

*XXI Congreso de la Sociedad Española de
Trasplante Hepático (SETH).
Badajoz, 7-9 de Octubre de 2.009*

**LA PROLONGACIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTIVIRAL EN LA HEPATITIS POR VIRUS C
RECURRENTE POSTRASPLANTE HEPÁTICO
SIN RESPUESTA VIROLÓGICA RÁPIDA
REDUCE LAS RECAÍDAS Y AUMENTA LA
RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA**

J.M. Pascasio¹, J.M. Sousa¹, F. Gavilán², M.T. Ferrer¹,
M. Sayago¹, J. Serrano Díez-Canedo³, A. Giráldez¹, L. Barrera³,
J.M. Alamo³, M.A. Gómez-Bravo³

**Servicios de Digestivo¹, A. Patológica²,
Cirugía HBP y Trasplante Hepático³
H.H. U.U. VIRGEN DEL ROCIO. SEVILLA**

INTRODUCCIÓN

- La reinfección del injerto por el VHC constituye el principal problema después del trasplante hepático (TH).
- Los resultados del tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina (RBV) han mostrado tasas variables de respuesta virológica sostenida (RVS) entre el 23 y el 50%.
- Con la duración estándar del tratamiento (48 semanas) la tasa de recaídas tras la suspensión del mismo es del 30-35%.
- Las tasas de complicaciones referidas con el tratamiento antiviral también ha sido muy variables.

OBJETIVOS

Analizar la RVS, tolerancia y complicaciones del tratamiento con Interferón pegilado Alfa-2a y RBV en pacientes con hepatitis por VHC recurrente postrasplante hepático, utilizando dosis plenas desde el principio y duración prolongada en aquéllos sin respuesta virológica rápida (RVR).

PAUTA DE TRATAMIENTO

- **Mayores dosis posibles desde el inicio según parámetros hematológicos y función renal.**

- **PEG-2a:** 180 µg/semana
- **RBV:** 1.000-1.200 mg/d ($\leq 75 / > 75$ kg) (Geno 1-4)
800 mg/d (Geno 2-3)

- **Duración del tratamiento (estándar):**

- **Geno 1-4:** 48-52 sem
- **Geno 2-3:** 24 sem

Ausencia de RVR (RNA-VHC + en sem 4) y respuesta virológica al final del tratamiento estándar → Tratamiento prolongado

- **Geno 1-4:** 72 sem
- **Geno 2-3:** 48 sem

PACIENTES (I)

46 pacientes (Enero 04-Mayo 09)

- **Edad** (m ± DE): 55 ± 9 (27-69) años
- **Sexo:** 30 hombres (65%) / 16 mujeres (35%)
- **Biopsia hepática:**
 - “Hepatitis aguda” con ictericia/colestasis: 4 (9%)
 - Hepatitis crónica: 42 (91%)
Fibrosis (F) ≥ 1 (Scheuer):
 - * F1/F2: 6/11 F1-F2: 17 (40 %)
 - * F3/F4: 12/13 **F3-F4: 25 (60%)**
- **Genotipo (1/2/3/4):** 35 (**76%**) / 2 (**4%**) / 7 (**15%**) / 2 (**4%**)
- **Carga viral VHC** (m ± DE)(rango): **6,1 ± 0,9 (3,8-8) UI/ml**
 - ≤ 800.000 UI (≤ 5,9 log₁₀): 16 (35%)
 - **> 800.000 UI (> 5,9 log₁₀): 30 (65%)**
- **Tratamiento antiviral pre-TH:** 10 (**32%**)
 - Interferón (IFN) alfa estándar: 3 (10%)
 - IFN + RBV: 5 (16%)
 - PEG-IFN + RBV: 2 (6%)

PACIENTES (II)

- **Peso** (m ± DE): 75 ± 14 (49-110) kg
- **Índice de masa corporal (IMC)**
(m ± DE): 27 ± 4,4 (20-38) kg/m²
 - IMC ≤ 25 kg/m²: 17 (37%)
 - **IMC > 25 kg/m²: 29 (63%)**
- **Diabetes:** 15 (33%)
- **Inmunosupresión** al inicio del tratamiento antiviral:
 - Tacrolimus (Tac): 19 (41%)
 - Tacrolimus + Micofenolato (MMF): 11 (24%)
 - Ciclosporina (CsA): 7 (17%)
 - Ciclosporina + Micofenolato: 4 (15%)
 - Cambio durante el tratamiento: 1 (2%)
- **Inicio del tratamiento** (mediana): **28** (2-94) **meses post-TH**

RESULTADOS

RESPUESTA VIROLÓGICA (I)

	n	(%)
▪ RV Rápida (4 sem) (n=45):	14	(31)
▪ RV Precoz (12 sem) (n=44)		
➤ Completa (RNA-VHC negativo):	28	(64)
➤ ↓ Carga viral ≥ 2 logs:	38	(86)
▪ RV Final (n=46):	32	(70)
▪ RV Sostenida (n=46):	28	(61)
➤ Recaídas:	4	(12,5%)

RESPUESTA VIROLÓGICA (II)

	RV Final		RV Sostenida	
	n	(%)	n	(%)
Global (n=46)	32	(70)	28	(61)
Genotipo 1 (n=35):	22	(63)	20	(57)
Genotipo 2 (n=2):	2	(100)	2	(100)
Genotipo 3 (n=7):	6	(86)	4	(57)
Genotipo 4 (n=2):	2	(100)	2	(100)

Variables predictivas asociadas a RVS

	RVS (%)	p
▪ ARN-VHC (-) 4^a sem:	93 vs 48	0,004
▪ ARN-VHC (-) 12^a sem:	86 vs 25	0,0001
▪ ↓ ≤ 1 log₁₀ ARN-VHC 4 sem:	14 vs 72	0,007
▪ ↓ ≤ 2 log₁₀ ARN-VHC 12 sem:	17 vs 71	0,018

▪ Carga viral VHC ≤ 800.000 UI:	81 vs 50	0,039
▪ Tratamiento antiviral pre-TH:	36 vs 72	0,024
▪ Retirada anticipada del tratamiento:	33 vs 71	0,038
▪ Tiempo entre TH e inicio Tto (P₅₀)(mes):	42 vs 16	0,01
	(P ₂₅ -P ₇₅) (19-59) (8-28)	

Variables no asociadas a RVS

	(%)	p
▪ Genotipo (2-3 vs 1-4)	67 vs 59	ns
▪ F3-F4 vs F1-F2	64 vs 65	ns
▪ Sexo (H vs M):	63 vs 32	ns
▪ Edad (m ± DE):	55 ± 8,4 vs 55 ± 9,6	ns
▪ Peso (m ± DE):	74 ± 14 vs 76 ± 14	ns
▪ IMC ≤ 25 vs > 25:	59 vs 62	ns
▪ Diabetes vs No-Diabetes	53 vs 64	ns
▪ CsA vs Tac:	67 vs 60	ns
▪ MMF vs No-MMF:	61 vs 63	ns
▪ Reducción dosis PEG-2a:	65 vs 59	ns
▪ Reducción dosis Ribavirina:	60 vs 64	ns
▪ Edad donante (m ± DE):	46 ± 18 vs 51 ± 16	ns

Prolongación del tratamiento en pacientes sin RVR y con RVF

Genotipo	Tto prolongado		Estándar		p
	n	(%)	n	(%)	
G1 (n=13)	11		2		
RVS	10	(91)	1	(50)	ns
Recaídas	1	(9)	1	(50)	
G3 (n=5)	2		3		
RVS	2	(100)	1	(33)	ns
Recaídas	0	(0)	2	(67)	
Global (n=18)	13		5		
RVS	12	(92)	2	(40)	0,044
Recaídas	1	(8)	3	(60)	

EFECTOS ADVERSOS (I)

- | | | |
|---|-----------|--------------|
| ▪ Suspensión anticipada por efectos adversos: | 12 | (26%) |
| • Rechazo agudo/crónico: | 4 | (9%) |
| - Rechazo agudo severo (d° histol.) | 2 | |
| - Rechazo crónico (d° histol.) | 2 | |
| • Otras causas: | 7 | (15%) |
| • Causa hematológica: | 1 | (2%) |
| ▪ Reducción dosis desde el inicio o durante el tratamiento : | | |
| • PEG-2a: | 17 | (37%) |
| • RBV: | 35 | (76%) |

EFECTOS ADVERSOS (II)

▪ Efectos adversos hematológicos:

• Neutropenia	(< 750/mm³):	28	(61%)
	(< 500/mm³):	13	(28%)
	Uso de G-CSF:	4	(9%)
• Trombopenia	(< 50.000/mm³):	11	(24%)
	(< 25.000/mm³):	3	(6%)
• Anemia	(Hgb < 10g/dl):	37	(80%)
	(Hgb < 8,5 g/dl):	19	(41%)
	Uso de EPO:	24	(52%)
	Transfusión:	11	(24%)

EFFECTOS ADVERSOS (III)

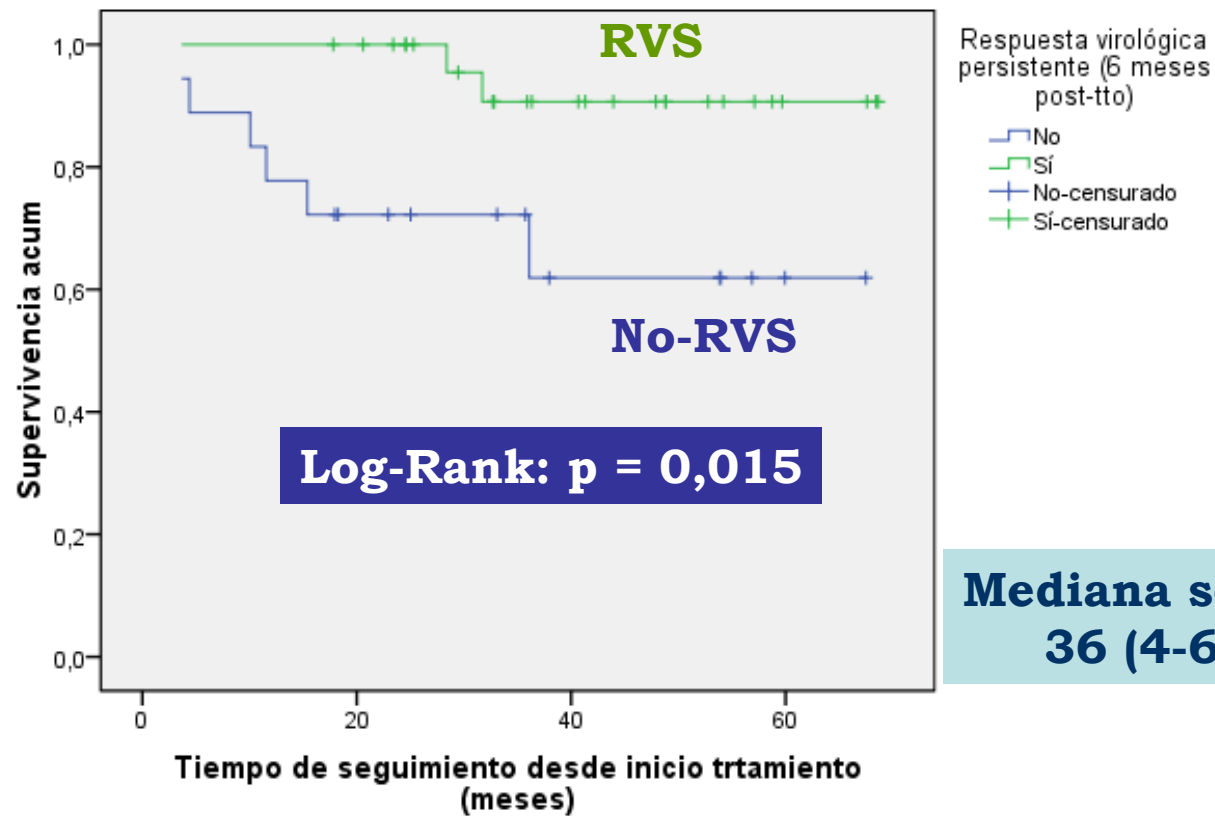
- | | | |
|--|----|-------|
| ▪ Rechazo/Sospecha de rechazo*: | 12 | (26%) |
| • Agudo: | 8 | (17%) |
| • Crónico: | 4 | (9%) |
| • Biopsia realizada: 2/8 Agudos y 4/4 Crónicos | | |

El rechazo tendió a ser más frecuente en los que tuvieron respuesta virológica final (34 vs 7% ; p=0,073)

IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA

	No-RVS	RVS	p
Exitus	6/18 (33%)	2/28 (7%)	0,042
8/46 (17%)			

Funciones de supervivencia



CONCLUSIONES

- 1. El tratamiento agresivo de la hepatitis por VHC postrasplante hepático, con dosis plenas de PEG2a y RBV desde el principio y duración prolongada cuando no existe RVR, permite reducir las recaídas y obtener una alta tasa de RVS, superior a las referidas con pautas de duración estándar.**
- 2. Las variables predictivas de RVS resultan similares a las definidas en inmunocompetentes.**
- 3. Estos resultados debieran ser confirmados en estudios controlados comparando la duración estándar de tratamiento frente a la duración prolongada en los pacientes sin RVR.**