

El tratamiento antiviral reduce sustancialmente el riesgo de HCC en pacientes con infección crónica por hepatitis B en fase indeterminada.

Referencia original: Huang DQ, Tran A, Yeh ML, Yasuda S, Tsai PC, Huang CF, Dai CY, Ogawa E, Ishigami M, Ito T, Kozuka R, Enomoto M, Suzuki T, Yoshimaru Y, Preda CM, Marin RI, Sandra I, Tran S, Quek SXZ, Khine HHTW, Ito N, Atsukawa M, Uojima H, Watanabe T, Takahashi H, Inoue K, Maeda M, Hoang JK, Trinh L, Barnett S, Cheung R, Lim SG, Trinh HN, Chuang WL, Tanaka Y, Toyoda H, Yu ML, Nguyen MH. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology* 2023;78(5):1558-1568. doi: 10.1097/HEP.0000000000000459.

Resumen: Un número considerable de pacientes con infección crónica por el VHB (PICVHB) no reúne las condiciones necesarias para ser incluido en alguna de las fases clínicas establecidas para esa enfermedad. Estos pacientes se encontrarían en una "fase indeterminada" y, salvo excepciones, tampoco reunirían criterios para recibir tratamiento antiviral frente al VHB. El objetivo de este trabajo fue determinar si tratar a los pacientes en fase indeterminada modificaría el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (HCC).

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo y multicéntrico, que incluyó pacientes que no se pudieron incluir en alguna de las fases establecidas (inmunotolerante, inmunoactiva, inactiva) por los criterios de la AASLD (2018), y en seguimiento rutinario en 14 centros de los Estados Unidos, Europa, y Asia, entre 1992 y 2021. Entre otros, fueron excluidos del estudio, los pacientes coinfectados por el VIH o VHC, y aquellos con un estadio avanzado de fibrosis. Para evitar sesgos de confusión entre los que habían recibido tratamiento y los que no, se creó una pseudocohorte, aplicando una ponderación de probabilidad

inversa de tratamiento (cohorte-IPTW, por sus siglas en inglés), en la que se midió el impacto del tratamiento en el desarrollo de HCC. La cohorte-IPTW quedó formada por 819 pacientes, de los cuales 394 habían recibido tratamiento. La reducción en la tasa de riesgo (HR) de HCC en los tratados fue del 0,4 (IC95%: 0,2-0,9; $p = 0,02$), pero esta reducción únicamente ocurría después de más de 5 años de tratamiento. Tras el análisis multivariante el tratamiento antiviral seguía siendo un potente predictor de un menor riesgo de HCC [HR ajustado = 0,3 (IC95%: 0,1-0,6; $p = 0,001$)], mientras que el sexo masculino, una edad > 45 años, una cifra de ALT \geq al límite superior de la normalidad (LSN), y la positividad del HBeAg también fueron predictores independientes de un mayor riesgo de HCC.

Comentario: En los últimos años, varios estudios han puesto de manifiesto que hasta un 40% de los PICVHB se encontraría en esta llamada fase indeterminada o "zona gris", y estos pacientes, además, tendrían un mayor riesgo de desarrollar un HCC con respecto a los que sí pueden incluirse en algunas de las fases establecidas. El estudio de Huang y colaboradores demuestra que el tratamiento antiviral reduciría en un 70% el riesgo de HCC en ese grupo de pacientes. Basan la solidez de sus resultados en la aplicación de una técnica de ponderación de probabilidad inversa, para intentar controlar posibles sesgos de confusión, con la que generan una pseudopoblación, en la que determinadas características basales quedan equilibradas entre el grupo de expuestos y no expuestos al tratamiento. Las limitaciones más evidentes del estudio son la ausencia de datos sobre otros conocidos factores asociados a mayor riesgo de HCC, como los antecedentes familiares, o el genotipo del VHB, y que, pese a la participación de

centros de varios continentes, el 94% de los incluidos eran de raza asiática, lo que hace difícil poder extrapolar los resultados a poblaciones de otras razas.

Por otra parte, fueron excluidos del estudio los pacientes con fibrosis significativa establecida por cualquier método validado para ese cometido, y en su defecto, por un índice FIB-4 > 3,25. La precisión de este índice en PICVHB se ha puesto en duda porque en determinados subgrupos de pacientes (alguno de los cuales podría integrarse en la fase indeterminada), su valor predictivo se reduce considerablemente (Li Q et al, *Medicine (Baltimore)* 2017;96: e6336. Kang NL et al, *J Clin Transl Hepatol* 2022;10:412–419), no pudiendo descartarse que parte de los pacientes estuviera incorrectamente clasificados.

Pese a todo, los resultados del estudio siguen incidiendo en el hecho de que las indicaciones del tratamiento antiviral en PICVHB deben ser ampliadas. Casi la totalidad de los trabajos que exploran la "zona gris" se basan en los criterios de clasificación y tratamiento establecidos por la AASLD en 2018, mucho más restrictivos que los de la EASL de 2017, y por lo tanto con mayor probabilidad de dejar a pacientes en riesgo fuera de las indicaciones terapéuticas.

Los análogos de nucleós(t)idos empleados actualmente frente al VHB han demostrado su eficacia en controlar la replicación viral y una excelente tolerancia a largo plazo, y las actuales recomendaciones terapéuticas se encuentran en revisión para incluir a pacientes que hasta ahora se consideraban en una situación de estabilidad clínica, con menor riesgo de complicaciones. Es sabido que el aumento de ALT no es proporcional al grado de inflamación hepática, y que la viremia del VHB no se correlaciona con precisión con el estadio de fibrosis, por ello cada vez más expertos recomiendan ampliar los criterios de tratamiento llegando incluso a recomendar tratar a cualquier paciente no cirrótico con DNA-

VHB > 2000 UI/mL y edad \geq 30 años, independientemente de la cifra de ALT, y a los menores de esa edad con cifras de ALT > LSN (Dieterich, Gastro Hep Adv 2023; 2: 209).

Probablemente, en un futuro próximo, los nuevos biomarcadores virológicos del VHB (qHBsAg, HBcrAg, RNA-VHB) podrán contribuir a una mejor estratificación de los pacientes y servir de guía para establecer nuevos criterios de indicación terapéutica.

Carlos Mínguez Gallego

Servicio de Medicina Interna

Hospital La Magdalena

Castellón