirrosis del injerto<sup>1-7</sup>. Además, menos del 5% de los pacientes desarrollan un tipo de hepatitis fibrosante colestásica de rápida evolución, que remeda al que se observa en pacientes trasplantados e infectados por el virus de la hepatitis B (VHB)<sup>8</sup>.

Hasta hace poco se estimaba que la supervivencia a corto-medio plazo era similar a la de controles no infectados por este virus<sup>1,4,6</sup>. Estudios más recientes contradicen estos resultados<sup>9</sup>. El estudio de la evolución histológica de los injertos infectados por VHC ha permitido estimar el tiempo requerido para desarrollar una cirrosis del injerto en cerca de 10-12 años<sup>7</sup>. Este tiempo es significativamente más corto que el descrito en pacientes inmunocompetentes<sup>8</sup>, lo que apoya la mayor agresividad de la hepatitis C en pacientes con el sistema inmunológico alterado que en aquellos con respuesta inmunitaria adecuada. Basándose en estas observaciones, no es de extrañar que, a medida que los programas de trasplante se aproximan a su segunda década de actividad, se observe una reducción en la supervivencia del injerto.

Además, tanto la progresión histológica como la mortalidad derivadas de la infección por el VHC se han incrementado en los últimos años<sup>7</sup>, empeorando el pronóstico de estos pacientes y haciendo más patente la necesidad de terapias antivirales.

La historia natural de la hepatitis C tras el trasplante es, no obstante, muy variable<sup>1-3,5,7,8</sup>. Así, algunos pacientes con viremia no tienen apenas daño hepático y, sin embargo, otros desarrollan graves colestasis asociadas con la recurrencia. Aún no se ha dilucidado cuáles son los factores presentes antes y/o después del trasplante que condicionan esta variabilidad. Una de las variables con más peso es indudablemente el estado de inmunodepresión.

## HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C RECURRENTE

### Evolución histológica (tabla I)

Tras períodos de tiempo de 5-7 años, la mayoría de pacientes desarrolla lesiones histológicas de hepatitis crónica<sup>1-3,7,8</sup>. La historia natural de esta hepatitis se caracteriza por la progresión a cirrosis en un porcentaje que varía entre el 8 y el 30% en 3-7 años, según las series<sup>1-8</sup>. La progresión de la enfermedad es, no obstante, variable. Algunos pacientes mantienen un mínimo o moderado daño hepático, y otros progresan de manera muy rápida a una situación de hepatopatía terminal. Los factores responsables de esta variabilidad dependen probablemente tanto del huésped como del virus o del entorno<sup>8</sup>.

La inmunodepresión constituye claramente uno de los factores más relevantes, situación que es inherente al paciente con trasplante hepático. En efecto, el curso de la hepatitis por el VHC se acelera de manera significativa en pacientes inmunodeprimidos, como son trasplantados hepáticos, en comparación con los sujetos inmunocompetentes, tanto antes como después del establecimiento de la cirrosis<sup>7,10</sup>. Tanto el grado de progresión del estadio de fibrosis como el riesgo de descompensación de la cirrosis son significativamente mayores después que antes del trasplante (tabla II). Así, mientras la tasa de progresión de la fibrosis hepática asociada con la infección por el VHC se estima en 0,2 incrementos de fibrosis al año en pacientes inmunocompetentes (rango, 0,09-0,8), ésta se eleva a 0,3 (0,004-2,19) U/año en los trasplantados hepáticos<sup>7</sup>. Esto se traduce en un menor tiempo para el desarrollo de

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

TABLA I. Evolución histológica en pacientes con hepatitis C recurrente

Autor, año	N.º	Seguimiento (meses)	Hepatitis crónica (%)	Cirrosis (%)
Feray, 1994	60	42 (media)	68	7,5
Gane, 1996*	149	36 (mediana)	88	8
Johnson, 1996	67	No disponible	46	16
Feray, 1999	652	42 (media)	80	10
Prieto, 1999*	81	32 (media)	97	15
Testa, 2000*	300	23 (mediana)	40	6
Sánchez Fueyos, 2002	122	43 (mediana)	95	23

\*Centros en los que se realizan biopsias de protocolo anuales.

TABLA II. Hallazgos a favor de la mayor agresividad de la hepatitis C en pacientes trasplantados hepáticos que en inmunocompetentes

	Inmunocompetentes	Trasplantados hepáticos
Progresión de la fibrosis	0,2 U/año (0,09-0,8/año)	0,3 U/año (0,004-2,19/año)
Mediana de años desde la infección hasta el desarrollo de cirrosis	20-40	10-12
Tasa de descompensación tras el desarrollo de cirrosis compensada	20-25% en 10 años	50% en 1 año
Supervivencia tras la descompensación	50% en 5 años	41% en 1 año

cirrosis, estimado en 10-12 años de mediana en los trasplantados hepáticos, frente a 20-40 años en los pacientes inmunocompetentes<sup>7</sup>. Igualmente, tras el desarrollo de cirrosis, la probabilidad de descompensación es de sólo el 20-25% en 10 años en pacientes inmunocompetentes, frente al 50% en un año en trasplantados hepáticos<sup>10</sup>. De hecho, la tasa actuarial de descompensación en un año en cirróticos inmunocompetentes es similar a la encontrada para un mes en los pacientes trasplantados con cirrosis VHC del injerto<sup>10</sup>. Estos datos son claros indicadores de la mayor agresividad de la hepatitis C en pacientes con deficiencias en su respuesta inmunitaria, fundamentalmente en la respuesta celular.

Finalmente, la fuerte asociación observada entre la progresión de la fibrosis tras el trasplante y el año de la realización de éste, reforzada por los hallazgos de que el año de la realización del trasplante es un importante factor predictivo del tiempo de desarrollo de cirrosis, como mencionamos más adelante<sup>7-9</sup>, sustenta la hipótesis de que el tratamiento inmunosupresor desempeña un papel clave en la progresión de la enfermedad.

### Evolución clínica

La alta prevalencia de la enfermedad en el postrasplante y la evolución agresiva de ésta se ha traducido en una reducción en la supervivencia del injerto/paciente<sup>8,9</sup>. En un estudio reciente en pacientes infectados principalmente por el VHC genotipo 1b, la supervivencia injerto/paciente

fue más baja en aquéllos trasplantados por cirrosis por VHC que en aquéllos trasplantados por cirrosis de otras etiologías (77, 65, 60 y 50% frente a 87, 82, 75, 70% al año y a los 3, 5 y 7 años, respectivamente;  $p = 0,0002$ )<sup>9</sup>. Mientras que la principal causa de la pérdida del injerto en el grupo VHC positivo fue la recurrencia de la infección por el VHC, en el grupo control lo fueron las infecciones. La base de datos norteamericana (UNOS database) ha presentado datos similares, con una supervivencia a los 5 años del 56,7% en el grupo positivo para el VHC frente al 65,6% en el grupo negativo para el VHC.

### EFFECTOS ESPECÍFICOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

#### Efectos sobre los valores de viremia

Los valores de ARN-VHC aumentan unas 10-20 veces respecto a las concentraciones pretrasplante a partir de las 72 h del trasplante<sup>11</sup>.

En el período postrasplante se ha demostrado una falta de correlación entre los valores séricos de ARN y el grado de replicación viral intrahepática<sup>12</sup>. Estos datos sugieren que los valores elevados de ARN del VHC en suero, típicamente observados en el postrasplante, no se derivan de un incremento en la replicación del virus, sino más bien son reflejo de una disminución de su aclaramiento en el contexto de la inmunodepresión<sup>13</sup>. En este sentido, en un estudio, la reducción de la dosis de inmunodepresores en el tiempo tras el trasplante se asoció con un descenso en los valores de viremia intrahepáticos<sup>14</sup>. Si estas observaciones se confirmasen, los fármacos antivirales pasarían a un segundo plano en el tratamiento de los pacientes trasplantados, pasando a primera línea de tratamiento los fármacos inmunomoduladores, como el interferón y/o la selección de inmunodepresores con menor actividad.

En general, se desconoce el efecto específico de cada inmunodepresor sobre los valores de viremia, así como los mecanismos a través de los cuales estos fármacos son capaces de aumentar los valores de viremia. Se ha demostrado una elevación de las concentraciones de viremia al utilizar esteroides, tanto en pacientes inmunodeprimidos como en inmunocompetentes<sup>11,15</sup>. Estudios realizados en trasplantados renales también han demostrado un aumento de los valores de viremia del VHC tras la iniciación de tratamiento con micofenolato<sup>16</sup>. Estos datos deben analizarse con más detalle en trasplantados hepáticos. Se desconoce, además, el mecanismo de acción por el cual este fármaco produciría este aumento de la carga viral.

#### Efectos sobre la progresión de la hepatitis

Los datos acerca de la progresión de la hepatitis según el tipo de inmunodepresión empleada no están claros. La mayoría de estudios, aunque no todos, no han demostrado que existan diferencias en la supervivencia o en la evolución histológica en pacientes tratados con ciclos-

**TABLA III. Limitaciones de los estudios que han valorado el papel de la inmunodepresión de inducción o mantenimiento en la historia natural de la hepatitis C recurrente**

<p>Naturaleza retrospectiva de los estudios          Utilización de objetivos distintos (supervivencia del injerto, supervivencia del paciente, hepatitis grave, evolución histológica)          Diferencias y falta de parcialidad en la selección de pacientes          Existencia de factores de confusión (rechazo, motivo y momento de la utilización de ciertos inmunodepresores, etc.)</p>
---

porina frente a aquellos tratados con tacrolimus<sup>1-9,17,18</sup>. Recientemente se han introducido nuevos y potentes fármacos inmunodepresores, lo que se traduce en una mayor combinación de fármacos de diferente potencia inmunodepresora. En estas circunstancias, es difícil establecer el papel que desempeña cada uno de estos fármacos en la evolución de la enfermedad (tabla III). En este sentido, los estudios que analizan la función del micofenolato sobre la hepatitis C recurrente son contradictorios<sup>7,8,16</sup> y datos preliminares apuntan a un papel deletéreo de los anticuerpos antirreceptor de la interleucina 2<sup>19</sup>. El grado de inmunodepresión sí parece estar implicado en la progresión de la enfermedad<sup>2,7,15,20,21</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento de los episodios de rechazo con fuerte inmunodepresión, incluyendo el uso de anticuerpos antilinfocíticos y los bolos de metilprednisolona, está fuertemente asociado con una elevada incidencia de hepatitis C recurrente y con una mayor agresividad de ésta. Estos hallazgos son la base de la menor agresividad utilizada en el tratamiento de los episodios de rechazo en pacientes infectados por el VHC. En general, se tiende a no tratar los episodios considerados como leves o moderados y, cuando existen dudas entre rechazo o hepatitis C, se realizan biopsias seriadas, aplazando los ensayos terapéuticos precipitados con esteroides.

Igualmente, la asociación negativa descrita entre los corticoides y la historia natural de la hepatitis C postrasplante ha condicionado que últimamente se esté llevando a cabo en estos pacientes una rápida reducción de la dosis de corticoides. La eficacia de esta estrategia no ha sido, sin embargo, demostrada hasta el momento.

Existen otros hallazgos indirectos que sugieren que una respuesta inmunológica alterada, sobre todo de tipo celular, contribuye de forma significativa a la peor evolución de la hepatitis C tras el trasplante: *a*) asociación entre la infección por el citomegalovirus (CMV) y mayor riesgo de desarrollar una cirrosis secundaria a la recurrencia por el VHC. En estos casos, se ha sugerido que esta asociación se debe a los déficit inmunológicos provocados por la infección por el CMV, y *b*) peor evolución tanto histológica como clínica en pacientes trasplantados recientemente, coincidiendo con la introducción de fármacos inmunodepresores de mayor potencia, como se menciona más adelante.

#### **Asociación entre el año del trasplante y la historia natural de la hepatitis C recurrente**

El año de la realización del trasplante es un importante factor predictivo de la evolución a cirrosis<sup>7</sup>, de forma que

tanto la progresión histológica como la probabilidad de desarrollar una cirrosis han aumentado en los pacientes trasplantados más recientemente<sup>7</sup>. Estos hallazgos histológicos se han visto reflejados también en una disminución de la supervivencia del paciente trasplantado por VHC en los últimos años<sup>9</sup>. Una de las razones que podrían explicar esta peor evolución en los últimos años es la introducción de una potente medicación inmunodepresora, tanto de inducción como de mantenimiento. Igualmente, una rápida y temprana reconstitución del sistema inmunológico, con la retirada de fármacos inmunodepresores de segunda línea, como la prednisona y la azatioprina, podría ser importante. Con el sistema inmunológico reconstituido se produciría un daño hepático mediado por esta inmunidad, con progresión a formas graves de hepatitis crónica. Este mecanismo es similar al descrito en: *a*) pacientes oncológicos infectados por el VHC que desarrollan una reactivación de la hepatitis C crónica o incluso un fallo hepático fulminante al retirar la quimioterapia, y *b*) pacientes coinfectados por el VIH que desarrollan una reactivación de la hepatitis C crónica al iniciar la terapia antirretroviral. Otro posible factor responsable del empeoramiento en la evolución clinicohistológica de los pacientes con hepatitis C recurrente es el incremento reciente en la edad de los donantes<sup>7,9</sup>. En efecto, la capacidad regenerativa o respuesta ante una agresión del hepatocito parece estar estrechamente limitada por la edad. Así, en animales de experimentación, la respuesta proliferativa ante una hepatectomía parcial está reducida y retrasada en aquellos de edad más avanzada con respecto a los jóvenes. Igualmente, se ha comprobado que los injertos añosos son más susceptibles de padecer una lesión isquémica de reperfusión que los jóvenes.

#### **PATOGENIA**

La patogenia del daño hepático tras el trasplante se conoce sólo parcialmente<sup>8</sup> pero, al igual que en pacientes inmunocompetentes, parece estar fuertemente relacionada con la respuesta inmunológica. En estos pacientes existe una fuerte asociación, que se mantiene, entre los linfocitos T CD4 y CD8 específicos frente al VHC y la evolución de la infección<sup>22</sup>. Sólo una reducida proporción de pacientes con hepatitis C crónica desarrollan una respuesta CD4 frente al VHC, y la magnitud de la reactividad de los CD4 y CD8 marca la diferencia entre los individuos capaces de aclarar la infección aguda de aquellos que progresan a la cronicidad. Un estudio reciente apunta hacia los mismos efectos en pacientes con trasplante hepático<sup>23</sup>. En este estudio se detectó una respuesta de células T CD4 específicas frente al VHC en el 40% de los pacientes sin recurrencia de la hepatitis C o con hepatitis leve recurrente. Por contra, este tipo de respuesta no se observó en los pacientes con hepatitis grave recurrente<sup>23</sup>. Además, en pacientes con una hepatitis C recurrente grave, la inducción de la expresión de moléculas de adhesión en los trectos portales parece estar aumentado, con una expresión aberrante de moléculas implicadas en el reconocimiento

antigénico y la adhesión intracelular vascular<sup>24</sup>. Estos datos sugieren, pues, que tras la reinfección del injerto por el VHC, una respuesta vigorosa y multiespecífica por parte de las células T es esencial para limitar o mantener la lesión histológica bajo control.

## CONCLUSIONES

Un número importante de hechos generales acerca de la infección por el VHC en el campo del trasplante hepático han sido ya demostrados, como son:

1. Un progresivo incremento en el número de pacientes infectados por el VHC en espera de un primer o un segundo trasplante.
2. Recurrencia de la infección por el virus universal.
3. Una infección por el VHC *de novo* extremadamente baja.
4. Recurrencia de la hepatitis por el VHC en la mayoría de pacientes.
5. Desarrollo de cirrosis del injerto en aproximadamente un cuarto o un tercio de los pacientes tras un seguimiento de 5-10 años.
6. Historia natural de la hepatitis C recurrente muy variable, con afectación histológica que varía desde daños mínimos hasta hepatitis fibrosante colestásica.
7. Una aceptable supervivencia del paciente y del injerto a corto y medio plazo, pero discutible a largo plazo.
8. Ausencia de un tratamiento profiláctico efectivo para prevenir la recurrencia.
9. Una eficacia limitada de los antivirales actuales para tratar esta recurrencia.

Respecto a la relación entre el sistema inmunológico y la infección por el VHC, se ha demostrado que:

1. La historia natural de la infección por el VHC es más agresiva tras el trasplante hepático, lo cual, indirectamente, implica al sistema inmunológico en la patogenia de la lesión hepática inducida por este virus.
2. El empeoramiento en la historia natural de la hepatitis C postrasplante hepático observada en años recientes, de nuevo, sugiere que el sistema inmunológico es esencial para el desarrollo de lesión histológica en estos pacientes. En este sentido, uno de los desafíos más importantes es investigar y comprender mejor la asociación entre los distintos inmunodepresores y la hepatitis C, lo cual muy probablemente conducirá a un mejor tratamiento de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gane E, Portmann B, Naoumov N, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-Term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
2. Prieto M, Berenguer M, Rayón M, 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;29:250-6.
3. Berenguer M, Rayón M, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver transplantation* 2001;7:790-6.
4. Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, Ducot B, Gugenheim J, Casanovas T, et al. European Collaborative Study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:619-25.
5. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6: 553-61.
6. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:823-30.
7. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
8. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and Liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-78.
9. Berenguer M, Prieto M, Aguilera V, Nicolas D, Carrasco D, Mir J, et al. Marked decrease in patient survival among HCV-infected patients undergoing liver transplantation in recent years [abstract]. *J Hepatol* 2001;34(Suppl 1):32.
10. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
11. Gane E, Naoumov N, Qian K, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:167-77.
12. Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Berg CL, Iezzoni JC, Hahn YS, et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pre-transplantation elevated viral replication rate. *Hepatology* 2000;32:418-26.
13. Berenguer M, López-Labrador FX, Greenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression. *Hepatology* 2000;32:433-5.
14. DiMartino V, Saurini F, Samuel D, Gigou M, Dussaix E, Reynes M, et al. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:1343-50.
15. Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, Schluger LK, Theise N, Kishikawa K, et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:30-4.
16. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, Cisterne JM, Puel J, Durand D. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000;69:991-4.
17. Casavilla FA, Rakela J, Kapur S, Irish W, McMichael J, Demetris AJ, 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.
18. Zervos XA, Weppeler D, Fragulidis GP, Torres MB, Nery JR, Khan MF, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplantation* 1998;65: 1044-6.
19. Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, Abdelmalek MF, Hemming AW, et al. The effect of anti-interleukin-2 receptor therapy on the course of hepatitis C recurrence after liver transplantation [en prensa]. *Liver Transplantation* 2001.
20. Berenguer M, Prieto M, Córdoba J, Rayón M, Carrasco D, Olaso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998;28: 756-63.
21. Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Grahek IM, Farmer DA, McDiarmid SV, et al. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1453-7.
22. He XS, Rehermann B, López-Labrador FX, Boisvert J, Cheung R, Mumm J, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8(+) T cells in peripheral blood and liver using peptide-MHC tetramers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5692-7.
23. Rosen HR, Hinrichs DJ, Gretch DR, Koziel MJ, Chou S, Houghton M, et al. Association of multispecific CD4+ response to hepatitis C and severity of recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology* 1999;117:926-32.
24. Asanza CG, García-Monzón C, Clemente G, Salcedo M, García-Buey L, García-Iglesias C, et al. Immunohistochemical evidence of immunopathogenic mechanisms in chronic hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26: 755-63.