



Tratamiento médico y quirúrgico de la recidiva del virus de la hepatitis C sobre el injerto hepático tras el trasplante

Almudena Moreno Elola-Olaso, Santos Jiménez-Galanes, Vanesa Barra Valencia, Juan Carlos Meneu Díaz*, Baltasar Pérez Saborido, Yiliam Fundora, Manuel Abradelo, Alberto Gimeno y Enrique Moreno González

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de trasplante hepático (TH), tanto en Europa como en Estados Unidos. La reinfección del injerto es inevitable, y la necesidad de administrar a estos pacientes inmunodepresión que les permita tolerar el injerto hepático favorece la recidiva clínica e histológica de la enfermedad, y cuando esto sucede, la evolución es más rápida y agresiva que en los pacientes inmunocompetentes.

En los últimos años, el avance en el conocimiento de este virus y su relación con la inmunodepresión, así como la aparición de nuevos fármacos antivirales, han permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes. La mejoría en la supervivencia postrasplante de los pacientes portadores de VHC ha conducido a un incremento del número de pacientes trasplantados que presenta una recidiva de la enfermedad. En este artículo se hace un resumen de las diferentes opciones médicas y quirúrgicas de las cuales se pueden beneficiar los pacientes trasplantados por hepatopatía crónica por virus C.

Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C en el paciente trasplantado

La persistencia del VHC en los pacientes trasplantados por VHC condiciona la reinfección del injerto en prácticamente la totalidad de los pacientes¹. La evolución natural de la infección por virus C tras el TH es similar a la que se produce en un paciente no trasplantado, siendo la diferencia más notable la rápida progresión en los pacientes inmunodeprimidos tras la realización del TH. De hecho, la tasa mediana de progresión a fibrosis es de entre 0,3 y 0,6 estadios al año, frente a 0,1-0,2 en los no trasplantados, es decir, 3 veces mayor².

Una pequeña proporción de los pacientes, entre el 5 y el 10%, no llega a desarrollar ningún tipo de lesión histológica, o ésta es mínima³. Del resto, hasta un 40% desarrollará una cirrosis hepática tras un tiempo medio de 5 años. Esta cifra es llamativa comparada con un 5% de los pacientes inmunocompetentes. Por último, un 5% de los pacientes trasplantados por VHC desarrolla la forma más grave, la hepatitis colestásica fibrosante, que suele presentarse de forma precoz tras el TH y progresar a fallo del injerto en un tiempo de 3 a 6 meses⁴ (fig. 1).

Por otra parte, el riesgo actuarial de descompensación a 1 y 3 años es del 42 y el 62%, respectivamente, para los pacientes trasplantados por VHC, frente al 5% a 1 año y menos de 20% a 5 años en el caso de los pacientes no trasplantados⁴.

Tanto la morbilidad como la mortalidad del trasplante en los pacientes portadores de VHC son mayores que en los pacientes trasplantados por otro motivo. Del mismo modo, la supervivencia actuarial a 5 y 10 años son también menores en los trasplantados por VHC.

Cambios en la inmunodepresión

La mayor parte de los grupos coinciden en que la existencia de recidivas de la hepatitis C más frecuentes, precoces y agresivas en los últimos años se debe, en parte, al empleo de inmunodepresores más potentes y efectivos para combatir el rechazo. Por lo tanto, una de las medidas más importantes para evitar la recidiva de la enfermedad por VHC la constituyen los cambios en la inmunodepresión.

Hay múltiples estudios que sugieren que el empleo de ciclosporina como inhibidor de la calcineurina en lugar de otros más modernos como el tacrolimus, se asocia a mejores resultados en los receptores de VHC, tanto en relación con las tasas de supervivencia como a unas recidivas histológicas más tardías.

En 2006, Villamil et al publicaron los resultados de su estudio prospectivo y aleatorizado que incluyó 95 pacientes, administrando ciclosporina o tacrolimus, con una misma dosis de esteroides en ambos grupos. Todos los pacientes que recibieron tacrolimus presentaron una recidiva histológica de la enfermedad, frente al 87% de los que fueron tratados con ciclosporina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,02$)⁵. Un estudio multicéntrico publicado por Berenguer et al identificó los factores que pueden ayudar a identificar los pacientes con un alto riesgo de recidiva del VHC, comparando entre otros, diferentes protocolos de inmunodepresión⁶. En el estudio comparativo de la inducción con ciclosporina frente al empleo de otro inhibidor de la calcineurina, demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a favor de la ciclosporina; no obstante, la significación estadística se perdía al realizar el análisis multivariante. Asimismo, compararon los regímenes que incluían mofetil micofenolato como terapia de inducción con los que no lo hacían, demostrando un mayor riesgo de recidiva en los pacientes que recibían este fármaco. Por último, compararon los pacientes en los cuales se habían retirado los esteroides antes de cumplir los 12 meses postrasplante, con aquellos en los que se mantuvieron más allá del primer año. En su experiencia, la retirada precoz de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcmeneu@hotmail.com (J.C. Meneu Díaz).

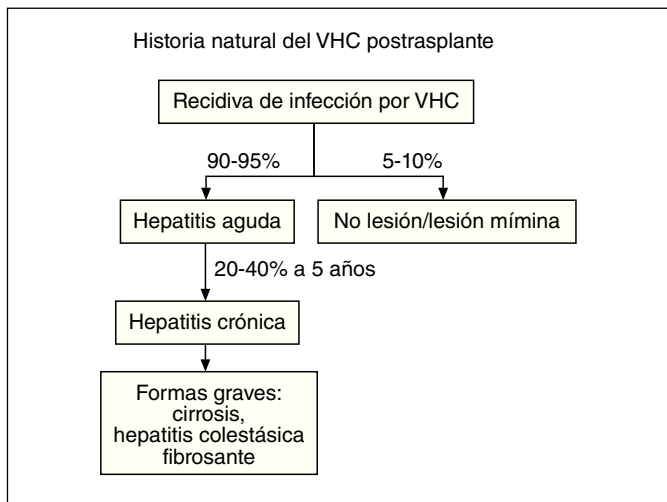


Figura 1. Historia natural de la hepatopatía por virus de la hepatitis C (VHC) tras el trasplante hepático.

los esteroides se relacionó con una mayor frecuencia de recidiva histológica del virus C⁶. Según Brilanti et al, la administración de una dosis mayor de esteroides se asoció a una menor frecuencia de recidiva de la enfermedad, siendo además más leves⁷.

No hay consenso respecto a los beneficios y riesgos de la inducción con micofenolato mofetil en estos pacientes. Algunos grupos han denunciado un mayor riesgo de recidiva de hepatitis en los pacientes que reciben este fármaco⁶, frente a otros autores que lo relacionan con una mejor protección frente al rechazo agudo, disminuyendo el riesgo de recidiva de la enfermedad⁸⁻¹⁰.

Algunos grupos han apostado por la exclusión de los esteroides de los protocolos de inducción. Lladó et al publicaron los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo en el cual se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos. El primero era inducción con ciclosporina y esteroides, y el segundo ciclosporina y basiliximab sin esteroides. En su estudio, un 16% de los pacientes que recibieron esteroides frente a un 6% de los que recibieron basiliximab presentaron recidiva histológica de VHC con fibrosis, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística¹¹.

Siguiendo los excelentes resultados del empleo de inmunoglobulinas anti-B en los pacientes portadores de virus de la hepatitis B, algunos grupos han sugerido que la utilización de inmunoglobulinas anti-VHC en los receptores portadores de VHC podría mejorar los resultados postrasplante¹².

Tratamiento antiviral postrasplante

Se ha propuesto dos posibilidades diferentes para administrar el tratamiento antiviral en los pacientes trasplantados por cirrosis asociada a VHC. La primera es la forma precoz, y se inicia tan pronto como el paciente esté recuperado del trasplante, antes de que se establezca la recidiva clínica o histológica de la hepatitis C. La segunda pauta está dirigida a los pacientes que son diagnosticados de recidiva histológica, con cierto grado de fibrosis.

Tratamiento antiviral "anticipado"

El objetivo fundamental de la administración de forma anticipada "preemptive" es evitar la progresión a hepatitis crónica y fallo del injerto, y esta pauta de tratamiento se inicia entre 2 y 8 semanas después del TH. La administración de la terapia antiviral se realiza cuando la carga viral es habitualmente baja y el injerto no ha desarrollado fibrosis, y ambos factores se han relacionado con una mejor

respuesta al tratamiento¹³. Según Kuo et al, el tratamiento precoz podría reducir el riesgo de progresión a fibrosis¹⁴. No obstante, la delicada situación de los pacientes inmediatamente tras el TH dificulta la administración del tratamiento, de modo que únicamente un tercio de los pacientes es candidato a recibir el tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina; además, las tasas de interrupción del tratamiento son también altas^{9,15}. Por otra parte, se ha postulado que el efecto inmunomodulador del interferón podría propiciar el desarrollo de un rechazo agudo¹⁶.

Por lo tanto, dada la dificultad para administrar el tratamiento precoz en estos pacientes y el limitado beneficio demostrado hasta ahora, no es parte del protocolo habitual en la mayor parte de los centros.

Tratamiento antiviral tardío

Para el tratamiento de la recidiva establecida de la hepatitis C, se han propuesto diferentes regímenes a lo largo de la última década. Es importante evaluar la tolerancia y seguridad de cada uno de ellos, pero sobre todo la respuesta clínica, bioquímica e histológica asociada a estos fármacos. Inicialmente, se propuso el tratamiento con interferón alfa, cuya acción es antiviral e inmunomoduladora. Los resultados del tratamiento fueron decepcionantes, de modo que prácticamente la totalidad de los pacientes tenía carga viral positiva 12 meses tras la finalización del tratamiento, con una tasa de respuesta de entre el 25 y el 50%, y una respuesta viral mantenida media del 7%. Posteriormente, se administró ribavirina en monoterapia. La respuesta a esta pauta de tratamiento fue más bioquímica, con una reducción significativa de los valores de transaminasas, que virológica e histológica. La asociación de interferón y ribavirina se relacionó con una respuesta viral mantenida en un 20% de los pacientes.

Por último, la combinación de interferón pegilado y ribavirina se ha propuesto como el tratamiento antiviral más eficaz. La respuesta viral mantenida varía entre el 9 y el 45%, con una media del 30% de los pacientes. Nos obstante, se trata de un tratamiento que no está exento de riesgos y efectos secundarios. Los más frecuentes son astenia, anemia y neutropenia, deterioro de la función hepática, infecciones y síntomas psicológicos. El desarrollo de rechazo durante el tratamiento es indicación para suspenderlo de forma permanente. Por todo ello, entre un 30 y un 60% de los pacientes requiere una reducción de la dosis que recibe, y hasta un 30% su suspensión⁴.

En 2006, Fernández et al, pertenecientes a nuestro grupo en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, publicaron su experiencia en el tratamiento antiviral tardío entre los años 2001 y 2004¹⁷. Los criterios de administración del tratamiento fueron: ser mayor de 18 años de edad; con perfil hepático alterado; grado de fibrosis en la biopsia hepática F2 o mayor, o F1 con índice necrohemorrágico ≥ 3 . Los motivos para rechazar el tratamiento eran aquellos con rechazo agudo o ductopénico, complicaciones vasculares o biliares, valores de GOT normales, hemoglobina < 10 mg/dl, neutropenia con neutrófilos $< 1.500/\mu\text{l}$, trombopenia < 65.000 plaquetas/ μl , fallo renal, o negativa del paciente. Durante el período de estudio se evaluaron 88 pacientes, de los cuales 47 recibieron el tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina.

Al final del tratamiento, el 70% de los pacientes había normalizado sus cifras de GOT, y el 23% presentó una respuesta viral sostenida. Los factores predictores de respuesta viral sostenida fueron: valores bajos de GGT y de ARN viral, presencia de respuesta viral precoz y el mantenimiento del tratamiento completo. La actividad inflamatoria portal se redujo de forma estadísticamente significativa (media pretratamiento 2,3, y postratamiento 1,3; $p = 0,0038$), y también la lobulillar (pretratamiento 2,8 y postratamiento 0,8; $p = 0,0016$). Los cambios en el grado de fibrosis fueron menos acusados (1,5 frente a 1,1), y la diferencia en este caso no alcanzó la significación estadística ($p = 0,52$). Un 21% de los pacientes de su serie no toleró el trata-

miento, necesitando su interrupción. Las causas de suspensión del tratamiento antiviral fueron fatiga en 4, hepatitis colestásica grave en 2, rechazo agudo en 1, rechazo ductopénico en 1, insuficiencia cardíaca y anemia en 1, y por último, neutropenia y trombopenia graves en 1 paciente. En su estudio concluyeron que el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina se asocia a una respuesta viral sostenida en 235 de los pacientes, y a mejorías evidentes desde el punto de vista histológico, siendo recomendable en pacientes con recidiva establecida de la hepatitis C¹⁷.

Carrión et al publicaron en 2007 los resultados del tratamiento tardío con interferón pegilado y ribavirina¹⁸. Incluyeron 88 pacientes en su estudio, de los cuales 27 presentaban una recidiva grave de la hepatitis C con grado de fibrosis 3 o 4, y 54 recidiva leve con fibrosis grado 0, 1 o 2. Estos últimos fueron aleatorizados en 2 grupos, el primero recibió el tratamiento combinado, y el otro fue un grupo control sin tratamiento. Todos los pacientes con grado de fibrosis 3 o 4 recibieron el tratamiento y no fueron aleatorizados. Los pacientes más beneficiados por el tratamiento fueron los que presentaban una recidiva más leve de la enfermedad frente a los que presentaban un grado de fibrosis mayor. En su experiencia, los predictores de respuesta viral sostenida en los pacientes tratados fueron los valores más bajos de bilirrubina, la presencia de una hepatitis leve, la existencia de una respuesta bioquímica y la respuesta virológica precoz, y concluyeron que el tratamiento debe ser iniciado en fases precoces de la recidiva de la hepatitis C¹⁸.

La figura 2 muestra una proposición del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes con recidiva de hepatitis C tras el TH.

Retrasplante hepático en la recidiva del virus de la hepatitis C

Teniendo en cuenta que la indicación más frecuente de TH es la hepatopatía asociada a virus C, y que aproximadamente el 20% de los pacientes trasplantados ha desarrollado una cirrosis 5 años después del trasplante, el número de pacientes que se podría beneficiar de un retrasplante se ha multiplicado en los últimos años.

Cuando el motivo del retrasplante es una complicación tras el primer injerto, tanto si es un fallo primario como una trombosis vascular o complicaciones biliares, la mayor parte de los grupos coinciden en que el paciente debe ser retrasplantado sin tener en cuenta la presencia del virus. Asimismo, cuando la causa del deterioro de la función hepática ha sido inducida por el tratamiento antiviral, como en el caso del rechazo crónico, la aceptación del retrasplante es prácticamente universal.

El mayor punto de controversia lo constituye la indicación de retrasplante por recidiva de la hepatopatía crónica por VHC. El retrasplante por virus C se ha asociado clásicamente a un peor pronóstico, y la escasez de órganos para TH ha condicionado una alta mortalidad

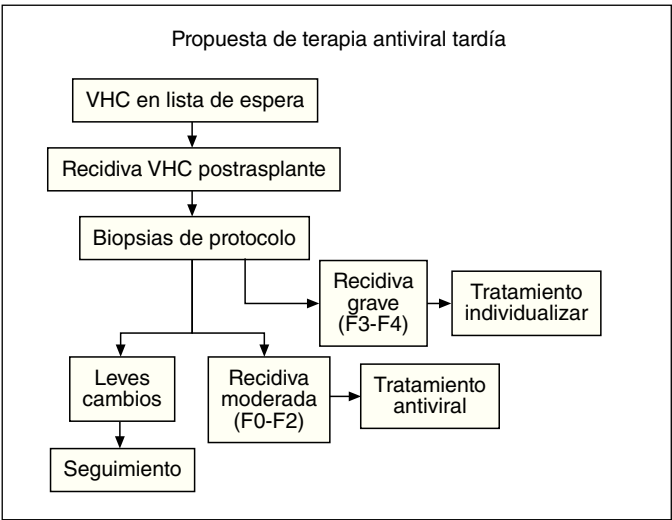


Figura 2. Proposición de tratamiento antiviral tardío con interferón pegilado y ribavirina tras el trasplante hepático. VHC: virus de la hepatitis C.

en lista de espera y, por lo tanto, ante la falta de hígados disponibles, el retrasplante en estos pacientes no ha sido aceptado de forma rutinaria en la mayor parte de los grupos. Sin embargo, durante los últimos años, el mejor conocimiento de los factores de se asocia a un mejor pronóstico en estos pacientes, y los avances en el tratamiento antiviral han permitido identificar los pacientes que se podrían beneficiar de un retrasplante. De este modo, ha resurgido la pregunta de si los pacientes con recidiva de hepatopatía crónica por VHC tras el primer trasplante podrían ser candidatos a recibir un segundo órgano¹⁹. Según Ghabril et al, la supervivencia actuarial a 1 y 3 años de los pacientes retrasplantados por recidiva de hepatopatía crónica por VHC no es peor que la de los pacientes que no presentan el VHC, por lo que, en su opinión, el VHC no es motivo para excluir la indicación de re-TH²⁰.

Bahra et al compararon los resultados del retrasplante en 3 grupos: el primero, pacientes portadores de VHC, cuya indicación para retrasplante era la recidiva de la cirrosis; el segundo, pacientes portadores de VHC pero en los que la indicación de retrasplante era una disfunción primaria del injerto, y por último, pacientes no portadores de VHC, retrasplantados por otro motivo¹⁹. En su estudio concluyeron que la diferencia en la supervivencia a 5 años no era estadísticamente significativa entre los 3 grupos (59, 84 y 60%). Los factores predictores de un peor pronóstico posretrasplante fueron bilirrubina > 15 mg/dl, y MELD > 25¹⁹. Neff et al citaron como factores asociados

Tabla 1 Selección de pacientes candidatos a retrasplante por recidiva de hepatopatía crónica por VHC

Propuesta de indicación de retrasplante	Patología inducida por el tratamiento antiviral (Rz crónico, H autoinmune, etc.) o patologías crónicas (colangiop isquémica, etc.)	Causas agudas (TAH, FPI)
Recidiva del VHC como causa de fallo del injerto		
Descompensación hepática (Child > B7) y/o correctores: PBE, SHR, AR, EHC, etc.	Descompensación hepática (Child > B7): PBE, SHR, EHC, etc.	Como en otras etiologías
1. Recidiva cirrosis tardía (> 1 año)	1. Recidiva cirrosis tardía (> 1 año)	1. Tiempo de isquemia total < 12 h
2. Edad 40-50 años	2. Edad 40-50 años	2. Edad del donante < 60 años
3. BrT < 10 y Cr < 2	3. BrT < 10 y Cr < 2	3. Macrosteatosis < 30%
4. MELD 11-20	4. MELD 11-20	
5. ARN VHC negativo	5. ARN VHC negativo	
6. No hepatitis colestásica no diálisis	6. No hepatitis colestásica no diálisis	
7. UNOS 2/3	7. UNOS 2/3	

BrT: bilirrubina total; EHC: encefalopatía hepática; FPI: fallo primario del injerto; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; SHR: síndrome hepatorenal; TAH: trombosis arterial; VHC: virus de la hepatitis C.

a un peor pronóstico del trasplante por VHC el estadio según la clasificación de *Child-Pugh*, y la situación clínica del paciente²¹.

La tabla 1 muestra los criterios de selección para el trasplante en la recidiva de hepatitis C tras el TH.

Conclusiones

La hepatopatía crónica por VHC es la indicación más frecuente de TH en el mundo. Actualmente, contamos con diferentes medidas para tratar de evitar o enlentecer el desarrollo de una recidiva clínica e histológica de la enfermedad, y tratamientos para combatirla. El manejo adecuado de la inmunodepresión es vital en estos pacientes, siendo necesario el perfecto equilibrio entre evitar el desarrollo del rechazo y tratar de no favorecer el aumento en la replicación viral. El tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina puede ser de utilidad en la recidiva de la hepatopatía por VHC. La indicación de trasplante en los pacientes con recidiva de la hepatitis C tras el primer injerto debe ser tomada con cautela, tratando de seleccionar los pacientes que más se pueden beneficiar de un segundo trasplante.

Bibliografía

- Willems M, et al. Liver transplantation and hepatitis C. *Transpl Int*. 2002;15:61-72.
- Schiano TD, Martin P. Management of HCV infection and liver transplantation. *Int J Med Sci*. 2006;3:79-83.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? *J Hepatol*. 2005;42:448-56.
- Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:479-89.
- Villamil F, et al. Long-term outcomes in liver transplant patients with hepatic C infection receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Proc*. 2006;38:2964-7.
- Berenguer M, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology*. 2003;38:34-41.
- Brillanti S, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:884-8.
- Bahra M, et al. Significance of mycophenolate mofetil treatment in patients with HCV reinfection after liver transplantation: impact on clinical course and histologic damage. *Transplant Proc*. 2002;34:2934-5.
- Sánchez-Bueno F, et al. Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2006;17:47-50.
- Kato T, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation*. 2007;84:829-35.
- Llado L, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol*. 2006;44:710-6.
- Feray C, et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998;128:810-6.
- Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:1192-204.
- Kuo A, et al. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*. 2008;14:1491-7.
- Shergill AK, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:118-24.
- Burroughs AK. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2000;6 Suppl 2:S35-40.
- Fernández I, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1805-12.
- Carrión JA, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
- Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl*. 2000;6 Suppl 2:S41-6.
- Ghabril M, et al. Liver retransplantation of patients with hepatitis C infection is associated with acceptable patient and graft survival. *Liver Transpl*. 2007;13:1717-27.
- Neff GW, et al. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004;10:1497-503.