

Resumen del Congreso de la EASL 2019



Estudios clínicos sobre virus de las hepatitis

Autor: Dr. Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

Sevilla

Este año el congreso de la EASL ha continuado mostrando un descenso del número de comunicaciones sobre infección por virus de la hepatitis C (VHC), que se centran en la actualidad en estudios de eliminación o de estrategias para simplificar el tratamiento, el diagnóstico o mejorar la adherencia y el acceso al tratamiento de los pacientes. Por ello, hemos elegido tres comunicaciones que tratan sobre este tema, un ensayo sobre simplificación de la monitorización terapéutica y dos estudios, uno de Islandia y otro de Viena, que ponen de relieve las dificultades con que se encuentra la estrategia de tratamiento como prevención para eliminar esta enfermedad. Se han presentado un número importante de estudios de tratamiento de la hepatitis B con fármacos, ahora sí, muy prometedores, que tienen efecto, no ya sobre los marcadores terapéuticos clásicos, como HBeAg, ADN-VHB o HBsAg cuantificado, sino sobre el ADN-ccc, con lo cual abren fundadas esperanzas sobre la curación funcional de esta enfermedad. No obstante, son ensayos aún en fase muy precoz, que no van a tener impacto clínico inmediato –aunque seguramente serán tema estrella en futuros congresos- Por ello, sobre hepatitis B hemos elegido una llamativa comunicación que ha comparado el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) con entecavir (ETV) con el de los que reciben tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en Hong-Kong, que aborda un tema muy controvertido en la actualidad. Finalmente, hemos completado la selección con un ensayo de sofosbuvir (SOF) en hepatitis crónica E, una entidad para la que los recursos terapéuticos disponibles son muy limitados.

Comunicación 1: Increasing incidence of HCV-GT2 and reinfections within the ongoing epidemic of acute HCV infections among MSM in Central

Europe. Chromy D, Bauer DJ, Schmidbauer C, Schwabl P, Bucsics T, Scheiner B, Lang G, Gschwantler M, Ferenci P, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. PS-067.

Objetivo: Mientras que un estudio holandés reciente comunicó una incidencia decreciente de hepatitis aguda C (HAC) entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH), posiblemente debido al acceso a gran escala a los antivirales de acción directa (AAD), otros trabajos han encontrado un incremento del número de casos de HAC en este colectivo en Europa, que podría estar relacionado con el uso de profilaxis pre-exposición PrEP para VIH, que puede conllevar un aumento de las prácticas sexuales de riesgo. Ante estos resultados conflictivos, los autores analizan las tendencias en la epidemiología de la HAC en un centro terciario vienés de gran volumen en la era del acceso no restringido a AAD.

Métodos: Se incluyeron en este estudio retrospectivo todos los pacientes con HAC diagnosticados en el hospital de los autores entre enero de 2017 y octubre de 2018. Después del aclaramiento espontáneo o erradicación del VHC, los pacientes fueron seguidos para documentar el riesgo de reinfección. La HAC fue diagnosticada según los criterios de la Red Europea de Tratamiento del VIH, NEAT.

Resultados: 97 pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de HAC. La edad media (\pm DE) fue 39 ± 8 años a la inclusión. La mayoría de los pacientes fueron varones (95%, 92/97), VIH-positivo (95%, 92/97) y HSH (87%, 84/97). Una historia de infección por VHC (episodio previo de HAC o infección crónica por VHC) fue más común en los vistos después del acceso nacional no restringido a

los AAD en septiembre de 2017 (33%, 8/24 vs. 7%, 5/73; $p=0.003$). De hecho, de antes a después de septiembre de 2017 se observó un incremento de la incidencia de HAC del 8.07% (IC 95%: 6.50-10.01) hasta el 27.50 (IC 95%: 19.58-38.21) casos por año.

Ochenta pacientes lograron respuesta viral sostenida (RVS) y en 12 se produjo un aclaramiento espontáneo. Estos enfermos fueron seguidos durante un total de 183.11 pacientes-año (mediana 1.04). Durante el seguimiento, se observaron 15 reinfecciones en 13 pacientes, lo que supone una incidencia de 81.9 casos por cada 1000 personas-año (IC 95%: 49.4-131.7) y un tiempo mediano desde la RVS hasta la reinfección de 1.51 años.

Llamativamente, aunque el genotipo 1a fue el más común, hubo un marcado aumento de casos de infección por genotipo 2 a partir de septiembre de 2017, tanto en pacientes coinfectados como no coinfectados por VIH (25%, 8/32, tras esa fecha, vs. 0%, 0/80, anteriormente, entre infecciones primarias y reinfecciones). Las características epidemiológicas y clínicas de los episodios registrados en los dos periodos se resumen en la tabla 1.

Conclusiones: Los autores concluyen que continúan observando una elevada incidencia de HAC en Europa Central, fundamentalmente en HSH coinfectados por VIH, pero que es también creciente en HSH sin VIH. Registraron un aumento progresivo de la frecuencia de reinfecciones y una elevación significativa en la de infecciones por genotipo 2. Indican que se necesitan, urgentemente, estrategias de prevención para confinar la transmisión del VHC.

Tabla 1: Características de los pacientes con HAC durante los periodos de estudio.

Características	Antes de septiembre de 2017 (n=73)	Desde septiembre de 2017 (n=24)	p
Hombres	96%	92%	0.595
HSH	89%	79%	0.298
VIH	100%	79%	0.001
Episodios previos de infección por VHC	7%	33%	0.003
Casos de HAC por año (IC 95%)	8.07 (6.50-10.01)	27.50 (19.58-38.21)	-
Reinfecciones tras RVS	47%	53%	-
Infecciones por genotipo 2	0	29%	<0.001

Comentario: Este estudio muestra resultados relativamente sorprendentes, pues hay otros muchos, p. ej. los llevados a cabo en Islandia, Suiza u Holanda, que han probado que el tratamiento a gran escala de la población infectada por VHC funciona como medida de prevención al reducir la carga viral comunitaria. De hecho, en estos países, la implantación de esa medida se ha seguido de una caída de la incidencia de casos nuevos de infección aguda por el VHC, al contrario de lo registrado en este estudio. Esta contradicción admite varias explicaciones. La primera posibilidad es que, aunque haya acceso no restringido al tratamiento con DAA en Austria, todavía haya un porcentaje importante de pacientes HSH, coinfectados por VIH o no, portadores del VHC que aún no han recibido tratamiento, con lo cuál existiría la posibilidad de que se produjeran un brote epidémico similar al que se registró en otras ciudades europeas hace unos

años, cosa que, a todas luces, parece estar ocurriendo en Viena. La segunda es que, al ser un estudio retrospectivo, los sesgos estén condicionando los resultados, y que estos expresen, esencialmente, una mayor sensibilización de los pacientes HSH para la HAC, en especial los no infectados por VIH, que les hace acudir más al médico, cosa que los propios autores no descartaron en la discusión de la comunicación, e incluso también por parte de los propios médicos respecto a esta entidad y a las reinfecciones en HSH. Independientemente de esta posibilidad, este trabajo sí que arroja datos preocupantes. Así, el aumento de la incidencia en pacientes no infectados por VIH puede ser un “efecto colateral” de la PrEP, pues disminuiría la percepción de peligro en los pacientes y conllevaría un incremento de las prácticas de riesgo, en especial del sexo en grupo y del uso de drogas durante el mismo. Asimismo, la tasa de reinfecciones registrada en el último periodo (53%) es extraordinariamente alta. Todo ello resalta la necesidad de poner en marcha de forma urgente estrategias destinadas a fomentar la de reducción de daños en estos pacientes, si queremos eliminar el VHC de esta población.

El incremento del genotipo 2 no es sorprendente, pues algo parecido sucedió en Barcelona o París con el genotipo 4. Y es que se ha demostrado que los brotes epidémicos de VHC en HSH son causados por clones virales que se introducen en redes de este colectivo, transmitiéndose en este contexto.

Comunicación 2: Efficacy and safety of sofosbuvir monotherapy in patients with chronic hepatitis E-The HepNet SofE pilot study. Cornberg M, Pischke

S, Muller T, Behrendt P, Piecha F, Benckert J, Smith A, Koch A, Lohse A, Hardtke S, Manns MP, Wedemeyer H. LB-04.

Objetivo: SOF inhibe la replicación del virus de la hepatitis E (VHE) in vitro. Sin embargo, comunicaciones de casos clínicos puntuales sobre el uso de este fármaco en pacientes con hepatitis crónica han reportado datos contradictorios acerca de su eficacia. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de SOF, sin ribavirina (RBV), en pacientes con hepatitis crónica E.

Métodos: El estudio HepNet SpfE fue un ensayo clínico piloto, fase II, abierto, de brazo único, multicéntrico y a iniciativa de investigador. Se incluyeron pacientes de tres centros con hepatitis crónica por VHE (ARN-VHE positivo durante al menos los 3 meses previos) y tratamiento previo con RBV o contraindicación documentada para el uso de ésta a dosis mayor o igual a 600 mg qd. Se excluyeron los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor 30 mL por minuto y los que estaban coinfectados por VIH o VHC. Todos los enfermos recibieron SOF 400 mg/día/24 semanas. El *end point* primario del estudio fue la consecución de niveles de ARN-VHE indetectables a la semana 24 y, como *end point* secundario, se analizó la caída de ARN-VHE.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes, pero uno fue excluido del análisis por un falso positivo de la serología de VIH. Seis fueron hombres, dos cirróticos, y siete de los nueve habían sido tratados previamente con RBV. Ocho enfermos habían recibido trasplantes de órganos sólidos. La carga viral inicial mediana fue 6×10^5 (rango 8×10^4 - 5×10^6) log UI/mL. Cinco (56%) pacientes experimentaron una caída de la viremia de al menos 1 log (máximo a la semana 2; mediana -1.1 log UI/mL), pero esta caída fue progresivamente revirtiendo a lo largo del

seguimiento (medianas semanas 12, 24 y 12 postratamiento: -0.76, -0.40 y +0.11 log UI/mL), de tal modo que ningún paciente alcanzó el *end point* primario y sólo dos pacientes mantuvieron una reducción mayor de 1 log UI/mL a la semana 24. Los niveles medianos de ALT mostraron un descenso significativo desde 4.6 veces el límite superior de la normalidad hasta 2.2 y 2.7 este valor en las semanas 12 y 24, aunque no se normalizaron en ningún caso y se volvieron a elevar una vez suspendido el tratamiento. Sólo un paciente mostró un efecto adverso, que se consideró relacionado con el tratamiento, una elevación de lipasa.

Conclusiones: Los autores concluyen que SOF en monoterapia muestra sólo una moderada eficacia frente al VHE, pero no consigue su curación, por lo que esta estrategia no debe ser usada. Esta modesta actividad antiviral se asocia con mejorías en los niveles de ALT. Según ellos, debería explorarse más la combinación de SOF y RBV.

Comentario: La hepatitis crónica por VHE es relativamente frecuente en inmunocomprometidos, especialmente en trasplantados sometidos a tratamiento inmunosupresor, pero también se observan casos ocasionales en enfermos con otros tipos de inmunodeficiencia, como en portadores de VIH o individuos con inmunodeficiencia común variable. En este escenario, puede evolucionar rápidamente a cirrosis. El tratamiento de elección se considera la reducción de la inmunosupresión, cuando es posible, y la RBV en monoterapia 12-24 semanas. No obstante, hasta un 20% de los pacientes no responden a la RBV, o esta droga no puede administrarse, debido a sus efectos adversos, principalmente anemia hemolítica. Por esta razón, hacen falta alternativas

terapéuticas para aquellas personas en los que la RBV falla o no se puede administrar.

Este estudio prueba, por primera vez, que SOF en monoterapia es insuficiente para lograr la erradicación del VHE. No obstante, dado que tiene actividad antiviral, moderada, pero incuestionable, podría formar parte de combinaciones destinadas a tratar la hepatitis crónica por este agente. Por ello, haría falta hacer ensayos con el régimen RBV más SOF en enfermos que fallan a la primera droga y, quizás, interferón pegilado (Peg-IFN) más SOF, dado que Peg-IFN también ha mostrado utilidad en enfermos con infección crónica por VHE muy puntuales.

Comunicación 3: Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir: the SMART-C study. Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, Martinello M, Muir A, Agarwal K, Müllhaupt B, Wedemeyer H, Lacombe K, Matthews G, Shultz M, Estivill-Mercade G, Kho D, Filep E, Petoumenos K, Marks P, Tatsch F, Dos Santos AP, Gane E. PS-178.

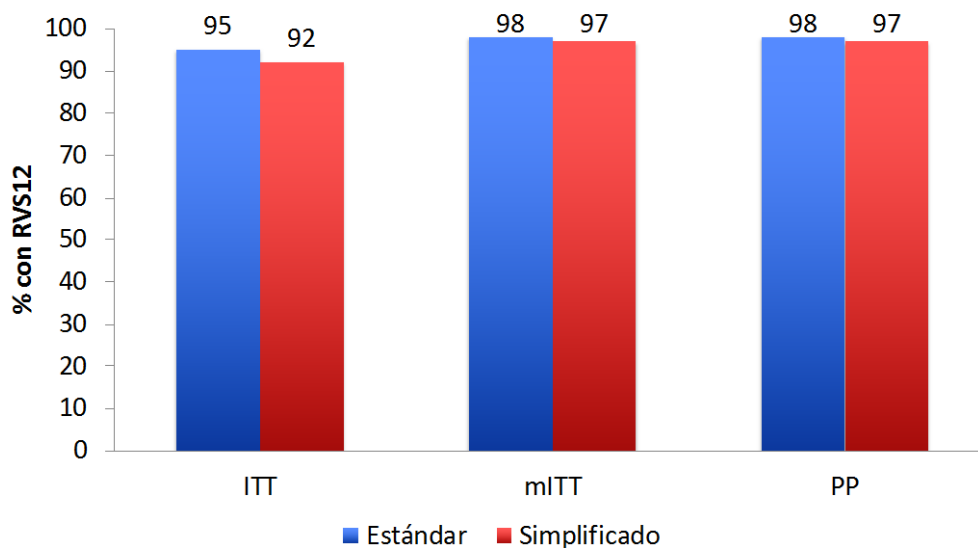
Objetivo: Valorar si en pacientes *naïve*, con infección por VHC genotipos 1-6 sin cirrosis, glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) 8 semanas, con un esquema simplificado de monitorización, es no inferior en términos de eficacia a un esquema estándar de monitorización.

Métodos: Se trata de un ensayo abierto, aleatorizado, en fase 3b, de no inferioridad, a iniciativa de investigador, en el que enfermos infectados por VHC genotipos 1-6, *naïve*, con fibrosis F0-3, sin consumo activo de drogas ni uso de drogas intravenosas (IV) en los 6 meses previos, tratados con GLE/PIB 300/120

mg una vez al día, fueron aleatorizados con una ratio 2:1 a un manejo simplificado o manejo estándar. Al grupo de manejo simplificado se le dispensó la medicación el día de inicio y volvió a acudir al centro sanitario para valoración de RVS 12 semanas después del tratamiento en una consulta de enfermería. En las semanas 4 y 8 hicieron una consulta telefónica con una enfermera para valorar efectos adversos y adherencia. El brazo de manejo estándar pasó por las mismas consultas, pero además tuvo una valoración clínica médica y de enfermería en las semanas 4 y 8. El *end point* primario del estudio fue la consecución de RVS12 por intención de tratar (ITT). El margen de no inferioridad se preestableció en el 6%.

Resultados: Se aleatorizaron 380 pacientes (127 a monitorización estándar y 253 a simplificada). En el primer grupo se perdieron de seguimiento 4 pacientes y en el segundo 10 y en uno no estuvo disponible el ARN-VHC de valoración de RVS12. No hubo diferencias en las características basales de ambos grupos. El 10% de los pacientes recibía tratamiento opiáceo sustitutivo. La tasa de RVS12 por ITT fue del 95% en el grupo de monitorización estándar y 92% en el de simplificada (diferencia -3.2% [IC 95%: -8.2% a 1.8%], con lo que no se cumplió la condición de no inferioridad. Las tasas de RVS por ITT modificada (excluyendo muertes, pérdidas de seguimiento y ARN-VHC no disponible) y por protocolo (excluyendo muertes, pérdidas, ARN-VHC no disponible y discontinuaciones de tratamiento) se presentan en la figura 1.

Figura 1.- Tasas de RVS12 tras GLR/PIB 8 semanas por ITT, ITT modificada (mITT) y por protocolo (PP)



Dos pacientes experimentaron fallo virológico en el grupo de monitorización estándar y 6 en el de simplificada. Una adherencia mayor del 95% se registró en el 96% de los pacientes sometidos a monitorización simplificada y en el 98% de los controles. Las tasas de efectos adversos fueron similares.

Conclusiones: Los autores concluyen que GLE/PIB 8 semanas es seguro y altamente efectivo en enfermos sin cirrosis que siguen un esquema simplificado de monitorización. Aunque las tasas de RVS12 no fueron estadísticamente diferentes, no alcanzaron la no inferioridad. Por ello, un esquema simplificado de monitorización es posible en pacientes sin problemas de adherencia, pero su aplicación debe individualizarse.

Comentario: El estudio SMART-C ha sido uno de los que más resonancia ha alcanzado en el congreso de la EASL de 2019, ya que, de acuerdo con las

conclusiones de los autores, un esquema muy simplificado de monitorización puede funcionar en pacientes que reciben GLE/PIB 8 semanas. No obstante, en mi opinión, estas conclusiones son, en parte, cuestionables a la luz de los resultados presentados.

Es cierto que, a medida que el tratamiento de la hepatitis C ha ido incluyendo pautas más eficaces y seguras, todos hemos ido simplificando el seguimiento de nuestros pacientes, y lo que hacemos ahora está a años luz de la monitorización a la que sometíamos a los pacientes, no ya con las combinaciones basadas en Peg-IFN, sino incluso con los primeras libres de interferón. Este estudio demuestra que un esquema extremadamente simplificado (una sola visita médica al prescribir y tres de enfermería, dos de ellas telefónicas) produce resultados que podrían considerarse aceptables (92% de tasa de RVS, frente a un 95% la estrategia convencional), pero hay que tener en cuenta que la monitorización simplificada no cumplió criterios de no inferioridad respecto a la estándar, y esto es de importancia crítica, puesto que la tasa de RVS podría ser incluso más de seis puntos inferior a la de la estándar, con lo que podría estar por debajo del 90%, y eso, en la actualidad, es inaceptable si pretendemos eliminar la infección por VHC. Y, por añadidura, esos resultados se obtuvieron en pacientes con una adherencia elevadísima, cuando realmente las pautas simplificadas donde más falta hacen es en enfermos con más problemas de adherencia, que son difíciles de retener en seguimiento y que cumplen mal el programa de visitas al hospital. No obstante, visto lo sucedido en una población que reúne condiciones óptimas de adherencia, parece obvio que en pacientes más problemáticos los resultados serían incluso peores. Por tanto, un esquema

de monitorización de este tipo no puede ser la norma, y sólo cabría usarlo en enfermos individualizados en los que se espere una adherencia óptima.

Como consideración final, cabe señalar que es llamativo que los autores en sus conclusiones destaquen que las tasas de RVS no fueron estadísticamente distintas, aunque no se probara la no inferioridad. Quizás esta afirmación guarde relación con la escasez de estudios de no inferioridad que se han hecho en tratamiento de la infección por VHC, que puede hacer que algunos investigadores estén poco habituados a su interpretación. Que no haya diferencia estadística es absolutamente baladí, si no se cumple la condición preestablecida, que define unos márgenes para el IC al 95% de la diferencia, que se consideran clínicamente relevantes. En otras áreas de las Enfermedades Infecciosas, donde los estudios de no inferioridad, equivalencia, superioridad, etc. son la norma, una medida que no cumple la condición de no inferioridad sería, con toda probabilidad, descartada para su introducción en la práctica clínica sin mucho debate.

Comunicación 4: Is homelessness the biggest hurdle to treatment success in the management of HCV in the era of direct acting antivirals? Results from the TraP HepC nationwide treatment initiative in Iceland. Gottfredsson M, Love T, Fridriksdottir RH, Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Hansdottir I, Bergmann OM, Bjornsson ES, Johannsson B, Sigurdardottir B, Love A, Sigmundsdottir G, Josefsdottir K, Hernandez UB, Heimisdottir M, Olafsson S. PS-072.

Objetivo: El programa “Treatment as Prevention for Hepatitis C (Trap HepC)” fue una estrategia puesta en marcha en Islandia para eliminar la transmisión

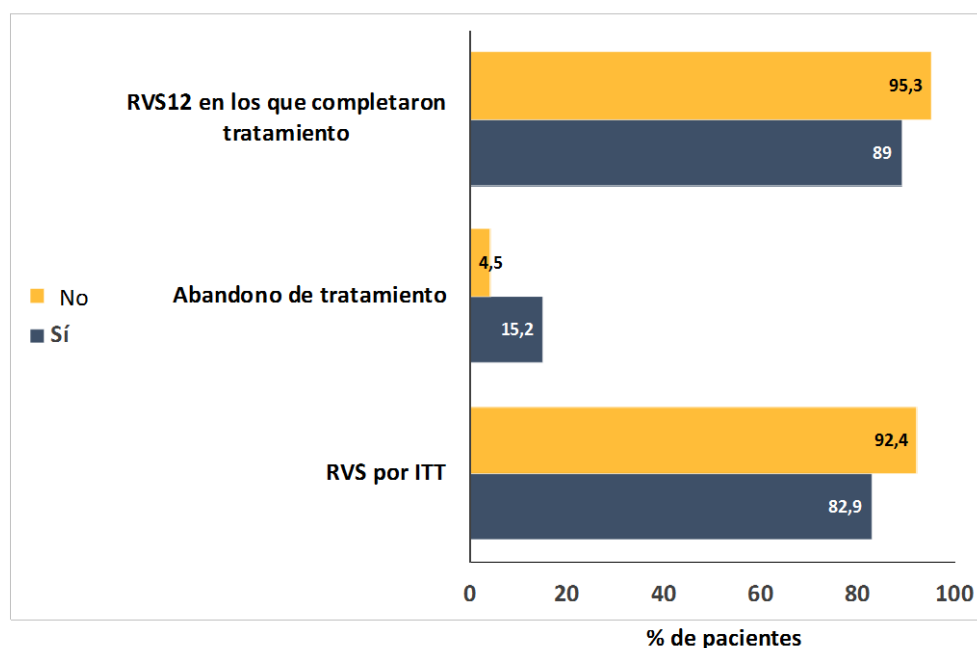
doméstica del VHC, que proporcionó acceso no restringido a AAD desde 2016, con prioridad para los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), presos y los pacientes con enfermedad avanzada, del que se comunicaron resultados parciales el año pasado en este congreso. Aquí se presenta una actualización de datos.

Métodos: Desde enero de 2016 a todos los pacientes infectados por VHC se les ofreció tratamiento con AAD: sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) con o sin RBV hasta octubre de 2016 y SOF/LDV, a partir de entonces. Los UDVP recibieron soporte adicional. Se analizan aquí los datos de RVS por ITT al primer tratamiento con AAD durante los primeros 24 meses del programa Trap HepC.

Resultados: El tratamiento se inició en 631 individuos, que se estima constituyen aproximadamente el 80% de la población estimada infectada por VHC en el país. Doscientos diez (33.3%) habían usado drogas IV en los últimos 6 meses, de los que 116 (55.2%) lo habían hecho en los 30 días anteriores al inicio del tratamiento. Cuarenta (6.3%) individuos no tenían hogar y 33 (5.2%) estaban encarcelados. La tasa de RVS12 por ITT tras el primer intento de tratamiento fue del 89.2%, 82.9% en los que habían consumido drogas en los últimos seis meses versus 92.4% ($p<0.0001$) en los que no lo habían hecho. Los pacientes con consumo en los últimos seis meses abandonaron el tratamiento con más frecuencia (15.2% vs. 4.5%, $p<0.0001$) y también, en un análisis restringido a los pacientes que completaron el tratamiento, la probabilidad de curación fue más baja (89% vs. 95.3%, $p=0.025$). No tener hogar se asoció con una mayor probabilidad de persistencia de viremia a las 12 semanas o más adelante del inicio de los AAD, con un riesgo relativo (RR) de 2.42 (IC 95%: 1.34,

4.37; $p=0.007$), mientras que vivir en un centro de rehabilitación se asoció con un riesgo más bajo (RR 0.37; IC 95%: 0.12, 1.16; $p=0.068$) (Figura 2).

Figura 2.- Resultados del tratamiento según uso reciente (últimos 6 meses) de drogas por vía parenteral.



Conclusiones: La conclusión de los autores es que, aunque las tasas de curación son más bajas en pacientes con una historia reciente de uso de drogas IV, la mayoría ellos consiguen RVS en el primer tratamiento. El no tener hogar se asocia a una más baja probabilidad de éxito del tratamiento, probablemente por un mayor riesgo de discontinuación. Este grupo necesita un abordaje específico para detener la transmisión del VHC entre ellos.

Comentario: Islandia es un país que, por su bajo número de habitantes, y por haber iniciado pronto un programa de eliminación de la infección por VHC está sirviendo de piloto de lo que luego suele observarse en otros países que, o han empezado más tarde con un programa de este tipo, o tienen muchos más

pacientes. Así, en el año anterior comunicaron como el tratamiento de una gran parte de los pacientes que tienen identificados, algo menos de mil en todo el país, se traducía en una reducción de la prevalencia de infección activa por VHC y una disminución de la incidencia de casos de infección aguda, que se ha observado también en otros países posteriormente, como se comentó en la comunicación 1 de este resumen.

En esta ocasión, los autores han llamado la atención sobre algo que pasó desapercibido en los ensayos clínicos, pero que se está constatando en condiciones reales de uso. Efectivamente, en los ensayos clínicos se observó que los pacientes UDVP activos respondían igual que los no UDVP al tratamiento de la infección por VHC. No obstante, las poblaciones incluidas en los ensayos son siempre sesgadas, ya que los investigadores tratamos de incluir los enfermos en los que presumimos mejor adherencia. Además, el seguimiento que se hace de los pacientes en un ensayo clínico está lejos del que es posible en la rutina de la consulta diaria. Por ello, cuando se están analizando datos de vida real, se está comprobando que los resultados de los ensayos no se están reproduciendo, pues las tasa de RVS por ITT, que es la forma en la que se debe medir en poblaciones como ésta, aún siendo bastante altas, se mueven en el entorno del 80%, cifra muy por debajo del estándar exigible hoy día. Estos resultados van en la misma línea de lo encontrado en un reciente trabajo de GEHEP (Macías J. J Hepatol 2019; Mar 8. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.018. [Epub ahead of print]) y en un trabajo noruego presentado en este congreso (Midgard H. et al. PS-068). La razón fundamental de esta menor tasa de éxito del tratamiento en UDVP activos es la falta de retención en seguimiento y, probablemente, una menor adherencia a las tomas del tratamiento, como lo

sugiere el hecho probado en este trabajo de que, incluso en los enfermos que completaron el seguimiento, la tasa de RVS fue más baja en los consumidores recientes de drogas. Además, estas diferencias se hacen más acusadas en la población en peor situación social, como son los sin techo.

Este estudio nos tiene que llevar a algunas reflexiones. Efectivamente, mientras que los pacientes ex-UDVP deshabitados, o los que están en tratamiento opiáceo sustitutivo sin consumo activo de otras drogas, responden prácticamente igual que el resto de la población, hay un colectivo concreto dentro de los UDVP, generalmente con consumo activo, en los que esto no es así. En estos pacientes, existen serios problemas de adherencia al tratamiento y de retención en seguimiento. Hay, además, una subpoblación, entre las que se incluirían muchos de los enfermos sin hogar, que ni siquiera acceden al sistema sanitario, por lo que, con el abordaje que hacemos actualmente, no llegan ni a ser cribados. En estas condiciones, este grupo concreto de UDVP puede llegar a ser un serio problema para lograr la eliminación de la infección por VHC y para ellos habrá que diseñar nuevas formas para que accedan al diagnóstico de la infección por VHC y para que puedan ser tratados con buena retención en tratamiento y conseguir porcentajes de RVS similar a los no UDVP. Este, en mi opinión, va a ser el mayor desafío con el que vamos a encontrarnos para dar los últimos pasos en la eliminación de la infección por VHC.

Comunicación 5: Tenofovir treatment has lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B. Yip TCF, Wong VW, Tse Y, Chan H, Wong GL. LB-03.

Objetivo: ETV y TDF son dos fármacos muy activos frente al virus de la hepatitis B (VHB), que se recomiendan con igual grado de evidencia como tratamiento de primera línea de la hepatitis crónica por VHB. Un estudio reciente, llevado a cabo en Corea del Sur sugirió que el tratamiento con TDF se asociaba a un riesgo más bajo de CHC que la terapia con ETV (Choi J, et al., JAMA Oncol 2019; 5: 17-8). El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de TDF y ETV en una cohorte de pacientes con hepatitis crónica B de ámbito territorial en Hong-Kong.

Métodos: Se incluyeron adultos de raza asiática con hepatitis crónica B, que, consecutivamente, iniciaron tratamiento con TDF o ETV y se mantuvieron con él al menos 6 meses entre enero de 2008 y diciembre de 2018. Los pacientes fueron identificados y los datos recogidos usando una base de datos clínica nacional en la que se incluyen registros de aproximadamente el 80% de la población local de 7.3 millones de personas. Se excluyeron enfermos coinfectados por VHC, virus de la hepatitis delta o VIH, los que habían recibido tratamiento previo con Peg-IFN, adefovir, lamivudina o telbivudina y los que desarrollaron CHC o requirieron trasplante hepático antes de transcurrir 6 meses desde el inicio del tratamiento antiviral. Los datos perdidos se sustituyeron por imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas para crear 20 sets de datos completos después de 10 iteraciones. Para tratar posibles sesgos, se usó el índice de propensión (IP) después de la imputación múltiple, con objeto de balancear las características clínicas basales de los dos brazos y se hizo un análisis de resultado de control negativo. Para ajustar por el riesgo competitivo de muerte se usaron modelos de Fine-Gray.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 29350 pacientes con hepatitis crónica B, 1309 tratados con TDF y 28041 con ETV. La edad media fue 53.7 ± 13.3 años y 18492 (63.5%) fueron varones. Basalmente, los pacientes que recibieron TDF fueron más jóvenes, más frecuentemente mujeres y tuvieron menos fibrosis que los tratados con ETV. Tras un seguimiento mediano de 3.3 (1.6-5.0) años, nueve (0.7%) tratados con TDF y 1.468 (5.3%) de los que recibieron ETV desarrollaron CHC. La incidencia acumulativa (IC 95%) a cinco años de CHC en los pacientes que recibieron ETV y TDF fue, respectivamente, de 7.5% (7.1%–7.9%) and 1.3% (0.6% –2.6%). La *subhazard ratio* ajustada (aSHR) para CHC de los pacientes que recibían TDF respecto a los tratados con ETV fue de 0.32 (95% CI 0.23-0.91, $p = 0.027$)]. Tras imputación múltiple, con ponderación por IP, la aSHR ponderada fue 0.36, 95% CI 0.16-0.80, $p=0.013$) y, sin ponderación, 0.32 (95% CI 0.16-0.65, $p=0.002$). Igualmente, tras emparejamiento 1:5 por IP y tras ajustar por normalización del ADN-VHB tras un año de tratamiento, la aSHR permaneció similar. En el análisis de resultados de control negativo, eligiendo el efecto de ambos fármacos sobre el cáncer de pulmón o el infarto de miocardio, no hubo diferencias entre ambas poblaciones.

Conclusión: El tratamiento con TDF se asocia a un riesgo más bajo de CHC que la terapia con ETV en Hong-Kong. Esta asociación permanece robusta tras ponderación y emparejamiento por IP y tras análisis de resultados de control negativo.

Comentarios: ETV y TDF son dos de los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. Al no existir ensayos clínicos que hayan enfrentado a ambas drogas, no hay datos comparativos sólidos sobre su

eficacia ni sobre efectos adversos, y mucho menos a largo plazo, como sería el impacto sobre la incidencia de CHC. En ausencia de estos ensayos, los estudios observacionales con grandes muestras pueden aportar relevantes. En este sentido, el estudio coreano, con una muestra similar a la de éste, había llamado la atención acerca de una menor incidencia de CHC en enfermos que reciben TDF. Estos datos se han confirmado en este trabajo, si bien el estudio tiene limitaciones metodológicas, en gran parte abordadas, pero, en cualquier caso, que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Estas limitaciones provienen, en primer lugar, de que es un estudio de cohortes y, en segundo lugar, de que los dos brazos del estudio están muy desbalanceados, no sólo en el número de pacientes, sino en factores basales que pueden condicionar el riesgo de CHC, como la edad, el sexo o la fibrosis hepática. Para obviar sesgos inherentes a factores de confusión, los autores han hecho un abordaje estadístico prácticamente impecable, mediante un análisis para riesgos competitivos, así como calculando el IP y ponderando por él, haciendo un emparejamiento entre los dos brazos por IP y mediante un análisis de resultados de control negativo, confirmándose el mayor riesgo de CHC asociado a ETV tras todos estos ajustes. Aún así, el hecho de que se trate de un estudio observacional puede generar ciertas dudas. No obstante, la acumulación de datos en un mismo sentido le confieren verosimilitud a los resultados comunicados.

Lo que sí es altamente probable es que los hallazgos comunicados en este estudio y en el coreano tengan un condicionamiento étnico. En este mismo congreso se presentó un estudio de cohortes americano (Gordon S, et al. LBP-13), con muchísimos menos enfermos, dónde, aunque no se encontró un mayor

riesgo global asociado a ETV –podría faltarle potencia estadística-, sí que se observó que en asiáticos, la aSHR de TDF era protectora, sin alcanzar significación estadística, mientras que en blancos y negros esto no era así. En cualquier caso, harán falta futuros estudios en pacientes no asiáticos que confirmen o excluyan lo observado en este trabajo, ya que el incremento de riesgo de CHC observado con ETV es muy notable.