



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático

M. Berenguer*

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital La Fe, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Valencia, España

Resumen

Como consecuencia de la reinfección del injerto y la recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto, el pronóstico a largo plazo de los pacientes transplantados por cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es inferior al obtenido por receptores de trasplante no infectados por dicho virus. Salvo en limitadas ocasiones, en las que se logra la erradicación del VHC antes del trasplante en el contexto de un tratamiento antiviral, no disponemos de medios eficaces para prevenir la reinfección del injerto. Una vez realizado el trasplante, las estrategias para evitar la pérdida del injerto como consecuencia de la progresión de la hepatitis C incluyen el tratamiento antiviral, tanto en una fase temprana (primeras 4-6 semanas cuando no hay aún pruebas de daño histológico) como tardía cuando la hepatitis C ya está plenamente establecida, y el tratamiento adecuado de todas las condiciones que se asocian con una mayor progresión de la enfermedad. El tratamiento antiviral temprano se encuentra limitado no solamente por su baja aplicabilidad, sino también por su baja tolerancia y escasa eficacia (respuesta virológica sostenida en torno < 20%). El tratamiento de la hepatitis C establecida, sobre todo en pacientes en los que se demuestra progresión de la enfermedad a partir de las biopsias de protocolo, es la alternativa con una mejor relación coste-eficacia,

con una eficacia en torno al 35% cuando se utiliza interferón pegilado en combinación con ribavirina. Los efectos secundarios, tales como citopenias e incluso rechazo, representan la principal limitación y obligan a la retirada prematura del tratamiento en un 30% de casos. El tratamiento adecuado de la inmunodepresión es el segundo pilar para evitar una progresión acelerada de la hepatitis C del injerto.

Introducción

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en nuestro medio. La recurrencia de la infección viral y la reinfección del injerto constituyen un hecho constante e inmediato¹. Al cabo de un período que oscila entre unas pocas semanas y unos meses se desarrolla una hepatitis histológica en la gran mayoría de pacientes. Como consecuencia de la progresión de la hepatitis, un tercio de pacientes acaba desarrollando una recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto, lo cual condiciona en gran medida que el pronóstico a largo plazo sea inferior al obtenido en pacientes transplantados por otras etiologías, con una supervivencia global a los 5 años del 70%, frente al 80% en los negativos para el VHC². En diversos estudios se ha demostrado que la erradicación del VHC mediante tratamiento antiviral se asocia con una mejoría en el pronóstico de estos pacientes. La respuesta virológica sostenida (RVS) se mantiene en el tiempo en más del 90% de los pacien-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbhaym@teleline.es (M. Berenguer).

tes que la alcanzan. Tras seguimientos de 3-5 años, la actividad necroinflamatoria y la fibrosis mejoran en la mayoría de estos pacientes; además, la obtención de una RVS logra disminuir la probabilidad de progresión a cirrosis y el riesgo de descompensación, y mejora la supervivencia^{3,4}. En un estudio reciente se comparó el pronóstico de 89 transplantados positivos para el VHC tratados con interferón-ribavirina tras el trasplante hepático con un grupo control de transplantados con características similares en cuanto a fecha del trasplante y gravedad del daño histológico, pero que no habían recibido tratamiento antiviral. La supervivencia fue mayor en el grupo de los tratados frente a los no tratados ($p = 0,01$); además, en el grupo tratado, la supervivencia fue significativamente mayor en los que alcanzaron la RVS frente a los no respondedores³.

Tratamiento antiviral

Desde un punto de vista teórico, podemos instaurar el tratamiento en distintos momentos: *a) antes del trasplante hepático; b) justo en el momento del trasplante (tratamiento profiláctico); c) de forma temprana tras el trasplante (tratamiento preventivo), y d) en una fase más tardía, cuando ya es evidente el daño histológico.* La última opción es la estrategia terapéutica utilizada de forma más habitual y, por tanto, el foco de esta revisión, si bien se proporcionarán datos breves sobre el tratamiento preventivo.

Tratamiento preventivo

Los estudios de cinética viral postrasplante han permitido demostrar que la reinfección del injerto es un proceso que ocurre de manera muy temprana tras el trasplante hepático¹. Sin embargo, el daño histológico no suele establecerse hasta pasadas 2-8 semanas del trasplante. Por ello, algunos autores han analizado la posibilidad de eliminar el virus mediante tratamiento antiviral durante este período inicial. Hasta el momento, los resultados de los escasos estudios publicados han sido desalentadores, tanto en lo que respecta a la eficacia como, sobre todo, a la tolerancia^{2,5-9}. La tasa de RVS con interferón estándar o pegilado en monoterapia es muy baja (alrededor de un 5-17%)^{5,6}. Los mejores resultados publicados se han logrado con la combinación interferón estándar o pegilado + ribavirina (18-39%). Las limitaciones de este tratamiento son similares a las descritas para el tratamiento pretrasplante e incluyen:

1. Baja aplicabilidad; en un porcentaje de hasta el 58%, el tratamiento no puede iniciarse en el período postrasplante temprano por la presencia de contraindicaciones, sobre todo citopenias, inesta-

bilidad clínica, presencia de rechazo o complicaciones extrahepáticas⁵. En general, los pacientes que reciben el trasplante en mejores condiciones (puntuaciones MELD y Child-Pugh bajas), como los que reciben trasplante hepático de donante vivo, son aquellos en los que es más factible iniciar el tratamiento antiviral durante las primeras 8 semanas postrasplante.

2. Escasa tolerancia, por lo que en un elevado porcentaje de casos se requiere reducir la dosis de uno o ambos fármacos (80% como media) o interrumpirlos de manera definitiva (aproximadamente el 35%). Esta dificultad en mantener dosis completas de interferón y ribavirina es, en parte, la causa de la baja eficacia obtenida en este contexto.
3. Dificultad para seleccionar al subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de esta estrategia; si se opta por ella, el tratamiento normalmente se utiliza en los que lo toleran, individuos que no siempre se corresponden con los que desarrollarán en un futuro una recidiva agresiva de la hepatitis. En este sentido, el conocimiento de factores de riesgo de mala evolución postrasplante, presentes tanto antes como inmediatamente después del trasplante², puede ser de ayuda para seleccionar a los candidatos de riesgo para recibir un tratamiento preventivo. Estos pacientes de riesgo serían, por ejemplo, los coinfecados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los retrasplantados por la recurrencia de la enfermedad en el primer injerto, pacientes que reciben órganos de mala calidad, sobre todo de donantes de edad avanzada, o pacientes con valores de viremia altos antes o inmediatamente después del trasplante.

Tratamiento de la hepatitis establecida

La alternativa más utilizada hasta el momento ha sido la del tratamiento de la hepatitis establecida en la fase crónica. Cuando la recurrencia histológica ya está establecida se plantean las siguientes cuestiones: *a) el momento idóneo para iniciar el tratamiento; b) la necesidad de tratar a todos los pacientes, y c) el tipo de tratamiento.*

Decidir el momento adecuado para iniciar el tratamiento es difícil. El estudio de Castells et al¹⁰ demuestra que se puede tratar la hepatitis C recurrente en la fase aguda con una eficacia similar a la obtenida con los tratamientos en fase crónica. Estos datos no se han demostrado en otro estudio más reciente¹¹. Actualmente, la tendencia es iniciar el tratamiento durante la fase crónica, cuando la mayor estabilidad clínica hace presuponer una mejor tolerancia. Por otro lado, el tratamiento en fase crónica tiene una mejor relación coste-efectividad, al tratar sólo a los pacientes en los que se observa una progresión de la

fibrosis y evitar, por tanto, el tratamiento en el subgrupo de pacientes con hepatitis C recurrente en el que no hay progresión de la hepatitis. La evolución del tratamiento antiviral ha ido mejorando la eficacia. Los fármacos empleados y las pautas de tratamiento han sido similares a los utilizados en inmunocompetentes. Los resultados con interferón en monoterapia fueron muy desalentadores, con una tasa de RVS de solamente un 1% (intervalo, 0-3%). Con la adición de la ribavirina, ésta aumentó a un 20% (7-30%) y, hoy día, con interferón pegilado-ribavirina, la eficacia ha aumentado a un 31% (8-50%)^{2,7-9,12-19}. El principal problema del tratamiento radica en su baja tolerancia, lo cual obliga en la mayoría de casos a reducir la dosis de uno o ambos fármacos e, incluso, a interrumpirlo en un tercio de los casos.

Los factores predictivos de respuesta incluyen la infección por los genotipos 2 y 3, el cumplimiento terapéutico (dosis de al menos el 80% durante al menos el 80% del tiempo), la respuesta virológica temprana estimada a los 3 meses de iniciado el tratamiento, el estadio de fibrosis (en concreto, la cirrosis se asocia con baja RVS) y la edad del donante^{2,7-9,12-19}. Los altos valores de carga viral típicos tras el trasplante hepático, la mayor prevalencia de genotipo 1, la baja adhesión por los efectos adversos y, en general, un estadio avanzado de fibrosis, influyen en la peor respuesta terapéutica.

En la gran mayoría de los estudios se ha observado el desarrollo de múltiples efectos secundarios hematológicos, sobre todo anemia, exacerbados por la frecuente coexistencia de insuficiencia renal y/o el uso de fármacos inmunodepresores con efecto mielosupresor, como el micofenolato. Esto es una causa de dificultad a la hora de dosificar la ribavirina en las anemias graves y ante la necesidad consiguiente de reducciones frecuentes en el tratamiento antiviral²⁰. Si bien la eritropoyetina se utiliza cada vez más en estos pacientes, no hay datos que demuestren que aumenta la eficacia del tratamiento^{2,7-9,12-19}. La leucopenia es otro de los efectos del tratamiento antiviral. Los valores a partir de los cuales se incrementa el riesgo de infección son desconocidos. Tampoco está establecido el papel del factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

Existe la posibilidad real de que el tratamiento induzca el desarrollo de un rechazo celular agudo o crónico^{2,7-9,12,21}. Su incidencia varía según las series (0-35%), pero se cree que podría estar subestimada por la dificultad del diagnóstico diferencial entre rechazo y hepatitis. Esta incidencia tan variable en distintos estudios también parece deberse al empleo de diferentes pautas de inmunodepresión, al momento de instauración del tratamiento y al uso de ribavirina. Se han descrito casos de rechazo tras la obtención de una respuesta virológica, lo cual podría deberse a la mejoría

de la función hepática con una distinta metabolización de los fármacos inmunodepresores que, en general, condiciona valores infraterapéuticos del inmunodepresor²². Se recomienda realizar una biopsia hepática a todo paciente con negativización de la viremia en el que no se logra, o reaparece, una anomalía de las transaminasas; en estos casos, el diagnóstico diferencial debe incluir el rechazo tardío inducido por el tratamiento, la hepatitis tóxica medicamentosa, la autoinmunidad de novo²³ y/o problemas biliares.

Se desconocen las dosis (incremento progresivo según la tolerancia frente a dosis completa desde el inicio) y la duración óptima del tratamiento (6 frente a 12 meses según el genotipo, un mínimo de 6-12 meses tras la negativización de la viremia, según la cinética de respuesta virológica, etc.), por lo que se siguen habitualmente las pautas del tratamiento antiviral descritas en pacientes inmunocompetentes.

La hepatitis colestásica fibrosante, debido a su agresividad y mal pronóstico, podría beneficiarse de un tratamiento antiviral de mantenimiento, aunque la gran incidencia de insuficiencia renal asociada lleva una reducción de las dosis de ribavirina en un número muy significativo de pacientes, lo que disminuye la eficacia²⁴.

Hay pocas alternativas para los pacientes no respondedores. Para los que no responden con interferón-ribavirina, el tratamiento con interferón pegilado-ribavirina puede lograr la eliminación del virus en aproximadamente un 10% de casos^{19,25}.

Un control estricto de la progresión de la hepatitis C en estos pacientes es indispensable para poder iniciar el tratamiento antes del desarrollo de enfermedad avanzada, cuando la tasa de RVS se reduce de forma muy significativa^{4,17,19,25}. La biopsia hepática de protocolo sigue siendo la herramienta más útil para etiquetar el tipo y la gravedad de las lesiones histológicas, y la progresión de la hepatitis del injerto. Otras alternativas prometedoras incluyen el fibroscán, modelos matemáticos basados en parámetros sencillos de obtener o la combinación de ambos²⁶⁻²⁸.

Otras estrategias

Si bien el tratamiento antiviral es la principal herramienta de que disponemos para mejorar el pronóstico de estos enfermos, hay muchos pacientes en los que, o bien no se puede administrar este tratamiento, o bien no responden a él. Potenciar los factores antifibrogénicos y/o eliminar y evitar los que se asocian con una progresión más agresiva de la hepatitis constituye una alternativa^{2,29}. Si bien se han identificado numerosos factores asociados con la progresión de la hepatitis a partir de estudios retrospectivos (edad avanzada del donante, tiempo de isquemia, sobreinmunodepresión,

infección por citomegalovirus, coinfección por el VIH, etc.), solamente un estudio ha valorado si la modificación de estos factores se acompaña de mejoras en el pronóstico³⁰. En este estudio se comprobó que la modificación en el tratamiento de la inmunodepresión, en concreto la reducción paulatina de los esteroides, junto con la falta de utilización de triple/cuádruple tratamiento inmunodepresor de inicio y/o de bolos de corticoides, se seguía de una reducción significativa en la tasa de hepatitis grave. De igual forma, en un estudio reciente se ha observado una mejoría histológica, tanto de la fibrosis como de la actividad necroinflamatoria, en un porcentaje relevante de pacientes a los que se logró retirar de forma completa la medición inmunodepresora de mantenimiento³¹.

Retrasplante

Representa la última alternativa para pacientes con fallo del injerto por recidiva de la enfermedad primaria. Los resultados descritos suelen ser inferiores a los mencionados para otras indicaciones, posiblemente por la mala situación clínica en la que se encuentran los pacientes positivos para el VHC en el momento del retrasplante. Los resultados mejoran si el retrasplante se lleva a cabo en pacientes con una puntuación MELD inferior a 22, ausencia de insuficiencia renal y función hepática relativamente estable³²⁻³⁴. La utilización de donantes subóptimos igualmente condiciona resultados inferiores.

Conclusiones

La cirrosis por el VHC constituye la principal indicación de trasplante hepático. La recurrencia de la infección es universal y la mayoría desarrolla hepatitis crónica que, con el tiempo, progresará a cirrosis y fallo del injerto, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia. Es, por tanto, necesario ampliar las estrategias destinadas a evitar la reinfección del injerto o a prevenir su evolución a formas graves. Por desgracia, los únicos fármacos disponibles en la actualidad son el interferón estándar o pegilado y la ribavirina, los cuales, si bien logran eliminar el VHC en un porcentaje no despreciable de pacientes, tienen un potencial tóxico elevado, con una baja tolerancia y una aplicabilidad limitada.

Bibliografía

1. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately alter liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:680-7.
2. Samuel D, Forns X, Berenguer M, et al. Report of the Mono-thematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol*. 2006;45:127-43.
3. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:679-87.
4. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459-65.
5. Shergill AK, Khalili M, Straley S, 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.
6. Chalasani N, Manzariabeitia C, Ferenci P, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology*. 2005;41:289-98. Fe de erratas: *Hepatology*. 2005;42:506.
7. Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liv Dis*. 2005;9:579-600.
8. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14 Suppl 2:S58-66.
9. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat*. 2008;15:699-709.
10. Castells L, Vargas V, Allende H, 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;43:53-9.
11. Zimmermann T, Böcher WO, Biesterfeld S, et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int*. 2007;20:583-90.
12. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol*. 2008;49:274-87.
13. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, 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.
14. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am J Transplant*. 2006;6:2348-55.
15. Neumann U, Puhl G, Bahra M, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation*. 2006;82:43-7.
16. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl*. 2007;13:1100-8.
17. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
18. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, et al. A randomized study on peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46:1009-17.

19. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009. En prensa.
20. Jain AB, Eghtesad B, Venkataraman R, et al. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2002;8:1007-13.
21. Stanca CM, Fiel MI, Kontorinis N, et al. Chronic ductopenic rejection in patients with recurrent hepatitis C virus treated with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin. *Transplantation.* 2007;84:180-6.
22. Kugelmas M, Osgood MJ, Trotter JF, et al. Hepatitis C virus therapy, hepatocyte drug metabolism and risk for acute cellular rejection. *Liver Transpl.* 2003;9:1159-65.
23. Berardi S, Lodato F, Gramenzi A, et al. High incidence of allograft dysfunction in liver transplanted patients treated with pegylated-interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence: possible de novo autoimmune hepatitis? *Gut.* 2007;56:237-42.
24. Bolkhir A, Brunt EM, Solomon HS, Hayashi PH. Sustained resolution of fibrosing cholestatic hepatitis C despite viremic relapse after stopping pegylated interferon and ribavirin therapy. *Liver Transpl.* 2007;13:309-11.
25. Roche B, Sebagh M, Canfora ML, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl.* 2008;14:1766-77.
26. Piscaglia F, Cucchetti A, Benlloch S, et al. Prediction of significant fibrosis in hepatitis C virus infected liver transplant recipient by artificial neural network analysis of clinical factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1255-61.
27. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forner X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after live transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1791-8.
28. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, et al. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl.* 2005;11:456-62. Fe de erratas: *Liver Transpl.* 2008;14:389.
29. Berenguer M. Management of hepatitis C virus in the transplant patient. *Clin Liver Dis.* 2007;11:355-76.
30. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol.* 2006;44:717-22.
31. Tisone G, Orlando G, Cardillo A, et al. Complete weaning of immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol.* 2006;44:702-9.
32. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1428-36.
33. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, et al. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:434-40.
34. Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximising utility. *Liver Transpl.* 2004;10 Suppl 2:S59-64.