



Ribavirina en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis E en trasplantados de órgano sólido: Estudio multicéntrico europeo retrospectivo.

Referencia original: Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, et al. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study *Clin Infect Dis* 2019; doi:10.1093/cid/ciz953. [published online ahead of print, 2019 Dec 3].

Resumen:

El objetivo de este estudio fue identificar factores predictivos de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) que han desarrollado infección crónica por el virus de la hepatitis E (VHE) y que son tratados con ribavirina (RBV) en monoterapia.

El estudio incluyó a 255 pacientes procedentes de 30 centros europeos tratados entre los años 2009 y 2018 con RBV a una dosis media de 600 (rango, 29-1200) en un periodo medio de 3 meses (rango, 0.25-18). El porcentaje de éxito al tratamiento fue de 81.2% y éste aumentó al 89.8% cuando se incluyeron a pacientes que recibieron un segundo curso de tratamiento. Como factor predictor

de respuesta sólo destacó un mayor recuento total de linfocitos al inicio de la terapia y como factores de fracaso terapéutico se identificaron la reducción de la dosis de RBV y el haber necesitado una transfusión sanguínea durante el tratamiento. El estudio también analizó las mutaciones de la polimerasa del virus como potencial factor de respuesta, sin embargo, los autores no encontraron ninguna mutación asociada a respuesta o fracaso a la terapia con RBV.

Finalmente, los autores concluyen que el tratamiento con RBV es altamente eficiente en el tratamiento de la infección crónica por VHE en pacientes que recibieron TOS incluso en aquellos pacientes que reciben un segundo curso de terapia con RBV.

Comentario:

Este estudio es hasta ahora la cohorte con mayor número de pacientes con infección crónica receptores de TOS y, por lo tanto, conforma una gran base empírica sobre el manejo terapéutico de la infección crónica por VHE.

Los mismos autores realizaron otro estudio en 2014 con 59 pacientes de una cohorte francesa de pacientes receptores de TOS y en el que observaron una tasa de respuesta a RBV del 78% (Kamar N et al. N Engl J Med 2014; 3070:1111). Los resultados obtenidos en el presente estudio son superponibles al anterior cuando comparamos la tasa de respuesta a RBV y los factores asociados a RVS. Las principales diferencias metodológicas con el anterior

estudio radican en que se ha ampliado el tamaño muestral (se incluyen de nuevo los 59 pacientes del estudio anterior) y que se ha realizado el análisis de las mutaciones pretratamiento y *de novo* en la polimerasa del VHE.

En el caso de las mutaciones, los autores discuten que éstas no juegan un papel importante como factor de RVS, sin embargo, las mutaciones de *novo* posteriores al tratamiento sólo se analizaron en los pacientes que no lograron RVS y por ello no se puede concluir de manera fidedigna la posible influencia de las mutaciones en la eficacia de la RBV.

Otro aspecto importante es la asociación entre la cinética viral y respuesta al tratamiento. Los autores mencionan que en el estudio de 2014 encontraron asociación entre RVS y aclaramiento de ARN-VHE en sangre al mes de iniciar la terapia. Sin embargo, en el presente estudio esta asociación no ha sido encontrada. Por otro lado, la determinación precoz de la carga viral no fue realizada en la mayoría de los pacientes, por lo que este punto sigue sin quedar claro. Es fundamental clarificar esta potencial asociación, ya que el uso de la cinética viral en puntos precoces del tratamiento como factor predictivo, supondría una herramienta sencilla para establecer una duración de la terapia personalizada.

Por último, sería interesante que el estudio hubiera aportado más información sobre las dosis de las terapias inmunosupresora administradas ya que algunos inmunosupresores pueden influenciar en la replicación viral del VHE,



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC

estimulándola o bien inhibiéndola (Wang Y et al. Gastroenterology 2014; 146(7):1775). Como muestra de ello, en el estudio, se observa asociación entre los pacientes que toman tacrolimus y fallo a la terapia con RBV, sin embargo, los autores no discuten este hecho.

A pesar de que ésta es la mayor cohorte de pacientes crónicos descrita, debido a su carácter retrospectivo quedan algunos aspectos importantes que abordar, en especial en aquellos pacientes que no responden a la terapia con RBV. En este sentido, son necesarios nuevos estudios en los que se evalúe el papel de las mutaciones de la polimerasa, la dosis de inmunosupresores, la farmacocinética de la RBV y la cinética viral como potenciales factores de RVS.

Mario Frías Casas

UGC Enfermedades Infecciosas. Virología Clínica y Zoonosis.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.