

XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Actualización del trasplante hepático en la hepatitis C crónica

M. Prieto, V. Aguilera, M. Berenguer, A. Rubín, S. Benlloch y M. Aguas

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

INTRODUCCIÓN

La cirrosis secundaria a una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (TH) en nuestro medio¹. La reinfección del injerto por el VHC es universal y la evolución de la hepatitis C es más agresiva que en el sujeto inmunocompetente. En los últimos años, se han realizado progresos importantes en el conocimiento de los factores que tienen influencia en la historia natural de la hepatitis C recurrente (HCR). Asimismo, se han producido avances en el tratamiento de la HCR, aunque hay todavía muchos aspectos por definir.

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C RECURRENTE

La reinfección del injerto es universal y se produce en las primeras horas después de la reperfusión del injerto. Aunque la evolución de la HCR es variable, el 20-30% de los casos va a desarrollar una cirrosis del injerto en los 5 primeros años post-TH. En un estudio reciente, la probabilidad de desarrollar cirrosis en el injerto fue del 3,7, 16 y 28% al cabo de 1, 3 y 5 año post-TH, respectivamente². Estos hallazgos reflejan una aceleración de la historia natural de la hepatitis C en comparación con la observada en los sujetos inmunocompetentes, en los que el tiempo medio desde la infección hasta el desarrollo de la cirrosis es de unos 30 años³. Además, los pacientes con cirrosis del injerto se descompensan más rápidamente que los sujetos inmunocompetentes. En un estudio⁴, casi la mitad de los pacientes se había descompensado clínicamente en el primer año del diagnóstico de la cirrosis. El desarrollo de cirrosis en el injerto implica un mal pronóstico y se asocia con una reducción de la supervivencia². En este sentido, estudios recientes han evidenciado una supervivencia post-TH de los pacientes con hepatitis C inferior a la de los pacientes con cirrosis de otras etiologías⁵.

FACTORES RELACIONADOS CON LA PROGRESIÓN DE LA HEPATITIS C

La gravedad de la HCR es el factor que determina en gran parte la supervivencia a largo plazo de los pacientes transplantados por hepatitis C. Varios factores se han implicado en la evolución de la HCR (tabla I).

Factores relacionados con el virus

Genotipo

Los estudios que han analizado la influencia del genotipo sobre la evolución de la HCR han mostrado resultados contradictorios^{6,7}. Algunos estudios, sobre todo europeos⁶, han implicado al genotipo 1b en una evolución más agresiva de la HCR.

Carga viral del VHC antes y después del trasplante hepático

Los estudios que han analizado la relación entre la carga viral VHC pre-TH y la evolución de la HCR han mostrado resultados discordantes^{8,9}. En el estudio de Charlton et al⁸, los pacientes con una carga viral pre-TH $> 1 \times 10^6$ equivalentes virales por ml (eqv/ml) tenían una supervivencia al quinto año post-TH inferior a la de los pacientes con carga viral $< 1 \times 10^6$ eqv/ml (el 57 frente al 84%). En otro estudio¹⁰, los pacientes con valores de replicación viral en el hígado explantado más altos tenían un riesgo aumentado de hepatitis, de desarrollo de fibrosis y de mortalidad.

La relación entre los valores séricos de ARN-VHC post-TH y la progresión de la hepatitis C post-TH no está bien establecida^{9,11}. En un estudio, los pacientes con valores de ARN-VHC a los 4 meses post-TH de 10^9 copias/ml tenían una HCR más grave al primer y tercer año post-TH⁹.

Factores relacionados con el huésped

En los sujetos inmunocompetentes, los factores relacionados con el huésped tienen un papel muy relevante en la

Correspondencia: Dr. M. Prieto.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: prieto_mar@gva.es

TABLA I. Factores implicados en la evolución de la hepatitis C recurrente

Factores relacionados con el virus
Genotipo
Carga viral antes y después del trasplante
Cuasiespecies
Factores relacionados con el receptor
Sexo
Raza
Compatibilidad HLA donante-receptor
Diabetes mellitus
Factores relacionados con el donante
Edad
Contenido de hierro intrahepático
Polimorfismo genético
Inmunosupresión
Factores relacionados con la cirugía
Trasplante hepático de donante vivo
Tiempo de isquemia
Complicaciones biliares
Otros factores
Infección por citomegalovirus
Ingesta de alcohol postrasplante hepático

progresión de la hepatitis C. En el TH, estas variables no parecen desempeñar un papel tan destacado.

Sexo y raza

En algunos estudios, las mujeres con infección por el VHC pre-TH tienen una menor supervivencia post-TH⁵. En un estudio, los receptores VHC+ no caucásicos tenían un riesgo aumentado de mortalidad y de pérdida del injerto⁸.

Factores genéticos

Los estudios que han analizado la influencia del grado de identidad de los antígenos HLA entre donante y receptor en la evolución de la HCR han mostrado resultados contradictorios. En el estudio de Belli et al¹², la presencia en el receptor del alelo HLA B14 y la disparidad donante/receptor en el locus DRB1 fueron factores asociados con la gravedad de la hepatitis C recurrente en el análisis multivariante. En un estudio reciente¹³, los pacientes con HLA DR3 tenían una hepatitis C recurrente más grave que los receptores HLA DR3 negativos. Otros autores no han observado relación entre el grado de identidad donante/receptor en los antígenos HLA y la evolución de la hepatitis C recurrente⁷.

Diabetes mellitus

Un estudio reciente ha relacionado la presencia de diabetes mellitus pre-TH o post-TH con una hepatitis C recurrente más grave¹⁴.

Factores relacionados con el donante

Edad

En la actualidad, está bien establecido que la edad del donante tiene una influencia negativa en la gravedad y la

progresión de la HCR y en la supervivencia post-TH de los receptores VHC-positivos^{5,15}. En un estudio reciente, Lake et al¹⁶ han demostrado que el riesgo de pérdida del injerto aumenta con cada década adicional en la edad del donante, empezando a la edad de 40 años. El aumento en la edad de los donantes en los últimos años podría explicar en parte el empeoramiento en la historia natural de la HCR que se observa en los años más recientes⁵.

Contenido de hierro en el hígado donante

El hierro es un agente capaz de activar señales inflamatorias y fibrogénicas en el hígado. De hecho, su papel como factor de comorbilidad en la hepatitis C está bien establecido y se ha relacionado con la activación de las células estrelladas hepáticas. En un estudio reciente¹⁷, una concentración de hierro en el hígado donante $> 1.200 \mu\text{g/g}$ de tejido seco se asoció con una progresión más rápida de la HCR en mujeres.

Polimorfismo genético en el donante

Actualmente, hay evidencias muy claras a favor de la importancia de los factores genéticos en la respuesta del sistema inmunológico a los patógenos infecciosos y en la evolución posterior de la infección. Se ha sugerido que determinadas mutaciones en genes del donante condicionen modificaciones en la respuesta inmunitaria, que a su vez se asocian con cambios en la evolución de la HCR. Rosen et al¹⁸ han analizado el significado de los polimorfismos en las posiciones -238 y -308 del gen promotor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el hígado donante y su influencia en la evolución de la HCR. En este estudio, el tiempo hasta el desarrollo de la HCR fue más corto y la gravedad de ésta mayor en los pacientes que recibieron hígados de donantes con el alelo TNF α -308.

Inmunosupresión

La inmunosupresión es uno de los factores que tienen un papel más importante en la evolución de la HCR. Varios hallazgos indirectos apoyan esta afirmación. En los receptores de TH, la evolución de la hepatitis C está acelerada en comparación con la observada en los sujetos inmuno-competentes: mayor tasa de progresión de fibrosis y de hepatitis grave, acortamiento del tiempo de desarrollo de cirrosis del injerto y de la aparición de descompensación clínica en los sujetos con cirrosis del injerto^{2,5,19}. Además, la historia natural de la HCR ha empeorado en los últimos años, coincidiendo con la utilización de fármacos inmunosupresores de primera línea más potentes y la retirada precoz de inmunosupresores de segunda línea⁵. Sin embargo, en la reciente conferencia de consenso sobre TH en la hepatitis C no se alcanzaron conclusiones definitivas sobre el impacto de los diferentes fármacos inmunosupresores. Las razones hay que buscarlas en las limitaciones de la mayor parte de los estudios que han analizado los efectos de los inmunosupresores en la evolución de la HCR.

Corticoides

Al valorar el efecto de los corticoides sobre la evolución de la HCR, se deben diferenciar los corticoides administrados como parte de la inmunosupresión de inducción/mantenimiento de las dosis altas de estos fármacos utilizados en el tratamiento de los episodios de rechazo agudo. En relación con el primer punto, la mayoría de los estudios coincide en que hay relación entre el tratamiento del rechazo agudo con dosis altas de corticoides y la incidencia y gravedad de la HCR². Esto ha llevado a algunos autores a proponer una retirada rápida de estos fármacos de las pautas de inmunosupresión en los receptores VHC+. Sin embargo, algunos estudios recientes²⁰ cuestionan esta política de retirada precoz de los corticoides en los receptores VHC+. De hecho, se ha sugerido que una reducción rápida de las dosis de corticoides puede ser perjudicial y, en parte, ser responsable del empeoramiento de la historia natural de la HCR observado en los últimos años. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han analizado este tema tiene limitaciones metodológicas significativas.

Azatioprina y micofenolato mofetil

Aunque la presencia de azatioprina en las pautas de inmunosupresión actuales es testimonial, los escasos datos disponibles sugieren que su utilización no tiene un efecto negativo sobre la evolución de la HCR²¹.

Los datos sobre micofenolato mofetil (MMF) son contradictorios. La mayor parte de los estudios han sido retrospectivos y no diseñados originalmente para analizar específicamente la hepatitis C recurrente^{22,23}. El estudio HCV-3, actualmente en curso, proporcionará información útil respecto al impacto de los regímenes inmunosupresores que contienen MMF en la evolución de la HCR²⁴.

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

Ciclosporina y tacrolimus constituyen hoy en día los pilares principales de las pautas de inmunosupresión en el TH. Los datos actualmente disponibles no muestran diferencias significativas en la gravedad de la hepatitis C recurrente entre los regímenes inmunosupresores basados en ciclosporina o en tacrolimus²⁵. Sólo hay 3 estudios prospectivos y aleatorizados que comparan ciclosporina y tacrolimus, diseñados específicamente para valorar el impacto de estos fármacos en la evolución de la HCR, y sólo en 2 de ellos se realizaron biopsias hepáticas por protocolo para seguir la evolución de la hepatitis C post-TH. En el estudio de Martin et al²⁶, en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir ciclosporina o tacrolimus además de azatioprina (retirada a los 2 meses) y prednisona, aunque los pacientes del grupo ciclosporina tenían cargas virales más altas en los meses 1, 6 y 12 que los del grupo tacrolimus, no hubo diferencias en la tasa acumulada de HCR a los 12 meses entre los 2 grupos. En un estudio reciente²⁷, en el que la inmunosupresión de inducción consistió en doble terapia (ciclosporina o tacrolimus con esteroides), la única diferencia fue una recidiva más precoz en

los pacientes que recibían tacrolimus, sin que este hecho tuviera repercusión sobre la gravedad de la hepatitis C recurrente, al menos en el primer año post-TH.

Anticuerpos monoclonales anti-IL-2

Los datos con los anticuerpos monoclonales frente a los receptores de la interleucina (IL) 2 son confusos. Dos ensayos controlados y aleatorizados no han demostrado ningún efecto sobre la supervivencia^{28,29}. Por el contrario, en un estudio retrospectivo³⁰, que comparaba una cohorte de pacientes tratados con anticuerpos anti-IL-2 combinados con MMF frente a una cohorte histórica de pacientes tratados con tacrolimus y esteroides, la tasa de recurrencia al año, en especial el estadio de fibrosis, era significativamente mayor en el primer grupo.

A la vista de los datos, a menudo contradictorios, de la literatura médica sobre el impacto de los diferentes fármacos inmunosupresores en la evolución de la HCR, se plantea la pregunta de cómo generar una hipótesis unificadora que sirva de guía para una utilización óptima de estos fármacos en esta población. Posiblemente, el resultado final dependa del nivel global de inmunosupresión y de la forma en que se modifiquen las dosis de los fármacos individuales. De hecho, la hipótesis actual es que los cambios bruscos e importantes en la inmunosupresión son los que tienen un impacto más negativo en la evolución de la HCR.

Factores relacionados con la cirugía

Trasplante hepático de donante vivo

Un tema que genera bastante controversia en la actualidad es si la evolución de la HCR es diferente en los pacientes sometidos a un trasplante de donante vivo (THDV) de los que reciben un hígado de un donante cadáver (THDC)³¹ (tabla II). En el estudio de Schiffman et al³², no hubo diferencias en el grado de inflamación ni de fibrosis tras un seguimiento medio de 3 años en 23 receptores de un hígado de donante vivo y 53 receptores de un donante cadáver. Por el contrario, en un estudio realizado en nuestro país, el THDV fue en el análisis multivariante un factor independiente del desarrollo de una HCR grave, definida como la presencia de cirrosis en la biopsia o de descompensación clínica³³. La tasa de recidiva grave al segundo año fue del 45% en los receptores de un THDV y del 22% en los receptores de un THDC. Finalmente, en un estudio reciente³⁴ no se observaron diferencias en ninguna de las variables analizadas (supervivencia, carga viral post-TH, prevalencia y gravedad de la HCR) entre los receptores de un hígado de un donante vivo y los que recibieron un injerto de un donante cadáver.

Tiempo de isquemia

El tiempo de isquemia caliente se ha asociado con la evolución de la hepatitis C post-TH. En un estudio³⁵, la tasa de HCR grave en el primer año post-TH fue del 19, 40 y

TABLA II. Evolución de la hepatitis C recurrente en el trasplante hepático de donante vivo

Autor, año	Pacientes (n)	Biopsias por protocolo	Resultados THDV frente a THDC
Gaglio, 2003	23	No	Sin diferencias en la incidencia y el tiempo de aparición de recidiva
Van Vlierberghe, 2004	17	No	Hepatitis colestásica: el 17 frente al 0%
Rodríguez-Luna, 2004	9	Sí	Tiempo de aparición de recidiva más prolongado en el THDV
Bozorgadeh, 2004	35	No	Sin diferencias en la supervivencia durante el primer año
García-Retortillo et al, 2004	22	Sí	Sin diferencias en la incidencia o la gravedad de la recidiva en el primer año
Shiffman et al, 2004	23	Sí	Sin diferencias en la tasa/tiempo de aparición de recidiva ni en la supervivencia al tercer año
Guo et al, 2006	15	Sí	Recidiva grave* al segundo año: el 45 frente al 22%
Terrault, 2007	181	No	Sin diferencias en la velocidad de progresión de fibrosis a los 3 años ni en la supervivencia al cuarto año
			Cirrosis al segundo año: el 0 frente al 5,8%
			Sin diferencias en la incidencia o la gravedad de la recidiva, la carga viral y la supervivencia al segundo año
			Sin diferencias en supervivencia al tercer año

THDV: trasplante hepático de donante vivo; THDC: trasplante hepático de donante cadáverico. *Cirrosis diagnosticada por biopsia o descompensación clínica.

65%, según el tiempo de isquemia caliente fuera 30, 60 o 90 min, respectivamente.

Complicaciones biliares

En un estudio reciente³⁶, la HCR fue grave en el 75% de los pacientes que tuvieron complicaciones biliares post-TH frente al 26% de los que no la presentaron. Esta asociación podría explicar la peor evolución de la HCR en el THDV, donde las complicaciones biliares son frecuentes.

Otras variables

Infección por citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV) en el período postrasplante se asocia con un riesgo aumentado de presentar una hepatitis C recurrente grave¹⁵. La acción inmunodepresora de este virus podría explicar, en parte, esta asociación.

Ingesta de alcohol post-TH

En el sujeto inmunocompetente la ingesta continuada de alcohol tiene un efecto deletéreo sobre la hepatitis C³. Cabría, por tanto, esperar un impacto similar en los receptores VHC+. Sin embargo, este aspecto apenas se ha analizado en la literatura médica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C RECURRENTE

La HCR va a progresar con el tiempo hacia cirrosis en una proporción sustancial de los pacientes, hecho que va a condicionar la supervivencia post-TH^{2,5}. El retrasplante es la única opción terapéutica en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, pero su aplicabilidad es limitada y su eficacia discutida. El tratamiento antiviral ha constituido hasta la fecha el tratamiento de elección en los pacientes con HCR. La mayoría de los estudios se han

TABLA III. Resultados del tratamiento antiviral antes del trasplante en pacientes con cirrosis

Autor, año	N.º de pacientes tratados pre-TH	N.º de pacientes trasplantados	N.º de pacientes ARN-VHC negativo post-TH (%)
Crippin, 2002	15	2	0 (0)
Thomas, 2003	20	20	4 (20)
Forns et al, 2003	30	30	6 (20)
Everson et al, 2005	124	47	12 (26)
Total	189	99	22 (22)

TH: trasplante hepático.

centrado en su utilización en pacientes con evidencia histológica de hepatitis C pero hay otras estrategias.

Tratamiento antiviral pretrasplante

El tratamiento antiviral de los pacientes en lista de espera de TH tiene dos objetivos. En primer lugar, la negativización o la supresión de la viremia VHC puede reducir o incluso eliminar el riesgo de reinfección del injerto por el VHC, lo que, en último término, va a repercutir positivamente sobre la supervivencia post-TH. En segundo lugar, la erradicación viral sostenida puede mejorar la situación clínica, evitando o retrasando el TH en algunos pacientes. A pesar de estas ventajas potenciales, hay pocos estudios que hayan analizado la eficacia y la seguridad del tratamiento antiviral pre-TH (tabla III). En el estudio más extenso, Everson et al³⁷ trataron 124 pacientes (el 70% con genotipo 1) con interferón (IFN) estándar (1,5 millones unidades, durante 3 días/semana [n = 119]) o con IFN pegilado α-2b (0,5 µg/kg/semana [n = 5]), asociados a ribavirina (600 mg/día). Las dosis de IFN y de ribavirina se aumentaron cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o la dosis convencional. La tasa de respuesta virológica (RV) al final del tratamiento fue del 46%, y la tasa de RV sostenida (RVS) del 13% en los pacientes con genotipo 1 y del 50% en los pacientes con genotipos diferentes del 1. De los 15 pacientes

TABLA IV. Tratamiento antiviral anticipado postrasplante

Autor, año	N.º de pacientes	Tratamiento (n)	Duración	RVS (%)	Respuesta histológica	Reducción de la dosis o retirada
IFN en monoterapia						
Singh, 1998	24	(i) IFN 3 MU 3 días/semana (12) (ii) No tratamiento (12)	24 semanas	(i) 0% (ii) 0%	Hepatitis recurrente: (i) 50% (ii) 42%	–
Sheiner, 1998	71	(i) IFN 3 MU 3 días/semana (30) (ii) No tratamiento (41)	1 año	(i) 0% (ii) 0%	Hepatitis recurrente: (i) 26,7% (ii) 53,7%	Retirada: 27%
IFN pegilado en monoterapia						
Chalasani, 2005	54	(i) IFN-peg 180 µg/semana (26) (ii) No tratamiento (28)	48 semanas	(i) 8% (ii) 0%	Sin diferencias en el IAH ni en la fibrosis	Retirada: 31%
IFN + ribavirina						
Mazzaferro, 2001	36	IFN 3 MU 3 días/semana + RBV	1 año	33%	IAH más bajos en RVS que en NR	Reducción de la dosis: 25%
Shergill, 2004	44	(i) IFN 3 MU 3 días/semana o IFN-peg 1,5 µg/semana (22) (ii) IFN o IFN-peg + RBV (22)	48 semanas	RVS: (i) 2,5% (ii) 18%	Sin diferencias en la fibrosis	Retirada: 0% Reducción de la dosis o retirada precoz: (i) 85% (ii) 37%
Sugawara, 2004	23	IFN + RBV	12 meses	RVS: 39%	IAH mejor en tratados	Reducción dosis o retirada: 57%

IAH: índice de actividad histológica; IFN: interferón; MU: millones de unidades; NR: no respondedores; RBV: ribavirina; RVFT: respuesta virológica al final del tratamiento; RVS: respuesta virológica sostenida.

con viremia indetectable antes del TH, 12 (80%) no tenían evidencia de recidiva de la infección por el VHC 6 meses o más después del TH. La tasa de interrupción del estudio por efectos secundarios fue del 12,5%. En otro estudio, Forns et al³⁸ trataron a 30 pacientes (Child A/B, 50/43%; genotipo 1, 83%) con IFN α -2b asociado a ribavirina, que se iniciaba cuando el tiempo estimado hasta el TH era menor de 4 meses. Los efectos secundarios fueron frecuentes, lo que obligó a la reducción de la dosis de IFN en 18 pacientes y de ribavirina en 7. En 6 pacientes, el tratamiento se suspendió por la aparición de trombocitopenia o sepsis. Nueve pacientes tuvieron valores de ARN-VHC séricos indetectables y 9 una reducción superior a 2 log durante el tratamiento. De los 9 pacientes con RV en el momento del TH, 6 (67%) seguían siendo ARN-VHC negativos tras un seguimiento medio de 46 semanas post-TH.

En función de los resultados de los estudios anteriores, se puede concluir que el tratamiento antiviral combinado pre-TH puede ser útil para prevenir la hepatitis C recurrente en pacientes seleccionados. Hoy en día, los candidatos más apropiados serían los que presentan una enfermedad hepática menos avanzada (estadio Child-Pugh < 7 o MELD < 15) y factores basales predictivos favorables de RV (genotipos 2 y 3; genotipo 1 y carga viral baja).

Profilaxis antiviral postrasplante: gammaglobulina antihepatitis C

En los estudios realizados hasta la fecha, la administración de gammaglobulina antihepatitis C no ha evitado la reinfección del injerto ni atenuado la evolución de la HCR^{39,40}. Esta falta de eficacia, en parte puede estar en re-

lación con la utilización de dosis insuficientes para neutralizar los viriones circulantes.

Terapia antiviral anticipada postrasplante

La base racional para administrar un tratamiento antiviral en las primeras semanas después del TH antes de la aparición de la HCR histológica es la presencia de valores de viremia todavía bajos, lo que, en principio, debería ser un factor favorable de respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, los resultados han sido bastante discretos (tabla IV). La tasa de RVS con IFN estándar o pegilado en monoterapia es muy discreta (0-8%). Los mejores resultados se han obtenido con el tratamiento combinado (RVS del 18-39%). El tratamiento antiviral anticipado tiene una aplicabilidad limitada. En primer lugar, se inicia en el período post-TH inicial, cuando hay un mayor riesgo de rechazo del injerto, que puede ser potencialmente exacerbado por el IFN. Además, un porcentaje significativo de los pacientes no se encuentra en condiciones óptimas de iniciarla, debido a la presencia frecuente de comorbilidades, en particular citopenias, insuficiencia renal, rechazo agudo, complicaciones extrahepáticas o una situación clínica deficiente. El tratamiento antiviral anticipado no se considera actualmente una estrategia aceptada en la práctica clínica y sólo debería plantearse en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Tratamiento de la hepatitis C recurrente establecida

El tratamiento de la hepatitis C recurrente establecida es la práctica más habitual en la actualidad. Desgraciada-

mente, la mayoría de los estudios que han analizado la eficacia del tratamiento antiviral en la HCR no han sido controlados, lo que limita la valoración de los efectos secundarios y, sobre todo, los efectos beneficiosos sobre la histología.

Aunque no hay estudios aleatorizados que comparan el IFN estándar administrado en monoterapia con la combinación de IFN estándar y ribavirina, los datos de la literatura médica sugieren que este último consigue mejores resultados (RVS entre el 5 y el 35%)⁴¹. Por otro lado, aunque no hay estudios controlados que hayan comparado el tratamiento combinado con IFN estándar frente a IFN pegilado, los datos disponibles indican que el tratamiento combinado con IFN pegilado ofrece mejores resultados (RVS entre el 31 y el 50%) con una tasa de interrupción entre el 20 y el 40%^{41,42}.

El tiempo óptimo para iniciar el tratamiento antiviral no está bien establecido. En un estudio reciente, Castells et al⁴³ analizaron la eficacia y la seguridad de IFN pegilado α -2b y ribavirina en 24 pacientes en la fase aguda de la HCR. De los 23 pacientes que completaron 24 semanas de tratamiento, 8 (35%) tuvieron una RVS. Sorprendentemente, ningún paciente fue retirado de forma anticipada del estudio por presentar efectos secundarios. A pesar de los datos anteriores, la tendencia actual es iniciar el tratamiento antiviral en la fase de hepatitis crónica, a partir de los 6-12 meses del trasplante. La siguiente pregunta que se plantea es si se deben tratar todos los pacientes con evidencia histológica de HCR o sólo algún subgrupo específico. En el momento actual, a la vista de la eficacia y de los efectos secundarios potenciales del tratamiento antiviral en esta población, se recomienda iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones: actividad inflamatoria intensa o fibrosis al menos portal en las biopsias hepáticas realizadas después del TH, en particular en las realizadas en el primer año post-TH, o evidencia de progresión de la fibrosis en biopsias seriadas de protocolo⁴⁴.

La duración óptima del tratamiento antiviral no está bien definida. En la mayoría de los estudios, ha sido de 48-52 semanas. En un estudio reciente, la eficacia del tratamiento fue similar al comparar 6 frente a 12 meses⁴⁵, si bien estos datos deben ser confirmados.

En el sujeto inmunocompetente, el genotipo y la carga viral pretratamiento son factores predictivos de respuesta al tratamiento antiviral. Además, la persistencia de una viremia positiva o una reducción < 2 log, respecto a la viremia basal al tercer mes de iniciar el tratamiento, permite identificar con gran fiabilidad a los pacientes que tienen una probabilidad muy baja de presentar una RVS y, en los que, por tanto, se debe suspender precozmente el tratamiento. La aplicabilidad de la regla de los 3 meses no ha sido validada en el receptor de TH, si bien algunos estudios sugieren que también podría tener utilidad en este contexto clínico⁴². Otros factores que se han relacionado con la probabilidad de presentar RVS incluyen la respuesta virológica en el primer mes del tratamiento, haber recibido el tratamiento en dosis plenas y haber completado todo el tratamiento⁴².

La tolerabilidad sigue siendo una limitación importante del tratamiento antiviral, y la reducción de dosis o incluso la retirada del tratamiento debido a efectos secundarios, sobre todo de ribavirina, son frecuentes. La farmacocinética de la ribavirina se altera en presencia de insuficiencia renal, situación bastante frecuente en los receptores de TH. Las dosis máximas de ribavirina utilizadas en los estudios son habitualmente 200-600 mg más bajas que las dosis utilizadas en la población no trasplantada. Es bastante frecuente recurrir a la utilización de eritropoyetina y factor estimulante de las colonias de granulocitos (FECG). Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren que la utilización de estos fármacos repercute en una mayor tolerabilidad, menor reducción de dosis o tasas de RVS más altas. Por otro lado, uno de los temas que siguen siendo discutidos es si el IFN aumenta la incidencia de rechazo agudo (RA) o crónico (RC). En estudios no controlados, en los que se ha utilizado IFN asociado a ribavirina, la tasa de RA varía entre el 0 y el 35%, y la de RC entre el 0 y el 4%. Los estudios controlados no han detectado diferencias en las tasas de rechazo⁴⁶. Hay factores adicionales que limitan la interpretación de los datos, como la dificultad para diferenciar histológicamente el rechazo de la HCR o la falta de biopsias durante o al final del tratamiento. La incidencia de rechazo parece ser mayor con interferón pegilado que con IFN estándar⁴², y menor cuando se utiliza ribavirina, probablemente en relación con la acción inmunomoduladora de este fármaco.

Retrasplante

El retrasplante es la única opción terapéutica en los pacientes con cirrosis del injerto por el VHC descompensada. De hecho, el número de pacientes con HCR que precisarán un retrasplante va a aumentar en los próximos años. En general, los resultados del retrasplante en la HCR son inferiores a los de otras indicaciones⁴⁷. Los factores que se asocian con la supervivencia posterior a un retrasplante incluyen la edad del receptor, la bilirrubina, la creatinina sérica, el tiempo de protrombina, la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la puntuación MELD y la edad del donante⁴⁸. Varias de estas variables están reflejando una enfermedad hepática avanzada. Por tanto, si se desean mejorar los resultados del retrasplante, éste debería realizarse antes. Desgraciadamente, una vez desarrollada la cirrosis en el injerto, la probabilidad de descompensación clínica es bastante alta, y el margen de tiempo para realizar el retrasplante con posibilidades de éxito es limitado. Los detractores del retrasplante en la HCR afirman que, dada la mortalidad media actual del 10% en lista de espera de un primer trasplante, no es ético contemplar esta opción terapéutica, sobre todo cuando la evolución probablemente no va a diferir de la observada en el primer trasplante. Sin embargo, no se dispone de datos concluyentes que permitan afirmar que la historia natural de la HCR después del retrasplante va a ser igual de desfavorable que en el primer TH. Así, la iniciación del tratamiento

antiviral en fases más tempranas puede tener un impacto positivo en la evolución de la HCR.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado en parte con la ayuda del contrato del Instituto de Salud Carlos III CM04/00217.

BIBLIOGRAFÍA

- Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clemente G, et al. Liver transplantation in hepatitis C. A Spanish multi-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10: 771-6.
- Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba 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.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBS-VIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349:825-32.
- Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-8.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002;36:202-10.
- Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology.* 1995;108:1088-96.
- Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Radkowski M, Poutous A, Lee R, et al. The influence of hepatitis C virus genotypes on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998;4: 22-7.
- 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.
- Sreekumar R, González-Koch A, Maor-Kendler Y, Batts K, Moreno-Luna L, Poterucha J, et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:1125-30.
- Pelletier SJ, Raymond DP, Crabtree TD, Berg CL, Iezzoni JC, Hahn YS, et al. Hepatitis C-induced hepatic allograft injury is associated with a pretransplantation elevated viral replication rate. *Hepatology.* 2000;32:418-26.
- Chazouilleres O, Kim M, Combs C, Ferrell L, Bacchetti P, Roberts J, et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology.* 1994;106:994-9.
- Belli LS, Burra P, Poli F, Battista Alberti A, Silini E, Zavaglia C, et al. HLA-DRB1 donor-recipient mismatch affects the outcome of hepatitis C disease recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006;130:695-702.
- Kimball P, Stravitz T. DR antigens influence graft outcome and HCV recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:1099-100.
- Foxton MR, Quaglia A, Muijsen P, Heneghan MA, Portmann B, Norris S, et al. The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant.* 2006;6:1922-9.
- 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.
- Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant.* 2005;5:549-57.
- Toniutto P, Fabris C, Bortolotti N, Minisini R, Avellini C, Fumo E, et al. Evaluation of donor hepatic iron concentration as a factor of early fibrotic progression after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;41:307-11.
- Rosen HR, Lentz JJ, Rose SL, Rabkin J, Corless CL, Taylor K, et al. Donor polymorphism of tumor necrosis factor gene: relationship with variable severity of hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68:1898-902.
- Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, 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.
- Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, Aden AA, Camaggi V, D'Errico A, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:884-8.
- Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Quaglia A, Leandro G, Teixeira R, et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:386-95.
- Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology.* 2003;38:34-41.
- Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl.* 2005;11:750-9.
- Fasola CG, Klintmalm GB. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: in search of the optimal immunosuppression to improve outcome. *Curr Opin Organ Transplant.* 2006;11:637-42.
- Pollard S. Calcineurin inhibition and disease recurrence in the hepatitis C virus-positive liver transplant recipient. *Liver Int.* 2004;24:402-6.
- Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl.* 2004;10:1258-62.
- Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:762-7.
- Calmus Y, Scheele JR, González-Pinto I, Jaurrieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2002;8:123-31.
- Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl.* 2002;8:132-42.
- Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, Abdelmalek MF, Hemming AW, Van der Werf WJ, et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:1064-70.
- Berenguer M. Live donor liver transplantation for hepatitis C: new data, old story. *Liver Transpl.* 2006;12:516-9.
- Shiffman ML, Stratitz RT, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK, Luketic VA, et al. Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:1248-55.
- García-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A, Massaguer A, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology.* 2004;40:699-707.
- Guo L, Orrego M, Rodríguez-Luna H, Balan V, Byrne T, Chopra K, et al. Living donor liver transplantation for hepatitis C-related cirrhosis: no difference in histological recurrence when compared to deceased donor liver transplantation recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:560-5.
- Baron PW, Sindram D, Higdon D, Howell DN, Gottfried MR, Tuttle-Newhall JE, et al. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:407-12.
- Katz LH, Mor E, Brown M, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Sulkes J, et al. Recurrent hepatitis C virus disease after liver transplantation and concurrent biliary tract complications: poor outcome. *Clin Transplant.* 2006;20:465-70.

37. 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.
38. 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.
39. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Prueett TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2005;11:941-9.
40. Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, Galun E, Prueett T, Tur-Kaspa R, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl*. 2006;12:1381-9.
41. Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:1192-204.
42. Berenguer M, Palau A, Fernández A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2006;12:1067-76.
43. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lazaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:53-59.
44. Berenguer M. Tratamiento de la hepatitis C antes y después del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:190-95.
45. Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, David E, Barbui A, Torrani M, et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol*. 2002;37:247-52.
46. 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.
47. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:38S-43S.
48. Burton JR Jr, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl*. 2004;10:59S-64S.