

Artículo del mes: diciembre, 2016

Detección de infección oculta por el virus de la hepatitis C en pacientes que lograron una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa al tratar la recurrencia de la infección tras trasplante hepático.

Elmasry S, et al. Detection of Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients Who Achieved a Sustained Virologic Response to Direct-acting Antiviral Agents for Recurrent Infection After Liver Transplantation, Gastroenterology (2016), doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.002.

Durante el tratamiento del virus C de la hepatitis (VHC) con antivirales de acción directa (DAA) sin interferón, generalmente se produce una rápida eliminación viral junto a una normalización de las transaminasas. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, pese a conseguir una respuesta viral sostenida (RVS), la alteración en los parámetros bioquímicos hepáticos reaparece con posterioridad, o su corrección no se llega a producir. Conocer si la persistencia de esta inflamación hepática es causada por la presencia de una hepatitis C oculta (OCI), es la base de este estudio llevado a cabo por investigadores de California (USA). Se incluyeron 129 pacientes tratados entre 2014 y 2016 con DAA por una reactivación de su hepatitis C tras un trasplante hepático, y que habían conseguido una RVS. En 14 de ellos (10,8%) no se alcanzó una normalización mantenida de las transaminasas, y 9 de estos dieron su consentimiento para la realización de una biopsia hepática, junto a extracción de suero y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), con la intención de detectar en esas muestras el genoma del VHC (RNA-VHC) mediante dos técnicas de alta sensibilidad de RT-PCR en tiempo real (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcripción inversa), capaz de detectar la cadena antisentido (cadena menos, intermediaria de replicación).

Las dos técnicas empleadas consiguieron detectar de forma casi idéntica el RNA-VHC en 5 de los 9 casos estudiados (55%), siendo considerados portadores de una OCI. En 3 de ellos únicamente se encontró RNA-VHC en la muestra hepática, en uno únicamente en los PBMC, y en el caso restante en ambas muestras.

Entre las variables analizadas cabe destacar que todos los casos con OCI eran pacientes con un genotipo TT de la IL28 (asociado a una peor respuesta inmunitaria frente al VHC), mientras que en ninguno de los 4 casos con transaminasas elevadas sin OCI se encontró este genotipo. No hubo ninguna correlación entre el patrón de IL28B en el donante del hígado y la presencia de OCI. Por otro lado, la histopatología de los 9 pacientes con transaminasas alteradas mostró datos sugestivos de recurrencia de una hepatitis C en 2 de los 4 casos con RNA-VHC en hepatocitos, así como en el caso que únicamente presentó RNA-VHC en PBMC, y en uno de los 4 casos sin OCI. En otro paciente con presencia de RNA-VHC en la muestra hepática se encontraron datos histológicos sugestivos de rechazo agudo y hepatitis autoinmune, y en el caso restante (con presencia de RNA-VHC tanto en hepatocitos como en PBMC) no se halló ninguna alteración histológica relevante. No se encontró ninguna correlación entre el tipo o dosis de inmunosupresores empleados y la alteración de transaminasas. Tampoco parece que las alteraciones en la bioquímica hepática estuvieran causadas por alguna infección por otros virus hepatotropos analizados (parvovirus, VHB, VHE, y virus de la familia herpes).

Los autores concluyen que determinar la causa del aumento de transaminasas es difícil pese al exhaustivo estudio realizado, y que es cuestionable que la presencia de una OCI sea la causante de la inflamación hepática. Tampoco la

evaluación histopatológica parece servir como predictor de OCI, y serían necesarios estudios en pacientes con transaminasas normales para establecer el verdadero papel de esta entidad, así como su pronóstico a largo plazo.

Desde que en 2004 se acuñó el término de infección oculta por el virus C de la hepatitis (Castillo I et al. J Infect Dis 2004;189:7), para describir aquellos casos en los que en ausencia de viremia plasmática, se detectaba genoma del VHC en hepatocitos (con o sin presencia de anticuerpos frente al VHC), ésta entidad se ha descrito además de en pacientes con hepatitis criptogénica, en hemodializados, trasplantados renales, y personas sanas. Su prevalencia varía en los distintos grupos de pacientes según la sensibilidad de la técnica utilizada, y también se han considerado portadores de una OCI los pacientes con genoma del VHC en PBMC o en suero ultracentrifugado.

En el presente trabajo, no se ha conseguido demostrar que la causa de la persistencia del aumento de transaminasas observado en estos pacientes trasplantados hepáticos, tratados con inmunosupresores, y teóricamente curados de una reactivación del VHC, sea debida a la presencia de una OCI. El tamaño de la muestra estudiada es escaso (9 pacientes), y los resultados obtenidos demasiado heterogéneos para poder obtener conclusiones sólidas: casi el 50% de los pacientes con transaminasas aumentadas, no pudo ser diagnosticado de OCI, y el 50% de los que presentaban RNA-VHC en los hepatocitos no mostraron signos histológicos de recurrencia de hepatitis por VHC. Únicamente el hecho de que el 100% de los pacientes con OCI presentaran un genotipo TT de la IL28B (frente a ninguno de los que no la tenían), es lo suficientemente contundente como para poder considerarlo un

potencial marcador de riesgo, apoyando la teoría de que el tipo de respuesta inmunitaria del huésped frente al VHC sería un aspecto clave entre los posibles mecanismos patogénicos de la OCI (Attar BM et al. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:579147).

Pese a que la existencia de la OCI sigue siendo controvertida, y a la falta de estandarización universal de una metodología para detectar genoma del VHC en hepatocitos o PBMC, en este trabajo los resultados son casi idénticos con las dos técnicas de PCR en tiempo real utilizadas, y el genoma detectado es un RNA negativo intermediario, lo que indicaría que existe replicación viral. El principal problema de este estudio, y de otros similares, es que no existe un grupo control de pacientes con transaminasas normales, en los que no se puede descartar una posible existencia de OCI, y por lo tanto no aclara el potencial papel de esta infección en la inflamación hepática.

Aunque esta entidad podría explicar algunos casos de recidiva tardía de virus C tras tratamiento, o de inflamación hepática persistente sin otra causa que la justifique, serían necesarios más estudios para evaluar si esta infección oculta puede tener alguna repercusión en la evolución clínica o en el fracaso terapéutico, para que consiguiera superar el terreno de la investigación y ser incorporada a la práctica clínica.