

HEPATITIS C RECURRENTE DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

M Berenguer
M Prieto

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (TH) en nuestro medio (50%). Tras el trasplante, la recurrencia de la infección o viremia es universal con desarrollo de hepatitis en una elevada proporción (80%-100%). Al igual que sucede en el paciente inmunocompetente, la historia natural de la hepatitis C recurrente es altamente variable, existiendo pacientes que mantienen hígados con apenas lesiones histológicas frente a otros que desarrollan una hepatopatía terminal en menos de un año. Lo que parece evidente es que esta historia natural se encuentra acortada respecto a la descrita en los pacientes con función inmune intacta, y mientras en éstos el desarrollo de cirrosis se mide en 2-3 décadas, en los trasplantados este tiempo es significativamente menor. En general, tras seguimientos de 5-7 años, hasta un tercio de los pacientes desarrolla una cirrosis del injerto por reinfección del VHC, y un bajo porcentaje (4%- 8%) desarrolla una forma peculiar de hepatitis denominada colestásica fibrosante con fallo del injerto en pocos meses. Pese a ello, la supervivencia del injerto y del paciente, al menos durante los primeros 5 años, es equiparable a la observada en otros grupos de pacientes sometidos a trasplante por hepatopatías no víricas, con tasas en torno al 70%-80%.

La elevada variabilidad en la historia natural de la hepatitis C recurrente parece depender de la interacción de distintos factores, dependiendo tanto del virus, como del huésped y del entorno. Entre estos, aquellos que se asocian más significativamente con la evolución de la hepatitis C post-trasplante son los niveles de viremia pre-trasplante, los hallazgos histológicos precoces y el grado de inmunosupresión. Persiste controversia respecto al papel desempeñado por el genotipo o el grado de apareamiento de los antígenos de histocompatibilidad entre el donante y el receptor.

EVALUACIÓN PRE-TRASPLANTE

Es similar a la realizada en otros candidatos a TH. Existen dos aspectos importantes en esta evaluación. El primero es la necesidad de determinar la contribución de otras posibles causas en el desarrollo de cirrosis, tales como la coinfección por el virus de la hepatitis B o el alcohol, teniendo en cuenta la elevada frecuencia con que estas etiologías coexisten en un mismo individuo. El segundo es la búsqueda sistemática de un carci-

noma hepatocelular (CHC), hallazgo especialmente frecuente en los pacientes infectados por el VHC. La presencia de un CHC no comporta un riesgo añadido de mortalidad post-trasplante siempre y cuando se sigan los criterios aceptados para los CHC en general (ver capítulo 26).

SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE

El seguimiento debe ser similar al realizado en otros pacientes. La hepatitis aguda C del injerto puede hacer su aparición a partir de la 3ª semana post-trasplante, cursando por lo común de forma asintomática. Por lo general, se pone de manifiesto por disfunción del injerto, al igual que sucede con el rechazo agudo celular. El examen histológico de la biopsia hepática es, pues, esencial para confirmar el diagnóstico, si bien la distinción histológica entre hepatitis y rechazo, a menudo, resulta difícil por la superposición de hallazgos histológicos.

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Ninguno de los fármacos inmunosupresores disponibles hasta la fecha se ha asociado con una mejor o peor evolución de la hepatitis C recurrente, por lo que no existen pautas establecidas sobre la inmunosupresión idónea en estos pacientes. La inmunosupresión sobreañadida, en forma de bolos de corticosteroides o de anticuerpos monoclonales, parece tener un efecto deletéreo sobre la hepatitis C, por lo que debe evitarse.

TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta la naturaleza progresiva de la hepatitis C recurrente y la alta tasa de hepatitis relevante del injerto, parece razonable realizar biopsias de protocolo para identificar precozmente a aquellos pacientes con mayor agresividad de la hepatitis post-trasplante, y poder iniciar un tratamiento anti-vírico precoz.

La información de que disponemos sobre el tratamiento de la hepatitis recurrente con fármacos anti-víricos es muy escasa

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Tratamiento profiláctico

En las primeras semanas post-trasplante, con el objetivo de reducir la reinfección del injerto y consiguiente desarrollo de hepatitis crónica.

Interferón alfa a dosis estándar (3 MU 3 veces por semana s.c. durante 12 meses): Solamente parece retrasar la aparición de hepatitis.

Interferón alfa (dosis estándar) + **Ribavirina** (1000-1200 mg/día por vía oral). Los resultados parecen mejores pero requieren confirmación mediante ensayos bien diseñados.

Tratamiento de la hepatitis C recurrente establecida, bien en su fase aguda o en la crónica

Interferón alfa a dosis estándar: se obtienen respuestas bioquímicas hasta en un tercio de los pacientes tratados, pero la recidiva es la norma una vez se interrumpe el tratamiento, rarísima vez se obtiene una respuesta virológica con negativización del ARN del VHC, y no parece asociarse a una mejoría histológica.

Tratamiento combinado (IFN a dosis estándar + Ribavirina 1000-1200 mg/día por v.o.): La respuesta bioquímica es frecuente durante el tratamiento (>80%), y en un elevado porcentaje de casos se asocia a una disminución de los niveles de viremia e incluso negativización de la viremia (50%). Sin embargo, la recaída virológica es relativamente frecuente al interrumpir el interferón. Generalmente, esta respuesta bioquímica se asocia a una mejoría de la actividad necroinflamatoria.

Pauta de administración y efectos secundarios (Véanse capítulos 4 y 5): La administración de interferón alfa se ha asociado con el desarrollo de rechazo agudo y crónico en algunos estudios. La tolerancia del tratamiento combinado parece ser aceptable, destacando el desarrollo de anemia hemolítica (15%). Se requieren controles analíticos semanales durante el primer mes y posteriormente mensuales (hemograma, pruebas función hepática y renales, niveles de inmunosupresor de mantenimiento).

Limitaciones: Las limitaciones principales del tratamiento con interferón administrado aisladamente o en combinación incluyen: 1) falta de eficacia en una proporción elevada de pacientes, aún no claramente establecida; 2) imposibilidad de administrar la pauta estándar de tratamiento, fundamentalmente por anemia/leucopenia, frecuentes en el paciente trasplantado (a este respecto, se ha propuesto iniciar el tratamiento con dosis muy bajas de ribavirina – 200 a 400 mg al día – y de interferón - 1,5 MU 3 veces por semana; 3), el elevado número de dudas sin aclarar, tales como: dosis y duración óptima del tratamiento combinado, necesidad de ribavirina de mantenimiento, tasa de respuesta tras la interrupción de todos estos fármacos, tolerancia a largo plazo de esta terapia, y efecto sobre la progresión histológica. De momento, y teniendo en cuenta todas estas incógnitas, los pacientes con hepatitis C recurrente deberían incluirse en ensayos terapéuticos bien diseñados.

RETRASPLANTE

A medida que el seguimiento post-trasplante de estos pacientes se acerca a la segunda década aumentan los casos de fallo del injerto por el VHC y la necesidad del retrasplante. Desafortunadamente, el aumento en el número de candidatos a trasplante hepático no se asocia con un aumento paralelo en el número de donantes. Además, existe un temor generalizado a que la hepatitis recurra tras el segundo trasplante con una agresividad similar a la observada en el primer injerto. Finalmente, la mortalidad precoz post-retrasplante parece ser mas elevada en estos pacientes que en retrasplantados por otras etiologías. Hasta la fecha, no existe consenso sobre la mejor actitud, y cada centro ha establecido sus propias normas al respecto. En caso de considerar el retrasplante como una opción terapéutica, este debería realizarse antes del deterioro significativo del estado general del paciente, ya que esta circunstancia, y en particular la disfunción renal y la hiperbilirrubinemia mayor de 10 mg/dl, se asocian con una elevada mortalidad.

RESUMEN

- La cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático.
- La recurrencia de la infección o viremia es universal, con desarrollo de hepatitis recurrente en la gran mayoría de pacientes.
- La historia natural de la hepatitis C recurrente es muy variable, pero significativamente mas agresiva que la observada en pacientes inmunocompetentes, con desarrollo de cirrosis del injerto entre un 8%-30% tras 5 años de seguimiento.
- De los múltiples factores potencialmente involucrados en esta elevada variabilidad, aquellos que parecen desempeñar un papel mas relevante son los niveles de viremia pre-trasplante, la gravedad de los hallazgos histológicos precoces y la intensidad de la inmunosupresión.
- El interferón y la ribavirina administrados aisladamente no parecen ser eficaces tanto cuando se administran de forma profiláctica como terapéutica. La combinación de ambos fármacos parece obtener mejores resultados.
- En caso de considerar el retrasplante como una opción terapéutica, éste debería realizarse antes del deterioro significativo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673-684.

Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 500-4.

Charlton M, Seaberg E, Wiesner R et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 823-30.

Gane EJ, Lo SK, Riordan SM et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 1403-07.

Mazzaferro V, Regalia E, Pulvirenti A et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and ribavirin combination. *Transpl Proc* 1997; 29: 519-21.

Prieto M, Berenguer M, Rayón M 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.

Prieto M, Berenguer M, Rimola A, et al. Liver Transplantation in hepatitis C: a Spanish multicenter experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 771-776.

Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365-70.

Sheiner P, Boros P, Klion FM et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*1998;28:831-8.

Singh N, Gayowski T, Wannstedt C et al. Interferon-a for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 82-6.

Wright TL, Donegan E, Hsu H et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103: 317-22.