

Riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica recibiendo regímenes basados en tenofovir vs entecavir: metaanálisis de datos de pacientes individuales.

Referencia original: Won-Mook Choi, Terry Cheuk-Fung Y, Grace Lai-Hung Wong W. Ray Kim, Leland J. Yee⁴, Craig Brooks-Rooney, Tristan Curteis, Harriet Cant, Chien-Hung Chen, Chi-Yi Chen, Yi-Hsiang Huang, Young-Joo Jin, Dae Won Jun, Jin-Wook Kim, Neung Hwa Park, Cheng-Yuan Peng, Hyun Phil Shin, Jung Woo Shin, Yao-Hsu Yang, Young-Suk Lim. Hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir- vs. entecavir-based regimens: Individual patient data meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2023;.78: 534–542. doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.007.

Resumen:

El objetivo de este estudio consiste en comparar el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma entre aquellos pacientes con virus de hepatitis B (VHB) que inician un tratamiento antiviral, en función de que el mismo esté basado en tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) o en entecavir (ETV).

En la actualidad, solo dos ensayos clínicos randomizados han abordado esta cuestión, si bien la incidencia de hepatocarcinoma fue tan baja, que no permitió extraer conclusiones significativas. En este trabajo, la metodología empleada ha consistido en crear una gran base de datos que integra los aspectos clínicos individuales suministrados por los responsables de 11 cohortes de pacientes que aceptaron participar en el estudio (de entre las 20 bases de datos que se consideraron de calidad), que iniciaron tratamiento con estos inhibidores de la polimerasa entre 2011 y enero de 2021 seguidos durante al menos un año. Los

pacientes eran adultos con HBsAg positivo durante al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento. Para evitar desequilibrios entre las características clínicas de los pacientes tratados con un esquema antiviral u otro, las comorbilidades de los pacientes se ponderaron cualitativa y cuantitativamente. El análisis primario consistió en realizar un modelo de proporciones de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma, o regresión de Cox, en función de que los pacientes se tratasen con TDF o ETV. Los pacientes se parearon 1:5 entre los tratados con TDF y ETV, respectivamente. Así mismo, se analizaron subgrupos de interés clínico.

Las cohortes participantes procedían de Corea, Taiwan y Hong Kong. El análisis incluyó 6979/35960 pacientes tratados con TDF/ETV, respectivamente. Los pacientes tratados con TDF eran algo más jóvenes y con más frecuencia expresaban HBeAg positivo. La diabetes mellitus y la hipertensión arterial eran más frecuente en los pacientes tratados con ETV. Estos parámetros quedaron perfectamente ponderados. El tratamiento con TDF se asoció a un riesgo menor de desarrollo de hepatocarcinoma que el tratamiento con ETV, 3.2% vs 4.69% tras 6 años y medio de seguimiento, diferencia ostensible a partir de los 2 años y medio. El número de casos de hepatocarcinoma por 100 pacientes/año para TDF/ETV fue 0.86 versus 1.18, respectivamente. Por subgrupos, el riesgo con TDF fue significativamente menor para los pacientes mayores de 50 años, varones, HBeAg positivo y no diabéticos.

Los autores concluyen que el tratamiento del VHB con TDF en lugar de con ETV puede tener un efecto beneficioso añadido reduciendo la incidencia de hepatocarcinoma, y abogan porque ésto se reconozca en las guías de tratamiento.

Comentario crítico:

Los resultados obtenidos en este metanálisis señalan a un menor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma entre aquellos pacientes tratados con TDF con respecto a los tratados con ETV. Ésto coincide con lo descrito en 8/10 metanálisis referidos por los autores en la discusión, no quedando claro en los dos restantes.

Esta observación recurrente en población asiática, podría no serlo tanto en población europea, un sustrato diferente. En primer lugar, en Asia Oriental los genotipos del VHB prevalentes son el C y el B, frente al D y el A, dominantes en Europa. De los diferentes genotipos, el C parece asociarse con más frecuencia a desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que el riesgo basal podría ser menor en nuestro medio. Además, las Guías de tratamiento Asia-Pacífico siempre han sido más permisivas a la hora de recomendar el tratamiento del VHB, recomendándolo en pacientes con cargas virales más altas y con más citólisis hepática que las guías europeas o americanas. Comenzándose en Asia el tratamiento más tardíamente, es esperable una mayor prevalencia de hepatocarcinoma en esta población.

Lo siguiente a cuestionarse sería porqué siendo TDF y ETV inhibidores de la polimerasa del VHB equipotentes, según sus ensayos clínicos fase 3, TDF se asocia a un riesgo menor de desarrollo de hepatocarcinoma. ¿Tiene una actividad antitumoral intrínseca desconocida? Los autores en su discusión relacionan la oncogénesis hepatocitaria con mutaciones del genoma por la integración viral. Sugieren que una supresión más rápida y completa con TDF podría reducir la oncogénesis, ¿pero esa diferencia de tiempo pesaría en una enfermedad con una historia natural tan larga?. Los autores también sugieren

que los niveles séricos de interferón lambda 3, superiores en los pacientes tratados con TDF con respecto a los tratados con ETV, podrían influir también; por su actividad antitumoral, demostrada en ratones. Finalmente, si bien ambos inhibidores de la polimerasa reducen la inflamación hepática, TDF parece revertir la cirrosis hepática en un porcentaje superior a ETV.

En el metanálisis no se aborda el porcentaje de pacientes que experimentaron toxicidad ósea, y sobre todo renal, con el TDF. Este efecto adverso no es baladí en población de edad o con alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Además, en la hepatopatía avanzada suele coexistir disfunción tubular renal, este problema podría solventarse utilizando Tenofovir alafenamida (TAF) en lugar de TDF. Se mantendría el beneficio del tenofovir en la reducción de la oncogénesis hepática, minimizando su toxicidad. El balance entre el posible beneficio de TDF en oncogénesis hepática y sus efectos adversos pueden seguir haciendo de ETV una excelente opción de tratamiento del VHB.

Dr. Marcial Delgado Fernandez

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Regional Universitario de Malaga