

POINT OF VIEW

## Antiviral therapy of recurrent hepatitis C in liver transplantation

I. Fernández and C. Loinaz<sup>1</sup>

*Service of Digestive Diseases and <sup>1</sup>Unit of Abdominal Transplants. Hospital 12 de Octubre. Madrid, Spain*

---

Fernández I, Loinaz C. Antiviral therapy of recurrent hepatitis C in liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 201-214.

---

Cirrhosis secondary to hepatitis C virus (HCV) infection has become the primary indication for liver transplantation (LT) both in Europe and the USA. In our setting, it is responsible for more than 40% of LTs. HCV infection relapse following transplantation is an ubiquitous fact, and histologically damages the graft in most patients during follow-up (2,3). Despite excellent initial results regarding survival in transplant recipients for cirrhosis and HCV infection (4-6), recent studies revealed that the natural history of recurrent hepatitis C accelerates following transplantation. There is a progression to cirrhosis in up to 30% of patients within 5 years (7), and many of these patients experience their first clinical decompensation within one year after diagnosis (8). On the other hand, 2-8% experience early graft failure as a result of the development of severe cholestatic hepatitis –the so-called fibrosing cholestatic hepatitis– without cirrhosis (9). This progression of the graft's histologic lesion in relation to HCV infection may help explain the fact that decreased survival was observed in a number of centers for both the graft and patient in individuals with HCV infection, versus non-infected individuals with LT (10,11).

However, the natural history of recurrent hepatitis C is variable, and up to 30% of patients remain free of liver cirrhosis at 5 years after transplantation (12). Various fac-

tors have been involved in aggressive post-transplant hepatitis C. The increasingly powerful immunosuppressive therapy given to these patients stands out because of its relevance and modification potential (13). Recently increased donor age has also been related to poor recurrent hepatitis C outcomes (14). Both factors may help explain the fact that patients receiving transplantation after 1995-1996 exhibit a faster progression to liver cirrhosis when compared to those transplanted earlier (3).

Antiviral therapy for recurrent hepatitis C in LT is a controversial subject. Considering the natural history of infection following transplantation, this is clearly a therapeutic option that should be considered for transplanted patients with chronic hepatitis C with the aim of delaying the progression of liver injury and thus preventing graft failure. However, the currently available therapy, consisting of interferon (IFN) in combination with ribavirin, has serious shortcomings: overall efficacy is lower and tolerability is poorer when compared to non-transplanted patients with chronic hepatitis C. Patients with LT and recurrent hepatitis C have several predictors of poor response to antiviral therapy, which include high prevalence of infection by HCV genotype 1b (2,15,16), high viral load (17,18), and need of immunosuppressive therapy, which may inhibit virologic response to interferon (19). On the other hand, these patients commonly present with severe medication side effects amongst which hemolytic anemia and neutropenia are of particular relevance, as doses must be reduced down to a subtherapeutic level or even complete discontinuation.

HCV infection in LT may be also managed either in the immediate post-transplant period, with the aim of preventing the development of chronic hepatitis in the graft, or prior to transplantation, to prevent graft infection. Currently available data provide no insight into which therapeutic strategy is best. Most reports refer to small pilot studies having different inclusion criteria and efficacy definitions, while randomized, controlled studies are few.

---

Recibido: 15-01-04.

Aceptado: 17-02-04.

Correspondencia: Inmaculada Fernández Vázquez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28045 Madrid. Telf.: 91 390 84 09 - Fax: 91 390 82 80. e-mail: ifernandez@medynet.com

## TREATMENT OF HEPATITIS C BEFORE TRANSPLANTATION

Antiviral therapy may be prophylactically used during the pre-transplantation period, with the aim of modifying the outcome of hepatitis C in the post-transplantation period. Transplant recipients with high HCV levels before LT have been shown to experience mortality and graft loss rates that are 30% higher than those of recipients with low viral load (20). Interferon alone or in combination with ribavirin has been shown to reduce HCV RNA titers in patients with cirrhosis (21,22). However, a major portion of these transplant-waiting patients do not tolerate therapeutic doses of antiviral medication, liver decompensation may worsen, and medication side effects may be serious, particularly in terms of severe cytopenias and increased infection (21,22). With regard to these shortcomings, the use of titrated doses of interferon and ribavirin over weeks or months, and the use hematologic growth factors to prevent severe anemia and neutropenia, managed to make cirrhotic patients with stable liver function (intermediate Child-Pugh grade – 7.1) able to tolerate medication in a study by Everson et al (23). In a paper recently published by Forns et al 9 of 30 LT waiting list patients with HCV-related cirrhosis who received interferon and ribavirin underwent viral negativization during therapy (24). Of these 9 patients, 6 remained HCV infection-free after LT. Treatment was initiated when the expected mean time to transplantation was 4 months. The incidence of side effects was common and led to drug discontinuation in 6 patients and treatment change in 18 patients.

According to cumulative experience, the first consensus meeting on LT and HCV, which was held by ILTS (International Liver Transplantation Society) on March 2003, issued guidelines to select patients with cirrhosis and HCV infection in LT waiting lists to receive interferon and ribavirin: patients with a Child-Pugh index below or equal to 7, or MELD index smaller than or equal to 18 will be eligible for treatment. Treatment will be proposed to only thoroughly

selected cases with above-mentioned indices of 8-11 or 18-25, respectively, and therapy will be avoided for scores above 11 or 25 (25). Patients infected by HCV genotypes 2 and 3 will be carefully assessed, as their possibilities of sustained viral response are high. According to this consensus meeting, maintenance treatment may be considered for patients who relapse after therapy discontinuation, to clear away infection or reduce viremia until transplantation time.

## TREATMENT OF HEPATITIS C AFTER TRANSPLANTATION

### Antiviral therapy in the early post-transplant period (preemptive therapy)

The goal of antiviral therapy during the early post-transplant period is to reduce the incidence and/or severity of recurrent hepatitis C. This action considers that the graft is being “acutely” infected by HCV. Studies on viral kinetics show minimal HCV blood levels during the anhepatic phase and immediate postoperative period (26). As of the second week post-LT, viral load increases in all patients, and peaks between months one and three post-transplant. Antiviral therapy administration within the first month after transplantation is based on the fact that transplantation has been shown to consistently eliminate viruses in more than 90% of immunocompetent patients with acute hepatitis C (27), a percentage higher than that seen in patients with chronic hepatitis (28,29).

Reports evaluating the prophylactic use of antiviral therapy to prevent recurrent hepatitis C are few, and no comparative studies exist on the efficacy and safety of antiviral therapy during the early post-transplant period *versus* established, recurrent hepatitis C with obvious histologic damage. Three studies with IFN- $\alpha$  in monotherapy and one study with IFN- $\alpha$  in combination with ribavirin have been published to this day (Table I). In a non-controlled study by Reddy et al (30), 48 patients received IFN in the week following transplantation for 52 weeks. Upon therapy com-

**Table I. Early post-transplant antiviral prophylaxis (preemptive therapy) of recurrent hepatitis C**

Study	Dosing	Therapy Post-LT onset	Duration (weeks)	n	Response at therapy completion	
					Virologic	Histologic
Reddy, 1996	IFN 1.5 MU/ 3 x weeks	1 <sup>st</sup> weeks	52	48	25%	In 4 biopsied patients
Singh, 1998	IFN 3 MU/ 3 x weeks vs Placebo	2 <sup>nd</sup> weeks	24	12 12	No	Hepatitis delay, no prevention
Sheiner, 1998	IFN 3 MU/ 3 x weeks vs Placebo	3 <sup>rd</sup> weeks	48	38 48	No	26%
Mazaferro, 1997	IFN 3 MU/ 3 x weeks + Rbv 10 mg/kg/day	IFN 3 <sup>a</sup> weeks Rbv with oral diet	48	21	41% (RVS)	Normal biopsy in responders

Rbv: ribavirin, IFN: interferon, RVS: sustained viral response

pletion, viremia was undetectable in one third of patients, and liver biopsy revealed no chronic hepatitis in four patients. In this study, IFN was well tolerated and did not increase the incidence of rejection. Singh et al (31) reported on a controlled study in which 24 patients were randomized to receive either IFN or placebo for 6 months, starting in the second week following transplantation. Although the incidence and severity of histologic recurrence did not differ between both groups, a delayed development of hepatitis C was seen in patients who received IFN (408 vs 193 days,  $p = 0.05$ ). However, no increased survival was demonstrated for grafts or patients in the IFN group after a mean follow-up of 28 months.

In a second controlled study (32), 86 patients transplanted for cirrhosis and HCV infection were randomized to receive IFN in week 2 following transplantation ( $n = 38$ ) or placebo ( $n = 48$ ) for 1 year. Although the rate of viral persistence was not affected by treatment, the histologic recurrence of disease at one year after transplantation was less common in the IFN group (8 of 30 evaluated patients) *versus* non-treated individuals (22 of 41 evaluated patients,  $p = 0.01$ ). Graft and patient survival, however, did not differ between both groups at 2 years after transplantation. Side effects were common, particularly leukopenia. Also in this study, no increased incidence of rejection was observed in the IFN group. Interestingly, IFN reduced the incidence of recurrent hepatitis C without modifying viremia levels, which suggests it may act via a mechanism differing from that of its antiviral effect.

Mazzaferro et al (33) assessed the efficacy of a combination therapy using IFN- $\alpha$  2b and ribavirin to prevent recurrent hepatitis C. They carried out a non-controlled study with 21 patients who received IFN and ribavirin for 48 weeks, starting in the third week after transplantation. After one year of follow-up, only 1 of 21 patients (5%) had active chronic hepatitis, and 4 (19%) had evidence of acute hepatitis. In 9 patients (41%) no HCV RNA was detected in the serum or liver biopsy samples. Of these 21 patients, 11 (52%) remained with detectable viremia but free of disease progression. No patient discontinued medication because of toxicity or graft rejection. According to these results, the natural history of recurrent hepatitis C may significantly improve by initiating IFN- $\alpha$  and ribavirin during the immediate post-transplant period. However, these results should be confirmed. On the other hand, the use of the renally-cleared ribavirin may be expected to raise difficulties in many patients, bearing in mind that the majority of them exhibit renal dysfunction during this period.

Pegylated interferons alpha 2a and alpha 2b have been recently incorporated into the therapeutic armamentarium against hepatitis C. Using pegylation, blood levels –already stable for hours with standard IFN– reach a steady state for several days with peginterferon. These drugs have been shown to achieve sustained viral response in a higher number of patients (39%) when compared to non-

pegylated alpha IFN (19%) (34,35). Preliminary results from a study using pegylated interferon  $\alpha$ -2a at a dose of 180  $\mu$ g per week for 48 weeks, starting in week three after LT, showed that 22% of treated patients achieved viral negativization at week 24, *versus* 0% in the control group (36).

Considering reported data, the first ILTS consensus meeting suggested that antiviral therapy be used in the immediate post-transplant period only under exceptional circumstances such as retransplantation, until future studies define its actual usefulness in the prevention of recurrent hepatitis C (25).

### **Immunoprophylaxis of hepatitis C in liver transplantation**

In 1998, retrospective study showed that polyclonal gammaglobulin administration containing ant-HCV may reduce HCV viral load in transplanted patients with hepatitis C (37). However, a controlled study analyzed the efficacy of anti-HCV immune globulin in preventing the recurrence of HCV infection following LT, with unsatisfactory results (38). In this work, 26 patients were randomized to receive either high immunoglobulin doses, low immunoglobulin doses, or placebo during the anhepatic phase. The administration of immune globulin modified neither the clinical nor the virological outcome for treated patients. Therefore, the administration of anti-HCV immunoglobulin to transplanted patients is currently discouraged.

### **Antiviral therapy of recurrent hepatitis C**

The treatment of post-LT recurrent hepatitis C is based on cumulative experience with the treatment of chronic hepatitis C in non-transplanted patients. Safety and potential drug interactions are particularly relevant factors besides effectiveness within the context of LT.

### **Interferon**

A number of studies have assessed the effectiveness of IFN in the treatment of post-LT hepatitis C with unsatisfactory results (40-44) (Table II). Despite the presence of virological response reaching 50% at therapy completion in one study (43), the reappearance of viremia upon IFN discontinuation was a universal fact in all of them. Similarly, biochemical response was transient and histology did not improve following therapy in most studies. The most commonly used regimen was 3 MU IFN- $\alpha$  3 times per week for 6 months. Except for one study where patients had acute hepatitis (42), IFN therapy was never set on before three months after transplantation.

Wright et al saw transaminase levels returning to nor-

**Table II. Antiviral therapy of recurrent hepatitis C using alpha-interferon**

Study	Dosing	Therapy	Duration (weeks)	n	Biochemical*	Response Virologic**		Histologic	Graft rejection
						At treatment completion	6 months post-treat.		
Wright, 1994	IFN 3 MU/ 3 x weeks		24	18	28%	6%	0	0	6%
Feray, 1995	IFN 3 MU/ 3 x weeks		24	14	21%	14%	7%	14%	36%
Vargas, 1995	IFN 3 MU/ 3 x weeks		24	7	0	0	0	0	28%
Gane, 1998	IFN 3 MU/ 3 x weeks		24	14	43%	0	0	0	0
Cotler, 2001	IFN 3 MU/ day		52	8	12%	50%	12%	Decreased inflammatory activity	12%

\* Transaminase normalization at therapy completion, \*\* Viremia negativization

mal values in 5 (28%) of 18 treated patients (40). Serum viral RNA decreased in all cases regardless of transaminase levels, but only became negative in a patient who relapsed upon medication withdrawal. Nor did IFN significantly modify liver histology. In this study, responders were defined as patients whose transaminase levels had returned to normal at treatment completion. This group had pre-treatment viral loads and bilirubin levels that were significantly lower than those in the non-responder group, as well as longer lapses from transplantation time to IFN therapy onset.

Two subsequent works showed no benefits for IFN therapy regarding biochemical activity, viral replication inhibition, and liver injury in transplanted patients with recurrent hepatitis C (41,42). Of late, Cotler et al (44) used IFN- $\alpha$  at doses of 3 MU daily, and reported therapy completion virological response in one half of treated patients. However, only one patient had a sustained response upon medication withdrawal, this being the only one infected by a genotype other than 1, namely genotype 3.

Although the efficacy of IFN monotherapy for recurrent hepatitis C has been proven scarce, safety is a major concern regarding its use in LT, as it may induce acute or chronic rejection. This has been commonly seen in renally transplanted patients (39). In this respect, results are conflicting for LT. In two of the aforementioned studies IFN caused rejection in a considerable percentage of patients (41,42). Feray et al observed chronic rejection in 5

of 14 treated patients, and only in 1 of 32 patients with recurrent hepatitis C who did not receive IFN (41). However, IFN did not increase rejection possibilities in the remaining studies (40,43,44).

### Ribavirin

Ribavirin, an analog of guanosine, has a powerful antiviral activity against a wide variety of both RNA and DNA viruses. In immunocompetent patients with chronic hepatitis C, ribavirin monotherapy normalizes transaminase levels in 30-40% of cases, and reduces lobular inflammation rates. However, biochemical response is transient, no inhibition of viral replication occurs, portal and periportal inflammation are left unchanged, and progression to liver fibrosis remains unarrested (45,46).

Studies assessing ribavirin efficacy in patients with chronic hepatitis C following LT are few, and results are similar to those obtained in the non-transplanted population (43,47,48) (Table III). In the study by Gane et al (43), 13 (93%) of 14 patients who received ribavirin for 6 months had their transaminase levels normalized, but serum viral RNA remained detectable in all cases. Lobular inflammation decreased following therapy in 64% of patients; however, the total histological inflammatory activity index remained unchanged in all patients. In another study 18 patients were treated with ribavirin for an avera-

**Table III. Antiviral therapy of recurrent hepatitis C using ribavirin**

Study	Dosing	Therapy	Duration	n	Biochemical*	Response Virologic	Histologic
Aljumah, 1997	800-1200 mg/day		24 weeks	19	26%	0	0
Gane, 1998	1000-1200 mg/day		24 weeks	14	93%	0	64% **
Cattral, 1999	1000-1200 mg/day		23 months (12-44 months)	18	28%	0	0

\* Transaminase normalization at therapy completion

\*\* Decreased lobular inflammatory activity

ge of 23 months (12-44 months) (48). Although the infection's biochemical activity decreased in 69% of cases, and transaminases went back to normal in 28% of cases, long-term therapy using ribavirin did not manage to prevent progression to liver fibrosis either. Furthermore, histologic inflammatory activity and fibrosis indices worsened after ribavirin treatment in two recently reported pilot studies, in spite of decreased transaminase levels (49,50).

The most relevant side effect of ribavirin was hemolytic anemia. In some reports, up to 50% of treated patients experienced hemoglobin reductions below 10 g/dL (33). From our experience, this is a virtually universal side effect in transplanted patients, which demands that hemoglobin levels be closely monitored during treatment. Transplanted patients are more susceptible to suffering from hemolytic anemia when compared to non-transplanted individuals. This fact may well be related to decreased creatinine clearance, a common finding post-transplant that is mainly due to cyclosporin or tacrolimus renal toxicity. On the other hand, both drugs may accumulate in red blood cells and thus increase ribavirin-induced cell membrane fragility (51,52).

### Alpha-interferon and ribavirin

In immunocompetent patients with chronic hepatitis C the addition of ribavirin to interferon increased sustained response rates. Various multicenter, randomized, con-

trolled studies showed that combined IFN- $\alpha$  and ribavirin elicited sustained viral responses in 28-40% of these patients, or at least twice as many responses as those seen with IFN monotherapy (53,54). Such response is primarily conditioned by HCV genotype, and is nearly 80% when only patients infected by genotypes 2 and 3 are evaluated.

Since 1997 several centers reported their experience with using interferon and ribavirin in the treatment of liver transplant recipients with established hepatitis C (55-63) (Table IV). However, definitive conclusions are difficult to draw from currently available data. Most studies are non-controlled pilot studies with heterogeneous inclusion criteria. In some of them, only patients with severe hepatitis C recurrence were selected. Their common primary goal –sustained viral response– was achieved in 5-30% of patients using an intention-to-treat analysis. When biochemical response at therapy completion was evaluated, results obtained were disparate and ranged from 18% in some study to 100% in the first report by Bizollon et al in 1997 (55). With the exception of two studies (58,62) where improved histologic activity was seen in patients whose transaminase levels returned to normal values at therapy completion, combined treatment using interferon and ribavirin did not improve liver histology in the rest. Liver biopsy had been performed at therapy completion in these patients. Of late, Bizollon et al (64) showed ob-

**Table IV. Antiviral therapy of recurrent hepatitis C using alpha-interferon and ribavirin**

Study	Dosing	Treatment	Duration (months)	n	Biochemical*	Response		Histologic	Graft rejection
						Treatment end	Virologic** 6 months post-treatment		
Bizollon, 1997	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 1200 mg/d		6 12 <sup>1</sup>	21	100%	24%	–	1/18	0
Gotz, 1998	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 12 mg/K/d		12 3 <sup>2</sup>	10	50%	10%	–	–	0
De Vera, 2001	IFN 1.5-3 MU/3 x weeks Rbv 400-1000 mg/d		≥12	32	77%	9%	9%	No	0
Alberti, 2001	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 600 mg/d		12 <sup>3</sup>	18	83%	44%	27%	Sí	0
Ahmad, 2001	IFN 5 MU/3 x weeks Rbv 1200 mg/d		12	20	25%	40%	20%	No	0
Firpi, 2002	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 800-1000 mg/d		12	44	43%	38%	30%	Fibrosis did not progress	0
Shakil, 2002	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 800 mg/d		12 18	38	18%	13%	5%	No	0
Lavezzo, 2002	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 800 mg/d		6 vs * 12	27 vs 30	66% 53%	33% 22%	23% 17%	Sí	0
Samuel, 2003	IFN 3 MU/3 x weeks Rbv 1000-1200 mg/d vs no treatment		12	28 24	– –	32% 0	21%** 0	No	0

Rbv: Ribavirin; <sup>1</sup>combination therapy for 6 months and ribavirin in monotherapy for a further 6 months; <sup>2</sup>combination therapy for 3 months and IFN in monotherapy for a further 9 months if virologic response at month 3; <sup>3</sup>after 12 months with combination therapy, maintenance with ribavirin; \*no differences between groups; \*\*p = 0.036



vious histological improvement in 13 (86%) of 14 patients with sustained viral response, who underwent a liver biopsy at 3 years after treatment completion. Inflammatory activity was decreased and fibrosis had not progressed at 3 years following therapy discontinuation.

Samuel et al (63) recently reported on a controlled study where 42 patients were randomized to receive IFN- $\alpha$  2b (3 MU/3 times per week) and ribavirin (1000-1200 mg/d) (n = 28) or placebo (n = 24) for one year. They observed a virological response in 32% of patients in the combination regimen group at therapy completion, and in 21.4% of them at 6 months after therapy completion. However, viremia became negative in none of the untreated patients during the study (p = 0.036).

The optimal duration of combined therapy is unknown. The most commonly used regimen was IFN- $\alpha$  at a dose of 3 MU three times per week, and ribavirin 800-1200 mg/d for 12 months. In a recent study (62), however, no significant differences were seen between 6-month and 12-month regimens. On the other hand, it has been suggested that maintenance treatment with ribavirin after combined therapy completion may improve response (55,58). Furthermore, some authors have used combined maintenance therapy to prevent relapse in patients with no virological response after 12 months of interferon and ribavirin treatment (65). Controlled studies are needed to define optimal therapy duration for these patients.

Although predictive factors of response are not well established, it seems obvious that the severity of recurrent hepatitis C plays a major role in the response to antiviral therapy. Cases reported on patients with severe post-LT cholestatic hepatitis C who received interferon and ribavirin show overall discouraging results (66,67). Some authors have recommended indefinite treatment with interferon and ribavirin as the only feasible therapeutic strategy for these patients, given the universal, always severe recurrence of disease seen in their patients upon therapy discontinuation (68).

Side effects represent a major shortcoming of combination therapy. In the aforementioned studies, one third of transplanted patients failed to complete their therapy on average, which obviously limits the effectiveness of medication in this population. The most severe side effect of IFN is neutropenia secondary to bone marrow depression. This effect is even more serious in transplanted patients, since they receive other myelosuppressive drugs such as immunosuppressants, antiviral agents or antibiotics, which may exacerbate both neutropenia and their potential risk for infection. The use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has proven useful in the treatment of severe IFN-induced neutropenia (69); although it was never shown to increase the effectiveness of combination therapy, its use has become increasingly common for transplanted patients. The administration of ribavirin entails even greater risks in the setting of LT. In

reported studies 50-90% of patients required dose reductions, and almost one half definite discontinuation. The need for transfusion for severe anemia was not an exceptional fact. Similarly, most studies used erythropoietin to keep ribavirin at therapeutic doses, even though the former's effectiveness was never assessed regarding antiviral therapy outcome. Dose titration is recommended for this antiviral agent, particularly when mild renal failure is present. Its use is contraindicated in patients with moderate to severe renal failure.

### *Pegylated interferon and ribavirin*

Pegylated interferon  $\alpha$ -2a or 2b in combination with ribavirin is currently the treatment of choice for chronic hepatitis C in immunocompetent patients (70,71). Its efficacy—measured as sustained viral response—approaches 60%; this percentage goes up to 80% in patients infected by genotypes 2 and 3, and down to below 43% in patients infected by genotype 1. Preliminary results for transplanted patients—still as oral communications in meetings—show noticeably poorer results (72,73): sustained viral response was attained in 26-36% of patients, most of them infected by genotype 1. In these studies, adverse events still were the primary shortcoming of this medication.

## CONCLUSIONS

The outcome of recurrent hepatitis C in LT is a matter of increasing concern. Retransplantation results in these patients are poor (74), which together with an increasing relative scarcity of donors makes this option an increasingly remote possibility in most LT programs. Therefore, a search for strategies capable of changing the natural history of hepatitis C after transplantation is needed. On the one hand, an improved control of factors that may accelerate progression is essential; on the other hand, an optimal antiviral therapy for this condition must be found. In waiting for novel antiviral agents, pegylated interferons combined with ribavirin represent the best therapeutic option that is currently available. A number of essential questions remain unsolved: when and whom to treat, and for how long? Studies comparing the efficacy and safety of antiviral therapy at different transplantation times are needed to select patients with actual response possibilities and to define the best therapeutic scheme for this population.

## REFERENCES

1. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103: 317-22.
2. Feray C, Caccamo L, Alexander G, Ducot B, Gugenheim J, Casano-

- vas T, et al. HCV and liver transplantation: Preliminary results of a European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117: 619-25.
3. Berenguer M, Ferrell 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.
  4. Gane E, Portmann B, Naoumov N, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-20.
  5. Lumberras C, Colina F, Loinaz C, Domingo MJ, Fuertes A, Dominguez P, et al. Clinical, virological, and histologic evolution of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 48-55.
  6. Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Wilbert J, David MD, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 1137-43.
  7. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29: 250-6.
  8. Berenguer M, Prieto M, Rayón J, Mora J, Pastro M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-8.
  9. Schluger L, Sheiner P, Thung S, Lau J, Min A, Wolf D, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 971-6.
  10. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucy MR. Association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-96.
  11. Sanchez-Fueyos A, Restrepo JC, Quintó L, Bruguera M, Grande L, Sanchez-Tapias JM, et al. Impact of recurrence of HCV infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 2002; 73: 56-63.
  12. Berenguer M, Rayón M, Prieto M, Aguilera V, Nicolai D, Ortiz V, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver Transpl* 2001; 7: 790-6.
  13. Papatheodoridis GV, Davies S, Dhillon AP, Teixeira R, Goulis J, Davidson B, et al. The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transplantation* 2001; 72: 412-8.
  14. 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: 202-10.
  15. Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishiro S, Maertens G, et al. Influence of genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995; 108: 1088-96.
  16. Ghobrial RM, Farmer DG, Baquerizo A, Colqhoun S, Rosen HR, Yersiz H, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999; 229: 824-31.
  17. Chazouilleres O, Kim M, Coombs C, Ferrel L, Bachetti P, Roberts J, et al. Quantitation of HCV RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1994; 106: 994-9.
  18. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann B, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110: 167-77.
  19. Papatheodoridis GV, Barton SG, Andrew D, Clewley G, Davies S, Dhillon AP, et al. Longitudinal variation in hepatitis C virus (HCV) viraemia and early course of HCV infection after liver transplantation for HCV cirrhosis: The role of different immunosuppressive regimens. *Gut* 1999; 45: 427-34.
  20. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 823-30.
  21. Crippin JS, Terrault N, McCashland TM, Sheiner PA, Charlton M. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C (abstract). *Hepatology* 2000; 32:308A.
  22. Everson GT, Trouillot T, Trotter J, Halprin A, McKinley C, Fey B, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon-alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy (abstract). *Hepatology* 2000; 32: 595A.
  23. Everson GT, Trotter J, Euglenas M. Long-term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (Low-Accelerating-Dose Regimen) (abstract). *Hepatology* 2002; 36: 297 A.
  24. Forns X, Garcia-Retortillo M, Ferrano T, Feliu A, de la Mata M, Suarez F, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389-96.
  25. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F and the ILTS Expert Panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003; 9: S1-S9.
  26. Garcia-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.
  27. Laeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-7.
  28. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 19: 1485-92.
  29. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 19: 1493-9.
  30. Reddy KR, Weppler D, Zervos XA, Nery JR, Webb MG, Khan MF, et al. Recurrent HCV infection following OLTx: the role of early post OLTx interferon treatment (abstract). *Hepatology* 1996; 24: 295A.
  31. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung J, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis liver transplant recipients: a prospective, randomised, control trial. *Transplantation* 1998; 65: 82-6.
  32. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau J, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 28: 831-8.
  33. Mazzafiero V, Regalia E, Pulvirenti A, Tagger A, Andreola S, Pasquali D, et al. Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and ribavirin combination. *Transplant Proc* 1997; 29: 519-21.
  34. Lindsay K, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoef JC, et al. A randomized double-blind trial comparing pegylated interferon to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
  35. Zeuzem S, Feinman V, Basenack J, Heathcote J, Lai M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-80.
  36. Manzarbeitia C, Tepermann L, Chalasani N, Sheiner P, Wiesner R, Marks I, et al. 40 kDa peginterferon as prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation: preliminary results of a randomised, multicenter trial (abstract). *Hepatology* 2001; 34: 406A.
  37. 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: 810-6.
  38. Willems B, Ede M, Marotta P, Wall W, Greig P, Lilly L, et al. Anti-HCV human immunoglobulins for the prevention of graft infection in HCV-related liver transplantation, a pilot study. *J Hepatol* 2002; 36 (Supl.): 32.
  39. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, Scantlebury V, McCauley J, Jordan M, et al. Interferon-alpha induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 1068-70.
  40. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bachetti P, Ascher N, et al. Interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection following liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 773-9.
  41. Feray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, et al. An open trial of interferon alpha recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995; 22: 1084-9.
  42. Vargas V, Charco R, Castells L, Esteban R, Margarit C. Alpha-interferon for acute hepatitis in liver transplant patient. *Transplant*

- Proc 1995; 27: 1222-3.
43. Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JYN, Naoumov NV, et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alpha monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 1403-7.
  44. Cotler SJ, Ganger DR, Kaur S, Rosenblate H, Jakate S, Sullivan DG, et al. Daily interferon therapy for hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 261-6.
  45. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HA, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1995; 123: 897-903.
  46. Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Mahaney K, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A multicentre trial. *Hepatology* 1997; 26: 473-7.
  47. Aljumah AA, Cattral MS, Greig IR, Wanless IR, Krajden M, Hemming AW, et al. Long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 514.
  48. Cattral MS, Hemming AW, Wanless IR, Al Ashgar H, Krajden M, Lilly L, et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1277-80.
  49. Quadri R, Giostra E, Roskams T, Pawlotsky JM, Mentha G, Rubbia-Brandt L, et al. Immunological and virological effects of ribavirin in hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 373-8.
  50. Saab S, Hu R, Ibrahim AB, Goldstein LI, Kunder G, Durazo F, et al. Discordance between ALT values and fibrosis in liver transplant recipients treated with ribavirin for recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2003; 3: 328-33.
  51. Faure JL, Causse X, Bergeret A, Meyer F, Neidecker J, Paliard P. Cyclosporine induced haemolytic anemia in a liver transplant patient. *Transplant Proc* 1989; 21: 2242-3.
  52. Winkler M, Schulze F, Jost U, Ringe B, Pichlmayr R. Anaemia associated with FK 506 immunosuppression. *Lancet* 1993; 341: 1035-6.
  53. McHutchinson J, Gordon S, Schiff E, Schiffman M, Lee W, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
  54. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon a 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
  55. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliot 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: 500-4.
  56. Götz G, Schön MR, Haefker A, Neuhaus T, Berg T, Hopt U, et al. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with interferon and ribavirin. *Transplant Proc* 1998; 30: 2104-6.
  57. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martinez E, Sharma S, et al. Interferon- $\alpha$  and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 678-86.
  58. Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, de Carlis L, Rondinara G, Minola E, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001; 7: 870-6.
  59. Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, Fung JJ, Shakil AO. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomised trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 2001; 7: 863-9.
  60. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 1000-6.
  61. Shakil AO, McGuire B, Crippin J, Teperman L, Demetris AJ, Conjeevaram H, et al. A pilot study of interferon alfa and ribavirin combination in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1253-8.
  62. Lavezzo B, Franchello A, Smedile A, David E, Barbui A, Torrani M, et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. *J Hepatol* 2002; 37: 247-52.
  63. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Si 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.
  64. Bizollon T, Ahmed SNS, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Parvaz P, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003; 52: 283-7.
  65. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, Grube Th, Schotte U, Scheele J. Combination therapy/prophylaxis with interferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: long-term effects on graft function and morphology. *Transplant Proc* 2002; 34: 2259-60.
  66. Ong JP, Younossi ZM, Gramlich T, Goodman Z, Mayes J, Sarbah S, et al. Interferon  $\alpha$  2b and ribavirin in severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Transplantation* 2001; 71: 1486-8.
  67. Muramatsu S, Ku Y, Fukumoto, Iwasaki T, Tominaga M, Kusunoki N, et al. Successful rescue of severe recurrent hepatitis C with interferon and ribavirin in a liver transplant patient. *Transplantation* 2000; 69: 1956-8.
  68. Gopal DV, Rosen HR. Duration of antiviral therapy for cholestatic HCV recurrence need to be indefinite. *Liver Transpl* 2003; 9: 348-53.
  69. Colquhoun SD, Shaked A, Jurim O, Colonna JO, Rosove MH, Busuttil RW. Reversal of neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor without precipitating liver allograft rejection. *Transplantation* 1993; 56: 1593-5.
  70. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
  71. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marios G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
  72. Samuel D, Brousse P. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon and ribavirin (abstract). *Hepatology* 2003; 34: 531A.
  73. Neumann UP, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2b and ribavirin (abstract). *Hepatology* 2003; 34: 531A.
  74. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8 (Supl. 1): S38-S43.



# Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente en el trasplante hepático

I. Fernández y C. Loinaz<sup>1</sup>

*Servicio de Aparato Digestivo y <sup>1</sup>Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

La cirrosis secundaria a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en la principal indicación de trasplante hepático (TH) en Europa y EE.UU. En nuestro medio, es responsable de más del 40% de los TH. La recidiva de la infección por el VHC tras el trasplante es universal (1), causando daño histológico en el injerto en la mayoría de los pacientes durante el seguimiento (2,3). A pesar de los excelentes resultados iniciales en cuanto a la supervivencia de pacientes trasplantados por cirrosis e infección por el VHC (4-6), estudios más recientes evidencian que la historia natural de la hepatitis C recurrente se acelera tras el trasplante. Hasta el 30% de pacientes progresan a cirrosis en el plazo de 5 años (7) y muchos de ellos sufren la primera descompensación clínica en el primer año tras el diagnóstico (8). Por otro lado, el 2-8% sufren fallo temprano del injerto debido al desarrollo de una hepatitis colestásica grave, denominada hepatitis fibrosante colestásica, sin cirrosis (9). Esta progresión de la lesión histológica del injerto en relación a la infección por el VHC puede explicar el hecho de que algunos centros hayan observado a los 5 años del trasplante menor supervivencia de injertos y pacientes trasplantados con infección por el VHC respecto a aquellos con TH sin infección por el virus (10,11).

No obstante, la historia natural de la hepatitis C recurrente es muy variable, ya que hasta un 30% de pacientes se mantienen sin fibrosis hepática a los 5 años del trasplante (12). Diversos factores se han relacionado con una evolución más agresiva de la hepatitis C post-trasplante. Entre ellos cabe destacar, por su relevancia y por estar sujeto a modificaciones, el tratamiento inmunosupresor, cada vez más potente, que reciben estos pacientes (13). También se ha relacionado con una peor evolución histológica de la hepatitis C recurrente el incremento reciente en la edad de los donantes (14). Ambos factores pueden explicar que los pacientes trasplantados después del año 1995-1996 progresen más rápidamente a cirrosis hepática que aquellos trasplantados previamente (3).

El tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente en el TH es un tema controvertido. Parece claro, atendiendo a la historia natural de la infección tras el trasplante, que se trata de una alternativa terapéutica a considerar en los pacientes trasplantados con hepatitis crónica C con el ob-

jetivo de frenar la progresión de la lesión hepática y prevenir así el fallo del injerto. Sin embargo, el tratamiento del que disponemos en la actualidad, interferón (IFN) en combinación con ribavirina, ofrece serios inconvenientes: la eficacia global es menor y la tolerancia peor en los enfermos trasplantados que en aquellos con hepatitis crónica C sin trasplante. Los pacientes con TH y hepatitis C recurrente presentan varios factores predictivos de mala respuesta al tratamiento antiviral como son una elevada prevalencia de infección por el genotipo 1b del VHC (2,15,16), elevada carga viral (17,18) y la necesidad de recibir tratamiento inmunosupresor, que puede inhibir la respuesta virológica al interferón (19). Por otro lado, sufren con frecuencia efectos secundarios graves de la medicación, con especial relevancia para la anemia hemolítica y neutropenia, que obligan a disminuir la dosis de los fármacos a niveles infra-terapéuticos o, en muchas ocasiones, incluso a suspender el mismo.

La infección por el VHC en el TH se puede tratar también en el post-trasplante inmediato, con la intención de prevenir el desarrollo de hepatitis crónica en el injerto, o bien antes del trasplante para prevenir la infección del injerto. Con los datos disponibles hasta la actualidad desconocemos qué estrategia terapéutica es la mejor. La mayoría de las publicaciones son pequeños estudios piloto, con diferentes criterios de inclusión y definición de la eficacia, y son escasos los estudios controlados y aleatorizados publicados.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C ANTES DEL TRASPLANTE

La terapia antiviral puede ser utilizada en el periodo pre-trasplante de manera profiláctica, con la intención de alterar el curso post-trasplante de la hepatitis C. Se ha demostrado que los receptores de trasplante con niveles elevados del VHC antes del TH experimentan una tasa de mortalidad y pérdida del injerto un 30% mayor que los receptores con cargas virales bajas (20). El interferón sólo o en combinación con ribavirina ha demostrado disminuir el título del ARN del VHC en pacientes cirróticos (21,22). Sin embargo, gran parte de estos pacientes en espera de trasplante no

toleran dosis terapéuticas del tratamiento antiviral, la descompensación hepática puede empeorar y los efectos secundarios de la medicación pueden ser graves, principalmente citopenias severas y aumento en la incidencia de infecciones (21,22). En relación a estos inconvenientes, la utilización de dosis escalonadas de interferón y ribavirina, a lo largo de semanas o meses, y el empleo de factores de crecimiento hematológicos para evitar la anemia y neutropenia graves, lograron que pacientes cirróticos con una función hepática estable (grado medio funcional de Child-Pugh de 7,1) pudieran tolerar la medicación en un estudio realizado por Everson y cols. (23). En un trabajo publicado recientemente por Forns y cols., 9 de los 30 pacientes en lista de espera para TH con cirrosis hepática en relación al VHC que recibieron interferón y ribavirina, consiguieron negativizar el virus durante el tratamiento (24). De estos 9, 6 permanecieron sin infección por el VHC tras el TH. El tratamiento se comenzó cuando el tiempo medio esperado para el trasplante era de 4 meses. La incidencia de efectos secundarios fue frecuente y obligó a suspender la medicación en 6 pacientes y a modificarla en 18.

Según la experiencia acumulada, la primera conferencia-consenso sobre TH y VHC, llevada a cabo por la ILTS (*International Liver Transplantation Society*) en marzo de 2003, propone una guía para seleccionar a pacientes con cirrosis e infección por VHC en lista de espera de TH para recibir tratamiento con interferón y ribavirina: se deberán considerar para tratamiento aquellos pacientes con un índice de Child-Pugh menor o igual a 7, o bien un índice de MELD menor o igual a 18. Sólo se propondrá el tratamiento a casos muy seleccionados si los índices referidos se encuentran entre 8-11 ó 18-25, respectivamente, y el tratamiento se evitará si superan la puntuación de 11 ó 25 (25). Se deberán evaluar con especial interés, por sus altas posibilidades de conseguir respuesta viral sostenida, los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 del VHC. Según esta conferencia-consenso, en los pacientes que recidivan tras suspender la medicación se puede valorar el tratamiento de mantenimiento para aclarar la infección o disminuir el nivel de viremia hasta el momento del trasplante.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C DESPUÉS DEL TRASPLANTE

### Tratamiento antiviral en el post-trasplante temprano (*Preemptive therapy*)

El objetivo del tratamiento antiviral en el periodo temprano post-trasplante es reducir la incidencia y/o la gravedad de la hepatitis C recurrente. Esta práctica considera que el injerto sufre una infección "aguda" por el VHC. Los estudios sobre cinética viral muestran que el nivel del VHC en sangre es mínimo durante la fase anhepática y en el postoperatorio inmediato (26). A partir de la segunda semana post-TH, la carga viral aumenta en todos los pacientes, alcanzando su nivel máximo entre el primer y tercer mes post-trasplante. La administración del tratamiento antiviral antes del primer mes tras el trasplante se basa en el hecho de que este ha demostrado eliminar el virus de forma mantenida en más del 90% de pacientes inmunocompetentes con hepatitis aguda C (27), porcentaje significativamente mayor del que se consigue en pacientes con hepatitis crónica (28,29).

Las publicaciones que evalúan la utilización profiláctica de la terapia antiviral para prevenir la hepatitis C recurrente son escasas y no existen estudios que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral en el periodo temprano post-trasplante frente a su utilización en la hepatitis C recurrente establecida, con daño histológico evidente. Hasta la actualidad se han publicado tres estudios con IFN- $\alpha$  en monoterapia y un estudio con IFN- $\alpha$  combinado con ribavirina (Tabla I). En un estudio no controlado publicado por Reddy y cols. (30), 48 pacientes recibieron IFN en la semana post-trasplante y durante 52 semanas. Al finalizar el tratamiento, la viremia era indetectable en un tercio de los pacientes y en 4 no se evidenció hepatitis crónica en la biopsia hepática. En este estudio, el IFN fue bien tolerado y no incrementó la incidencia de rechazo. Singh y cols. (31) publicaron un estudio controlado en el que 24 pacientes fueron aleatorizados a recibir IFN o placebo durante 6 meses desde la segunda semana post-trasplante. Aunque la incidencia y la gravedad de la recurrencia histológica no fue diferente entre

Tabla I. Profilaxis antiviral post-trasplante temprano (*preemptive therapy*) de la hepatitis C recurrente

Estudio	Dosis	Tratamiento		n	Respuesta al final del tratamiento	
		Comienzo post-TH	Duración (semanas)		Viroológica	Histológica
Reddy, 1996	IFN 1,5 MU/ 3 x semanas	1ª semana	52	48	25%	En los 4 pacientes biopsiados
Singh, 1998	IFN 3 MU/ 3 x semanas vs Placebo	2ª semana	24	12 12	No	Retrasa la hepatitis, no previene
Sheiner, 1998	IFN 3 MU/ 3 x semanas vs Placebo	3ª semana	48	38 48	No	26%
Mazaferro, 1997	IFN 3 MU/ 3 x semanas + Rbv 10 mg/kg/día	IFN 3ª semana Rbv con dieta oral	48	21	41% (RVS)	Biopsia normal en respondedores

Rbv: ribavirina, IFN: interferón, RVS: respuesta viral sostenida

ambos grupos, se observó un retraso en la aparición de la hepatitis C en los pacientes que recibieron IFN (408 vs 193 días,  $p=0,05$ ). Sin embargo, no se demostró aumento en la supervivencia de injertos ni pacientes en el grupo tratado con IFN, tras un seguimiento medio de 28 meses.

En un segundo estudio controlado (32), 86 pacientes trasplantados por cirrosis e infección por el VHC fueron aleatorizados a recibir en la segunda semana post-trasplante IFN ( $n=38$ ) o placebo ( $n=48$ ) durante 1 año. Aunque la tasa de persistencia viral no se afectó con el tratamiento, la recurrencia histológica de la enfermedad al año del trasplante fue menos frecuente en el grupo del IFN (8 de 30 evaluados) que en aquellos que no fueron tratados (22 de 41 pacientes evaluados,  $p=0,01$ ). La supervivencia de injertos y pacientes, sin embargo, no fue diferente entre ambos grupos a los 2 años del trasplante. Los efectos secundarios fueron frecuentes, especialmente leucopenia. Tampoco en este estudio se observó mayor incidencia de rechazo en el grupo que recibió IFN. Llama la atención que el IFN disminuyó la incidencia de hepatitis C recurrente sin modificar los niveles de viremia, lo que hace pensar que pueda actuar por un mecanismo diferente al de su efecto antiviral.

Mazzaferro y cols. (33) evaluaron la eficacia del tratamiento combinado con IFN- $\alpha$  2b y ribavirina para prevenir la hepatitis C recurrente. Para ello realizaron un estudio no controlado en el que 21 pacientes recibieron IFN y ribavirina desde la tercera semana post-trasplante y durante 48 semanas. Tras un año de seguimiento, sólo 1 de los 21 pacientes (5%) tenía hepatitis crónica activa y 4 (19%) signos de hepatitis aguda. En 9 pacientes (41%) no se detectó el ARN del VHC en el suero ni en las biopsias hepáticas. De los 21 pacientes, 11 (52%) permanecieron con viremia detectable pero sin progresión de la enfermedad. Ningún paciente abandonó la medicación por toxicidad o rechazo del injerto. Según estos resultados, la historia natural de la hepatitis C recurrente podría mejorar significativamente con el inicio en el post-trasplante inmediato del tratamiento con IFN- $\alpha$  y ribavirina. Sin embargo, es preciso confirmar estos resultados. Por otro lado, cabe esperar que la utilización de ribavirina, de eliminación renal, ofrezca problemas en muchos pacientes teniendo en cuenta la disfunción renal que presentan gran parte de ellos en ese periodo.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico de la hepatitis C los interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b. Mediante la pegilación, los niveles en sangre, estables durante unas horas con el IFN estándar, pasan a ser estables durante varios días con el peginterferón. Se ha demostrado que estos fármacos consiguen una respuesta viral sostenida en más enfermos (39%) que el IFN-alfa no pegilado (19%) (34,35). Los resultados preliminares de un estudio que utiliza interferón pegilado  $\alpha$ -2a a dosis de 180  $\mu$ g a la semana, desde la tercera semana tras el TH y durante 48 semanas, muestran que el 22% de los pacientes tratados consiguieron negativizar el virus en la semana 24, frente a ninguno del grupo control (36).

Teniendo en cuenta los datos publicados, la 1ª conferencia-consenso de la ILTS propone la utilización del tratamiento antiviral en el post-trasplante inmediato únicamente en situaciones excepcionales, como en el retrasplante, hasta que se defina en futuros estudios su utilidad real en prevenir la hepatitis C recurrente (25).

### **Inmunoprofilaxis de la hepatitis C en el trasplante hepático**

En 1998 un estudio retrospectivo demostró que la administración de gammaglobulina policlonal que contenía anti-VHC podía disminuir la viremia por VHC en los pacientes trasplantados con hepatitis C (37). Sin embargo, sólo se ha publicado un estudio controlado que analiza la eficacia de la inmunoglobulina anti-VHC en prevenir la recurrencia de la infección por VHC tras el TH, con resultados pocos satisfactorios (38). En este trabajo, 26 pacientes se aleatorizaron a recibir, ya en la fase anhepática, dosis altas de inmunoglobulina, dosis bajas o bien placebo. La administración de inmunoglobulina no modificó la evolución clínica ni virológica de los pacientes tratados. En el momento actual, se desaconseja la administración de inmunoglobulina anti-VHC a pacientes trasplantados.

### **Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente**

El tratamiento de la hepatitis C recurrente, establecida tras el TH, se basa en la experiencia acumulada en el tratamiento de la hepatitis crónica C de pacientes no trasplantados. En el contexto del TH adquiere especial relevancia, además de la eficacia, la seguridad del tratamiento y potencial interacción con otros fármacos.

### **Interferón**

Diversos estudios han evaluado la eficacia del IFN en el tratamiento de la hepatitis C establecida tras el trasplante con resultados poco satisfactorios (40-44) (Tabla II). A pesar de que la respuesta virológica al final del tratamiento llegó a ser del 50% en un estudio (43), la reaparición de la viremia tras retirar el IFN fue prácticamente universal en todos ellos. Así mismo, la respuesta bioquímica fue transitoria y la histología no mejoró tras el tratamiento en la mayor parte de los trabajos. La pauta más empleada fue 3 MU de IFN- $\alpha$  3 veces por semana durante 6 meses. A excepción de un estudio en el que los pacientes estaban en fase de hepatitis aguda (42), el tratamiento con IFN no comenzó antes de tres meses tras el trasplante en el resto.

Wright y cols. observaron normalización en los niveles de transaminasas en 5 (28%) de los 18 pacientes tratados (40). El nivel del ARN viral en suero disminuyó en todos los casos, independientemente del nivel de transaminasas, pero sólo se negativizó en un paciente que recidivó al retirar

Tabla II. Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente con Interferón- $\alpha$ 

Estudio	Dosis	Tratamiento	Duración (sem.)	n	Bioquímica*	Respuesta		Histológica	Rechazo del injerto
						Al final del tto.	6 meses post-tto.		
Wright, 1994	IFN 3 MU/ 3 x semanas		24	18	28%	6%	0	0	6%
Feray, 1995	IFN 3 MU/ 3 x semanas		24	14	21%	14%	7%	14%	36%
Vargas, 1995	IFN 3 MU/ 3 x semanas		24	7	0	0	0	0	28%
Gane, 1998	IFN 3 MU/ 3 x semanas		24	14	43%	0	0	0	0
Cotler, 2001	IFN 3 MU/ día		52	8	12%	50%	12%	Disminución actividad inflamatoria	12%

\* Normalización de las transaminasas al final del tratamiento, \*\* Negativización de la viremia

la medicación. El IFN tampoco modificó significativamente la histología hepática. En este estudio se definió como respondedores a aquellos enfermos que normalizaron las transaminasas al final del tratamiento. Este grupo presentaba niveles de carga viral y de bilirrubina pre-tratamiento significativamente menores que el grupo de no respondedores, y también mayor intervalo desde el trasplante hasta el inicio de la terapia con IFN.

Dos trabajos posteriores no mostraron beneficios del tratamiento con IFN en la actividad bioquímica, la inhibición de la replicación viral y la lesión hepática de pacientes trasplantados con hepatitis C recurrente (39,40). Recientemente, Cotler y cols. (44), empleando IFN- $\alpha$  a dosis de 3 MU al día, observaron una respuesta virológica al final del tratamiento en la mitad de los pacientes tratados. Sólo un paciente, sin embargo, presentó respuesta mantenida al retirar la medicación, el único infectado por un genotipo diferente al 1, el genotipo 3.

Si bien la eficacia del IFN en monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C recurrente ha demostrado ser escasa, la principal preocupación de su utilización en el TH es su seguridad por la posibilidad de inducir rechazo agudo o crónico. Esto se ha observado con frecuencia en pacientes con trasplante renal (39). Los resultados al respecto en el TH son contradictorios. En dos de los estudios citados el IFN fue causa de rechazo en una proporción considerable de pacientes (41,42). Feray y cols. observaron rechazo crónico en 5 de los 14 pacientes tratados y en sólo uno de los 32 pacientes con hepatitis C recurrente que no recibieron IFN (40). En el resto de los estudios, sin embargo, el IFN no aumentó la incidencia de rechazo (40,43,44).

### Ribavirina

La ribavirina, análogo de la guanosina, posee una potente actividad antiviral frente a un amplio espectro de virus ARN y ADN. En pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica C, la ribavirina en monoterapia logra normalizar el nivel de transaminasas en el 30-40% de los casos y disminuir el índice de inflamación lobulillar. Sin embargo, la

respuesta bioquímica es transitoria, no inhibe la replicación viral y no modifica la inflamación portal ni periportal, ni impide la progresión de la fibrosis hepática (45,46).

Los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento con ribavirina de pacientes con hepatitis crónica C recurrente tras el TH son escasos y los resultados similares a los obtenidos en la población no trasplantada (43,47,48) (Tabla III). En el estudio de Gane y cols. (43), 13 (93%) de los 14 pacientes que recibieron ribavirina durante 6 meses normalizaron las transaminasas, pero en todos permaneció detectable el ARN viral en suero. La inflamación lobulillar disminuyó tras el tratamiento en el 64% de pacientes, sin embargo el índice total de actividad histológica no se modificó en ninguno de ellos. En otro estudio, 18 pacientes fueron tratados con ribavirina durante una media de 23 meses (12-44 meses) (48). A pesar de disminuir la actividad bioquímica de la infección en el 69% de los casos y de normalizar transaminasas en el 28%, el tratamiento a largo plazo con ribavirina tampoco consiguió prevenir la progresión de la fibrosis hepática. Más aún, en dos estudios piloto publicados recientemente, el índice histológico de actividad inflamatoria y de fibrosis empeoraron tras el tratamiento con ribavirina, a pesar de observar disminución en el nivel de transaminasas (49,50).

El efecto secundario más importante de la ribavirina fue la anemia hemolítica. En algunos trabajos, hasta el 50% de los pacientes tratados sufrieron descensos en la cifra de hemoglobina a menos de 10 g/dl (33). Según nuestra experiencia, se trata de un efecto secundario prácticamente universal en los pacientes trasplantados, que exige una monitorización estrecha de los niveles de hemoglobina durante el tratamiento. Los pacientes trasplantados son más susceptibles a padecer anemia hemolítica que los no trasplantados. Este hecho pudiera guardar relación con la disminución en el aclaramiento de creatinina, frecuente en el post-trasplante debido principalmente a nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus. Por otro lado, ambos fármacos pueden acumularse en los hematíes y agravar la fragilidad de la membrana celular ocasionada por la ribavirina (51,52).



**Tabla III. Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente con ribavirina**

Estudio	Tratamiento		n	Bioquímica*	Respuesta Viroológica	Histológica
	Dosis	Duración				
Aljumah, 1997	800-1200 mg/día	24 semanas	19	26%	0	0
Gane, 1998	1000-1200 mg/día	24 semanas	14	93%	0	64%**
Cattral, 1999	1000-1200 mg/día	23 meses (12-44 meses)	18	28%	0	0

\*Normalización de las transaminasas al final de tratamiento. \*\*Disminución de la actividad inflamatoria lobulillar

### Interferón- $\alpha$ y ribavirina

En pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica C, la adición de ribavirina al tratamiento con interferón ha logrado aumentar la tasa de respuesta sostenida. Diversos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados han demostrado que la combinación de IFN- $\alpha$  y ribavirina consigue una respuesta viral sostenida en el 28-40% de estos pacientes, o al menos dos veces mayor que la observada con el IFN en monoterapia (53,54). Esta respuesta viene condicionada fundamentalmente por el genotipo del VHC, ya que es cercana al 80% cuando evaluamos sólo pacientes infectados por los genotipos 2 y 3.

Desde 1997, varios centros han publicado su experiencia en el tratamiento con interferón y ribavirina de receptores de trasplante hepático con hepatitis C establecida (55-63) (Tabla IV). Sin embargo, con los datos que dispo-

nemos en la actualidad es difícil extraer conclusiones definitivas. Se trata, en su mayor parte, de estudios piloto, no controlados, con criterios de inclusión heterogéneos. En algunos de ellos, los pacientes seleccionados son aquellos que presentan una recurrencia más grave de la hepatitis C. El objetivo primario común a todos ellos, la respuesta viral sostenida, se consiguió en el análisis sobre intención de tratamiento en el 5-30% de pacientes. Los resultados al evaluar la respuesta bioquímica al final del tratamiento fueron aún más dispares, desde el 18% en algún estudio al 100% en el primer trabajo publicado por Bizollon y cols. en 1997 (55). A excepción de dos estudios (58,62) donde se observó mejoría en la actividad histológica en los pacientes que normalizaron las transaminasas al final del tratamiento, en el resto el tratamiento combinado con interferón y ribavirina no mejoró la histología hepática. En estos pacientes la biopsia hepática se

**Tabla IV. Tratamiento antiviral de la hepatitis C recurrente con interferón- $\alpha$  y ribavirina**

Estudio	Dosis	Tratamiento		Bioquímica*	Respuesta Viroológica**		Histológica	Rechazo del injerto
		Duración (meses)	n		Final del tto.	6 meses post-tto.		
Bizollon, 1997	IFN 3 MU/3 x semanas Rbv 1.200 mg/d	6 12 <sup>1</sup>	21	100%	24%	-	1/18	0
Gotz, 1998	IFN 3 MU/3 x semanas Rbv 12 mg/K/d	12 3 <sup>2</sup>	10	50%	10%	-	-	0
De Vera, 2001	IFN 1,5-3 MU/3 x semanas Rbv 400-1.000 mg/d	$\geq 12$	32	77%	9%	9%	No	0
Alberti, 2001	IFN 3 MU/3 x semana Rbv 600 mg/d	12 <sup>3</sup>	18	83%	44%	27%	Sí	0
Ahmad, 2001	IFN 5 MU/3 x semana Rbv 1.200 mg/d	12	20	25%	40%	20%	No	0
Firpi, 2002	IFN 3 MU/3 x semana Rbv 800-1.000 mg/d	12	44	43%	38%	30%	No progresó la fibrosis	0
Shakil, 2002	IFN 3 MU/3 x semana Rbv 800 mg/d	12 18	38	18%	13%	5%	No	0
Lavezzo, 2002	IFN 3 MU/3 x semana Rbv 800 mg/d	6 vs * 12	27 vs 30	66% 53%	33% 22%	23% 17%	Sí	0
Samuel, 2003	IFN 3 MU/3 x semana Rbv 1.000-1.200 mg/d vs no tratamiento	12	28 24	- -	32% 0	21%** 0	No	0

Rbv: ribavirina ; <sup>1</sup>tratamiento combinado durante 6 meses y ribavirina en monoterapia durante 6 meses más; <sup>2</sup>tratamiento combinado durante 3 meses e IFN en monoterapia durante 9 meses más si respuesta virológica al tercer mes; <sup>3</sup>tras 12 meses de tratamiento combinado, tratamiento de mantenimiento con ribavirina. \*no hubo diferencias entre ambos grupos; \*\* p= 0,036

había realizado al finalizar el tratamiento. Recientemente, Bizollon y cols. (64) demostraron una mejoría histológica evidente en 13 (86%) pacientes de los 14 con respuesta viral sostenida, a los que se realizó biopsia hepática a los 3 años de finalizado el tratamiento. La actividad inflamatoria disminuyó y la fibrosis no progresó a los 3 años de suspendida la medicación.

Recientemente, Samuel y cols. (63) han publicado un estudio controlado en el que 42 pacientes fueron aleatorizados a recibir IFN- $\alpha$  2b 3 MU/3 x semana y ribavirina 1.000-1.200 mg/d (n=28) o placebo (n=24) durante un año. Observaron respuesta virológica al final del tratamiento en el 32% de pacientes tratados con la combinación y en el 21,4% de ellos a los 6 meses de finalizado el tratamiento. Sin embargo, ningún enfermo sin tratamiento negativizó la viremia en ningún momento del estudio (p=0,036).

La duración óptima del tratamiento combinado se desconoce. La pauta más empleada fue IFN a a dosis de 3 MU tres veces por semana y ribavirina 800-1.200 mg/d, durante 12 meses. En un estudio reciente (62), sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre un ciclo de 6 meses y 12 meses. Por otro lado, se ha sugerido que el tratamiento de mantenimiento con ribavirina tras finalizado el tratamiento con la combinación pudiera mejorar la respuesta (55,58). Más aún, algunos autores han utilizado el tratamiento combinado de mantenimiento para evitar recidivas en pacientes sin respuesta virológica a los 12 meses de tratamiento con interferón y ribavirina (65). Son necesarios estudios controlados que permitan definir el tiempo de tratamiento óptimo en estos pacientes.

Aunque los factores predictivos de respuesta no están bien establecidos, parece evidente que la gravedad de la recurrencia de la hepatitis C tiene un papel fundamental en la respuesta al tratamiento antiviral. Los casos publicados de pacientes con hepatitis C colestásica grave tras el TH tratados con interferón y ribavirina muestran, en general, resultados desalentadores (66,67). Algunos autores han recomendado como única estrategia terapéutica posible en estos enfermos el tratamiento indefinido con interferón y ribavirina dada la recurrencia universal y siempre grave que observaron en sus pacientes al suspender la medicación (68).

El principal inconveniente del tratamiento combinado son sus efectos secundarios. En los estudios mencionados, como media un tercio de los pacientes trasplantados no completaron el tratamiento, lo que sin duda limita la eficacia de la medicación en esta población. El efecto secundario más grave del IFN es la neutropenia, por depresión medular. Este efecto se ve agravado en los pacientes trasplantados ya que reciben otros fármacos mielosupresores, como inmunosupresores, antivirales, o antibióticos, que pueden exacerbar la neutropenia y el riesgo potencial de desarrollar infecciones. La utilización del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) ha demostrado ser útil en el tratamiento de la neutropenia grave inducida por el IFN (69), y aunque no se ha demostrado que su empleo aumente la eficacia del tratamiento combinado, su uti-

lización es cada vez más frecuente en los pacientes trasplantados. La administración de ribavirina conlleva, si cabe, mayor riesgo en el contexto del TH. En los trabajos publicados, entre un 50-90% de pacientes precisaron disminución de la dosis y cerca de la mitad su supresión definitiva. No fue excepcional la necesidad de transfusión por anemia grave. De igual forma, aunque no se ha evaluado la eficacia de la eritropoyetina en el resultado final del tratamiento antiviral, la mayor parte de los trabajos la emplearon para poder mantener dosis terapéuticas de ribavirina. Se recomienda la utilización de dosis escalonadas de este antiviral, especialmente si existen grados leves de insuficiencia renal. Con insuficiencia renal moderada o grave, su utilización está contraindicada.

### *Interferón pegilado y ribavirina*

En la actualidad, el interferón pegilado  $\alpha$ -2a o 2b en combinación con ribavirina es el tratamiento de elección de la hepatitis crónica C en pacientes inmunocompetentes (70,71). Su eficacia, medida por la respuesta viral sostenida, es cercana al 60%, aunque en los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 este porcentaje asciende al 80%, y en los infectados por el genotipo 1 no supera el 43%. Los resultados preliminares en pacientes trasplantados, todavía en forma de comunicación a congresos, muestran resultados sensiblemente inferiores (72,73): la respuesta viral sostenida se consiguió en el 26-36% de los pacientes, infectados mayoritariamente por el genotipo 1. En estos estudios, los efectos adversos continuaron siendo el principal inconveniente de esta medicación.

## CONCLUSIONES

La evolución de la hepatitis C recurrente en el TH es motivo de creciente preocupación. Los resultados del trasplante en estos pacientes son pobres (74) lo que, unido a la cada vez mayor escasez relativa de donantes, convierte a esta opción en una posibilidad cada vez más lejana en la mayor parte de programas de TH. Es preciso, por tanto, la búsqueda de estrategias que logren cambiar la historia de la hepatitis C tras el trasplante. Por un lado, se impone un mejor control de aquellos factores que pueden acelerar su progresión y, por otro, encontrar el tratamiento antiviral óptimo de esta enfermedad. A la espera de nuevos antivirales, los interferones pegilados en combinación con ribavirina constituyen la mejor propuesta terapéutica en la actualidad. Varias cuestiones fundamentales quedan pendientes por resolver: cuándo tratar, a quién tratar y durante cuánto tiempo. Son necesarios estudios que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral en diferentes momentos del trasplante, que nos permitan seleccionar aquellos pacientes con posibilidades reales de respuesta y que definan el mejor esquema terapéutico para esta población.