

El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular persiste en pacientes con hepatitis B crónica incluso después de la administración prolongada de análogos de nucleósidos (t)..

Referencia original: Murai K, Hikita H, Yamada R, Nishimura Y, Miyazaki M, Ishida H. The Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma Persists in Chronic Hepatitis B Patients Even After the Long-Term Administration of Nucleos(t)ide Analogs. *Hepatology Research*, 2025; 55:1228–1238. doi: 10.1111/hepr.14225.

Antecedentes Los análogos de nucleósidos (NUC) se utilizan en el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC). Todavía no se sabe con certeza si el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) incidente continúa más allá de los 5 o 10 años tras el inicio del tratamiento con NUC. Nuestro objetivo era aclarar esta cuestión en pacientes con HBC que reciben tratamiento prolongado con NUC.

Métodos Es un estudio observacional multicéntrico en el que participaron pacientes que comenzaron el tratamiento con NUC entre julio de 2000 y marzo de 2019; los pacientes fueron incluidos retrospectivamente hasta marzo de 2019 y se les realizó un seguimiento hasta agosto de 2024.

Resultados De los 737 pacientes con HBC (156 con cirrosis) que iniciaron el tratamiento con NUC, 147 desarrollaron CHC durante un periodo de seguimiento medio de 144,2 meses. Las tasas acumuladas de CHC a los 5, 10 y 15 años fueron del 11,2 %, 18,4 % y 23,1 %, respectivamente. Los factores de riesgo independientes para la aparición posterior de CHC incluyeron edad avanzada, sexo masculino, cirrosis, recuento plaquetario bajo, niveles bajos de ALT y niveles altos de γ -GTP al inicio del tratamiento con NUC. Después de 5 años, los factores de riesgo fueron cirrosis, niveles altos de γ -GTP y niveles altos de AFP, mientras que después de 10 años fueron cirrosis y diabetes. El análisis en los

puntos de referencia reveló que la incidencia acumulada de CHC a 5 años era del 8,1 % a los 5 años y del 5,8 % a los 10 años tras el inicio de la NUC. En los pacientes no cirróticos, la incidencia acumulada de CHC a los 5 años fue del 5,8 %, mientras que las incidencias acumuladas a 5 y 10 años fueron del 4,1 % y del 4,8 %, respectivamente, y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Conclusión El riesgo de CHC persiste mucho tiempo después del inicio del tratamiento con NUC. En pacientes no cirróticos, el riesgo se mantiene estable más de 10 años después del inicio del tratamiento con NUC.

Comentario El carcinoma hepatocelular (CHC) es actualmente la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial, y la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se reconoce como un factor de riesgo significativo. La infección por el VHB supone un importante reto para la salud pública a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 296 millones de personas en todo el mundo son positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (antígeno HBs), cada año se producen 820 000 muertes por cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular relacionados con el VHB. El tratamiento con NUC reduce los títulos séricos de ADN del VHB y disminuye el riesgo de CHC. Actualmente, muchos pacientes con hepatitis B crónica reciben tratamiento prolongado con NUC. Sin embargo, no está claro si el riesgo de CHC cambia tras un tratamiento prolongado con NUC, es decir, un tratamiento que dura más de 5 o 10 años en pacientes con hepatitis B crónica (HBC). Es importante evaluar el riesgo de CHC en pacientes que reciben tratamiento prolongado con NUC y el efecto del tratamiento prolongado con NUC sobre el CHC para la vigilancia del CHC en pacientes con HCB que reciben tratamiento con NUC.

En el presente estudio, se recopilan datos de pacientes con HBC que recibieron tratamiento inicial con NUC entre julio de 2000 y marzo de 2019 en múltiples centros. Se identifican los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CHC incidente en pacientes con HBC que reciben tratamiento prolongado con NUC y el efecto supresor de la terapia prolongada con NUC sobre la aparición de CHC incidente.

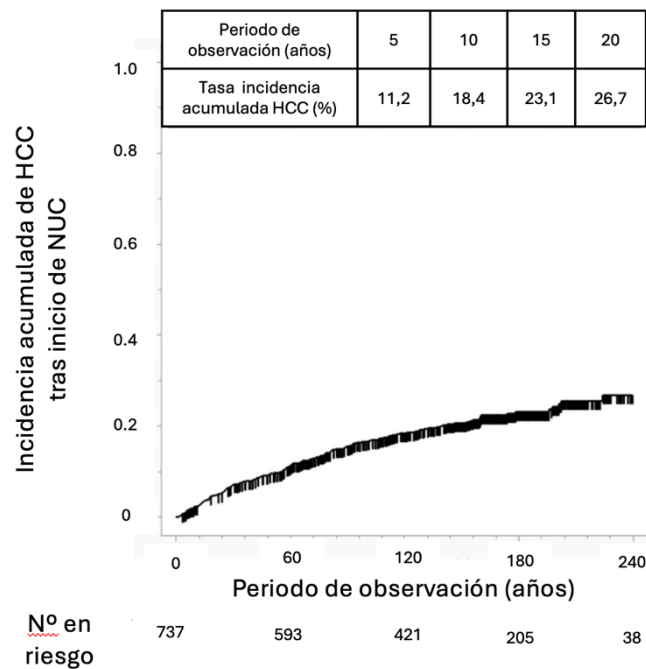
La incidencia acumulada de CHC en este estudio (Figura 1), tras el inicio del tratamiento con NUC fue del 11,2 % a los 5 años, del 18,4 % a los 10 años y del 23,1 % a los 15 años. La incidencia acumulada de CHC en pacientes cirróticos fue del 7,1 % al año, del 16,8 % a los dos años, del 26,0 % a los tres años, del 30,0 % a los cuatro años, 36,8 % a los 5 años, 49,5 % a los 10 años y 55,5 % a los 15 años, lo que fue significativamente mayor que la incidencia acumulada de CHC en pacientes no cirróticos (1,2 % al año, 1,9 % a los 2 años, 2,8 % a los 3 años, 3,4 % a los 4 años, 4,1 % a los 5 años, 9,7 % a los 10 años y 14,0 % a los 15 años). Estos datos demuestran que el riesgo de aparición de CHC persiste durante mucho tiempo después del inicio del tratamiento con NUC. Otros hallazgos del este estudio es que la edad avanzada, la presencia de cirrosis y un nivel elevado de γ -GTP son factores de riesgo para la aparición posterior de CHC cinco años después del inicio del tratamiento con NUC, mientras que la presencia de cirrosis y diabetes en el momento basal son factores de riesgo para la aparición posterior de CHC diez años después del inicio del tratamiento con NUC. El período medio de observación tras el inicio del tratamiento con NUC en el presente estudio superó los 12 años, lo que hace que este estudio sea más valioso. Este estudio reveló que, en pacientes no cirróticos, el riesgo persiste a

un nivel comparable incluso más de 10 años después de iniciar el tratamiento con NUC.

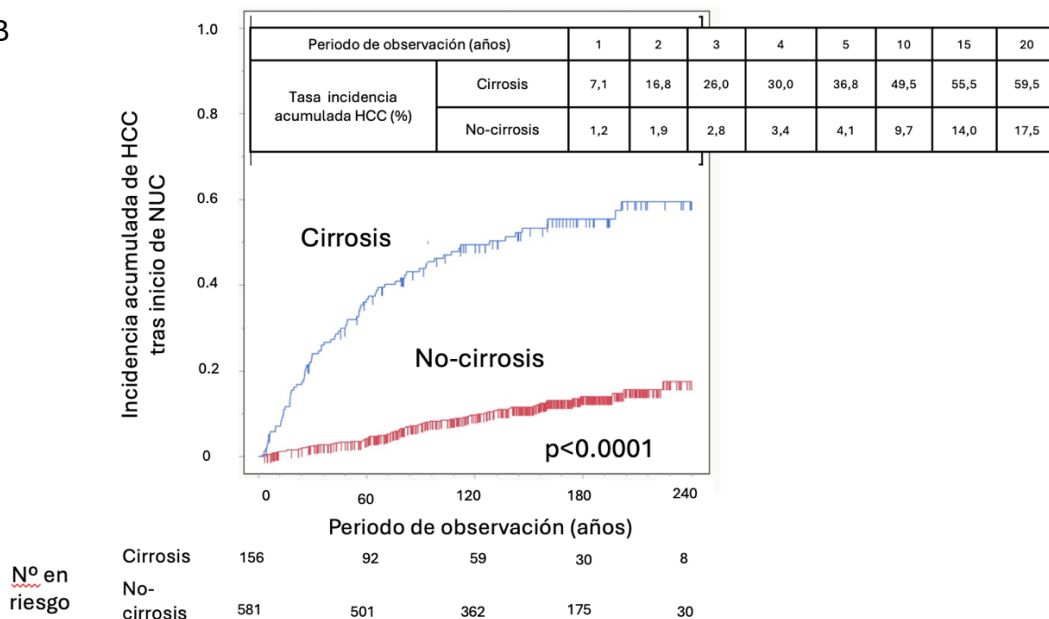
Figura 1. Incidencia acumulada de CHC tras el inicio del tratamiento con NUC.

Incidencia acumulada de CHC tras el inicio del tratamiento con NUC en la cohorte total (A). Incidencia acumulada de CHC tras el inicio del tratamiento con NUC en pacientes cirróticos y no cirróticos (B).

A



B



El tratamiento con NUC suprime la hepatitis crónica e inhibe la incidencia de CHC al suprimir el ADN del VHB en suero, pero no elimina la integración del genoma del VHB, la metilación del ADN, la proteína HBx ni las proteínas preS/S del VHB. La persistencia del riesgo de incidencia de CHC más de 15 años después del inicio del tratamiento con NUC en pacientes no cirróticos puede reflejar que el riesgo de incidencia de CHC debido a la integración del genoma del VHB, la metilación del ADN, la proteína HBx y las proteínas preS/S del VHB persiste con el tiempo. La observación de un efecto supresor sobre la incidencia de CHC tras la administración prolongada de NUC en pacientes cirróticos sugiere que la inflamación crónica desempeña un papel importante en el desarrollo de CHC en esta población. Los datos del estudio sugieren que los pacientes que desarrollaron CHC en un plazo de 5 años eran más propensos a padecer cirrosis avanzada que los pacientes que desarrollaron CHC más de 5 años después del inicio del tratamiento. La reducción de la incidencia de CHC tras el tratamiento prolongado con NUC en pacientes cirróticos puede deberse simplemente a una disminución del número de pacientes de alto riesgo a lo largo del tiempo. Las personas con cirrosis al inicio del tratamiento con NUC siguen teniendo un riesgo significativamente mayor de desarrollar CHC que aquellas sin cirrosis, incluso más de 10 años después de comenzar el tratamiento con NUC. Por lo tanto, para disminuir de la incidencia de CHC, puede ser fundamental iniciar el tratamiento con NUC en pacientes con infección por VHB antes de que progresen a cirrosis. Se identificó que la diabetes contribuía al desarrollo de HCC más de 10 años después del inicio del tratamiento con NUC. Es probable que la coexistencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) puede haber contribuido al desarrollo de HCC más de 10 años después del inicio

del tratamiento con NUC. Se ha comunicado, que en pacientes con CHB y diabetes, la carga hiperglucémica está asociada al desarrollo de HCC, independientemente del uso de terapia anti-VHB o de los niveles basales de ADN del VHB. Además, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) reducen el riesgo de HCC incidente en pacientes con CHB y diabetes. Se necesitan estudios futuros para determinar si el control glucémico reduce el riesgo de incidencia de CHC en pacientes con diabetes que reciben tratamiento con NUC.

En conclusión, la tasa de incidencia de CHC persiste durante al menos 15 años después del inicio del tratamiento con NUC. La cirrosis al inicio del tratamiento con NUC se asoció fuertemente con un mayor riesgo de CHC, incluso después de 10 años. Sin embargo, en pacientes no cirróticos, el riesgo se mantiene en un nivel similar incluso después de una década de tratamiento con NUC.

Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo