

Profilaxis y tratamiento de la hepatopatía por virus C en el entorno del trasplante hepático. Revisión narrativa

L. Margusino Framiñán^a, F. Suárez López^b e I. Martín Herranz^a

^aServicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

^bUnidad de Trasplante Hepático del Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

Resumen

Objetivo: Revisar la utilización de terapia antiviral como profilaxis o tratamiento de la hepatopatía por virus C en el entorno del trasplante hepático.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con la estrategia "liver transplantation" AND "hepatitis C" AND ("interferon" OR "peginterferon" OR "ribavirin") desde 1966 hasta junio 2007 y una búsqueda manual en las revistas *Gastroenterología y Hepatología*, *Journal of Hepatology* y *Hepatology* desde 2001 hasta junio 2007, para identificar publicaciones y comunicaciones a congresos relacionadas con el tema. Se seleccionaron y evaluaron los estudios identificados.

Resultados: Se seleccionaron 84 trabajos para realizar la revisión. La hepatopatía por virus C es una de las principales indicaciones de trasplante hepático. La re-infección post-trasplante es inmediata y casi universal, y deriva, en muchos casos, en una hepatopatía recurrente que disminuye la supervivencia del paciente. Se han estudiado cuatro estrategias terapéuticas básicas: tratamiento antiviral pre-trasplante, profiláctico, anticipado o preventivo y tratamiento de la hepatitis C aguda y crónica recurrente.

Conclusiones: Actualmente el tratamiento de la hepatitis C en el entorno del trasplante hepático se basa en la utilización de peginterferón asociado a ribavirina como tratamiento pre-trasplante en pacientes seleccionados o como tratamiento de la hepatitis C recurrente post-trasplante, alcanzándose respuestas virológicas sostenidas en torno al 20% y 35% respectivamente. La principal limitación de estos tratamientos es la alta frecuencia de efectos adversos y suspensiones de tratamiento, por lo que es muy importante realizar un seguimiento estricto de la seguridad del tratamiento.

Correspondencia: Luis Margusino Framiñán.
Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 La Coruña. España.
Correo electrónico: lmarfra@canalejo.org

Recibido: 10-7-2007 **Aceptado:** 7-12-2007

Palabras clave: Agentes antivirales. Terapia con medicamentos. Combinación. Hepatitis C crónica. Trasplante hepático. Ribavirina. Interferón. Polietilenglicoles.

The prophylaxis and treatment of C virus liver disease in the liver transplantation setting. Narrative review

Objective: To review the use of antiviral therapy as prophylaxis or treatment of virus C liver disease in the liver transplantation setting.

Method: A search was made of the literature in PubMed with the strategy "liver transplantation" AND "hepatitis C" AND ("interferon" OR "peginterferon" OR "ribavirin") from 1966 to June 2007 and a manual search of the journals *Gastroenterología y Hepatología*, *Journal of Hepatology* and *Hepatology* between 2001 and June 2007, to identify publications and communications to congresses relating to the subject. The studies identified were selected and evaluated.

Results: A total of 48 articles were chosen for review. Hepatitis C virus is one of the main indications for liver transplantation. Post-transplant re-infection is immediate and almost universal, and results, in many cases, in a recurrent liver disease that reduces the patient's survival. Four basic therapeutic strategies have been studied: pre-transplant anti-viral treatment, prophylaxis, early or preventative treatment and treatment of acute or chronic recurrent hepatitis C.

Conclusions: Currently, the hepatitis C treatment in the liver transplantation setting is based on the use of peginterferon associated with ribavirin as pre-transplant treatment in selected patients or as treatment of recurrent post-transplant hepatitis C, achieving sustained virological responses of around 20% and 35% respectively. The main limitation of these treatments is the high frequency of the adverse effects and interruptions to treatment, meaning it is important to carry out strict follow-up of the treatment safety.

Key words: Antiviral agents. Drug therapy. Combination. Chronic hepatitis C. Liver transplantation. Ribavirin. Interferons. Polyethylene glycols.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática terminal causada por la infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) es la indicación más frecuente de trasplante hepático en Europa Occidental y Estados Unidos^{1,2}. En España, y según datos de la *Octava Memoria de Resultados* del Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2005, la cirrosis por VHC motiva el 25,4% de los trasplantes hepáticos en nuestro país, siendo el segundo diagnóstico principal y el primer diagnóstico secundario de los receptores, únicamente superado por la cirrosis alcohólica (29,8% de los pacientes); de hecho, durante los últimos 20 años aproximadamente 3.000 pacientes se han sometido a trasplante hepático por cirrosis secundaria a hepatitis C crónica (HCC), por lo que se ha convertido en un problema de una gran magnitud en el ámbito sanitario y declarado como prioritario a nivel de salud pública por la Unión Europea⁴.

Sin embargo, tras el trasplante hepático se produce de forma inmediata (primeras horas post-trasplante) y en la gran mayoría de los pacientes la denominada “*infección recurrente por VHC*” o “*re-infección por VHC*”, que se objetiva por la presencia del VHC en la sangre y/o el hígado del paciente trasplantado⁵⁻⁷. Esta reinfección se produce tanto en pacientes con carga plasmática viral positiva en el momento del trasplante como en pacientes con cargas plasmáticas virales negativas, reforzando la hipótesis de la re-infección desde células extrahepáticas. Por tanto, el trasplante hepático, lejos de ser una solución definitiva a la enfermedad, en muchos casos aplaza este grave problema de salud, pudiéndose afirmar que el trasplante hepático se utilizaría en este entorno como una estrategia paliativa más que curativa, pero que en aquellos pacientes en los que el tiempo de evolución de la enfermedad hepática post-trasplante fuese superior a la expectativa media de vida sería una estrategia efectiva.

Si la re-infección es un aspecto fundamental del problema, no lo son menos la modificación y la aceleración de la historia natural de la enfermedad hepática secundaria a la reinfección por VHC con respecto a los pacientes infectados inmunocompetentes no trasplantados.

Con respecto a la modificación de la historia natural de la enfermedad, se ha observado que la recurrencia de la enfermedad por VHC tras el trasplante hepático se produce a distintos tiempos y muestra un amplio espectro de alteraciones morfológicas, que pueden ocurrir mediante diferentes mecanismos de daño del hepatocito^{8,9}. Esta heterogeneidad, basada en el tiempo de recurrencia y patrón anatomopatológico, puede ser muy importante en relación con el pronóstico y selección de pacientes candidatos a tratamiento. Con respecto a pacientes inmunocompetentes, los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan las siguientes diferencias en la historia natural de la enfermedad:

- La “eliminación espontánea” del VHC es prácticamente nula.
- Un alto porcentaje de pacientes pueden sufrir la denominada “*hepatitis aguda recurrente*” (generalmente dentro de los 6 meses postrasplante), que se asocia típicamente con in-

crementos en los niveles de transaminasas y que requiere para su diagnóstico la realización de una biopsia hepática.

- Suele desarrollarse a continuación la denominada “*hepatitis C crónica recurrente*”, que requiere para su diagnóstico una biopsia hepática con un patrón morfológico diferente a la hepatitis aguda. Esta hepatitis C crónica puede evolucionar hacia formas clínicas con distinta gravedad: hepatitis C crónica estándar o hepatitis C crónica colestásica, de muy veloz evolución, de las que debe realizarse el diagnóstico diferencial mediante biopsia hepática.

Pero, además de la modificación de la historia natural de la enfermedad, se produce una aceleración de la misma, absolutamente documentada en todas sus fases¹⁰⁻¹⁵, y que se traduce en:

- 1) Mayor progresión de la fibrosis, que en el paciente trasplantado hepático está entre 3-5 veces acelerada con respecto al paciente inmunocompetente. Esto se traduce en que, si el tiempo medio de evolución de la fibrosis en un paciente inmunocompetente entre un estadio I a II es de unos 8 o 9 años, este tiempo puede reducirse a aproximadamente 2 años en el paciente trasplantado hepático.
- 2) Acortamiento del plazo hasta cirrosis; si en un paciente inmunocompetente el tiempo en el que la enfermedad hepática alcanza el estadio de cirrosis se encuentra en torno a los 20-30 años, en el paciente trasplantado hepático desciende hasta los 10-12 años.
- 3) Rápida evolución hacia la descompensación hepática; tras llegar a cirrosis la probabilidad de descompensación es mucho mayor (hasta del 50%) en 1 año y la supervivencia desciende hasta el 40% en el primer año postrasplante.
- 4) Menor supervivencia del injerto y del paciente, derivados de la aceleración de la progresión a fibrosis, cirrosis y descompensación. La Organización Nacional de Trasplante, en sus Memorias de los años 1984-1992 y 1993-2005, en el capítulo correspondiente al Registro Español de Trasplante Hepático, informa que en alrededor de un 10% se produce una disminución de la supervivencia del injerto y del paciente por la presencia del VHC a los 10 años del trasplante hepático³.

Finalmente, indicar que se han identificado una serie de factores del donante, del receptor y del VHC que están asociados con un incremento en la gravedad de la recurrencia de la hepatitis por VHC y con una menor supervivencia del injerto^{2,8,15}: sexo (mujer), edad avanzada (donante y receptor), raza (no blanca), gravedad enfermedad basal, tiempo de recurrencia, tratamiento rechazo (corticosteroides y OKT3), carga viral pretrasplante, carga viral temprana post-trasplante, coinfección CMV y/o VIH.

En este contexto (prevalencia de la cirrosis por VHC, modificación y aceleración de la historia natural de la enfermedad con respecto a los pacientes inmunocompetentes) parece claro que se hace necesario un tratamiento antes, durante o después del trasplante hepático que elimine permanentemente el VHC, que se

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2500462>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2500462>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)