



Hepatitis C en el trasplante hepático

FISIOPATOLOGÍA pág. 105

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO pág. 110

TRATAMIENTO pág. 119

Puntos clave

- El curso de la hepatitis C tras el trasplante hepático es variable.
- Tras el trasplante hepático, la hepatitis C se manifiesta de 2 formas muy distintas: a) hepatitis crónica (similar a la observada en pacientes no trasplantados), y b) hepatitis colestásica.
- La progresión de la hepatitis C crónica tras el trasplante hepático es, en general, más rápida que la descrita en el paciente infectado no trasplantado.
- Hay varios patrones de progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C recurrente (progresión lineal, progresión exponencial, aceleración tardía, etc.).
- Hay muchos factores involucrados en la progresión de la hepatitis en el paciente trasplantado. De todos ellos, los que parecen tener más peso son la edad del donante y la inmunodepresión utilizada.

Historia natural y evolución de la reinfección por el virus de la hepatitis C

MARINA BERENGUER

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

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), sola o asociada al daño hepático producido por alcohol, hoy día constituye la mitad de las indicaciones de trasplante hepático en adultos¹⁻³. La recurrencia de la infección viral se presenta prácticamente en casi todos los casos y ocurre inmediatamente tras la fase de reperusión del injerto⁴. Por tanto, el diagnóstico de *recurrencia viral* es puramente virológico y se establece por la detección sérica del ARN del VHC mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se suele acompañar de un incremento muy significativo de la carga viral, y alcanza cifras 10-20 veces superiores respecto a las existentes en el pretrasplante⁵⁻⁷. Por otra parte, el diagnóstico de *recurrencia de la hepatitis* o *enfermedad* en el injerto se basa en hallazgos histológicos y su evolución es variable^{1-3,8}.

Historia natural de la hepatitis C postrasplante hepático

El conocimiento de la historia natural de la hepatitis C postrasplante hepático es reciente y se basa, sobre todo, en distintos estudios en los que la realización de biopsias seriadas por protocolo ha permitido determinar con exactitud el tipo y la rapidez de progresión de la fibrosis^{1-3,8-13}. Así, mientras que en algunos se produce una progresión acelerada hacia cirrosis con pérdida del injerto, en otros, la recurrencia histológica es mínima y no progresiva. Desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden diferenciar 2 patrones

de recurrencia con diferencias clínicas y de pronóstico^{1-3,14} (tabla 1):

1. Un patrón de *hepatitis crónica C del injerto*, similar al que conocemos en pacientes no trasplantados, pero con mayor celeridad en la progresión de la fibrosis (0,3-0,8 incrementos de unidades de fibrosis al año) y, por lo tanto, un tiempo más corto para el establecimiento de fibrosis avanzada y/o cirrosis (9-12 frente a 20-50 años). El proceso de fibrogénesis en estos pacientes puede seguir una evolución lineal en el tiempo¹, un estancamiento tras un período inicial de rápida progresión¹² o una aceleración tardía tras una primera fase de estabilidad de incluso años de duración¹³. Desde el punto de vista clínico, lo habitual es que los pacientes tengan los parámetros de función hepática normales durante los primeros 1-6 meses, y cambios compatibles con daño crónico a partir de esa fecha. El diagnóstico se sospecha al observarse un aumento de transaminasas en pacientes generalmente asintomáticos. La biopsia hepática es necesaria para confirmar el diagnóstico. Al año del trasplante, se detectan cambios compatibles con hepatitis crónica en más del 80% de los pacientes. La realización de biopsias seriadas por protocolo es muy importante en estos casos al no haber una buena correlación entre las pruebas de función hepática convencionales y el daño hepático^{1-3,8}.

2. Un segundo patrón posiblemente mediado por efecto directo del VHC, denominado *hepatitis colestásica fibrosante*, es un patrón infrecuente (menos del 10%), pero muy grave, que ocurre generalmente en el contexto de un estado de gran sobreinmunodepresión¹⁴. Esta entidad ya se ha comentado en el artículo previo.

Lectura rápida



En pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) antes del trasplante hepático, la recurrencia de la infección viral es la norma, y en la mayoría de los casos se asocia con el desarrollo de hepatitis histológica. La historia natural de esta hepatitis se caracteriza por una elevada variabilidad. Las 2 formas de presentación de la hepatitis C en el paciente trasplantado son la hepatitis colestásica y la hepatitis crónica clásica.

La progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis crónica puede seguir varios patrones (lineal, acelerada, exponencial). La mejor forma de realizar el seguimiento de la progresión de la hepatitis es mediante biopsias seriadas de protocolo en intervalos regulares. El porcentaje de pacientes que progresa a cirrosis es variable según las series, oscila entre el 10 y el 30% a los 3-5 años y condiciona la pérdida del injerto en un 10% de los pacientes en este tiempo.



Independientemente del patrón de recurrencia, los estudios observacionales demuestran que un número relevante de trasplantados, aproximadamente un 25% (8-44%), desarrollan una cirrosis del injerto tras 5 años de seguimiento^{1-3,8}. Además, los resultados de algunos estudios recientes reflejan una tasa de cirrosis del injerto más elevada entre los pacientes trasplantados recientemente respecto a los trasplantados años atrás^{9,10,15,16}.

Cuando se detecta la presencia de cirrosis, la historia natural de ésta es también más agresiva que la observada en pacientes no trasplantados¹⁷. El primer episodio de descompensación suele ocurrir tras una mediana de 8 meses desde el diagnóstico de cirrosis del injerto. En general, se trata de episodios de ascitis, y menos frecuentemente de encefalopatía. La tasa acumulada de descompensación alcanza el 42% al año y el 63% a los 3 años frente a solamente el 3% en un año y el 18% en 5 años en los pacientes cirróticos-VHC no trasplantados. Los factores que predicen esta descompensación incluyen una puntuación de Child > A, unos valores de albúmina < 3,4 mg/dl y un tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de cirrosis compensada inferior a un año. La supervivencia en estas condiciones es menor al 10% en 3 años frente al 60% en no trasplantados¹⁷.

Como consecuencia de la recidiva de la enfermedad primaria en el injerto, el pronóstico a largo plazo es inferior al obtenido por receptores de trasplante no infectados por el VHC, con una supervivencia global a los 5 años del 70 frente al 80% en los VHC-negativo^{9,11,16,18}.

Factores implicados en la historia natural de la hepatitis C

Al igual que se ha visto en pacientes no trasplantados con hepatitis C, la elevada variabilidad en el curso de la enfermedad parece estar determinada por la presencia de múltiples factores, que dependen tanto del huésped como del virus, del donante o del entorno¹⁹. En cuanto al *virus*, el genotipo 1 parece condicionar una evolución más agresiva, pero los datos al respecto son contradictorios. En algunos estudios una alta carga viral en el momento del trasplante se ha asociado con una evolución peor, pero de nuevo estos datos no se confirman en todas las series, ni tampoco hay un nivel umbral que diferencie a los pacientes de riesgo alto frente a los de riesgo

Tabla 1. Hepatitis C recurrente: formas de presentación

	Hepatitis C crónica	Hepatitis colestásica
Presentación clínica	Generalmente asintomática	Predominio de signos de colestasis (ictericia, prurito)
Parámetros de laboratorio	Pico de transaminasas, elevación poco llamativa de la bilirrubina	Pico de bilirrubina, elevación poco llamativa de transaminasas
Progresión a cirrosis del injerto	10-25% en 5 años	50% en 4-6 meses
Carga viral	Elevada	Muy alta
Mecanismos de daño celular	Predominantemente mediado por la respuesta inmunológica	Citopático directo
Factores de riesgo	Edad donante \geq 50 años, carga viral pretrasplante > 1 log mEq/ml, carga viral a los 4 meses del trasplante > 1 log mEq/ml, genotipo 1, sobreinmunodepresión (rechazo, tratamiento cuádruple) seguido de reconstitución abrupta del sistema inmune, infección por CMV, isquemia prolongada, VIH, retrasplante, fibrosis al año del trasplante > 1	Estado de excesiva inmunodepresión
Tratamiento recomendado	Interferón pegilado + ribavirina	Tratamiento antiviral más reducción inmunodepresión

CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

bajo⁵. En cuanto al *donante*, la mayoría de estudios destacan el papel pernicioso de la utilización de donantes añosos (edad > 50 años)^{9-11,15,16,20,21}. Aunque se han evaluado múltiples factores relacionados con el huésped (edad, sexo, tiempo de infección previa al trasplante, raza, etc.), ninguno destaca como factor con gran capacidad de condicionar la evolución de la hepatitis C tras el trasplante. El factor que parece más relevante a la hora de determinar la progresión de la hepatitis es el tipo e intensidad de la *inmunodepresión* utilizada²². Así la sobreinmunodepresión en el contexto del tratamiento antirrechazo (uso de bolos de corticoides o anticuerpos policlonales) se asocia de forma muy significativa con una progresión acelerada de la fibrosis^{1-3,8,11,14,19}. En cuanto a la inmunodepresión inicial y/o de mantenimiento, diversos estudios han demostrado que la utilización de varios fármacos a dosis plenas es perjudicial^{23,24}. El papel específico de cada uno de los fármacos inmunodepresores, no obstante, no está tan claro²⁵⁻³³. No parece que haya ningún fármaco que, de por sí, sea beneficioso o perjudicial, sino que más bien es el estado neto de inmunodepresión inducida por éstos lo que determina el tipo de progresión de la hepatitis^{1-3,14,19,22}. Igualmente, la forma como se modifica este estado basal de inmunodepresión en el organismo parece desempeñar un papel fundamental en la hepatitis C postrasplante^{23,33}. En este sentido, en un estudio reciente se logró mejorar los resultados postrasplante, y se evitó el triple y cuádruple tratamiento de inmunodepresores, así como los cambios bruscos en los inmunodepresores utilizados (fundamentalmente, se evitó la retirada brusca y temprana de corticoides)²³. Otros factores que parecen condicionar un curso más agresivo son la infección por citomegalovirus^{15,19}, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana³⁴, el retrasplante por recurrencia de la enfermedad primaria en el primer injerto^{35,36} y el trasplante hepático de donante vivo³⁷⁻⁴³. No obstante, los datos al respecto son más contradictorios. Finalmente, hay datos preliminares respecto a otras variables, como la esteatosis o el contenido hepático de hierro^{44,45}, la variabilidad genética del VHC^{46,47}, o el uso de fármacos con potencial capacidad antifibrogénica⁴⁸. Los hallazgos histológicos tempranos pueden ayudarnos a predecir el curso posterior de la hepatitis del injerto por VHC. Así, una recurrencia temprana y agresiva desde el punto de vista histológico ha demostrado, en varios estudios, condicionar una evolución peor a medio y largo plazo^{1-3,19,49}.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and Liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:666-78.
2. ●● Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the First International Liver Transplant Society Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003;9 Suppl 3:S1-S9.
3. ●● Samuel D, Forns X, Berenguer M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol.* 2006;45:127-43.
4. ●● García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:680-7.
5. Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl.* 2003;9 Suppl 3:S58-S62.
6. Ballardini G, De Raffele E, Groff P, et al. Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transpl.* 2002;8:10-20.
7. Casanova-Taltavull T, Ercilla MG, González CP, et al. Long-term immune response after liver transplantation in patients with spontaneous or post-treatment HCV-RNA clearance. *Liver Transpl.* 2004;10:584-94.
8. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl.* 2003;9 Suppl 3:S28-S34.
9. ● Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002;36:202-10.
10. Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology.* 2003;38:34-41.
11. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation.* 2004;77:226-31.
12. ● Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol.* 2004;41:830-6.
13. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl.* 2003;11:52-8.
14. McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;40:368-15.
15. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, 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.
16. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation.* 2006;81:7-14.
17. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-8.
18. ●● Forman LM, Dewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002;122:889-96.
19. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42:448-56.
20. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut.* 2002;51:248-52.
21. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation.* 2004;77:84-92.
22. ● Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl.* 2003;9:S63-S66.
23. ●● 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.

Lectura rápida



La historia natural de la cirrosis del injerto es más radical que la observada en cirróticos no trasplantados. La descompensación de la cirrosis del injerto en la mayoría de pacientes se sigue de la pérdida del injerto en un corto período. La agresividad de la hepatitis C en este colectivo de pacientes inmunodeprimidos condiciona una supervivencia menor respecto a la observada en pacientes trasplantados por cirrosis de etiología distinta de VHC.

Los principales factores relacionados con la progresión de la hepatitis C en el individuo trasplantado son la edad del donante, es decir, la utilización de donantes denominados añosos, así como el estado de inmunodepresión secundario a la utilización de regímenes inmunodepresores. No hay ningún inmunodepresor, salvo los corticoides administrados en forma de bolos, que, de por sí, se haya asociado con una evolución mejor o peor. Los cambios bruscos en el estado de inmunodepresión (p. ej., con la retirada brusca de corticoides) son perjudiciales en pacientes con hepatitis C recurrente.



Bibliografía recomendada

Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al.
Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;77:226-31.

Es uno de los estudios más amplios y con mayor seguimiento (10 años) sobre hepatitis C en el paciente trasplantado hepático. Las principales conclusiones confirman las de estudios previos, a saber: a) menor supervivencia en comparación con individuos trasplantados no infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) por pérdida del injerto secundaria a la recurrencia del VHC (el 36% de todos los fallecimientos); b) impacto negativo de la edad del donante (> 40 años) en el pronóstico, y c) impacto negativo de los bolos de corticoides y productos antilinfocíticos en la progresión de la hepatitis C postrasplante.

Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al.
Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.

Único estudio hasta la fecha que haya descrito la historia natural de la cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) en el individuo trasplantado hepático, y que demuestra una mayor agresividad en este contexto en relación con la cirrosis por VHC del paciente no trasplantado.

Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42:448-56.

Una revisión muy actualizada sobre los principales factores que desempeñan un papel en la historia natural de la hepatitis C postrasplante hepático.

Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HR.
Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximising utility. *Liver Transp*. 2004;10 Suppl 2:S59-S64.

Una revisión excelente sobre el retrasplante en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C que demuestra que la utilidad del retrasplante está mermeada de modo muy significativo si la puntuación MELD supera 28.

24. Zekry A, Gleeson M, Turhan S, McCaughan GW. The effect of mycophenolate compared to azathioprine on viral load in HCV liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2004;10:52-8.
25. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, et al. A prospective randomized trial of Mycophenolate Mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002;8:40-6.
26. Fasola CG, Netto GJ, Christensen LL, et al. lower incidence of early HCV RNA levels and HCV recurrence post-liver transplantation in patients induced with mycophenolate mofetil: a high-dose benefit. *Am J Transplant*. 2002;2:196.
27. Stangl JR, Carroll KL, Illichmann M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation*. 2004;77:562-7.
28. Watahi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamagi M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology*. 2003;38:1282-8.
29. Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, et al. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation*. 2004;78:966-71.
30. ●● Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis C: a prospective randomized trial. *Liver Transpl*. 2004;10:1258-62.
31. ●● Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2006;12:762-7.
32. ●● Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, et al. Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence rate in HCV + liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporin and azathioprine. *Transplantation*. 2004;78:1488-92.
33. Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:884-8.
34. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl*. 2004;10:S39-S53.
35. Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximising utility. *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S59-S64.
36. Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C following liver retransplantation for HCV-related graft failure. *Liver Transpl*. 2003;9:228-35.
37. Gaglio PJ, Malireddy S, Levitt BS, et al. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl*. 2003;39:1028-35.
38. Van Vlierberghe H, Troisi R, Colle I, et al. Hepatitis C infection-related liver disease: patterns of recurrence and outcome in cadaveric and living donor liver transplantation in adults. *Transplantation*. 2004;77:210-4.
39. Rodríguez-Luna H, Vargas HE, Sharma P, et al. Hepatitis C virus recurrence in living donor liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2004;49:38-41.
40. Russo MW, Galanko J, Beavers K, Fried MW, Shrestha K. Patient and graft survival in hepatitis C recipients after adult living donor liver transplantation in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10:340-6.
41. Bozorgzadeh A, Jain A, Ryan C, et al. Impact of hepatitis C viral infection in primary cadaveric liver allograft versus primary living donor allograft in 100 consecutive liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Transplantation*. 2004;77:1066-90.
42. ●● García-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology*. 2004;40:699-707.
43. ●● Shiffman ML, Stravitz RT, Contos M, et al. Histologic analysis of recurrent hepatitis C virus infection following living donor and cadaveric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1248-55.
44. Toniutto P, Fabris C, Bortolotti N, et al. Evaluation of donor hepatic iron concentration as a factor of early fibrotic progression after liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;41:307-11.
45. Machicao VI, Krishna M, Bonatti H, et al. Hepatitis C recurrence is not associated with allograft steatosis within the first year after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:599-606.
46. Arenas JI, Gallegos-Orozco JF, Laskus T, et al. Hepatitis C quasi-species dynamics predict progression of fibrosis after liver transplantation. *JID*. 2004;189:2037-46.
47. López-Labrador FX, Berenguer M, Sempere A, et al. Genetic variability of hepatitis C virus NS3 protein in human leukocyte antigen-A2 liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2004;10:217-27.
48. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, et al. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:686-91.
49. ●● Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, et al. One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004;10:1240-7.