

ARTÍCULO DEL MES

(marzo 2025)

Papel de la disminución temprana del ARN del VHB en suero durante el tratamiento en la predicción del riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis B crónica

Adolfo de Salazar. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.



Referencia original: Liu S, Wong GL, Fan R, Niu J, Ma H, Liang W, Lu X, Xie J, Shang J, Xie D, Liu Y, Zhou B, Xie Q, Peng J, Gao H, Rao H, Chen J, Sheng J, Shen S, Yang S, Dou X, Zhang Z, Wong VW, Hou J, Sun J. Role of Early On- Treatment Serum HBV RNA Declines in Predicting Hepatocellular Carcinoma Risk in Patients With Chronic Hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Feb;23(2):291-299.e15. doi: 10.1016/j.cgh.2024.07.024.

Resumen: La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un problema de salud pública con aproximadamente 296 millones de personas afectadas en el mundo y 820.000 muertes anuales, principalmente por carcinoma hepatocelular (CHC). Aunque el tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NA) puede suprimir la replicación viral y reducir el riesgo de CHC, no lo elimina completamente.

Existen distintos modelos de predicción de riesgo de CHC en pacientes tratados, como PAGE-B, mPAGE-B y aMAP, que han demostrado utilidad clínica, pero no incluyen marcadores virales debido a la baja capacidad predictiva de parámetros como el ADN del VHB o el HBeAg. Este estudio investiga si el ARN del VHB en suero, un biomarcador emergente, puede mejorar la predicción del CHC en pacientes con hepatitis B crónica (CHB) bajo tratamiento con NA.

Se incluyeron 1.374 pacientes en tratamiento con entecavir (ETV) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) de dos cohortes prospectivas. Se midió el ARN del VHB en suero, utilizando un kit de amplificación isotérmica (kit HBV-SAR,

Shanghai Rendu Biotechnology), al inicio y a los años 1, 2 y 3 del tratamiento. Se usó un modelo de regresión de Cox para analizar la asociación entre la cinética del ARN del VHB y el riesgo de CHC.

Tras un seguimiento medio de 5,4 años, 76 pacientes desarrollaron CHC. Se observó que un menor descenso del ARN del VHB en el año 1 ($\leq 0,4$ log₁₀ copias/mL) o en el



año 2 ($\leq 0,6 \log_{10}$ copias/mL) se asociaba con un riesgo 2,22 y 2,09 veces mayor de CHC, respectivamente, en comparación con pacientes con mayores descensos.

En cuanto a la capacidad predictiva, se encontró que la inclusión del ARN del VHB en los modelos tradicionales de predicción de CHC mejoró significativamente su rendimiento. En el modelo PAGE-B, el índice C, que mide la capacidad discriminativa del modelo, aumentó de 0,78 a 0,814 tras incluir la cinética del ARN del VHB en el año 1 o 2. Esta mejora también se observó en los modelos mPAGE-B y aMAP.

Otro aspecto relevante del estudio es que, a diferencia del ARN del VHB, otros parámetros virológicos tradicionales, como el ADN del VHB y el HBsAg cuantitativo, no mostraron una asociación significativa con el desarrollo de CHC en esta cohorte, lo cual refuerza la hipótesis de que el ARN del VHB podría ser un mejor marcador de actividad transcripcional del cccDNA.

Además, se observó que la asociación entre un menor descenso del ARN del VHB y el mayor riesgo de CHC se mantenía en todos los subgrupos analizados, incluyendo pacientes con y sin cirrosis, así como aquellos con HBeAg positivo y negativo.

Comentario: Este estudio resalta la importancia del ARN del VHB como un nuevo biomarcador en la predicción del CHC en pacientes tratados con NA. Tradicionalmente, los modelos de predicción del CHC se han basado en factores demográficos y clínicos (edad, sexo, plaquetas, albúmina, bilirrubina), pero excluyendo marcadores virales debido a su limitada capacidad predictiva. Sin embargo, este trabajo demuestra que la cinética del ARN del VHB puede proporcionar información adicional muy útil.

El hallazgo de que una menor reducción del ARN del VHB en los primeros dos años de tratamiento se asocia con un mayor riesgo de CHC sugiere que este biomarcador podría reflejar la persistencia de la transcripción del cccDNA hepático y, por lo tanto,



un estado de mayor actividad viral residual. Esto respalda la hipótesis de que la replicación del VHB, incluso en niveles bajos, puede continuar influyendo en el riesgo de desarrollo de carcinoma hepático.

Actualmente, el ARN del VHB no es un marcador rutinario en los servicios de microbiología clínica, pero este estudio sugiere que podría convertirse en un nuevo parámetro de estratificación del riesgo. Si estos resultados se confirman con estudios adicionales, se podría integrar la detección de este parámetro en algoritmos de monitorización, lo cual implicaría el desarrollo de kits diagnósticos validados, accesibles y estandarizados, así como la adaptación de las guías de manejo clínico.

Hoy en día, existen diversos kits diagnósticos en fase de desarrollo (Hotgen Hepatitis B Virus RNA Assay Kit, cobas® HBV RNA Test) para la medición del ARN del VHB, como el utilizado en el estudio, pero ninguno de ellos con marcado CE-IVD o marcado FDA, lo cual limita su adaptación en la rutina asistencial.

Una de las principales fortalezas del estudio es su diseño multicéntrico y su seguimiento prolongado, lo que refuerza la validez de los resultados. Sin embargo, presenta algunas limitaciones:

1. No se dispone de una validación externa, por lo que se necesitan estudios adicionales en otras cohortes para confirmar estos hallazgos.
2. No se comparó la utilidad del ARN del VHB con otros biomarcadores emergentes, como el HBcrAg.
3. No se evaluaron intervenciones terapéuticas basadas en estos hallazgos, por lo que no está claro si un tratamiento más intensivo en pacientes con menor descenso de ARN del VHB podría modificar su riesgo de CHC.

En conclusión, este estudio propone un nuevo enfoque para la estratificación del riesgo de CHC en pacientes con CHB en tratamiento. Si estos resultados se



confirman en estudios futuros, la monitorización del ARN del VHB podría incorporarse a la práctica clínica para mejorar la identificación de pacientes que requieren vigilancia más estrecha.