

Artículo del mes: Noviembre, 2016

Reactivación de Herpes virus en pacientes con hepatitis C tratada con antivirales de acción directa

En el artículo publicado por Perelló *et al*, en el mes de noviembre (Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1662-1666), se presentan una serie de diez casos de reactivación infecciones por *herpesvirus* durante el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Se incluyeron 576 pacientes tratados en tres hospitales españoles entre noviembre de 2014 y noviembre de 2015. Todas las reactivaciones fueron cutáneas (algunas oculares o labiales), atribuidas al virus Varicela Zoster, en pacientes mayoritariamente cirróticos y no infectados por VIH. Tres casos fueron en pacientes trasplantados hepáticos. Los diez pacientes alcanzaron respuesta viral sostenida.

El primer punto destacable es la alta incidencia de reactivaciones (2%). A pesar de que no se establece una adecuada comparación con la incidencia en pacientes tratados con regímenes basados en interferón (IFN), ni con pacientes con infección crónica VHC no tratados, los autores presentan una cohorte histórica de 213 pacientes tratados con IFN y no tratados seguidos durante 37 meses, donde no se encontró ninguna reactivación. Será importante en el futuro conocer la incidencia de reactivación en cohortes más extensas y analizar los factores asociados a la misma, por si esta circunstancia pudiera modificar las recomendaciones de

seguimiento en pacientes tratados con AAD, indicándose el despistaje serológico o aumentando la vigilancia durante el tratamiento.

En la discusión del artículo se analiza adecuadamente el posible mecanismo de estas reactivaciones. En los tres pacientes trasplantados se asume que la inmunosupresión puede jugar un papel central, mientras que en el resto, 3 de 7 pacientes presentaban una linfopenia basal. Se especula que la reactivación pudiera estar en relación con un cuadro similar a la reconstitución inmune, que ocurre en algunos pacientes infectados por VIH cuando inician tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en situación de inmunosupresión severa. Este posible efecto de restablecimiento de la inmunidad con la erradicación del VHC, en los pacientes que se tratan con AAD (de sobra conocida su alta eficacia y potencia), pudo estar modulado en el pasado cuando se utilizaban tratamientos con IFN, por los efectos sobre la replicación viral y celular del IFN. Si se produjera una reactivación inmune, debería existir una alteración de la inmunidad basal cualitativa o cuantitativa en los pacientes con infección crónica por VHC.

Se presenta en el artículo el paralelismo de la reactivación de los *herpesvirus* con otras dos situaciones que en la actualidad están en el punto de mira en el tratamiento con AAD. Por un lado, la comunicación reciente de la reactivación de varios casos de VHB en pacientes en tratamiento con AAD, que no ocurría cuando se incluía IFN en el tratamiento. La FDA ha emitido una alerta en el mes de octubre, con hasta 24 casos de reactivación del VHB en este contexto, argumentándose que este efecto no se observó

en los ensayos clínicos de las distintas moléculas al excluirse los pacientes con infección por VHB en los mismos; se hace una llamada a comunicar cualquier nuevo caso y posiblemente las sociedades científicas se pronuncien en este sentido próximamente.

Por otro lado, la considerable incidencia de recidivas precoces de hepatocarcinoma en pacientes tratados con AAD sin IFN, que pudiera relacionarse con cambios transitorios en la situación inmunológica que favorecieran estas recidivas precoces o un mayor crecimiento tumoral y diseminación.

En cualquier caso, se necesitan más datos que confirmen todo lo expuesto y que establezcan adecuadamente la incidencia y los factores asociados. Es necesario estudiar los mecanismos fisiopatológicos y el papel de la inmunidad basal y de los cambios de la misma durante y tras el tratamiento. En los datos presentados en el trabajo de Perelló *et al*, sería de gran interés conocer las poblaciones linfocitarias, el cociente CD4/CD8 y los parámetros de inflamación antes y durante la reactivación; quizás ayudaría a vincular las reactivaciones a un mecanismo similar a la reconstitución inmune, como se expone.

De confirmarse estos cambios inmunológicos, puede ser importante aumentar la vigilancia en grupos de pacientes más vulnerables, como los pacientes cirróticos, los trasplantados de cualquier órgano y, sobre todo, los pacientes con infecciones virales latentes como la coinfección por VHB y los coinfectados por el VIH, donde es conocido el trastorno en la inmunidad celular a pesar de la alta eficacia del TARGA actual. Pero existen, además,

varios procesos neoplásicos donde infecciones virales juegan un papel fundamental, como el virus de Epstein Barr en el desarrollo de linfomas, el virus herpes 8 en el sarcoma de Kaposi o el virus del papiloma humano en neoplasias epiteliales mucosas de distintas localizaciones.

Cada vez disponemos de más datos que confirman el papel del VHC en el desarrollo de linfomas, dejando entrever alteraciones inmunológicas secundarias al VHC. Recientemente se han publicado datos de cohortes europeas donde el TARGA ha sido capaz de disminuir drásticamente la incidencia de linfomas en pacientes VIH+, pero este impacto favorable en la incidencia se ve mermado en gran medida en el caso de pacientes coinfectados con VHC, a pesar del buen control de la replicación del VIH con TARGA. Por tanto, en pacientes coinfectados VIH/VHC, el adecuado control del VIH no es suficiente si queremos disminuir la incidencia de linfomas (Wang Q, Ann Intern Med 2016 Oct 18). Habrá que ver en el futuro el impacto combinado del control del VIH y la respuesta viral sostenida con el acceso masivo al tratamiento con AAD en este colectivo.

Estos datos no deben limitar el acceso al tratamiento con AAD, sino todo lo contrario. Asumiendo la existencia de alteraciones inmunológicas asociados a la hepatitis crónica C, parece lógico pensar en la necesidad de tratar y erradicar el VHC lo antes posible, lo que apoya la utilidad del tratamiento del VHC no solo en fases avanzadas de la hepatopatía. La posible reactivación inmune, secundaria al tratamiento con AAD, debe valorarse y tenerse en cuenta en el seguimiento de los pacientes en tratamiento y los meses posteriores al mismo. Por el bien de nuestros

pacientes, debemos documentar y analizar cualquiera de las situaciones expuestas, como han hecho Perelló *et al.* Es responsabilidad de todos.

Álvaro Mena

Servicio de Medicina Interna. Grupo de Virología Clínica.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)

alvaro.mena.de.cea@sergas.es