

Abordaje preoperatorio del receptor con infección por el virus de la hepatitis C y con carcinoma hepatocelular

Ignacio Javier Calleja Kempin

Universidad Complutense. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. España.

La viremia por virus C de la hepatitis (VHC) después del trasplante hepático (TH) en pacientes VCH positivos se desarrolla en la totalidad de pacientes transplantados con el VHC, de tal forma que la enfermedad hepática por el VCH después del TH puede ser progresiva y conducir al fallo hepático progresivo del injerto. Así, el tiempo medio de recurrencia de la hepatitis es de 6 a 12 meses¹. Sin embargo, la progresión a cirrosis ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes a los 5 años del TH, y la mayoría desarrolla cirrosis a los 10 años; hay varios factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad, como la edad del donante, la carga viral antes del TH, el tratamiento del rechazo con dosis altas de esteroides y la utilización de sueros anti-linfocitarios, e infección por citomegalovirus (CMV)²⁻⁴. En el caso de existir un carcinoma hepatocelular (CHC) sobre el hígado con el VHC, el riesgo es doble, ya que al riesgo de recidiva de enfermedad hepática por el VHC se añade el de recidiva del CHC. Estas 2 enfermedades en un mismo paciente obligan a realizar una estricta valoración a la hora de pensar en realizar un trasplante, especialmente en los casos con enfermedad tumoral límite y en pacientes de más de 60 años; factores de supervivencia postoperatoria disminuidas⁵.

En el caso de la infección por el VHC, debe pensarse en varias estrategias para la prevención o el tratamiento de la viremia por el VHC. De esta forma, los pacientes podrían recibir tratamiento en el período pretrasplante, como profilaxis en el período postrasplante o como tratamiento de la infección por el VHC en el período postrasplante.

En el año 2004, la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática (AASLD) recomendó que el tratamiento de la enfermedad relacionada con el VHC después del TH se llevara a cabo con precaución, por el importante riesgo de efectos secundarios⁶; sin embargo, varios de los estudios efectuados demostraron que era posible obtener una respuesta clínica e histológica mantenidas, aunque, hasta la actualidad, con porcentajes bajos y con efectos adversos, incluido el rechazo del injerto.

En la presente revisión se comentarán los resultados obtenidos hasta la fecha con el tratamiento en el primero de los estadios (pretrasplante), teniendo en cuenta la escasez de datos y los pocos estudios comparativos realizados hasta la fecha.

Tratamiento del virus de la hepatitis C antes del trasplante hepático

Fuera del ámbito del TH, se ha observado una respuesta virológica mantenida (RVM) en pacientes con cirrosis con una puntuación en la escala de Chile-Pugh A, con un aumento de los casos con RVM, al pasar de utilizar monoterapia con interferón (5%), a utilizar peginterferón con ribavirina, con respuesta máxima de un 50%⁷⁻⁹.

En la actualidad, existen 4 series publicadas en relación con el tratamiento del VHC en pacientes con enfermedad hepática avanzada en lista de espera (LE), antes del TH¹⁰⁻¹⁴. La mayoría fueron tratados con terapia combinada de interferón-ribavirina, a pesar de su situación; sin embargo, la estrategia de tratamiento no fue la misma en los 2 estudios principales^{13,14}.

Siguiendo las recomendaciones realizadas por la AASLD, Strader et al¹⁵ sugieren que el tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis descompensada debe de iniciarse con bajas dosis, especialmente en candidatos a TH. Everson et al¹⁴ se basaron en dichas recomendaciones para el tratamiento de cirróticos en lista de espera. Sin embargo, Forns et al, en el Hospital Clínico de Barcelona, han utilizado una estrategia totalmente diferente a la llevada acabo por aquéllos. Si Everson et al comenzaban con dosis mínimas y posteriores ajustes para incrementar las dosis cada 2 semanas, hasta conseguir la dosis máxima tolerada o la dosis objetivo, lo que se ha denominado *régimen con dosis de baja aceleración* (RDBA), el grupo de Forns iniciaba el tratamiento con dosis plenas cuando se calculaba que el TH se realizaría en un plazo de alrededor de 4 meses, con el fin de obtener una negativización del ARN en la semana 12, con la intención de evitar un tratamiento demasiado largo con efectos adversos importantes.

Cuando fueron tratados mediante RDBA, el 46% de los pacientes (57 casos) fueron ARN-VHC negativos y el 54% no respondieron (67 casos). Finalmente, el 24% de los pacientes (30 casos) tuvieron una respuesta mantenida después del tratamiento, y el 13% de los pacientes con genotípico 1 y el 50% con otros genotípos fueron los que obtuvieron una RVM¹⁴. De los 47 pacientes transplantados, 15 aclararon ARN del VHC antes del TH y en 12 no hubo recurrencia. Los 32 pacientes ARN+ antes del TH tuvieron recurrencia del VHC; sin embargo, la RVM fue posible después de la recidiva con un retratamiento posterior, y se obtuvo la negativización en 3 casos. A largo plazo, se observó una RVM en 12 pacientes transplantados, 11 pacientes en lista de espera para TH y 7 no incluidos en ella. De estos pacientes, hubo 10 supervivientes al TH sin evidencia clínica, histológica ni virológica de enfermedad por el VHC.

Forns et al¹³ obtuvieron una respuesta virológica en el 31% (9 casos), los cuales fueron transplantados, con manteni-

Correspondencia: Dr. I.J. Calleja Kempin.
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital General Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: jcallejakempin@msn.com

miento de la respuesta (negatividad de ARN) en 2 tercios del grupo (66%). Sin embargo, en el 43% de los no respondedores la carga viral llegó a disminuir $\geq 2 \log_{10}$, pero sin persistir. Todos los respondedores obtuvieron una disminución de la carga viral $\geq 2 \log_{10}$ en la cuarta semana. Todos los respondedores fueron trasplantados, y se mantuvo un aclaramiento viral en 6 (66%) y recidiva en 3 (33%). Los efectos secundarios obligaron a reducción de dosis en el 63% de los pacientes.

Everson et al observaron como predictores de buena respuesta virológica el genotipo viral diferente del 1 y, especialmente, cuando se obtenía una dosificación completa con duración completa o al menos una dosificación reducida con duración completa (tabla 1). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad, evaluada mediante la escala de Chid-Pugh, no fue un factor significativo de RVM.

Factores de respuesta positivos observados por el grupo del Hospital Clínico de Barcelona fueron la carga viral menor antes del tratamiento ($2,88 \times 10^5$ frente a $6,4 \times 10^5$) y la respuesta viral en la cuarta semana con carga viral $\geq 2 \log_{10}$. Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento fueron: anemia, en el 56% de los casos (hemoglobina < 12 g/dl), leucopenia, en el 49% (< 1.000) y trombopenia en el 33% (< 50.000), normalmente tratados con eritropoyetina en el caso de la anemia y filgastrim en el caso de la leucopenia. Además, la morbilidad fue relativamente frecuente, y se observaron infección, ascitis, encefalopatía, hemorragia gastrointestinal, diabetes mellitus, trombocitopenia grave, tromboembolia pulmonar y neumonía. La mortalidad de los pacientes trasplantados fue del 19% tanto en la serie de Everson et al como en la de Forns et al^{13,14}.

Las otras 2 series referidas anteriormente, en las que se realizó tratamiento de la infección por el VHC corresponden a los estudios de Crippin et al¹⁰ y Thomas et al¹². En el primero se utilizó interferón alfa-2b, con o sin ribavirina (2 grupos), y se llegó a la conclusión de que, aunque es posible reducir los títulos virales, las complicaciones y los efectos adversos de la terapia son graves. En el estudio de Thomas et al, únicamente se utilizaron dosis altas de interferón alfa-2b, y se obtuvo una desaparición de la viremia antes del trasplante en 12 pacientes (60%), que fue mantenida tras el trasplante en 4 (20%). En este estudio, aunque se observaron efectos adversos en todos los pacientes (leucopenia y trombopenia), no fue preciso disminuir la dosis.

Es interesante señalar que 2 de los pacientes tratados por el grupo de Everson presentaban CHC asociado a la hepatopatía crónica antes del tratamiento, y hasta 18 fueron diagnosticados durante éste. En algún caso se realizó quimioembolización, que complicó su evolución. Diez casos con CHC recibieron trasplante, con un único fallecimiento por recurrencia; de otros 10 pacientes con CHC que no fueron trasplantados 9 fallecieron y uno vive con hepatocarcinoma multifocal.

Tratamiento del hepatocarcinoma en lista de espera

El tratamiento del CHC en lista de espera, es aún un tema controvertido y, en caso de hacerlo, la filosofía fundamental sería la de un control de su crecimiento para evitar una exclusión de la lista de espera o *drop-out*. Aunque hasta la actualidad no existen estudios definitivos sobre la necesidad de tratar el CHC en lista de espera, Llovet et al¹⁶ han demostrado que este tipo de tratamientos, y más específicamente los tratamientos percutáneos, ofrecen una ganancia de expectativa de vida y tienen beneficio en términos de coste-efectividad en cualquier período de la lista de espera, pero especialmente en períodos por encima de 1 año. Otros

TABLA 1

	FDTTO	RVM	NR	RV	
Genotipo 1	30	13		65	
Genotipo no-1	82*	50*		42	*p < 0,0001
Dosis C/DrC	83	47		17	
Dosis IC/DrC	82	47		86	
Dosis IC/DrIC	14	6		86	
<i>Genotipo 1</i>					
Dosis C/DrC	74	42	26	50	
Dosis IC/DrC	75	25	33	83	
Dosis IC/DrIC	7*	0*	93	100	*p < 0,0001
<i>Genotipo no-1</i>					
Dosis C/DrC	94	53	6	44	
Dosis IC/DrC	100	60	0	40	
Dosis IC/DrIC	45*	36	55	60	p < 0,002
<i>Semana 24</i>					
ARN-	84	41			
ARN+	4	0			

Los valores están expresados en porcentaje de los pacientes tratados.

DrC: duración completa; DrIC: duración incompleta; IC: incompleta; RVM: respuesta virológica mantenida

autores, como Brillet et al¹⁷ y Gamblin et al¹⁸, han encontrado una gran efectividad en cuanto al control del crecimiento tumoral se refiere y hasta han podido disminuir el estadio tumoral en algunos casos, con la utilización de radiofrecuencia percutánea.

Una vez sugerida la necesidad del tratamiento del CHC en lista de espera, es evidente que, de entrada, quedaría excluida la posibilidad de un tratamiento mediante quimioterapia¹⁹, ya que su toxicidad unida al tratamiento del VHC sería intolerable.

Clásicamente, la quimioembolización transarterial (QETA) se ha presentado como una técnica beneficiosa como paso previo al TH; sin embargo, en ningún caso se realizaron estudios controlados y aleatorizados. Además, estudios como los de Mazzaferro et al²⁰ y Majno et al²¹ demostraron la falta de beneficio en términos de supervivencia.

Más recientemente, en una revisión sobre el impacto de la QETA del hepatocarcinoma en lista de espera, realizada por Lesurtel et al, mediante la base de datos Medline (1990-2005), los diferentes estudios encontrados se clasificaron según su calidad de evidencia, usando el sistema de graduación del Centro de Oxford para Medicina Basada en la Evidencia. Así, se demostró que como puente al trasplante hepático, la QETA no aumenta los criterios para selección de pacientes con HCA y tampoco disminuye la exclusión de pacientes en lista de espera por progresión tumoral ni mejora la supervivencia. Sin embargo, se observó que la QETA no incrementaba el riesgo de complicaciones postoperatorias, aunque sí se observaron complicaciones en la experiencia de Everson et al¹⁴, por lo que se puede afirmar que actualmente no está indicada la quimioembolización como técnica «puente» al TH.

En el caso del paciente en tratamiento por el VHC, es evidente que el tratamiento del hepatocarcinoma deberá de ser el que conlleve una menor morbimortalidad, con un «suficiente» control tumoral (fig. 1). En este sentido, en la actualidad son ya varias las series en las que se demuestra una efectividad casi igual a la de la resección hepática, en cuanto a supervivencia en pacientes con tumores inferiores a 3-4 cm²²⁻²⁴, y también son varias las series que demuestran la efectividad de dicho tratamiento en lista de espera, con altas tasas de necrosis tumoral tanto en el control radiológico como en el histológico^{25,26}. Nuestro grupo también ha podido demostrar un buen control tumoral, con escasa morbilidad en un elevado número de pacientes estudiados tanto en no incluidos en lista de espera de TH como en aquéllos a los que posteriormente se les realizó un TH²⁷.

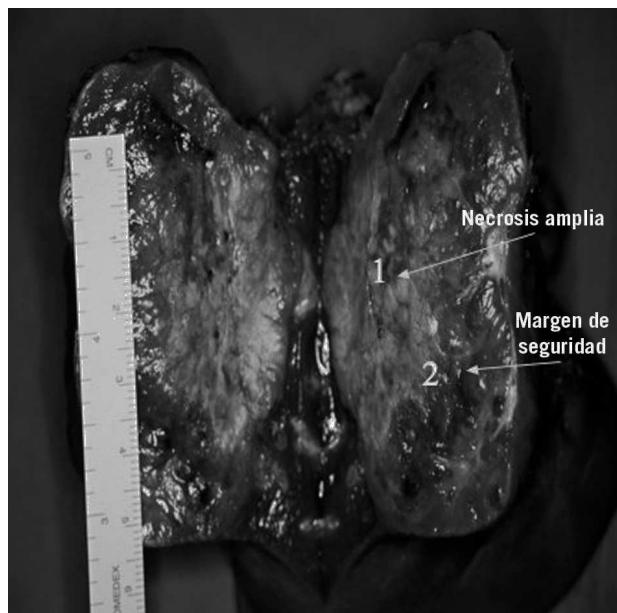


Fig. 1. Pieza de resección con hepatocarcinoma previamente tratado mediante ablación tumoral por radiofrecuencia (1: zona de necrosis; 2: margen de seguridad).

Conclusiones

El tratamiento del paciente con CHC con cirrosis secundaria VHC en lista de espera de TH se puede realizar desde una perspectiva doble: el control del crecimiento del CHC mediante técnicas de ablación tumoral para evitar la salida de la lista de espera por progresión tumoral y la negativización o aclaración del VHC. Actuando en el VHC, se pueden producir efectos adversos en el paciente que, en muchos casos, son graves, de ahí la necesidad de elegir una técnica para controlar el crecimiento del hepatocarcinoma con la máxima efectividad y unos efectos secundarios mínimos, como es en la actualidad la ablación percutánea y directa del tumor mediante métodos químicos o físicos²²⁻²⁶.

Desde el punto de vista estratégico, sería más interesante la pauta de Forns et al¹³, ya que reduciría el tiempo en la lista de espera de un paciente portador de CHC, que podría progresar en su crecimiento; sin embargo, en muchos casos la terapia antiviral es difícilmente tolerable a dosis plenas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Del Gaudio M, Cescon M, Varotti G, et al. Histological recurrent hepatitis C after liver transplantation: outcome and role of retransplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1104-11.
- Neumann UP, Neuhaus P. Course and treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004;50:61-6.
- Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl*. 2003;9:S1-9.
- Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, 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.
- Adam R, editor. European Liver Transplant Registry. Data analysis booklet 05/1968-12/2004.
- Strader DB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
- Manos MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reinhardt R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
- Hadziyannnis S, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
- 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.
- Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl*. 2003;9 Suppl:S90-4.
- Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel D. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:905-15.
- Forns X, Garcia-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.
- Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis c with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology*. 2005;42:255-62.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
- Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50:123-8.
- Brillet PY, Paradis V, Brancatelli G, Rangheard AS, Consigni Y, Pleisser A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a prospective study with histopathologic comparison. *AJR*. 2006;186:S296-305.
- Gambin TC, Geller DA. Downstaging hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1466-8.
- Stone MJ, Klintmalm GBT, Potter D, Husberg B, Mennel RJ, Ramsay MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a pilot study in 20 patients. *Gastroenterology*. 1993;104:196-202.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
- Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krisat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226:688-701.
- Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;240:102-7.
- Chen MS, Li JQ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zheng Y, et al. Comparison effects of percutaneous radiofrequency ablation and surgical resection on small hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005;85:80-3.
- Wakai T, Shirai Y, Suda T, Yokoyama N, Shakata J, Cruz PV, et al. Long-term outcomes of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *World J Gastroenterol*. 2006;12:546-52.
- Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Ann Surg*. 2004;240:900-9.
- Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katai N, Derric HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation – a clinical and histological examination. *Clin Transplant*. 2006;20:695-705.
- Calleja Kempin IJ, Colón Rodríguez A, Muro de la Fuente A, Clemente Ricote G, Prieto Martín M, Santos Castro L, et al. Factores de respuesta tumoral tras ablación mediante radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular sobre cirrosis. *Rev Esp Enf Dig*. 2005;97:694-8.