

Virus B y C Post Trasplante Hepático

Drs. Guillermo Silva P, Roberto Segovia M.

Departamento de Medicina Interna, Unidad de Gastroenterología, Clínica Las Condes

Las principales causas de trasplante hepático en adultos son las enfermedades colestásicas crónicas y las hepatitis C (HVC), siendo esta última del orden del 20 al 30% en diferentes series y la más frecuente en nuestra experiencia (1,2).

El virus C constituye la principal causa de hepatitis crónica a nivel mundial, afectando entre el 0.5 y 2% de la población en países desarrollados (3). El alto porcentaje de cronicidad de la infección, cercano al 80%, hace perentorio su tratamiento. Sin embargo la efectividad del mismo con Interferón y Ribavirina es limitada y mal tolerada en cirróticos descompensados, de allí que en el caso de no existir una alternativa farmacológica eficaz, el número de pacientes trasplantados por virus C aumentará progresivamente.

El objetivo de esta publicación es revisar un tema en controversia, cual es el manejo de la recurrencia de virus hepatitis B y C en el injerto hepático.

Una de las características fundamentales de esta enfermedad es que el RNA del virus se mantiene positivo en más del 95% de los pacientes trasplantados de hígado, ocurriendo la reinfección del injerto dentro de los primeros meses después de la cirugía, con el eventual desarrollo de hepatitis crónica y progresión a la cirrosis en algunos (4,5). Este fenómeno, sin embargo, ocurre en un tiempo considerablemente menor a la historia natural de la infección en el hígado nativo donde el proceso para la generación de hepatitis crónica y cirrosis demora 10 y 20 años respectivamente.

Cuando se analiza la sobrevida global a cinco años de pacientes sometidos a trasplante hepático por virus C, ésta es similar a la observada en aquellos pacientes trasplantados por otras etiologías, no relacionadas a neoplasias o hepatitis fulminante. Sin embargo cuando el análisis se realiza en un mayor número de años de seguimiento, existe una disminución significativa en la supervivencia.

Las consecuencias de la reinfección por HVC son controversiales y varían de acuerdo a los distintos autores y a las áreas geográficas. Para algunos, el desarrollo de hepatitis crónica activa (HCA) es de sólo 30% a 3 años, mientras que la progresión a cirrosis ocurre en el 8% a 4 años; otras series evidencian una frecuencia de HCA del 50% al segundo año y del 80% al tercero (5,6).

En todo paciente con cirrosis hepática por virus C cabe plantarse como interrogantes: 1) cuándo trasplantar; 2) cómo y cuándo diagnosticar la recurrencia de la enfermedad viral en el injerto; 3) si existen variables capaces de predecir la progresión de la enfermedad hepática en el hígado trasplantado y finalmente 4) cómo, cuándo y durante qué período tratar la reinfección del injerto.

En relación con el momento del trasplante, no existen series grandes que evalúen la supervivencia de pacientes cirróticos por VHC compensados. Un estudio reciente mostró que la sobrevida a 5 años es del 90%, con una frecuencia de descompensación

durante el seguimiento del 18% y desarrollo de hepatocarcinoma en el 7%, por lo que parecería más recomendable una actitud expectante. Sin embargo en aquellos con algún grado de descompensación hepática, la supervivencia a 5 años es inferior a la de sujetos trasplantados. En ellos la indicación de trasplantes es comparable a las otras causas de cirrosis, por insuficiencia hepática y síntomas y signos de descompensación como ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática (7).

La frecuencia con que la reinfección viral se diagnostica, depende del criterio utilizado en el diagnóstico. Es así como la serología detecta RNA viral en el 95% de los casos, la elevación persistente de aminotransferasas en el 50% y la histología con elementos de hepatitis activa entre el 48 y 100%. La menor utilidad de las aminotransferasas en diagnosticar recurrencia después del trasplante, se explicaría por el diferente comportamiento de las mismas (Figura 1). Cerca de la mitad de los casos pueden cursar con enzimas normales o presentar una elevación aislada de ellas.

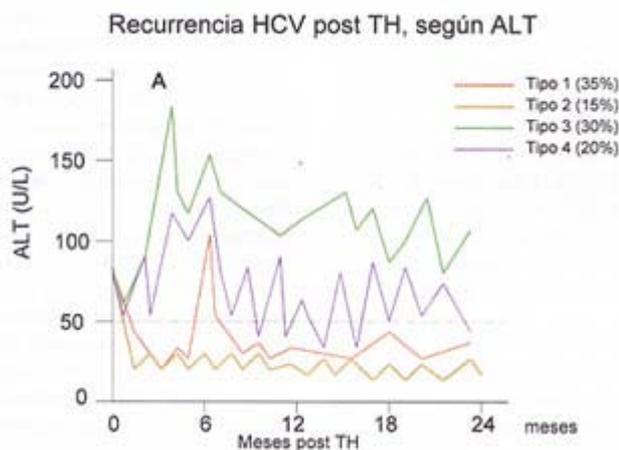


Figura 1

La recurrencia histológica se manifiesta por colestasia, necrosis lobular, degeneración balonar y hepatitis crónica activa (8). En ocasiones pueden haber dificultades en establecer el diagnóstico diferencial con rechazo celular agudo. También como ocurre en los sujetos trasplantados por virus B, existe una forma colestásica fibrosante entre el 4 y 9% de los casos, con pérdida del injerto en meses (Figura 2). Estos pacientes presentan cargas virales elevadas, disminución de citoquinas intrahepáticas (IL-2, IL-10), con ausencia de respuesta inmune específica. Se ha sugerido que el virus actuaría de forma citopática en la generación del daño hepático (9).

El pronóstico del retrasplante en las formas severas es generalmente pobre. La cirugía se acompaña de alta mortalidad, de sepsis y en los que logran sobrevivir, la recurrencia es similar a la observada en el injerto original (10).

La intención de tratamiento farmacológico previo al trasplante hepático, sería el reducir los niveles de RNA viral. Sin embargo diversos estudios confirman que el Interferón tiene menor efecto bioquímico y virológico sostenido en cirróticos (del 9-16%) comparado con los no cirróticos (17-34%) (11). Si bien la terapia combinada con Interferón y Ribavirina ha mostrado ser útil en pacientes con fibrosis hepática, similar a aquellos con enfermedad hepática menos avanzada, el riesgo de descompensación es alto (12).

El hecho más relevante en enfermos trasplantados por virus C lo constituiría el poder discriminar qué pacientes desarrollarán progresión de la enfermedad hepática. Se han analizado diferentes factores entre ellos carga viral, genotipo, niveles de ALT, tipo y dosis de inmunosupresión, uso de anticuerpos monoclonales (OKT3) en el período de inducción o por rechazo refractario, número de episodios de rechazo celular agudo, rechazo resistente a esteroides y recurrencia histológica antes de los seis meses del trasplante. La utilidad de ellos no está claramente definida por ahora. La información

que relaciona la cuantía de la inmunosupresión con severidad de la enfermedad, es contradictoria. Por otra parte algunos estudios la han relacionado al genotipo 1b, observación no corroborada por otros autores (13,14). Esta discrepancia podría deberse a la frecuencia con que dicho genotipo se distribuye en las diferentes poblaciones; también por la metodología utilizada en la genotipificación, el tipo de inmunosupresión, tiempo de seguimiento histológico y finalmente por la forma en que se detecta la severidad de la enfermedad hepática.

En relación con los niveles circulante de RNA viral, hay que señalar que éstos aumentan entre 10 y 20 veces en comparación con los observados en el período previo al trasplante. Sin embargo no existe correlación entre niveles de RNA y severidad de la enfermedad. Aún más, algunos pacientes presentan cargas virales elevadas en ausencia de daño histológico (15,16). En aquellos estudios que muestran lo contrario, podrían existir diferencias metodológicas en la cuantificación de la carga viral como también en el tiempo en el que éstas se realizan. Otra explicación podría ser la manera de estimar la severidad de la enfermedad. Por otra parte se supone que las cargas virales en el suero, reflejarían las del tejido hepático; si bien esto ocurre en la mayoría, las diferencias se presentan hasta en el 20% (17). Para algunos autores en la primera etapa del daño histológico, existiría correlación entre niveles plasmáticos y tisulares de RNA-HVC, por lo que se podría plantear un mecanismo citopático; a continuación existiría progresión con disminución de dichos niveles, lo que podría sugerir un mecanismo inmunológico.

Hallazgos Histológicos

En la recurrencia de la hepatitis C en sujetos trasplantados hepáticos, los hallazgos histológicos son similares a los descritos en el inmunocompetente. En algunos; sin embargo, estas alteraciones son poco habituales tales como daño ductal, venulitis, colestasia importante, proliferación de conductos biliares y balonamiento celular perivenular a semejanza de lo que ocurre en el rechazo, en la obstrucción biliar o por isquemia. En otros puede existir sobreposición entre recurrencia y rechazo celular agudo. Apoyarían recurrencia del virus C la presencia de agregados linfocitos y la infiltración grasa (10,18).

Tratamiento de la recurrencia de la Hepatitis C en el injerto

No existen estudios clínicos controlados con un número importante de pacientes, que permitan definir la conducta terapéutica óptima. Las diferencias que se suscitan entre estudios podrían deberse al criterio utilizado para definir recurrencia, el momento del tratamiento, duración del mismo, dosis y tipo de droga y en la definición de respuesta terapéutica (bioquímica, histológica o virológica). Parecería fundamental definir si se requiere una conducta profiláctica o si sólo deben tratarse aquellos con diagnóstico de recurrencia ya establecido. Si se opta por terapia profiláctica, cuándo iniciarla, tipo, duración y qué variables son necesarias para considerar respuesta.

El Interferón como monoterapia tiene una eficacia discreta y transitoria. En estas condiciones es incapaz de eliminar el RNA viral a pesar de normalizar las aminotransferasas, situación que recurre una vez discontinuado el tratamiento (19). La poca eficacia del Interferón podría deberse en parte a los altos niveles plasmáticos de RNA, como a la mayor frecuencia de subtipo 1b. Se ha sugerido que el Interferón podría aumentar el riesgo de rechazo, como ocurre en pacientes portadores de trasplante renal, sin embargo en múltiples estudios esta asociación no se ha demostrado más frecuente (20,21).

Por otra parte la Ribavirina como monoterapia, provocaría sólo mejoría bioquímica y no virológica a semejanza de lo que ocurre en el inmunocompetente (22).

La combinación de ambos fármacos se ha ensayado en los últimos años con resultados promisorios (23,24). Bizollón et al, describió normalización de aminotransferasas y aclaramiento viral en un 50% de los casos, mientras que en los que persistía la viremia,

éstas disminuían considerablemente. Cuando los pacientes mantenían Ribavirina como monoterapia, la reaparición del RNAHVC ocurría frecuentemente (25).

En nuestra experiencia, utilizamos terapia combinada con Interferón (3 millones de unidades) y Ribavirina (10 mg/kg) por un plazo de seis meses de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Igualmente intentamos suspender la terapia esteroideal precozmente (alrededor del tercer mes). La biopsia hepática es fundamental para el tratamiento, definiendo como plazo el 6° mes (26).

Trasplante hepático por virus B (HVB)

En relación con el daño hepático provocado por el virus B, éste constituye una causa de trasplante hepático de frecuencia variable según el país, siendo poco común en nuestro medio. El principal problema lo constituye la alta recurrencia de la enfermedad viral después del trasplante en ausencia de terapia antiviral e inmunoprofilaxis.

En la recurrencia de la enfermedad viral, se consideran como variables predictivas la presencia de HBeAg (antígeno e) y DNA viral. Cuando ambos marcadores están presentes, la frecuencia es del 80% y se manifiesta precozmente (3°-4° mes). Otro hecho importante lo constituye la forma clínica de la enfermedad, de tal manera que aquellos que se trasplantan por cirrosis, tienen mayor recurrencia que los que lo hacen por hepatitis fulminante (67 vs 17% respectivamente). Este evento se caracteriza histológicamente por elementos de hepatitis crónica o falla fulminante. En un porcentaje cercano al 5% se describe una forma colestásica fibrosante con escasa necrosis y fibrosis rápidamente progresiva, que lleva a la pérdida del injerto en meses (Figura 2) (27,28).

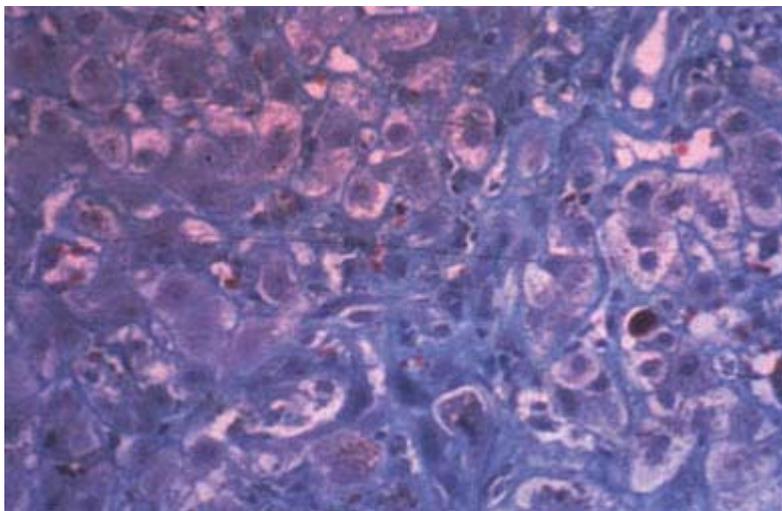


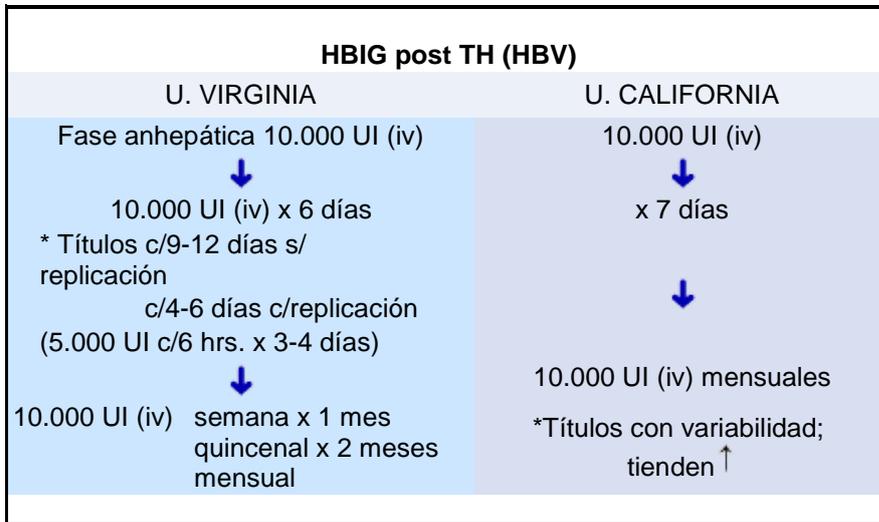
Figura 2
Hepatitis colestásica fibrosante por VHC

Profilaxis de la reinfección del injerto

Estrategias en el manejo terapéutico

Con la utilización de inmunoprofilaxis mediante globulina inmune para hepatitis B (HBIG), los resultados del trasplante hepático han mejorado significativamente. Estos anticuerpos de donantes anti-HBsAg, son policlonales y van dirigidos contra la envoltura del virus, lo que lleva a la aclaración viral y por ende a la prevención de la infección de nuevos hepatocitos. Con ella se comunica una efectividad del 80% (29). La manera de

monitorizar el tratamiento es midiendo los títulos de anticuerpos anti-HBsAg, los que precozmente deben ser superiores a 500 UI/l y después del tercer mes mayores a 100 UI/l. En la Figura 3 se esquematiza su administración secuencial después del trasplante. Cabe destacar que en aquellos sujetos con replicación viral activa, se recomienda usar dosis adicionales cada seis horas por 3-4 días (30).



En relación con la duración del tratamiento, se sugiere que éste debe ser indefinido dado que, a pesar de que los pacientes presenten marcadores virales negativos, es posible detectar DNA viral en el suero, linfocitos y hepatocitos entre el 50 y 70% de los casos (31).

Los problemas derivados del uso crónico del HBIG son:

- * Mutación del gen-S, lo que ocurre en aproximadamente un 10% a dos años.
 - * Costo excesivo, estimado en US\$ 25.000 anuales.
 - * Disponibilidad de la droga
- El hecho de que la FDA (*Food and Drug Administration*) no haya aprobado su formulación para uso intravenoso, dado el riesgo potencial de toxicidad por Mercurio a largo plazo.

Alternativamente se han sugerido el uso de una globulina inmune de vida media larga, y de vacuna contra el virus B (32,33). Esto último, se ha ensayado en enfermos sin evidencia de replicación viral previa y que han recibido HBIG a lo menos por dieciocho meses después del trasplante, sin evidencia de recurrencia. En su mayoría recibían además dosis bajas de inmunosupresión, sin terapia esteroidea. El esquema de vacunación consistía en dosis de 40 ug al comienzo, al mes y a los seis meses; en los no respondedores se repetía la secuencia de vacunas. Es así como cerca del 30% de los pacientes respondía con el primer ciclo y el 70% en un segundo. Cabe destacar, sin embargo que se consideraron títulos protectores anti-HBsAg mayores a 10 UI/l, similar a lo descrito en sujetos inmunocompetentes y menores a 100UI/l consignados previamente. Sin embargo se acepta que la reinfección del injerto es infrecuente después de los dieciocho meses, pudiendo eventualmente reducirse los niveles de anticuerpos deseables (34). Estos resultados deben ser corroborados en un número mayor de enfermos y en estudios multicéntricos controlados.

En el último tiempo, especial interés se ha puesto en la Lamivudina, enantiómero de la 2' - deoxi 3' thiacitidina, por su capacidad inhibitoria sobre el virus B in vitro y en humanos. Con ella la recurrencia viral ocurre en cerca del 18% a un año y medio de seguimiento, porcentaje que aumenta con el tiempo. Dicha frecuencia es mayor en aquellos que presentan replicación viral previo al trasplante (cerca del 35%). También se ha documentado mutación viral en el locus YMDD de la DNA polimerasa. Sin

embargo el impacto clínico de ello no pareciera de gran relevancia. Dada su incapacidad de completar la eliminación intracelular del DNA viral, es que se recomienda su uso crónico asociado a HBIg (29).

Como alternativa a la Lamivudina, se ha investigado el uso de Famciclovir en el período previo al trasplante por seis meses, en dosis de 500 mg cada seis a ocho horas.

Tratamiento de la infección del injerto por virus B

La infección del injerto es de difícil tratamiento dado al alto grado de replicación viral, la terapia inmunosupresora y la rápida evolución de la enfermedad en el injerto. El Interferón no ha demostrado ser efectivo; el ARA AMP si bien disminuye la replicación viral, su efecto es transitorio y el uso crónico está limitado por su alto riesgo de efectos adversos.

Los nucleósidos análogos Ganciclovir, Famciclovir y Lamivudina son prometedores. No aumentan el riesgo de rechazo, son potentes antivirales y bien tolerados. El más efectivo de ellos es la Lamivudina. Estudios recientes mostraron que el 90% de pacientes re infectados se hicieron DNA negativos precozmente; sin embargo un 25% desarrolló mutación. Se sugiere que la terapia antiviral debe ser indefinida a pesar del mayor riesgo de mutación. La interrupción de ésta lleva implícito el riesgo de rebote en la replicación viral (35-37).

Sobrevida de pacientes trasplantados por cirrosis hepática HVB

En ausencia de profilaxis la sobrevida a cinco años es baja (40%) y la mortalidad aumenta después del sexto mes. Con una inmunoprofilaxis adecuada, la sobrevida es similar a la de pacientes trasplantados por otras etiologías (70-80%) (46).

Referencias

1. Detre K, Belle S, Lombardero M. Liver transplantation for chronic hepatitis C. *Viral Hepatol Rev* 1996; 2: 219-28.
2. Buckel E, Uribe M, Brahm J, et al. Results in 93 consecutive liver transplants. *Liver Transpl* 2000;191A.
3. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: S62-5.
4. König V, Bauditz J, Lobeck H. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 1137-43.
5. Gane E, Portmann BC, Naoumov N, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplant. *N Engl J Med* 1996; 334: 821-7.
6. Gretch D, Bacchi C, Corey L, et al. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: Clinical and virological features. *Hepatology* 1995;22:1-9.
7. Fattovitch G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
8. Ferrell L, Wright T, Roberts J, et al. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992;16:865-76.
9. Schluger L, Sheiner P, Thung S, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-6.

10. Rosen H, O'Reilly P, Shackleton C, et al. Graft loss following liver transplantation in patients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 1997; 62:1773-6.
11. Schalm SW. Treatment of patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:1285-325.
12. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
13. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Influence of genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995; 108:1088-96.
14. Gayowski T, Singh N, Marino IR, et al. Hepatitis C virus Genotypes in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 422-6.
15. Chazouilleres O, Kim M, Combs C, et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1994;106: 994-9.
16. Gane E, Naoumov N, Gian K, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 167-77.
17. DiMartino V, Saurini F, Samuel D, et al. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 1343-50.
18. Greenson J, Svodoba-Newman S, Meriorv R, et al. Histologic progression of recurrent hepatitis C in liver transplant allografts. *Am J Surg Pathol* 1996;20:731-8.
19. Wright T, Combs C, Kim M, et al. Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:773-9.
20. Min A, Bodenheimer H. Does interferon precipitate rejection of liver allografts? *Hepatology* 1995; 22:1333-5.
21. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kyo M, et al. Long- term impact of hepatitis virus infection on kidney transplant recipients and a pilot study of the effects of interferon alpha on chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1995; 27: 956-7.
22. Cattral M, Krajden M, Wanless IR, et al. A pilot study of ribavirin therapy for recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1483-8.
23. Fisher L, Sterneck M, Valentin-Gamazo C, et al. Treatment of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation with ribavirin plus interferon alpha. *Transplant Proc* 1999; 31: 494-5.
24. EL-Amin OA, Poterucha JJ, Zein NN, et al. Interferon/ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:247A.
25. Bizollon T, Ducert C, Trepo C. New approaches to the treatment of hepatitis C virus infection after liver transplantation using ribavirin. *J Hepatol* 1995; 23 (suppl 2): 22-5.
26. Brahm J, Silva G, Alegría S et al. Liver transplantation for cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *Liver Transpl* 2000; 6: 202A.
27. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients

with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7

28. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel DH et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus related liver disease. *Hepatology* 1991; 13:619-26.

29. Dickson R. Management of posttransplantation viral hepatitis-hepatitis B. *Liver Transplant Surg* 1998;4: S73-8.

30. Terrault NA, Zhou S, Combs C, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.

31. Carman WF, Trautwein C, Han Deursen FJ, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1996; 24:489-93.

32. Adler R, Safadi R, Caraco Y, et al. Comparison of immune reactivity and pharmacokinetics of two hepatitis B immune globulins in patients after Liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1299-305.

33. Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus-vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:496-501.

34. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991;337:813-5.

35. Perrillo R, Rakela J, Martin O, et al. Lamivudine for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:182A.

36. Haller GW, Bechstein WO, Neuhaus R, et al. Famciclovir therapy for recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Transplant Intern* 1996; 9: S210-2.

37. Gish RG, Lau JYN, Brooks L, et al. Ganciclovir treatment of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1996; 23: 1-7