

TERAPIA ANTIVIRAL EN EL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO TRAS LA RECURRENCIA DE HEPATITIS C: FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

L. Castillo-Molina (*lauracastillo17@hotmail.com*), A. Poyato-González, E. Fraga-Rivas, L. Vida-Pérez, G. Costán-Rodero, P. Barrera-Baena, P. López-Cillero, J. Muntané-Relat, M. De la Mata-García

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Introducción: La infección por Virus C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (Tx). La reinfección ocurre de modo universal tras el Tx, evolucionando a cirrosis hasta en un 25% de los casos en 5 años, comprometiendo la viabilidad del injerto. No existe una estrategia eficaz para la prevención de la reinfección VHC, por lo que en la actualidad se considera una opción válida el tratamiento post-Tx, una vez se ha producido la reinfección del injerto. El tratamiento aceptado es interferón más ribavirina, pero su éxito es bajo sin la presencia de determinados factores predictivos de respuesta.

Objetivo: Detectar los factores pronósticos asociados con una respuesta viral sostenida del tratamiento en el período post trasplante.

Métodos: Revisión retrospectiva de una cohorte de 30 pacientes diagnosticados de recurrencia de hepatitis por VHC post trasplante y tratados durante 48 semanas.

Resultados: El único factor predictivo de respuesta viral sostenida es la rápida negativización de la carga viral durante el tratamiento.

Introducción

La infección por Virus C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (Tx). La reinfección ocurre de modo universal tras el Tx, evolucionando a cirrosis hasta en un 25% de los casos en 5 años, comprometiendo la viabilidad del injerto. No existe una estrategia eficaz para la prevención de la reinfección VHC, por lo que en la actualidad se considera una opción válida el tratamiento post-Tx, una vez se ha producido la reinfección del injerto.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se trata de un análisis retrospectivo de la totalidad de los pacientes cirróticos trasplantados en nuestro Centro por el virus de la hepatitis C entre los años 2000-2007. Seleccionamos los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina durante 12 meses con un seguimiento post-tratamiento de al menos 6 meses. Los criterios usados para el diagnóstico de la recurrencia del virus C post-trasplante incluían parámetros bioquímicos (ALT), virológicos (RNA-VHC) e histológicos. Todos los pacientes se habían realizado una biopsia hepática pretratamiento que confirmaba la recurrencia viral y excluía otras causas de alteraciones bioquímicas o histológicas. Se seleccionaron un total de 33 pacientes, de los cuales 30 fueron finalmente incluidos. Dos pacientes se excluyeron por fallecimiento durante el período de tratamiento y otro por tener un período de seguimiento insuficiente.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Una vez confirmada la recurrencia viral, todos los pacientes recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado alfa 2b (Schering-Plough, Kenilworth, NJ) ajustado por peso, administrado de forma subcutánea semanalmente y ribavirina oral diariamente (1000-1200 mg/día) durante 48 semanas, independientemente del genotipo viral. La dosis de ribavirina se redujo en casos de anemia hemolítica cuando la hemoglobina estaba por debajo de 9 gr/dl, administrando entonces darbopoetina (30 mgr semanalmente). La dosis de interferón pegilado se redujo en caso de leucopenia de menos de 1500 cel/ml (o menos de 500 polimorfonucleares por ml). En estos casos se añadió al tratamiento Filgrastim (300 mgr subcutáneos dos veces a la semana). Una historia clínica completa, examen físico exhaustivo y analítica completa fueron realizados antes de iniciar el tratamiento, cada 4 semanas durante

Tabla 1. Análisis Univariante (p<0.25)

| Variable | p | Variable | p |
|-----------------|-------|-------------------------|--------------|
| Edad donante | 0.330 | Tiempo de Cirugía | 0.997 |
| Edad receptor | 0.074 | Tipo ICN | 0.289 |
| Sexo receptor | 0.760 | Predictor respuesta tto | 0.009 |
| Alcohol | 0.090 | Genotipo viral | 0.903 |
| CHC | 0.283 | Carga viral | 0.570 |
| Grupo donante | 0.480 | Esteatosis donante | 0.467 |
| CMV donante | 1.000 | Rechazo | 0.844 |
| Grupo receptor | 0.486 | Bolo de corticoides | 1.000 |
| CMV receptor | 0.701 | Momento de reinfección | 0.151 |
| Tiempo isquemia | 0.730 | Fibrosis en biopsia | 0.443 |

el tratamiento y cada 8 semanas durante el período de seguimiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas no siendo necesaria la suspensión del mismo en ningún caso por efectos secundarios mayores (depresión mayor, rechazo o descompensación hepática).

La monitorización virológica se realizó en todos los pacientes usando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa antes de comenzar el tratamiento y a las 4, 12, 24, 48 y 72 semanas.

Objetivo del estudio y definiciones

La recurrencia de hepatitis por virus C en el post-trasplante hepático es definida por la elevación de ALT, la detección de RNA viral en muestras de sangre periférica y una biopsia compatible. La respuesta viral rápida (RVR) se define como una determinación de RNA-VHC negativa a las 4 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta viral precoz (RVP) se define como un descenso de RNA-VHC > 2 logs₁₀ del basal a las 12 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta viral sostenida (RVS) se define como el RNA-VHC indetectable al final del tratamiento y que se mantiene 6 meses después de completado. Para este trabajo, hemos seleccionado variables del donante: edad, Citomegalovirus (CMV), grupo sanguíneo y grado intraoperatorio de esteatosis del injerto; del receptor: género, edad en el momento del trasplante, consumo de alcohol, coexistencia de hepatocarcinoma en el hígado explantado, grupo sanguíneo, "status" CMV, tiempo de isquemia, técnica quirúrgica, tipo de anticalcineurínico utilizado, uso de antimetabolitos, uso de bolos de esteroides si se detecta rechazo agudo, valor predictivo de la RVR y RVP, carga viral postquirúrgica de DNA-CMV, episodios de rechazo, tiempo desde el trasplante hasta diagnosticar la reinfección, grado de fibrosis en la biopsia hepática y tiempo desde el diagnóstico de la reinfección, hasta el inicio del tratamiento; y características del virus: genotipo y carga viral basal. El principal objetivo de este estudio es determinar las variables estadísticamente asociadas a la respuesta viral sostenida al tratamiento.

Análisis estadístico

El análisis fue realizado usando el software 12.0. Se consideró como estadísticamente significativa una P<0,05. Las variables continuas se estratificaron según sus valores de medias para ser comparados como variables categóricas. El análisis univariante de los medias independientes para variables continuas se realizó con en test de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Las asociaciones entre variables discretas se realizaron con X² o con el test exacto de Fisher. El análisis multivariante se realizó con regresión logística para detectar la contribución independiente de las diferentes variables a la respuesta viral sostenida, excluyendo aquellas cuyo nivel de significación "p" mayor de 0,25.

Resultados

Treinta pacientes completaron las 48 semanas de tratamiento y se incluyeron en nuestro estudio. Veintitrés de ellos (76,7%) eran varones. La edad media del trasplante fue de 49,3 ± 8,1 años (rango 35-67). Cuatro pacientes (13,3%) tenían una cirrosis de origen mixto (virus C y alcohol) y 10 pacientes (33,3%) tenían un hepatocarcinoma injertado en el momento del trasplante. En cuanto al genotipo, el 60% de los pacientes (n=18) eran portadores de un virus con genotipo 1, 6,7% (n=2) genotipo 3 y otro 6,7% (n=2) genotipo 4. No había ninguno con genotipo 2 y en el 26,7% de los casos (n=8) se desconocía el genotipo. El 43,4% (n=13) de los pacientes no presentaron ninguna respuesta al tratamiento, se produjo RVR en el 10% (n=3), RVP con descenso de 2 logaritmos de la carga viral en el 23,3% (n=7) y PVP con negativización de la carga que era positiva a las 4 semanas en otro 23,3% (n=7). A los seis meses de la finalización del tratamiento un 33,3% (n=10) de los pacientes mantenía la RVS.

Se consideró como variable dependiente la respuesta viral sostenida o no al tratamiento. Se incluyeron como variables independientes aquellas que obtuvieron una significación p < 0,25 en el análisis univariante (tabla 1). Para el análisis multivariante fueron seleccionadas cuatro variables de las veintidós que fueron analizadas: edad del receptor,

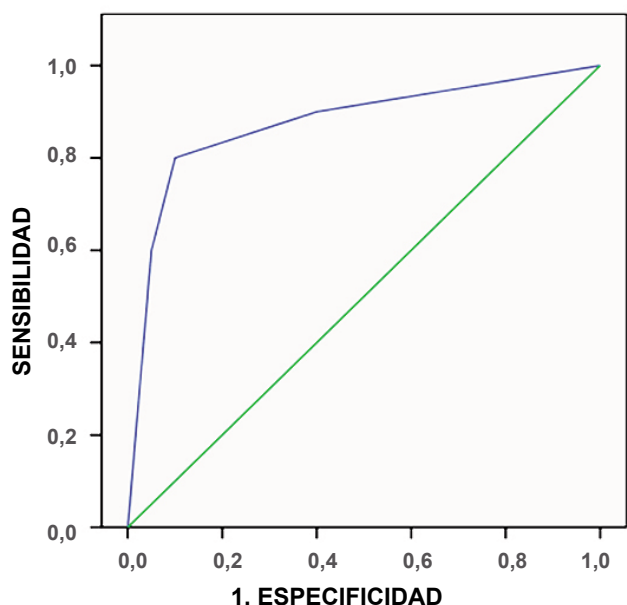


Figura 1

Curva ROC regresión logística múltiple. AUC ROC=0.875 (IC95% 0.724-1.026).

consumo de alcohol, predictor de respuesta antiviral durante el tratamiento (momento de negativización del RNA-VHC) y tiempo desde el trasplante hasta la comprobación de la reinfección. Estas variables constituyeron el modelo mayor. Mediante regresión logística se detectó que los parámetros predictores de respuesta viral durante el tratamiento y la edad del receptor resultaban significativos. En realidad, la edad no era estadísticamente significativa pero permanece en el modelo por la existencia de interacción.

Por tanto, en el modelo final quedaron como únicas variables con valor predictivo independiente para respuesta al tratamiento, la presencia de RVR y RVP. Dicho modelo obtuvo una buena bondad de ajuste (Estadístico Hosmer-Lemeshow C=5,43 (GL=7; p=0,608) (Tabla 2) siendo el área bajo la curva ROC de AUC ROC=0,875 (IC95% 0,724-1.026) (Figura 1).

La presencia de RVP fue el factor que más fuertemente se asoció a la RVS (OR 77,8; IC 95% 3,78 - 1602,06; p 0,005). El hecho de presentar una RVP también se asoció

con la RVS pero no mostró significación estadística (OR 2,9, IC 95% 0,123 - 68,52; p 0,508)

En conclusión, el único factor de respuesta viral sostenida de hepatitis C tras el trasplante hepático en nuestra cohorte fue la negativización precoz de la carga viral monitorizada a las 4 semanas del inicio del tratamiento (RVR p<0,05)

Discusión

La recurrencia de la infección por el virus C es universal en los pacientes trasplantados en los que el virus se detecta en sangre antes del trasplante¹. La infección del injerto se produce inmediatamente tras el trasplante, y consecuencia de dicha infección y de la respuesta del huésped, se produce el daño hepático. La recurrencia de la hepatitis puede presentar dos formas de presentación: la hepatitis crónica C del injerto que es la más frecuente y tiene un curso clínico muy similar a la de los pacientes no trasplantados, pero con mayor rapidez de evolución de la fibrosis. La forma menos frecuente es la hepatitis colestásica fibrosante¹⁻⁴.

Alrededor de un 20-30% de los pacientes desarrolla cirrosis del injerto durante los primeros 5 años post trasplante^{1, 4, 5}, lo que ocasiona una menor supervivencia del injerto y del paciente en pacientes trasplantados por hepatitis C que en los trasplantados por otras causas^{6, 7, 8}.

Los parámetros analíticos suelen permanecer normales durante los primeros meses post trasplante (de 1 a 6 meses), para posteriormente experimentar una elevación de las transaminasas. La biopsia es obligada para descartar otras complicaciones de disfunción del injerto como el rechazo, y en ella pueden observarse cambios de hepatitis aguda similares a los que se dan en pacientes no trasplantados (inflamación, necrosis focal lobular, cuerpos acidófilos y esteatosis macrovesicular^{1, 4}). Esta fase se produce por daño directo del virus sobre el injerto, y por tanto, suele coincidir con un pico de viremia, cuya monitorización puede ayudarnos a diferenciarla del rechazo en el que la viremia se mantiene estable o incluso disminuye. Tras la fase de hepatitis aguda se produce la cronicación, que normalmente asocia un patrón analítico citolítico. No existe correlación entre los niveles de transaminasas y el daño histológico^{5, 9}, por lo que precisamos de biopsias seriadas o métodos no invasivos como en fibroscan para determinar el curso de la enfermedad. Se acepta que la progresión de la fibrosis en pacientes trasplantados es más rápida que en los no trasplantados, pero existe gran

Tabla 2. Análisis regresión logística múltiple.

| | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | Exp (B) | I.C. 95% para EXP (B) | |
|------------------|-------|-------|-------|----|-------|---------|-----------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| Paso 1 Predict 1 | | | 9,279 | 2 | 0,010 | | | |
| Predict 1 (1) | 4,354 | 1,543 | 7,962 | 1 | 0,005 | 77,826 | 3,781 | 1602,060 |
| Predict 1 (2) | 1,068 | 1,612 | 0,439 | 1 | 0,508 | 2,908 | 0,123 | 68,522 |
| Edad_Tx | -1,34 | 0,091 | 2,152 | 1 | 0,142 | 0,875 | 0,731 | 1,046 |
| Constante | 3,619 | 4,034 | 0,805 | 1 | 0,370 | 37,318 | | |

Test razón Verosimilitud G=17,956; GL=3; p<0,001. Estadístico Hosmer-Lemeshow C=5,43; GL=7; p=0,608.

variabilidad interindividual^{5, 10, 11, 12} ya que están implicados tanto el efecto citopático del virus como la respuesta inmunitaria¹³. Existen muchos factores que permiten explicar la variabilidad en la evolución de la hepatitis C post trasplante que dependen del virus (genotipo, carga viral), huésped (respuesta inmunitaria, edad, sexo, raza, diabetes), donante (edad, HLA, esteatosis, donante vivo), cirugía (tiempo de isquemia, retrasplante, lesión de preservación, tipo de cirugía) y entorno (inmunosupresión, alcohol, fármacos, coinfección vírica n sobre todo VIH)¹⁴. Las opciones disponibles para mejorar el pronóstico de estos pacientes son escasas. No es posible impedir la reinfección universal del injerto, la única alternativa es el tratamiento antiviral con interferón (estándar o pegilado) y ribavirina, que puede utilizarse antes o después del trasplante, estando su eficacia en ambos casos limitada por una mala tolerancia, que dificulta la utilización de los fármacos a dosis plenas y durante un tiempo suficiente¹⁵⁻¹⁸. El retrasplante constituye la última opción para pacientes con fallo del injerto secundario a la hepatitis C recurrente, pero tiene una alta mortalidad precoz secundaria a infecciones y a la recurrencia del virus C en el segundo injerto¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Berenguer M, López-Labrador FX, Writh TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-8.
- Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9(Supl 3):S58-S62.
- García-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.
- Samuel D, Forx X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45:127-143.
- Prieto M, Berenguer M, Rayón M, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-6.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-210.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplant for chronic hepatitis C: a 10 year follow up. *Transplantation* 2004; 77:223-6.
- 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.
- Berenguer M, Rayón M, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are post transplantation protocol liver biopsies useful in long term?. *Liver Transpl* 2001;7:790-6.
- Berenguer M, Ferrel L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32:673-84.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-6.
- Berenguer M, Aguilera V, Priteto M, Carrasco D, Rayón M, San Juan F, et al. Delayed onset on severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl* 2003; 1152-8.
- McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40: 368-74.
- Berenguer M, Prieto M, Rayón M, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:852-8.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C? *J Hepatol* 2005;42:448-56.
- Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2005;9:579-600.
- Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124:642-50.
- Neff GW, Montalbano M, O'Brien C, Nishida S, Safdar K, Bejarano PA, et al. Treatment of established recurrent hepatitis C in liver transplantation recipients with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin therapy. *Transplantation* 2004; 78:303-7.
- Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lázaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha 2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43:53-9.

Correspondencia:

L. Castillo-Molina (lauracastillo17@hotmail.com)

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.