

---

# Transplante hepático en pacientes con cirrosis por VHB y VHC

## *Liver transplantation in patients with cirrhosis secondary to Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus injections*

J. F. Lucena, J. I. Herrero

---

### RESUMEN

La cirrosis hepática asociada al virus C constituye la principal indicación de trasplante hepático en Europa y EEUU, representando en adultos hasta el 50% de las indicaciones, mientras que la cirrosis asociada al virus B representa alrededor del 10%.

Las indicaciones de trasplante en los pacientes con infección por virus B y C son la hepatitis fulminante, la cirrosis descompensada y la aparición de hepatocarcinoma.

Las dos infecciones pueden recaer tras el trasplante. La evolución de la reinfección en el injerto es variable y puede incluir alteraciones no significativas de las pruebas de función hepática, hepatitis crónica activa y cirrosis. Con menor frecuencia se desarrolla una forma particularmente grave denominada "hepatitis colestásica fibrosante" que produce una rápida evolución al fallo del injerto.

La inmunoglobulina contra el virus B y la lamivudina disminuyen el riesgo de reinfección. El factor principal asociado a la recidiva de la hepatitis B es la replicación viral activa antes del trasplante, por lo que actualmente se considera una contraindicación para el trasplante.

Para el tratamiento de la reinfección por el virus de la hepatitis B se ha utilizado INF- $\alpha$  con resultados desalentadores. Más recientemente se han usado lamivudina y adefovir.

La recidiva del virus de la hepatitis C postrasplante es universal y su evolución hacia la cirrosis es más rápida que en pacientes inmunocompetentes, siendo la disfunción del injerto la causa más frecuente de mortalidad y de indicación de retraspante. Se han descrito factores relacionados con la gravedad de la recidiva que incluyen factores relacionados con el donante, el receptor, el virus, la inmunosupresión y la cirugía. No existen tratamientos preventivos de la recidiva de la hepatitis C postrasplante.

En el tratamiento de la reinfección por virus de la hepatitis C se han usado INF- $\alpha$  y rivabirina tanto en forma única como combinada con resultados variables, siendo más efectiva la terapia combinada. Recientemente se han descrito resultados alentadores con el uso combinado de interferón pegilado y rivabirina sin una mayor incidencia de rechazo.

Finalmente, los resultados del retraspante son poco alentadores tanto en la recidiva de la hepatitis B como en la de la hepatitis C.

**Palabras clave.** Trasplante hepático. Virus B. Virus C. Cirrosis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 91-101.

### ABSTRACT

Liver cirrhosis main related to hepatitis C virus constitutes the main indication of liver transplantation in Europe and the USA, representing as many as 50% of the indications in adults, while cirrhosis associated with hepatitis B virus represents around 10%.

The indications for transplantation in patients with infection by both viruses are fulminant hepatitis, decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Both injections may relapse after transplantation. The evolution of the relapse in the graft is variable and can include non-significant alterations of the liver function tests, chronic active hepatitis and cirrhosis. Less frequently, a particularly severe form called "fibrosing cholestatic hepatitis" can develop, which rapidly evolve to graft failure.

The immunoglobulin against the B virus and lamivudine reduce the risk of reinfection. The principal factor associated with reinfection is active viral replication before the transplantation, thus it is considered a contraindication for liver transplantation.

INF- $\alpha$  has been used in the treatment of hepatitis B virus reinfection with discouraging results. More recently, lamivudine and adefovir have been used.

Post-transplantation recurrence of hepatitis C is universal and its evolution towards cirrhosis is more rapid than in immunocompetent patients, with graft dysfunction being the most frequent cause of mortality and of indication for retransplantation. Different factors have been related to the severity of the recurrence including factors related to the donor, the recipient, the virus, immunosuppression and surgery. There are no preventive treatments against recurrence of post-transplantation hepatitis C.

In the treatment of the hepatitis C virus recurrence, INF- $\alpha$  and rivabirin have been used in single form or in combination with variable results, with the combined therapy being more effective. Recently, encouraging results have been described with the combination of pegylated interferon and rivabirin without a higher incidence of rejection.

Finally, the results of retransplantation in patients with recurrent hepatitis B or C have not been encouraging.

**Key words.** Hepatic transplantation. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Cirrhosis.

---

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria.

### Correspondencia:

J. I. Herrero  
Unidad de Hepatología  
Clínica Universitaria  
Avda. Pío XII, 36  
31008 PAMPLONA  
Tfno: 948 296789 - Fax: 948 296500  
E-mail: iherrero@unav.es

## INTRODUCCIÓN

Las indicaciones de trasplante en los pacientes con infección por virus B y C son la hepatitis fulminante, la cirrosis descompensada y la aparición de hepatocarcinoma.

La hepatitis fulminante se caracteriza por el desarrollo de una insuficiencia hepatocelular aguda con encefalopatía hepática en las primeras 8 semanas del comienzo de la ictericia y en ausencia de enfermedad hepática previa. En la mayoría de las series descritas la hepatitis B con o sin coinfección por el virus delta (VHD), representa aproximadamente el 40% de las hepatitis fulminantes; mientras que el virus C (VHC) por sí solo, casi nunca produce una insuficiencia hepática aguda grave.

La cirrosis hepática descompensada asociada a las infecciones crónicas por estos virus, constituye una de las principales indicaciones de trasplante hepático tanto en Europa como en EEUU y representa un grupo especial por la mayor incidencia de hepatocarcinoma (HCC) y por el riesgo de recidiva de la enfermedad viral tras el trasplante. En la mayoría de los centros, los pacientes con HCC que se incluyen en lista de espera, se limitan a aquellos con un nódulo único menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm. (Tabla 1).

En los últimos años el desarrollo de nuevos tratamientos antivirales y la aplica-

ción de medidas preventivas para la recidiva del virus B (VHB), han permitido mejorar considerablemente la evolución post-operatoria y la supervivencia de estos pacientes.

## HEPATITIS B

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática descompensada asociada al virus B es del 14% a 5 años, comparada con el 71% de los pacientes con enfermedad no descompensada<sup>1</sup>. Por lo tanto para los pacientes con enfermedad hepática avanzada, el trasplante hepático permite un aumento de la supervivencia. Actualmente la cirrosis asociada al VHB representa alrededor del 10% del total de trasplantes realizados en Europa y EEUU; con una supervivencia global del 80% al primer año y del 65% a los tres años de la intervención<sup>2</sup>. En la figura 1 se muestra la supervivencia de los pacientes con cirrosis por VHB trasplantados en Navarra.

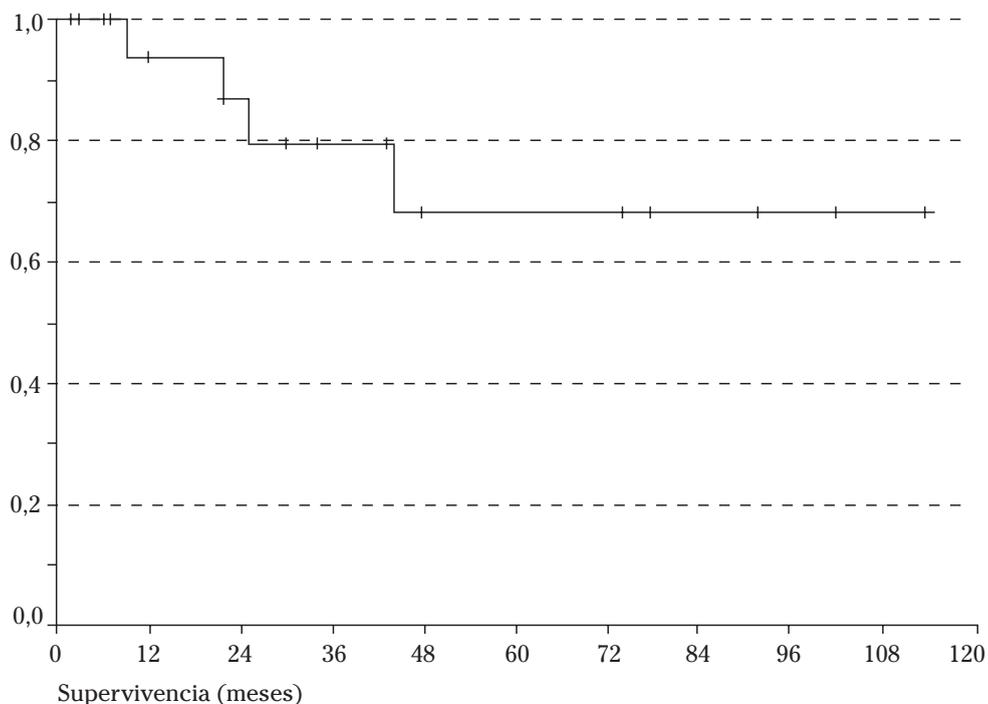
## Reinfección post-trasplante

A finales de la década de los 80 y comienzos de los 90, las indicaciones de trasplante hepático por cirrosis por VHB disminuyeron significativamente debido a la tórpida evolución postoperatoria asociada a la reinfección del injerto por el virus. En muchos pacientes la reinfección producía una enfermedad hepática severa y rápidamente progresiva que se

**Tabla 1.** Indicaciones generales de trasplante hepático.

En relación con la cirrosis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albúmina sérica &lt;3g/dl.</li><li>• T de P* &gt;3 segundos por encima del control.</li><li>• Child-Pugh ≥7.</li><li>• Ascitis refractaria.</li><li>• Peritonitis bacteriana espontánea.</li><li>• Encefalopatía hepática recurrente y/o severa.</li><li>• Síndrome hepato-renal.</li><li>• Hemorragia digestiva por hipertensión portal recidivante y/o refractaria.</li><li>• Desnutrición, debilidad y astenia progresivas.</li></ul>
Hepatocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nódulo único &lt;5cm.</li><li>• Hasta 3 nódulos ≤3 cm cada uno.</li><li>• Ausencia de enfermedad metastásica.</li><li>• Ausencia de invasión vascular.</li></ul>

\*T de P: Tiempo de protombina.



**Figura 1.** Supervivencia actuarial de 20 pacientes trasplantados por una cirrosis por virus B en Navarra (1992-2004). De los cuatro pacientes fallecidos, dos lo hicieron por recidiva de la hepatitis B.

traducía en una reducción de la supervivencia, comparada con la de los pacientes trasplantados por otras causas<sup>3</sup>. La reinfección en el injerto es variable y se caracteriza por la aparición en el suero del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y la detección del ADN viral a niveles elevados. Su evolución es variable. La mayoría de los pacientes desarrollan una hepatitis lobulillar que evoluciona a una hepatitis crónica activa y finalmente a cirrosis en un período variable de tiempo. Un porcentaje menor puede presentar un fallo hepático fulminante y otros pueden desarrollar una forma particularmente grave de recidiva, caracterizada por una elevada replicación viral, escasa citolisis e importante colestasis, denominada “hepatitis colestásica fibrosante” que evoluciona rápidamente hacia el fallo del injerto<sup>4</sup>.

El reconocimiento de la importancia pronóstica de la replicación viral activa antes del trasplante y los avances en la prevención y el tratamiento de la recidiva de la infección en el injerto, han permitido mejorar significativamente la evolución y el pronóstico de este grupo de pacientes tras el trasplante.

La existencia de reservorios extrahepáticos del VHB como el bazo y las células mononucleares periféricas, favorecen la recidiva de la infección en el post-operatorio. Este riesgo es elevado y puede ser superior al 80% si no se realiza profilaxis. Además la inmunosupresión y la estimulación directa de regiones del genoma viral inducida por los corticoides favorecen la replicación del VHB.

La replicación viral activa (positividad de HBeAg y/o ADN viral) en el momento del trasplante supone un

importante riesgo de recidiva de la hepatitis B, por lo que en la mayoría de los centros se considera una contraindicación para la cirugía.

Por el contrario, los pacientes trasplantados por una hepatitis fulminante por VHB o con una coinfección VHB-VHD, tienen una incidencia de recidiva de la hepatitis B significativamente inferior (Tabla 2). Un estudio multicéntrico europeo describió una recidiva de la infección en el injerto del 67% en pacientes trasplantados por cirrosis por VHB, 40% en hepatitis fulminante por VHD, 32% en cirrosis por VHD y del 17% en hepatitis fulminante por VHB<sup>2</sup>. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes con coinfección por VHD y con hepatitis fulminante tienen ADN de VHB negativo en el momento del trasplante.

Un objetivo fundamental antes del trasplante por cirrosis por VHB es negativizar el ADN viral, puesto que la replicación viral activa es una contraindicación para el trasplante. El tratamiento antiviral con interferón alfa (INF- $\alpha$ ) está contraindicado en los pacientes con cirrosis descompensada porque puede inducir un deterioro de la función hepática. El uso de lamivudina o de adefovir puede permitir la negativización de la replicación viral antes del trasplante.

### Profilaxis

Desde comienzos de la década de los 90, la introducción de la inmunoglobulina específica frente al virus B (IGHB), ha demostrado disminuir significativamente el riesgo de reinfección postrasplante, lo que supone un aumento en la supervivencia<sup>2</sup>. Es un preparado policlonal de anticuerpos anti-HBs humanos purifica-

dos de plasma de donantes, cuya aplicación se basa en la capacidad de los anticuerpos de unirse y neutralizar los viriones. Se administra por vía intravenosa y su costo es elevado. Es especialmente efectiva en pacientes con HBeAg y ADN viral negativos, sin embargo a dosis elevadas también puede ser efectiva en pacientes con replicación viral activa en el momento del trasplante. Debe iniciarse en la fase anhepática y continuarse de forma indefinida. La frecuencia y la dosificación se basan en los niveles de anti-HBs. Se recomienda mantener unos niveles de anticuerpos superiores a 100 UI/L, aunque algunos autores recomiendan niveles de 500 UI/L<sup>5</sup>.

La lamivudina puede utilizarse antes del trasplante para neutralizar la replicación del VHB y debe mantenerse indefinidamente en el período post-operatorio. Existen múltiples estudios que han demostrado su eficacia en la prevención de la recidiva de la infección<sup>6</sup>, pero su uso prolongado lleva a la aparición de cepas mutantes que pueden reinfectar el injerto. Actualmente en España no está autorizado su uso para esta indicación. Estudios recientes sugieren que la profilaxis combinada (IGHB y lamivudina) es superior a las monoterapias; sin embargo no está clara la dosis que debe usarse de IGHB ni su duración<sup>7</sup>. El adefovir dipivoxil puede utilizarse en los casos de aparición de cepas mutantes resistentes a la lamivudina y se han descrito buenos resultados en la negativización de la viremia en pacientes tratados pre y post-trasplante (80 vs 34% respectivamente)<sup>8</sup>. Sin embargo, tanto lamivudina como adefovir están autorizados en el tratamiento de la hepatitis B, pero no en su profilaxis.

**Tabla 2.** Factores predictivos de recidiva del virus B post-trasplante.

Alto riesgo	• Replicación viral activa (HBeAg, DNA VHB positivo).
Bajo riesgo	• HBeAg y DNA VHB negativos. • Coinfección o superinfección por VHD. • Fallo hepático fulminante.

HBeAg: Antígeno E de la hepatitis B. ADN: Ácido desoxiribonucleico. VHB: Virus de la hepatitis B. VHD: Virus de la hepatitis delta.

Tratando de reducir el costo y la necesidad de un tratamiento indefinido con IGHB, se han desarrollado protocolos de suspensión del tratamiento. Se han incluido pacientes con bajo riesgo de recidiva de la hepatitis B que tras un período prolongado de IGHB, han sido vacunados frente al virus B. En ellos se han encontrado respuestas con títulos protectores de anticuerpos hasta en el 64% de los pacientes incluidos<sup>9</sup>. Sin embargo, aún hacen falta estudios con mayor número de pacientes para establecer las indicaciones y la utilidad de estos tratamientos.

### Tratamiento de la hepatitis B post-trasplante

La recidiva del VHB o la infección de novo en el injerto se caracteriza por tener un tratamiento difícil; asociado al estado de inmunosupresión del receptor, a las características elevadas cargas virales y a la rápida evolución de la enfermedad.

La experiencia del tratamiento con INF $\alpha$  es desalentadora. No se han encontrado respuestas significativas y la aparición de efectos secundarios como la neutropenia y la posibilidad de la inducción de rechazo, hacen desaconsejable su uso.

La lamivudina se tolera bien y tras un año de tratamiento hasta el 60% de los pacientes negativizan la carga viral. Sin embargo el problema de su utilización prolongada es la frecuente aparición de cepas del virus B resistentes (25-50%).

El adefovir es útil en el tratamiento de los pacientes con resistencia a la lamivudina y hasta el momento la incidencia de resistencia es muy baja.

En los casos de recidiva agresiva que lleva al fallo del injerto, el trasplante tiene malos resultados, con una supervivencia en algunas de las series inferiores al 60% a los 60 días de la cirugía<sup>10</sup>.

### Donantes con anticuerpos contra el antígeno del core de la hepatitis B (anti-HBc)

Estudios recientes han demostrado que los donantes con HBsAg negativo y

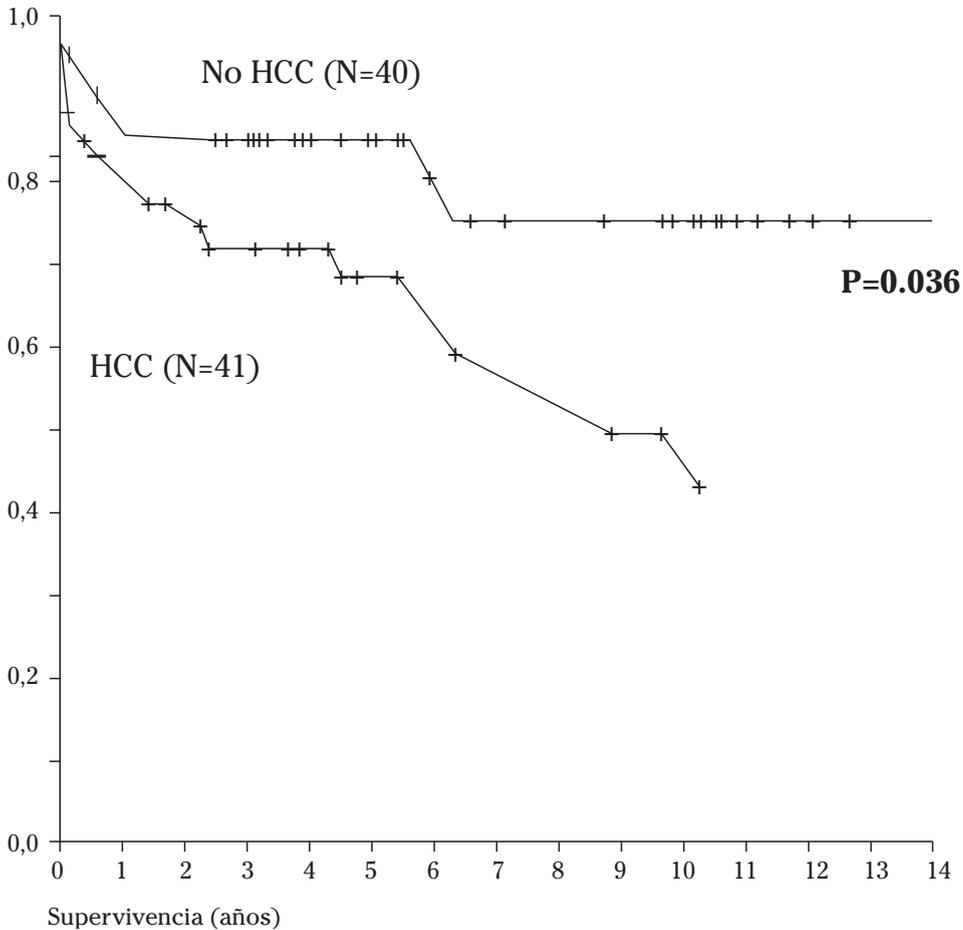
con anticuerpos anti-HBc son una fuente potencial de infección. Se ha descrito una incidencia de hepatitis B tras el trasplante hasta en el 78% de los pacientes con donante anti-HBc positivo<sup>11</sup>. El mecanismo implicado en esta forma de transmisión, es la amplificación de pequeñas cantidades de viriones viables del injerto favorecidas por la inmunosupresión post-trasplante. En nuestro medio, estos donantes representan el 15% del total. Los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB que reciben IGHB y/o lamivudina o los que presentan antiHBs y/o anti-HBc positivos en el momento del trasplante parecen tener una menor incidencia de hepatitis B cuando reciben un hígado de donante anti-HBc positivo<sup>12</sup>.

La evolución de la infección es habitualmente mejor que la recidiva de la hepatitis B de los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB. Su curso es variable, desde formas leves con transaminasas normales o con actividad inflamatoria leve a moderada (85%) hasta formas con disfunción significativa del injerto. La supervivencia puede ser inferior a la de los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes anti-HBc negativo<sup>11</sup>. También se han descrito casos de infección por virus B en receptores con HBsAg negativo, anti-HBc positivo con hígado de donante con HBsAg y anti-HBc negativos.

Se recomienda en la mayoría de los casos, la vacunación contra la hepatitis B en los pacientes en lista de espera por otras causas, para tratar de disminuir el riesgo de infección post-trasplante.

### HEPATITIS C

Actualmente la cirrosis por VHC constituye la principal indicación de trasplante hepático en Europa y EEUU, representando en adultos el 30-50% de las inclusiones en lista de espera. La supervivencia de los pacientes con enfermedad descompensada es del 50% a 5 años, comparada con el 91% de los pacientes con enfermedad no descompensada<sup>13</sup>. Tras el trasplante, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 60 y el 80%<sup>14</sup>. En la figura 2 se muestra la



**Figura 2.** Supervivencia actuarial de 81 pacientes trasplantados por cirrosis hepática por virus C en Navarra (1990-2004), según tuvieran hepatocarcinoma (HCC) o no lo tuvieran.

supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB en Navarra. Aunque la evolución es favorable, la reinfección supone un problema importante porque la infección postrasplante tiene una velocidad de progresión hacia la cirrosis mayor que la infección de las personas inmunocompetentes. Por ello, la supervivencia del injerto y del paciente pueden ser peores que la observada en pacientes con VHC negativo<sup>15</sup>.

**Reinfección post-trasplante**

La recidiva de la infección por VHC es prácticamente universal y ocurre en más

del 95% de los casos en el primer mes post-operatorio. Las células mononucleares de sangre periférica pueden actuar como reservorios del VHC y contribuyen a la recidiva de la infección en el injerto<sup>16</sup>.

La reinfección se caracteriza por la presencia de ARN detectado por PCR tanto en sangre como en tejido hepático; sin embargo, su presencia no es sinónimo de enfermedad, y algunos pacientes pueden presentar viremias elevadas sin daño hepático. Por esto es importante realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y diferenciar las alteraciones

encontradas en las pruebas de función hepática, de otros procesos como el rechazo del injerto.

Del 50 al 100% de los pacientes desarrollan hepatitis crónica del injerto en los primeros 5 años del trasplante y de éstos hasta el 30% desarrollan cirrosis<sup>17,18</sup>. Por ello, la disfunción del injerto secundaria a la reinfección es la causa más frecuente de mortalidad y de indicación de retransplante en estos pacientes. Al igual que en la recidiva del VHB, existe una forma especialmente grave de reinfección, denominada "hepatitis colestásica fibrosante", caracterizada por una elevada replicación viral, colestasis significativa y escasa citolisis. Se presenta en el 2 al 10% de los casos y evoluciona rápidamente hacia el fracaso del injerto.

Se han descrito factores que pueden influir en la gravedad de la recidiva y condicionar un mayor grado de fibrosis (Tabla 3); sin embargo, algunos estudios han sido contradictorios y no existe evidencia rotunda sobre la importancia de cada uno de ellos<sup>19</sup>. A continuación mencionaremos los más importantes:

a) Factores relacionados con el virus: algunos estudios han sugerido que el genotipo 1b y las cargas virales elevadas (pretrasplante y postrasplante precoz), se asocian a una mayor severidad en la recidiva, con mayor fibrosis del injerto y una disminución de la supervivencia a 5 años<sup>20,21</sup>; sin embargo, estos resultados no se han confirmado en otros estudios.

- b) Factores relacionados con el donante: la histocompatibilidad HLA-B entre el donante y el receptor y la edad avanzada (>50 años) del donante se han sugerido como factores adicionales en la severidad de la recidiva, pero la evidencia no es concluyente y existe un número reducido de estudios<sup>22,23</sup>. Recientemente se ha descrito la asociación del trasplante de donante vivo con una mayor agresividad en la recidiva de la infección y disminución de la supervivencia del injerto y del paciente. La mayor susceptibilidad a la infección del hígado en regeneración, se postula como uno de los factores determinantes<sup>24</sup>.
- c) Factores del receptor: los pacientes de raza negra y asiática tienen una recurrencia más grave de la infección post-trasplante.
- d) Factores relacionados con la cirugía: el tiempo de isquemia prolongado se ha asociado con recidiva grave y precoz<sup>19,25</sup>.
- e) Factores relacionados con la inmunosupresión: la mayoría de los estudios coinciden en demostrar la asociación del número de episodios de rechazo, la utilización de bolus de corticoides y de OKT3 (anticuerpo monoclonal anti-CD3) con el desarrollo de una forma severa de reinfección, con fibrosis significativa del injerto en el postrasplante<sup>19,20</sup>. Aunque los mecanismos por los

**Tabla 3.** Factores asociados a la severidad de la reinfección por virus C.

<b>Factor</b>	<b>Características</b>	<b>Estudios</b>
Del virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo 1b</li> <li>• Cargas virales elevadas</li> </ul>	No consistentes
Del donante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histocompatibilidad HLA</li> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Donante vivo</li> </ul>	Pocos estudios
Del receptor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raza negra y asiática</li> </ul>	Consistentes
De la cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de isquemia prolongado</li> </ul>	Pocos estudios
De la inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodios de rechazo</li> <li>• Bolus de corticoides</li> <li>• OKT3</li> </ul>	Consistentes

que se produce no están claros, se postula que el aumento de la replicación viral puede tener un efecto citopático.

### **Tratamiento pre-trasplante**

Aunque la profilaxis de la reinfección sería el método más eficaz de mejorar la evolución postrasplante de estos pacientes, no disponemos de medidas efectivas para lograrlo. El tratamiento antiviral pre-trasplante se basa en la idea de disminuir la replicación viral para reducir la severidad de la recidiva postrasplante o incluso en demorar su indicación. Sin embargo, es una medida de difícil aplicación porque los tratamientos disponibles actualmente (INF- $\alpha$  y rivabirina) se toleran mal en pacientes con enfermedad hepática avanzada y descompensada y pueden precipitar un empeoramiento de la función hepática.

### **Tratamiento preventivo pos-trasplante**

El INF- $\alpha$  en monoterapia puede negativizar la viremia hasta en el 17% de los casos<sup>26</sup> retrasar la recidiva de la hepatitis o incluso reducir su incidencia, aunque sin efecto en la supervivencia de los pacientes a los 2 años. El uso combinado de INF- $\alpha$  y rivabirina ha conseguido una respuesta virológica sostenida en el 33% de los pacientes<sup>27</sup>. Estudios recientes sugieren que al igual que en el paciente no trasplantado, el interferón pegilado es más efectivo en alcanzar una respuesta virológica sostenida que el interferón convencional.

La posibilidad de inducir un rechazo en el injerto con el tratamiento antiviral, ha sido uno de los principales aspectos en la valoración y seguimiento de estos pacientes. Feray en 1995 describió rechazo crónico en 5 de 14 pacientes tratados con INF- $\alpha$ <sup>28</sup>, sin embargo, en estudios controlados realizados posteriormente y con un mayor número de pacientes, no se ha encontrado una mayor incidencia ni en la frecuencia ni en la severidad del rechazo comparado con el grupo control.

El cambio significativo de la evolución postrasplante y de la incidencia de rein-

fección asociada al uso de IGHB en los pacientes con cirrosis por VHB, llevó a la hipótesis de la utilización de una inmunoglobulina contra el VHC (IGHC). Estudios previos describieron una reducción en la reinfección y una protección parcial frente a a infección "de novo" por VHC en pacientes coinfectados por VHB/VHC con la utilización de la IGHB que contenía IGHC<sup>29</sup>. Estudios controlados posteriores no han encontrado ninguna eficacia en la prevención de la recurrencia post-trasplante con el uso de IGHC.

### **Tratamiento de la reinfección**

No existe consenso sobre el tratamiento de la recidiva de la hepatitis C post-trasplante. En general, se recomienda tratar con antivirales sólo los casos que presentan compromiso histológico significativo (actividad inflamatoria y/o fibrosis).

El tratamiento con INF- $\alpha$  o rivabirina en monoterapia no ha dado buenos resultados. Aunque pueden presentarse respuestas bioquímicas con reducción de las transaminasas y reducciones de los niveles del ARN viral, las respuestas virológicas sostenidas y la mejoría histológica son mucho menores que en los pacientes inmunocompetentes. El tratamiento combinado (INF- $\alpha$  y rivabirina) puede ser beneficioso<sup>30</sup>.

El tratamiento con INF- $\alpha$  y rivabirina se ha usado en estudios con pequeño número de pacientes. Los efectos secundarios pueden obligar a suspender el tratamiento hasta en el 50% de los casos, se produce una respuesta virológica e histológica en el 20% de los pacientes y la reactivación de la hepatitis al interrumpir el tratamiento puede ser de hasta el 50%<sup>31</sup>.

El INF pegilado parece tener mayor eficacia que el INF- $\alpha$  convencional. Se han obtenido respuestas virológicas a la monoterapia del 35% a las 48 semanas y sostenidas del 19%. Aún no se dispone de resultados en series amplias de pacientes, ni se ha definido la duración óptima del mismo<sup>32</sup>.

Aunque los resultados del tratamiento combinado son alentadores, con la información que tenemos hasta el momento no es posible definir si la terapia preventiva

es superior a la terapia de la recidiva. También desconocemos si el tratamiento preventivo reduce de manera significativa la recidiva de la enfermedad o si sólo retrasa su aparición

## Retrasplante

La reinfección por VHC en el injerto hepático puede llevar a una cirrosis descompensada en un porcentaje de casos que aumenta al pasar los años desde el trasplante. En estos casos puede plantearse el retrasplante. La recidiva de la hepatitis C es universal en los segundos injertos y al parecer la gravedad de la reinfección es similar a la gravedad de la enfermedad del primer injerto. Por ello, la mortalidad asociada al retrasplante por VHC es 4 veces superior a la mortalidad del trasplante primario por la misma indicación. Si el retrasplante se realiza en un paciente con un gran deterioro de la función hepática o renal, la mortalidad es mayor aún<sup>33,34</sup>.

## Utilización de injertos VHC positivos

La limitada disponibilidad de donantes para la creciente lista de pacientes con indicación de trasplante hepático, ha llevado a la utilización de donantes denominados "marginales". Estudios recientes han demostrado una supervivencia comparable a 5 años en los pacientes trasplantados por CVHC, que reciben un injerto VHC positivo de los que reciben un injerto VHC negativo (89 vs. 88% respectivamente). Los receptores en los que la cepa del injerto se vuelve la dominante tienen una supervivencia libre de enfermedad superior a los que mantienen la cepa receptora original (90 vs. 15%). Además se ha descrito que las cepas de genotipo 1a/1b ya sea del donante o del receptor se vuelven dominantes, indicando mecanismos que favorecen la replicación de las cepas más agresivas. Se postula que este fenómeno se debe a la disfunción de las células CD4/CD8 en reconocer los antígenos virales presentados en el postrasplante<sup>35</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DE JONGH FE, JANSSEN HL, DE MAN RA, HOP WC, SCHALM SW, VAN-BLANKESTEIN M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface

antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-1635.

2. SAMUEL D, MULLER R, ALEXANDER G, FASSATI L, DUCOT B, BENHAMON JP et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847.
3. STARZL TE, DEMETRIS AJ, VAN THIEL D. Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 1014-1022.
4. DAVIES SE, PORTMANN BC, O'GRADY JG, ALDIS PM, CHAGGAR K, ALEXANDER GJ et al. Hepatic histologic findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150-157.
5. PRUETT TL, MCGORY R. Hepatitis B immune globulin: the US experience. *Clin Transplant* 2000; 14 (Suppl 2): 7-13.
6. GRELLIER L, MUTIMER D, AHMED M, BROWN D, BURROUGHS AK, ROLLES K et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis virus B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-1215.
7. BUTI M, MAS A, PRIETO M, CASAFONT F, GONZÁLEZ A, MIRAS M et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-817.
8. SCHIFF ER, LAI CL, HADZIYANNIS S, NEUHAUS P, TERRAULT N, COLOMBO M et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine resistant hepatitis B in pre-and-post-liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 1419-1427.
9. SANCHEZ-FUEYO A, RIMOLA A, GRANDE L, COSTA J, MAS A, NAVASA M 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.
10. CRIPPIN J, FOSTER B, CARLEN S, BORCICH A, BODENHEIMER H JR. Retransplantation in hepatitis B. A multicenter experience. *Transplantation* 1994; 57: 823-826.
11. DICKSON RC, EVERHART JE, LAKE JR, WEI Y, SEABERG EC, WIESNER RH et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668-1674.
12. PRIETO M, GOMEZ MD, BERENGUER M, CÓRDOBA J, RAYON JM, PASTOR M et al. De novo hepatitis B

- after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001; 7: 51-58.
13. FATTOVICH G, GIUSTINA G, DEGOS F, TREMOLADA F, DIODATI G, ALMASIO P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
  14. BOKER KH, DALLEY G, BAHR MJ, MASCHKE H, TILLMANN HL, TRAUTWEIN C et al. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 203-210.
  15. 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: 889-896.
  16. FERAY C, SAMUEL D, THIERS V, GIGOU M, PICHON F, BISMUTH A et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992; 89: 1361-1365.
  17. GANE EJ, PORTMANN BC, NAUMOV NV, SMITH HM, UNDERHILL JA, DONALDSON PT et al. Log-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 344: 815-820.
  18. ROSEN HR, O'REILLY PM, SHACKLETON CR, Mc DIARMID S, HOLT C, SUSUTTIL RW et al. Graft loss following liver transplantation in patients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 1996; 62: 1773-1776.
  19. BERENQUER M, LOPEZ-LABRADOR FX, WRIGHT TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 666-678.
  20. CHARLTON M, SEABERG E, WIESNER R, EVERHART Y, ZETTERMAN R, LAKE J et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 823-830.
  21. FERAY C, CACCAMO L, ALEXANDER GJM, DUCOT B, GUGENHEIM J, CASANOVAS T et al. European collaborative study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-625.
  22. MANEZ R, MATEO R, TABASCO J, KUSNE S, STARZL TE, DUQUESNOY RJ. The influence of HLA donor-recipient compatibility on the recurrence of HBV and HCV hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1994; 59: 640-642.
  23. BERENQUER M, PRIETO M, SAN JUAN F, RAYON 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.
  24. GHOBRIAL RM, AMERSI F, FARMER DG, CHEN P, ANSELMO DM, BAQUERIZO A et al. Rapid and severe early HCV recurrence following adult living donor liver transplantation. *Am J Transpl* 2002; 2: 163 A.
  25. BARON PW, SINDRAM D, HIGDON D, HOWELL DN, GOTTFRIED MR, TUTTLE-NEWHALL JE et al. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 407-412.
  26. SHEINER PA, BOROS P, KLION FM, T, THUNG SN, SCHLUGER LK, LAU JY et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 28: 831-838.
  27. MAZZAFERRO V, TAGGER A, SCHIAVO M, REGALIA E, PULVIRENTI A, RIBERO ML et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001; 33: 1355-1357.
  28. FERAY C, SAMUEL D, GIGOU M, PARADIS V, DAVID MF, LEMONNIER C et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995; 22: 1084-1089.
  29. FERAY C, GIGOU M, SAMUEL D, DUCOT B, MAISONNEUVE P, REYNES M et al. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 810-816.
  30. BIZOLLON T, PALAZZO U, DUCERF C, CHEVALLIER M, ELLIOTT M, BAULIEUX J et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 500-504.
  31. 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: 642-650.
  32. NEFF GW, O'BRIEN CB, CIROCCO R, MONTALBANO M, DE MEDINA M, RUIZ P et al. Prediction of sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus following combination pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy using tissue hepatitis C virus reverse transcriptase polymerase chain reaction testing. *Liver Transpl* 2004; 10: 595-598.
  33. ROAYAIE S, SCHIANO TD, THUNG SN, EMRE SH, FISHBEIN TM, MILLER CM et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1428-1436.

34. BERENGUER M, PRIETO M, PALAU A, RAYON JM, CARRASCO D, JUAN FS et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrosis. *Liver Transpl* 2003; 9: 228-235.
35. VARGAS HE, LASKUS T, WANG LF, LEE R, RADKOWSKI M, DODSON F et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117: 149-153.





