



REVISIÓN

Tratamiento de la hepatitis C en el pre- y postrasplante hepático



Laura-Patricia Llovet, Sergio Rodríguez-Tajes y María-Carlota Londoño*

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona, España

Disponible en Internet el 5 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;
Hepatitis C;
Antivirales directos

KEYWORDS

Liver transplantation;
Hepatitis C;
Direct antiviral
agents

Resumen La recidiva de la hepatitis C tras el trasplante hepático es universal y condiciona un aumento en la morbimortalidad del paciente. El desarrollo de nuevos agentes antivirales directos contra el virus C es un gran avance en el tratamiento de estos pacientes. El tratamiento antes del trasplante permite evitar la infección del injerto y, en algunos casos, obtener una mejoría de la función hepática que permita la retirada del paciente de la lista de espera. En pacientes con cirrosis avanzada, podría ser preferible diferir el tratamiento hasta el periodo postrasplante. Generalmente, el tratamiento antiviral tras el trasplante hepático se realiza en pacientes con evidencia de lesión histológica. En estos pacientes, la eficacia del tratamiento es mayor en estadios iniciales de la enfermedad. La elección del tratamiento antiviral en estos pacientes se basa en el grado de disfunción hepática, la presencia de fallo renal y las potenciales interacciones medicamentosas.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Treatment of hepatitis C before and after liver transplantation

Abstract Hepatitis C recurrence after liver transplantation is universal and increases morbidity and mortality in these patients. The development of new direct antiviral agents against the hepatitis C virus is a major treatment advance. Pre-transplant treatment avoids graft infection and sometimes improves liver function, allowing the patient to be withdrawn from the transplant waiting list. Delaying treatment until the postposttransplant period may be advisable in patients with advanced cirrhosis. Generally, antiviral therapy after liver transplantation is provided in patients with histological evidence of the disease. In these patients, treatment is more effective in the initial stages of the disease. The choice of antiviral therapy in these patients is based on the degree of liver function, the presence of renal failure, and potential drug-drug interactions.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlondono@clinic.ub.es (M.-C. Londoño).

Introducción

La recurrencia de la hepatitis C (VHC) tras el trasplante hepático (TH) es universal y tiene una progresión acelerada en comparación con el paciente inmunocompetente. De hecho, hasta un 20-30% de los pacientes desarrollan cirrosis en los primeros 5 años tras el TH¹. El riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis es un 40% al año y un 70% a los 3 años del diagnóstico². La presencia de descompensación hepática en estos pacientes es un indicador de mortalidad precoz, ya que el 60% de estos fallecen en el primer año tras el episodio de descompensación³. Una pequeña proporción de pacientes (5-10%) desarrollan una forma grave de recurrencia del virus C, conocida como hepatitis colestásica fibrosante, que, en ausencia de tratamiento, puede llevar a pérdida del injerto y muerte⁴.

Durante los últimos años, el uso de agentes antivirales de acción directa (AAD) ha significado un gran avance en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC. La combinación de varios de estos fármacos sin interferón (IFN) ha demostrado altas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) y excelente seguridad y tolerabilidad, aun en pacientes con enfermedad avanzada^{5,6}. Aquí se revisarán los nuevos avances en el tratamiento de la hepatitis C antes y después del TH.

Tratamiento antiviral antes del trasplante hepático

El objetivo fundamental del tratamiento antiviral en lista de espera para TH es evitar la infección del injerto. El tratamiento se puede administrar de 2 formas: 1) tratamiento corto (o incompleto) con el objetivo de llegar al TH con un RNA del VHC indetectable, o 2) tratamiento completo con intención de conseguir la RVS antes del TH.

Además de prevenir la infección del injerto, el tratamiento antiviral antes del TH podría conseguir una mejoría de la función hepática que permitiría la retirada de la lista de espera de algunos pacientes. Sin embargo, hasta hoy no existe suficiente evidencia con relación a la frecuencia de esta mejoría, ni a los factores que permitan predecir cuáles son los pacientes que presentarán una mejoría significativa de la función hepática⁷.

Tratamiento de los pacientes con cirrosis compensada

El primer estudio realizado en pacientes en lista de espera para TH evaluó la combinación de sofosbuvir (SOF) y ribavirina (RBV) durante 48 semanas en 61 pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) y hepatocarcinoma (dentro de los criterios de Milán). De los 43 pacientes que llegaron al momento del TH con un RNA del VHC indetectable, el 70% alcanzó una RVS post-TH. En este estudio, además, se encontró que la probabilidad de alcanzar una RVS tras el TH fue significativamente más elevada en pacientes que presentaban un RNA del VHC indetectable durante más de 30 días antes del TH⁸. A pesar de la relevancia del estudio, actualmente esta combinación se considera subóptima en pacientes infectados con el genotipo (G) 1, considerando

necesaria la combinación de al menos 2 AAD. Dos estudios fase 3 evaluaron la seguridad y eficacia del tratamiento con SOF y ledipasvir (LDV, con o sin RBV) durante 12 o 24 semanas en pacientes cirróticos infectados con el G1^{9,10}. El estudio ION-1⁹ incluyó a 865 pacientes naïve, de los cuales 136 (16%) tenían cirrosis. En este subgrupo de pacientes con cirrosis se observó una RVS del 100 y del 97% en pacientes tratados con o sin RBV, respectivamente. El estudio ION-2¹⁰ evaluó a 440 pacientes previamente tratados (incluyendo pacientes con fallo a triple terapia con un inhibidor de proteasa de primera generación), 88 (20%) de ellos con cirrosis. En este estudio se observó una RVS del 88 y del 100% en pacientes tratados durante 12 o 24 semanas, respectivamente.

Por otra parte, el estudio TURQUOISE-II evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (PTV/r/OBV) con dasabuvir (DBV) y RBV administrada durante 12 o 24 semanas en 380 pacientes con cirrosis compensada. La tasa de RVS fue del 92 y del 96% en pacientes tratados durante 12 o 24 semanas, respectivamente. La respuesta virológica fue menor en pacientes infectados con el G 1a, en pacientes previamente tratados y en aquellos con signos de hipertensión portal clínicamente significativa¹¹.

En el caso de pacientes infectados con los G2 y 3, los estudios en fase 3 que evaluaron el tratamiento con SOF y RBV durante 12-16 semanas observaron que los pacientes cirróticos presentaron unas tasas de RVS menores que los pacientes no cirróticos (~80%). A pesar de los avances en el tratamiento antiviral, los pacientes cirróticos infectados con el G3, especialmente aquellos no respondedores a un tratamiento previo, siguen siendo una población difícil de tratar. Las combinaciones de SOF + RBV (24 semanas), o SOF + daclatasvir (DCV, 12 semanas) obtienen resultados subóptimos en esta población de pacientes (61 y 59%, respectivamente)^{12,13}.

Tratamiento de los pacientes con cirrosis descompensada

Estudios recientes han valorado la eficacia de los nuevos fármacos antivirales en pacientes con cirrosis descompensada (fig. 1). El estudio SOLAR-1 evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con SOF/LDV + RBV durante 12 o 24 semanas en 108 pacientes con cirrosis Child-Pugh B y C infectados con los G1 o 4. Como era de esperar, la mayoría de los pacientes tenían ascitis o encefalopatía hepática y un deterioro relevante de la función hepática. Las tasas de RVS fueron de 87 y de 89% en pacientes tratados durante 12 o 24 semanas, respectivamente, sin diferencias entre los pacientes Child-Pugh B o C. La seguridad del tratamiento fue excelente y solo 3 pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos. Entre el 60 y el 80% de los pacientes en este estudio presentaron una mejoría de la función hepática (determinada por el MELD)¹⁴. Estos resultados fueron recientemente confirmados con los datos del estudio SOLAR-2 que incluyó a 84 pacientes con cirrosis descompensada¹⁵. Es importante resaltar que la práctica totalidad de los pacientes incluidos en estos 2 estudios tenían un MELD entre 10 y 20 y, por lo tanto, no existen datos de eficacia y seguridad de esta combinación (SOF + LDV) en pacientes con un MELD superior a 20.

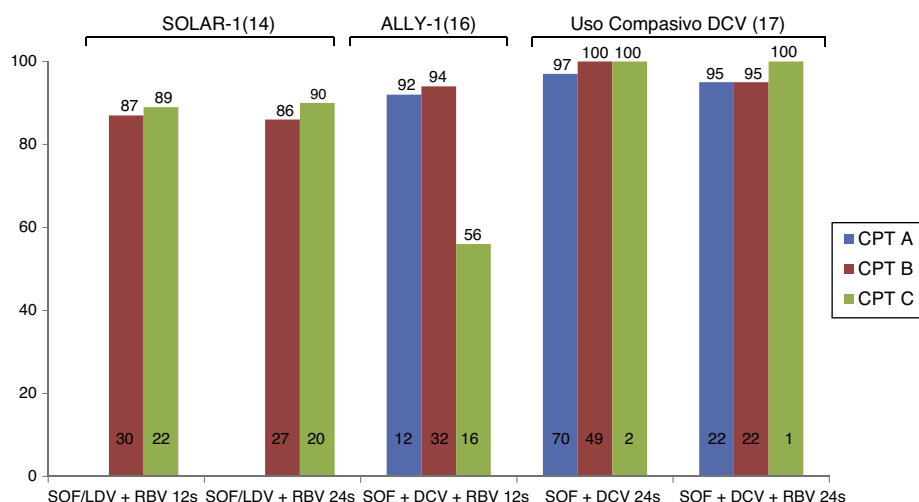


Figura 1 Eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis descompensada. DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; RBV: ribavirina; SOF: sofosbuvir.

De forma similar, el estudio ALLY-1¹⁶ evaluó la combinación de SOF+DCV+RBV durante 12 semanas en pacientes con cirrosis avanzada (MELD ente 8 y 40). Un total de 32 pacientes eran Child-Pugh B (MELD entre 10 y 20) y 20 pacientes eran Child-Pugh C (MELD entre 16 y 25). Las tasas de RVS fueron de 94 y 56% en pacientes Child-Pugh B o C, respectivamente. Asimismo, se observó una menor eficacia del tratamiento en pacientes con ascitis, encefalopatía hepática o albúmina inferior a 28 g/l¹⁶. En la vida real, el uso compasivo de SOF + DCV a nivel europeo mostró tasas superiores al 90% en pacientes con cirrosis descompensada que recibieron tratamiento durante 24 semanas, sin diferencias entre pacientes que recibieron o no RBV. El número de pacientes con cirrosis Child-Pugh C en este estudio fue muy bajo (n = 2), lo que impide sacar conclusiones¹⁷.

Recientemente, también se han presentado los datos de la pacientes descompensados (MELD >10) de la cohorte TARGET tratados con SOF y simeprevir (SMV) con o sin RBV. En pacientes no tratados previamente, el 78 y el 69% de los pacientes que recibieron SOF + SMV o SOF + SMV + RBV, respectivamente, alcanzaron una RVS. Resultados similares fueron obtenidos en pacientes pretratados (72 y 69%)¹⁸.

Consideraciones sobre el tratamiento en lista de espera para trasplante hepático

Los pacientes en lista de espera para TH presentan ciertas características que podrían influir en la decisión del tratamiento antiviral:

- El objetivo principal del tratamiento antiviral en estos pacientes es la prevención de la infección del injerto. Dado que la mayor fuente de viriones (hígado) es eliminada con el trasplante, es lógico pensar que un tratamiento antiviral corto con el objetivo de llegar al TH con la carga viral indetectable podría ser suficiente¹⁹. Sin embargo, es difícil establecer el momento óptimo de inicio del tratamiento antiviral con tiempo suficiente de negativizar la carga viral. En pacientes con cirrosis

compensada parece claro que, para evitar la recidiva postrasplante, el paciente debe permanecer al menos 30 días con el RNA indetectable antes del TH⁸. Sin embargo, se desconoce si este periodo es suficiente en pacientes con cirrosis descompensada que, al parecer, tienen una cinética viral más lenta comparada con los pacientes con cirrosis compensada²⁰. A pesar de la falta de información, sería recomendable mantener al menos los mismos criterios que en pacientes con cirrosis compensada, es decir, que el paciente llegue al momento del TH con un RNA indetectable durante un mínimo de 30 días.

- La farmacocinética de algunos AAD se ve afectada en el caso de la enfermedad hepática avanzada, principalmente en aquellos pacientes con cirrosis descompensada (tabla 1). Algunos fármacos como el SMV o el PTV/r no deben ser administrados en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C²¹⁻²³.
- Los pacientes con cirrosis avanzada parecen presentar con mayor frecuencia fallos virológicos después de retirar el tratamiento antiviral (recaídas), lo que puede favorecer la aparición de variantes de resistencia. En general, las cepas resistentes suelen ser reemplazadas por virus nativo, ya que están peor preparadas para sobrevivir. La excepción parece ser las cepas seleccionadas por los inhibidores de la NS5A, que persisten en el tiempo^{24,25}. Se desconoce si la aparición de estas variantes de resistencia se asocia con una recidiva del VHC más grave (hepatitis colestásica fibrosante), por lo que la evolución de aquellos pacientes, tratados con los nuevos AAD previamente al trasplante sin conseguir RVS, debería ser monitorizada y estudiada para establecer la importancia de estas cepas resistentes en cuanto a la evolución clínica.

Tratamiento antiviral postrasplante hepático

La principal indicación de TH en los países desarrollados es la cirrosis hepática por VHC con o sin hepatocarcinoma. La recurrencia de la infección es constante en este escenario, con una progresión de la enfermedad más rápida

Tabla 1 AAD en pacientes con cirrosis avanzada

Fármaco	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Sofosbuvir	Sí	Sí	Sí
Simeprevir	Sí	Sí	No administrar
Daclatasvir	Sí	Sí	Sí
Ledipasvir	Sí	Sí	Sí
Paritaprevir/r	Sí	No administrar	No administrar
Ombitasvir	Sí	Sí	Sí
Dasabuvir	Sí	Sí	Sí
Grazoprevir	Sí	Requiere reducción de dosis	No administrar
Elbasvir	Sí	Sí	Sí

Fuente: Gambato et al.²³ y Jacobson et al.⁴⁵.

si se compara con la que presentan aquellos pacientes inmunocompetentes^{2,26,27}. Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla cirrosis sobre el injerto en 5 años, por lo que se observa una disminución de la supervivencia global, tanto del injerto como del paciente, cuando se compara con aquellos pacientes trasplantados con una indicación para trasplante distinta al VHC^{27,28}. Existen 2 posibilidades para el tratamiento de la recidiva pos-TH: 1) tratamiento preventivo, antes de que se produzca en daño hepático en el hígado, o 2) tratamiento de la recurrencia cuando la lesión hepática ya está establecida.

Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo consiste en la administración de tratamiento antiviral antes de que se produzca la recurrencia del VHC, evitando el daño histológico en el injerto. La recurrencia en forma de hepatitis aguda habitualmente tiene lugar 1-4 meses tras el trasplante, por lo que este esquema de tratamiento implicaría tratar a los pacientes de manera muy temprana (durante las primeras semana postrasplante)²⁹. Estudios realizados en la era del IFN no evidenciaron ningún beneficio en términos de RVS o prevención del daño hepático, pero sí un elevado número de efectos adversos incluyendo una alta tasa de rechazo del injerto (3,8-23%).

Pese a los recientes avances en el tratamiento antiviral, no existe información sobre la utilización del tratamiento preventivo con los nuevos AAD. Donato et al.³⁰ describieron un caso en el que se inició tratamiento con SOF y RBV una semana antes del trasplante, manteniéndose este durante la cirugía y el postrasplante, sin describirse efectos adversos ni necesidad de suspender el tratamiento a pesar de que el paciente necesitó una reintervención quirúrgica. Recientemente se ha reportado la experiencia de 2 pacientes que iniciaron el tratamiento antiviral libre de IFN durante la hepatectomía (fase anhepática). De momento los pacientes se mantienen con RNA indetectable y la tolerancia al tratamiento fue buena, sin evidencia de toxicidad ni interacciones con los fármacos inmunosupresores³¹.

Tratamiento de la recurrencia

En general, el tratamiento antiviral se inicia una vez se observa daño histológico relacionado con la recurrencia

del virus. Las indicaciones de tratamiento tradicionalmente eran la presencia de una hepatitis colestásica fibrosante o recurrencia del VHC grave (definida por fibrosis ≥ 2 , hipertensión portal o inflamación grave en el primer año postrasplante). Actualmente, sin embargo, con el uso de fármacos más eficaces y seguros, la indicación de tratamiento se ha extendido a todos los pacientes receptores de TH con evidencia de cualquier grado de recidiva del VHC.

El tratamiento con Peg-IFN y RBV presentaba unas tasas de RVS muy bajas y una elevada tasa de efectos adversos que obligaba a reducir la dosis de uno o ambos fármacos, o a la retirada del tratamiento⁴. La adición de un inhibidor de la proteasa de primera generación (telaprevir o boceprevir) al tratamiento con IFN y RBV aumentó de manera significativa la posibilidad de alcanzar una RVS³²⁻³⁵, pero también incrementó el riesgo de aparición de efectos adversos graves e interacciones farmacológicas²³. Un estudio observacional multicéntrico realizado en EE. UU. describió la experiencia de la triple terapia (90% con teleprevir) en 81 pacientes con G1 tras el TH. Un 53% de la cohorte presentaba fibrosis avanzada (F3-F4) y el 57% eran pacientes no respondedores a Peg-IFN ni a RBV después del trasplante. El 63% presentó RVS a las 12 semanas. Se observó también que la mayor parte de los pacientes presentó anemia: el 81% de ellos necesitaron tratamiento en eritropoyetina y el 57% transfusiones. También se observaron otros efectos adversos graves con necesidad de hospitalización en un 27% de ellos y el 15% de la cohorte también tuvo que suspender el tratamiento de manera prematura.

Recientemente, se han evaluado la eficacia y la seguridad de los nuevos regímenes libres de IFN en el tratamiento de la recurrencia del VHC. Se ha observado que, dependiendo del régimen usado y de la gravedad de la recurrencia, se alcanza RVS entre un 57-97%^{15,16,36-41} (fig. 2). Por lo tanto, aunque el número de pacientes incluidos en estos estudios es limitado, parece que los nuevos AAD pueden ser una buena opción en el tratamiento de la recurrencia del VHC. Además, los programas de uso compasivo de estos nuevos tratamientos también han mostrado tasas de RVS por encima del 70%, incluso en la recurrencias graves y precoces, como las hepatitis colestásicas^{37,41}.

El primer estudio en evaluar la eficacia del tratamiento libre de IFN en la recidiva del virus C tras el TH analizó la eficacia y seguridad de la combinación de SOF y RBV en 40 pacientes con más de 12 meses tras el TH. A pesar de ser un estudio pequeño con una combinación subóptima, 70% de

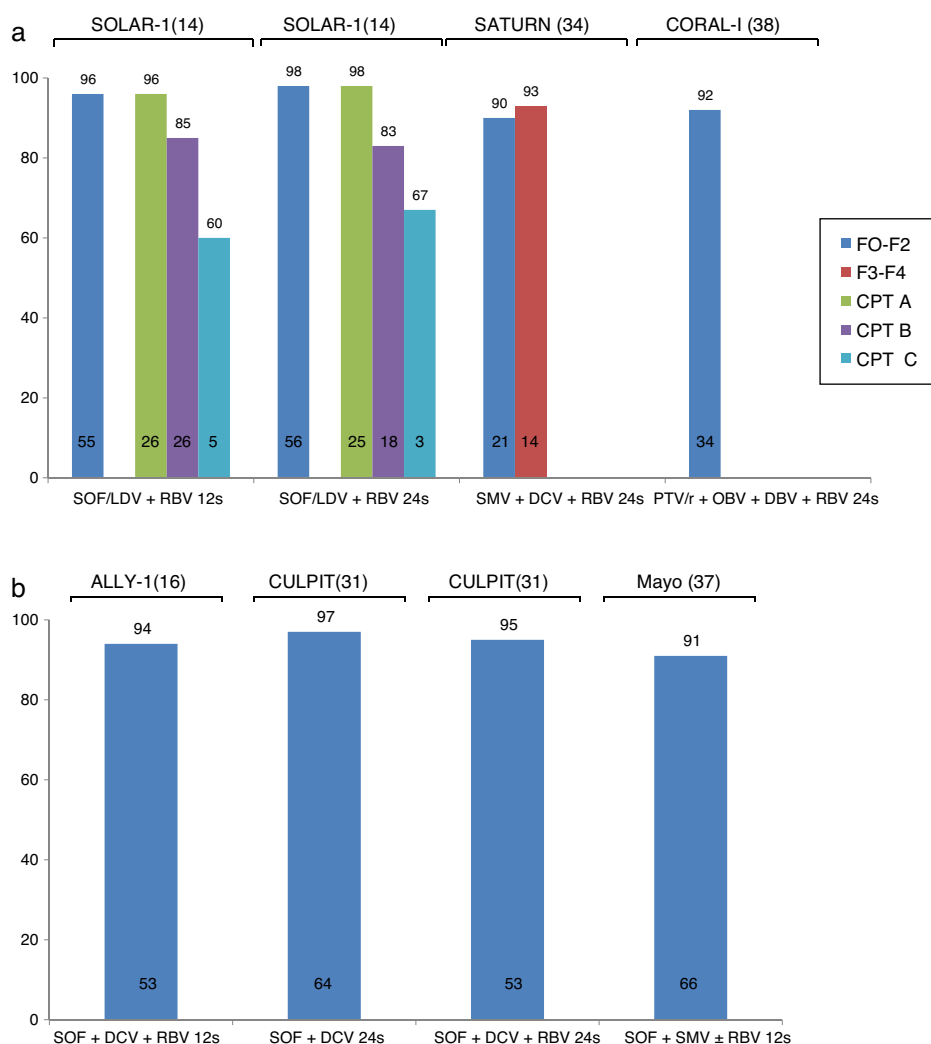


Figura 2 a y b) Eficacia del tratamiento antiviral en la recurrencia de la hepatitis C postrasplante hepático.

DBV: dasabuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV/r: paritaprevir/ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir.

los pacientes alcanzaron una RVS, demostrando la seguridad y eficacia de las combinaciones orales en esta población de pacientes⁴². Posteriormente, se han realizado diferentes ensayos clínicos que combinan 2 o 3 AAD con tasas de RVS muy superiores.

El estudio CORAL-I evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de PTV/r/OBV con DBV y RBV en 34 pacientes con recurrencia leve del VHC (F0-F2) tras el TH, infectados con el G1. La tasa de RVS fue del 97% y la tolerancia al tratamiento fue excelente. La principal limitación de esta combinación en el contexto del TH es la presencia de interacciones farmacológicas entre PTV/r y los fármacos inmunosupresores. Así, la dosis de tacrolimus debe ser reducida a 0,5 mg/semana y la dosis de ciclosporina a 1/5 parte de la dosis habitual. Ello dificulta el manejo de los pacientes por el potencial riesgo de rechazo o toxicidad por infra- o sobredosificación de los inhibidores de la calcineurina. Los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2^{14,15} analizaron la eficacia y seguridad de la combinación de LDV/SOF con RBV en pacientes con recurrencia del virus C en diferentes estadios de la enfermedad: F0-F3, cirrosis compensada (Child-Pugh A)

o cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir esta combinación durante 12 o 24 semanas. El estudio SOLAR-1 evidenció una mayor probabilidad de alcanzar una RVS en pacientes con fibrosis leve o cirrosis compensada (96-98%) comparados con los pacientes con cirrosis descompensada (83-85% en pacientes Child-Pugh B y 60-67% en pacientes Child-Pugh C). El estudio SOLAR-2 mostró datos similares en pacientes de población europea con las mismas características.

Más recientemente se han presentado los resultados del estudio ALLY-1, que evaluó la eficacia del tratamiento con SOF + DCV + RBV en una cohorte de 53 pacientes con recurrencia del VHC tras el TH. La mayoría de los pacientes presentaban una fibrosis avanzada, F3-F4 (55%). El 94% de los pacientes alcanzó un RVS. La tolerancia al tratamiento fue buena y solo un paciente interrumpió el tratamiento por cefalea intensa¹⁶. Esta misma combinación ha sido estudiada en diferentes cohortes de práctica clínica real. Entre ellas, la cohorte CULPIT⁴³ recogió los resultados de la combinación de SOF + DCV con o sin RBV durante 12 o 24 semanas (a decisión del médico tratante) en 130 pacientes mono infectados

con el VHC con recurrencia grave de la infección tras el TH. La tasa de RVS fue de 67-100% para pacientes con 12 semanas de tratamiento y de 96-100% para pacientes tratados durante 24 semanas. Es importante destacar que, en el grupo con RVS de 67% (12 semanas con RBV), el número de pacientes era extremadamente bajo ($n=3$), lo que impide sacar una conclusión definitiva. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de RVS según el tipo de respuesta a un tratamiento previo, el genotipo de virus o el estadio de fibrosis. A pesar de la ausencia de interacciones farmacológicas entre los fármacos inmunosupresores y el tratamiento antiviral, hasta un 56% de los pacientes requirieron ajuste de la dosis del inmunosupresor (probablemente por la mejoría de la función hepática) lo que hace necesaria una monitorización estrecha del paciente.

Otra combinación ampliamente estudiada en la práctica clínica es SOF + SMV con o sin RBV. Los resultados de 2 grandes cohortes han sido publicados. La cohorte TARGET incluyó a 227 receptores de TH que recibieron tratamiento antiviral basado en SOF. La mayoría de los pacientes estaban infectados con el G1 y recibieron tratamiento con SOF + SMV con o sin RBV. Globalmente, la tasa de RVS fue del 90%, con tasas ligeramente inferiores en pacientes con cirrosis hepática (86%), especialmente aquellos con MELD >10 (77%) o infección por G1a (83%). También se han publicado los datos de la cohorte de la Clínica Mayo, en la cual se incluyó a 123 receptores de TH (30% con fibrosis F3-F4, 11% con hepatitis colestásica y 82% tratados previamente). Aunque la tasa de RVS fue de un 90%, los pacientes infectados con el G1a y con fibrosis F3-F4 presentaron una menor probabilidad de curación (71 vs. 91% en pacientes con fibrosis F0-F2). La tolerancia al tratamiento fue buena, aunque el 72% de los pacientes que recibieron RBV presentaron anemia.

Finalmente, existen algunos datos que estudian la eficacia de la combinación de SMV y DCV en pacientes con recidiva del VHC e infección por G1b. El estudio SATURN⁴⁴ incluyó a 35 pacientes con estadio F1-F4 repartidos en 2 cohortes. La primera cohorte incluyó a pacientes con fibrosis leve y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus o ciclosporina, y la segunda cohorte incluyó a pacientes con fibrosis avanzada y tratamiento con tacrolimus, dado el riesgo de interacción entre la ciclosporina y el SMV detectado en la primera cohorte. La tasa de RVS a las 4 semanas posfinalización del tratamiento fue de 90-93%, con una buena tolerancia al tratamiento. Todos los fallos virológicos fueron debidos a rebrote virológico intratratamiento (uno de ellos en un paciente con G1a incluido por error en el estudio). Esta combinación también fue evaluada en una cohorte de práctica clínica en la que se recogieron los datos del uso compasivo de SMV a nivel europeo. Veintitrés pacientes con recidiva grave del VHC recibieron esta combinación, con una tasa de RVS de 72%. Cuatro de los 5 fallos virológicos fueron debidos a un rebrote virológico intratratamiento, y uno fue una recaída tras la finalización del tratamiento antiviral. La eficacia de esta combinación parece un poco menor que las mencionadas previamente y podría ser reservada a pacientes con indicación de tratamiento, pero que presenten contraindicaciones para recibir otras combinaciones antivirales.

Los resultados de los estudios mencionados previamente permiten sacar algunas ideas con relación al tratamiento del VHC en el TH: 1) El momento ideal para iniciar el

tratamiento antiviral tras el TH no se conoce. Parece claro que la eficacia del tratamiento es mayor en estadios iniciales de la enfermedad (mejor F0-F2 que F3-F4, mejor en cirrosis compensada que en cirrosis descompensada). No existen datos sobre la utilización del tratamiento preventivo (antes del desarrollo de la lesión histológica), pero la administración del tratamiento en el postrasplante inmediato podría verse complicada por la necesidad de reintervención quirúrgica, la aparición de insuficiencia renal, interacciones, etc. Por todo ello, parece claro recomendar el inicio precoz del tratamiento antiviral tras el TH, una vez se evidencie lesión del injerto, pero siempre en estadios muy iniciales del daño hepático. 2) La erradicación del virus tiene un impacto benéfico sobre la función hepática (Child-Pugh y MELD), con lo cual los pacientes con cirrosis descompensada también se benefician de recibir tratamiento antiviral. 3) Las combinaciones sin IFN son seguras tras el TH. 4) La elección del tratamiento debe considerar el grado de disfunción hepática, la función renal del paciente y la posibilidad de interacciones con los inmunosupresores que recibe el paciente.

Conclusiones

El desarrollo de nuevos fármacos con acción antiviral directa ha sido un gran avance en el tratamiento de los pacientes en el contexto del TH. Ello ha permitido tratar a pacientes sin opciones previas de tratamiento, ya sea por la presencia de contraindicación (riesgo de infecciones, muerte o descompensación en pacientes con cirrosis avanzada), ya sea por la necesidad de interrumpir de forma prematura el tratamiento por efectos adversos. Dada la seguridad del tratamiento con fármacos de acción antiviral directa, es ideal intentar la erradicación del virus antes del TH con el objetivo de prevenir la infección del injerto. Algunos pacientes, sin embargo, podrían ver limitada su opción al TH por la mejoría del MELD. Es por ello fundamental seleccionar cuidadosamente los pacientes candidatos a recibir tratamiento. Tras el TH, el impacto benéfico del tratamiento es enorme, al proporcionar una mejoría de la función hepática y, en algunos casos, regresión de la fibrosis hepática. El tratamiento debería iniciarse en fases precoces de la enfermedad (antes del desarrollo de cirrosis o descompensación). La elección del tratamiento deberá basarse en las características del paciente y en la presencia de potenciales interacciones medicamentosas.

Conflicto de intereses

María-Carlota Londoño: Janssen, MSD, BMS, Abbvie, Gilead. Laura-Patricia Llovet y Sergio Rodríguez-Tajes no tienen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35:680-7.
2. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: Increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32:673-84.

3. 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 4 Pt 1:852–8.
4. Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012;142:1373–83, e1.
5. Lange CM, Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;58:583–92.
6. Lens S, Gambato M, Londono MC, Forns X. Interferon-free regimens in the liver-transplant setting. *Semin Liver Dis*. 2014;34:58–71.
7. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *J Hepatol*. 2007;46:206–12.
8. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: An open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148:100–7, e1.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889–98, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402454>. Epub 2014 Apr 11.
10. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483–93.
11. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973–82.
12. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993–2001.
13. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61:1127–35.
14. Reddy KR, Everson G, Flamm S, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with posttransplant recurrence: Preliminary results of a prospective multicenter study. *Hepatology*. 2014;60 4 Suppl:200A.
15. Manns M, Forns X, Samuel D, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post-liver transplantation patients with HCV infection: Preliminary results of the SOLAR-2 trial. *J Hepatol*. 2015;62:S187.
16. Poordad F, Schiff E, Vierling J, Landis C, Fontana R, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: ALLY-1 phase 3 study. *J Hepatol*. 2015;62:S261.
17. Welzel TM, Herzer K, Ferenci P, Petersen J, Gschwamler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV in patients with severe liver disease: Interim results of a multicenter compassionate use program. *J Hepatol*. 2015;62:S619.
18. Reddy R, Lim J, Kuo A, Di Bisceglie A, Vargas H, Galati J, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: Report from HCV-target. *J Hepatol*. 2015;62:S193.
19. Curry M, Raymond FX, Chung T, Terrault NA, Brown RS Jr, Fenkel JM, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology*. 2013;58:314.
20. Afdhal N, Everhart JE, Calleja J, McCaughan G, Bosch J, Denning J, et al. Effects of long term viral suppression with sofosbuvir + ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients and portal hypertension. Abstract *J Hepatol*. 2015;62:S269.
21. Olysio product information. [consultado 1 Jun 2015]; Disponible en: <http://www.olyzio.com/shared/product/olyzio/prescribing-information.pdf>.
22. Kathri A, Menon R, Awni WM, Dutta S. Pharmacokinetics and safety of co-administered ABT-450 plus ritonavir (ABT-450/r), ABT-267 and ABT-333 as a single dose in subjects with normal hepatic function and in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment. *Hepatology*. 2012;56 4 Suppl:555A.
23. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and posttransplantation. *J Hepatol*. 2014;61 1 Suppl:S120–31.
24. Dvory-Sobol H, Wyles D, Ouyang W, Chodavarapu K, McNally J, Cheng W, et al. Long-term persistence of HCV NS5A variants after treatment with NS5A inhibitor ledipasvir. Abstract *J Hepatol*. 2015;62:S221.
25. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Dekhtyar T, et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir-based regimens. Abstract *J Hepatol*. 2015;62:S220.
26. Belli LS, Burroughs AK, Burra P, Alberti AB, Samonakis D, Camma C, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis: Improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: Results of a long term retrospective study. *Liver Transpl*. 2007;13:733–40.
27. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;41:830–6.
28. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*. 2002;122:889–96.
29. Charlton M. Pre-emptive treatment of recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2002;8 10 Suppl 1:S50–4.
30. Donato MF, Monaco S, Malinverno F, Aghemo A, Maggioni M, Reggiani P, et al. Bridging all oral DAA therapy from wait time to post-liver transplant to improve HCV eradication? *Liver Int*. 2014;35:1–4.
31. Tavio M, Vivarelli M, Menzo S, Gori A, Antonio Grossi P, Marigliano A. Prophylaxis of HCV reinfection in HIV-HCV recipients by starting direct-acting antiviral agents therapy during liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015;21:1327–9, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24204>.
32. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: A multicenter experience. *J Hepatol*. 2013;60:78–86.
33. Burton JR Jr, O'Leary JG, Verna EC, Saxena V, Dodge JL, Stravitz RT, et al. A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy. *J Hepatol*. 2014;61:508–14.
34. Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: A multicenter experience. *Ann Hepatol*. 2014;13:525–32.
35. Forns X, Samuel D, Mutimer D. Interim SVR12 results from the telaprevir phase 3B REPLACE study in treatment-naïve stable liver transplant patients with genotype 1 HCV infection. *J Hepatol*. 2014;60 Suppl 1:S481.
36. Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2014;148:108–17.
37. Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C following liver

- transplantation. *Hepatology*. 2015;61:1485–94, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27681>. Epub 2015 Mar 20.
38. Pungpapong S, Aql BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:690–700.
39. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371:2375–82.
40. Reddy KR, Everson G, Flamm S, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post transplant recurrence: Preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology*. 2014;60:200A.
41. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV-recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology*. 2014;60:207A.
42. Samuel D, Manns M, Forns X, Flamm S, Reddy KR, Denning J, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in >600 decompensated and post-liver transplantation patients with HCV infection: An integrated safety analysis of the SOLAR-1 and SOLAR-2 trials. *J Hepatol*. 2015:S620.
43. Coilly A, Fougerou C, de Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: Results from a large french prospective multicentric ANRS CO23 CULPIT cohort. *J Hepatol*. 2015;62:S236.
44. Forns X, Berenguer M, Herzer K, Sterneck M, Donato MF, Andreone P, et al. On-treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation: Interim data from the phase II SATURN study. *J Hepatol*. 2015;62:S191.
45. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with child-ough class B cirrhosis (C-SALT part A). *J Hepatol*. 2015;62:S193.