

Año 2017

Marzo

Volumen 2



# Novedades en Hepatitis Virales

Comisión de Hepatitis – Sociedad Argentina de Infectología

## Contenido

Síntesis de aspectos salientes de las nuevas Guías de Tratamiento de Hepatitis C, EASL Sept 2016.

Profilaxis post-exposición a virus de la hepatitis C en trabajadores de la salud:  
¿Por qué los Antivirales acción directa no modifican nada?

Ocurrencia y recurrencia de carcinoma hepatocelular luego del tratamiento de hepatitis C con antivirales de acción directa



**Coordinadora:**

*Dra. Lucy Pérez*

**Secretaria:**

*Dra. Natalia Laufer*

**Integrantes (Dres):** *Jorge Gentile, Karla Bendezú Mejía, Liliana Calanni, Emilia Cohen, Gonzalo Corral, Cristina Miglioranza, Luis Alfredo Gómez, Vanesa Fridman, Marcelo Gañete, Graciela Guaragna, Ana Urquiza, Claudia Vujacich, Maria Vázquez, Marina Grand, Ana Kunst, Noemí Libaak, Norma Porteiro.*

---

**Editores:**

*Dra. Emilia Cohen, Dra. Claudia Vujacich, Natalia Laufer*

## Síntesis de aspectos salientes de las nuevas Guías de Tratamiento de Hepatitis C, EASL Sept 2016.

---

En el 2016 , la actualización de las guías de tratamiento de Hepatitis C de la EASL (Asociación Europea de Estudio de Enfermedades Hepáticas) se efectuó en Septiembre , luego de la aprobación por EMA de 2 nuevos regímenes de antivirales de acción directa: Grazoprevir/Elbasvir y Sofosbuvir/Velpatasvir.

### Objetivos e Indicaciones del Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la Hepatitis C, son la prevención de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC), las severas manifestaciones extra hepáticas y muerte. La respuesta virológica sostenida (RVS) de 12 o 24 semanas post tratamiento es considerada cura o erradicación de la infección por virus C.

Las Guías Europeas 2016 señalan por primera vez ***que todo paciente VHC +, naive o experimentado, con enfermedad hepática compensada o descompensada debe ser considerado para terapia antiviral. Sin demora en el caso de significativa fibrosis (F2 o más), pacientes con enfermedad extra hepática clínicamente significativa y pacientes con recurrencia post trasplante. (Las Guías EASL 2015 priorizaban solo pacientes con F3 o más.)***

***Las Guías 2016 también priorizan pacientes en riesgo de transmisión como IVDU, HSH o bisexuales con prácticas de alto riesgo, mujeres con deseo de embarazo, pacientes en hemodiálisis y personas privadas de su libertad.***

## Regímenes recomendados

Los factores a tener en cuenta en la elección de un régimen terapéutico son genotipo, tratamientos previos, severidad de la enfermedad hepática, comorbilidades e interacciones medicamentosas.

Para todos los genotipos, los esquemas libres de Interferón son las mejores opciones terapéuticas dado su eficacia, buena tolerancia y facilidad de uso.

Todos los esquemas recomendados tienen por lo menos 2 antivirales de acción directa. Por primera vez no hay ningún esquema con Interferón dentro de los esquemas recomendados pero se aclaró que los mismos no están prohibidos si son la única opción disponible en algunos países.

La Ribavirina aún juega un papel en pacientes difíciles de tratar, como genotipo 3, fallas previas

a tratamientos y cirrosis .

Las Guías EASL 2016 recomiendan esquemas antivirales sin preferencia de orden por genotipo:

### Genotipo 1<sup>a</sup>:

Sofosbuvir/Ledipasvir +/- RBV

Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir/Daclatasvir + / - RBV

Paritaprevir-ritonavir-Ombitasvir-Dasabuvir (3D Abbvie , Viekira Pack) + RBV

Grazoprevir/Elbasvir + / - RBV

### Genotipo 1b

Sofosbuvir/Ledipasvir

Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir-Daclatasvir

Paritaprevir-ritonavir/Ombistasvir/Dasabuvir

Grazoprevir/Elbasvir

## **Genotipo 2**

Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir-Daclatasvir

Genotipo 3

Sofosbuvir/Velpatasvir + / - RBV

Sofosbuvir-Daclatasvir + / - RBV

## **Genotipo 4**

Sofosbuvir/Ledipasvir +/- RBV

Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir + Daclatasvir +/- RBV

Sofosbuvir + Simeprevir +/- RBV

Paritaprevir/ritonavir/Ombistasvir (2D Abbvie) + RBV

Grazoprevir/Elbasvir +/- RBV

La mayoría de los regímenes son por 12 semanas, pero los pacientes sin cirrosis con cargas virales bajas pueden ser curados con 8 semanas de tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir (Genotipo 1<sup>a</sup> y 1b) o 3D Abbvie, Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir.(solo Genotipo1b). Por otro lado los pacientes con genotipo 1 a y cirrosis deben extender el tratamiento con 3D Abbvie a 24 semanas y aquellos con altas cargas virales deben extender el régimen con Grazoprevir/Elbasvir a 16 semanas.

Entre los cambios más notables con respecto a la Guías EASL de 2015 están:

1-el agregado de Sofosbuvir/Velpatasvir y Grazoprevir/Elbasvir.

2-la omisión de Sofosbuvir/RBV para los genotipos 2 y 3. (hoy se considera suboptimo)

3-la remoción de la opción Sofosbuvir+ Simeprevir para el genotipo 1.

4-la remoción de PEG IFN /RBV + Simeprevir o Sofosbuvir para cualquier genotipo

La aprobación del Sofosbuvir/Velpatasvir proporciona un tratamiento de una pastilla única ( one single pill ) para el genotipo 3. El panel de expertos europeos recomienda que todos los pacientes Genotipo 3 experimentados reciban RBV mientras que el panel de USA solo recomienda el agregado de RBV en cirróticos previamente experimentados.

### **Recomendaciones para Poblaciones Específicas.**

1-Los pacientes VHC-HIV pueden utilizar los mismos regímenes que los HIV negativos. (Las tasas de

Curación son iguales que en los HIV negativos, solo deben tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas con los antiretrovirales. El esquema sofosbuvir + daclatasvir tiene menos interacciones que otros regímenes pero por ejemplo el Sofosbuvir /Velpatasvir no puede administrarse junto con INNTR como el Efavirenz.

2-Paciente con coinfección por VHB deben ser monitoreados cuidadosamente por la posibilidad de reactivación de la replicación de VHB durante el clearance de la infección por VHC inducida por antivirales de acción directa frente al VHC.

3-Pacientes con cirrosis descompensada (sin HCC) en espera de trasplante hepático, deben ser tratados para el VHC si el Score de MELD es igual o mayor de 18-20. En algunos casos los pacientes pueden mejorar y salir de lista de trasplante. Si el Score de MELD es mayor a 20, se prefiere tratar en el post trasplante

4-Si el VHC recurre en el post trasplante, debe ser tratado tan pronto como sea posible. Los regímenes recomendados son Sofosbuvir/Ledipasvir o Sofosbuvir+Daclatasvir ambos con RBV.

Sofosbuvir/Velpatasvir puede convertirse en una opción pero sus interacciones con inmunosupresores son poco conocidas aun.

5-Los pacientes con deterioro de la función renal mayor a 30 ml min pueden ser tratados siguiendo recomendaciones generales. Aquellos con peor función renal o

en hemodiálisis pueden recibir 3D Abbvie para genotipos 1 y 4 y para los genotipos 2 y 3 los regímenes a base de Sofosbuvir requieren estrecho monitoreo o bien esperar nuevas opciones por venir.

6-Los pacientes que no se curaron con regímenes AAD son generalmente fáciles de manejar a menos que hayan recibido inhibidores de NS5A, en cuyo caso se recomiendan regímenes como Sofosbuvir y 3 AAD como Viekira o Grazoprevir/Elbasvir + RBV. Según opinión del panel esta es una razón para optimizar el tratamiento desde el inicio.

7-Para personas que se inyectan drogas, o en terapia sustitutiva de opiáceos, deben tomarse decisiones caso por caso. El estudio E-EDGE CO-STAR en pacientes con terapia sustitutiva de opiáceos encontró similares tasas de curación y efectos adversos que en los no usuarios de drogas.

Estos datos apoyan el uso de tratamientos antiVHC en esta población para reducir el número de nuevas infecciones VHC combinado con otras medidas preventivas. En este punto el panel opina que los pacientes con conductas de riesgo de reinfección (ya sea sexual o por drogas) no deben ser excluidos de tratamiento exclusivamente por esa situación.

8-Para pacientes con infección aguda por VHC, el Panel Europeo recomienda 8 semanas de tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir (genotipos 1,4, 5 y 6) , Sofosbuvir+Daclatasvir (todos los genotipos) o Sofosbuvir/Velpatasvir (todos los genotipos) sin RBV que debería extenderse a 12 semanas en confección con HIV y pacientes con altas cargas virales de VHC.

### **Otras consideraciones**

El panel europeo considero incluir la indetectabilidad del antígeno del core como end point alternativo del tratamiento cuando la carga viral de sem 12 o 24 post tratamiento no está disponible.

Este panel señala que el monitoreo de carga viral intratratamiento no es necesario. El monitoreo puede simplificarse a la determinación de carga viral o antígeno del core antes del tratamiento y a las 12 a 24 semanas post tratamiento.

Los pacientes con cirrosis deben continuar en control ecográfico cada 6 meses, aun habiendo alcanzado el clearance viral pues este reduce pero no elimina el riesgo de hepatocarcinoma (HCC)

---

Con respecto a los reportes sobre mayor incidencia de recurrencias de HCC en pacientes tratados con AAD , se concluye que se necesitan más datos, pero que es necesario estar atentos de ese riesgo sobre todo en pacientes con hepatopatías avanzadas. .

---

***Dra. Claudia Vujacich***

***Coordinadora Unidad de Hepatitis FUNCEI***

***Coordinadora Comisión Hepatitis SADI 2012-2016***



## **Profilaxis post-exposición a virus de la hepatitis C en trabajadores de la salud: ¿Por qué los Antivirales acción directa no modifican nada?**

Susanna Naggie, David P. Holanda, Mark S. Sulkowski, y David L. Thomas

Clinical Infectious Diseases 2017: 64:(1)92-99

---

La exposición ocupacional a patógenos transmitidos por sangre es un riesgo reconocido para todos los trabajadores de la salud. Se realizan regímenes específicos para las exposiciones al VIH o VHB que incluyen la profilaxis post-exposición (PPE) y, en el caso del VHB, la vacunación. Actualmente, no se recomienda PPE para las exposiciones al VHC.

Se discutirán las diferencias en la transmisión, la historia natural de la infección temprana por VHC y la racionalidad científica a favor y contra la PPE.

### **Transmisión Ocupacional del VHC**

La transmisión ocupacional de VHC está bien documentada, la mayoría de los informes indican una baja tasa de transmisión, luego de la exposición parenteral a sangre de una fuente infectada con VHC. La incidencia promedio estimada es de 1,9% por exposición, mientras que la exposición percutánea con sangre de una fuente VIH+ representa un riesgo de transmisión del 0,32%, y es del 19%-37% el riesgo entre los trabajadores de la salud sin inmunidad protectora al VHB (vacunación), por exposición percutánea a sangre de pacientes infectados por el VHB.

Estos datos se ajustan al modelo conceptual: el riesgo de la transmisión es directamente proporcional a la infectividad del fluido corporal y a la susceptibilidad del tejido expuesto. La infectividad se relaciona tanto con la concentración de las partículas virales en el fluido corporal como con el volumen de inoculación.

## Infección aguda por VHC y clearance espontáneo

Después de una exposición ocupacional, una minoría (estimada 1,9%) de los trabajadores de la salud desarrollará infección aguda por VHC. La misma se caracteriza por la detección del ARN VHC en sangre (8-10 días después de la exposición), seguido de un rápido aumento de las enzimas hepáticas en suero [ALT] y [AST], que ocurre durante la fase de meseta de la infección (40-60 días). **Fig. 1**

La mayoría de los pacientes con infección aguda son asintomáticos, y para el 15% - 30% de pacientes que experimentan síntomas, la presentación puede ser moderada y con un síndrome viral inespecífico.

Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen un aclaramiento espontáneo de la infección viral, definida como niveles persistentes indetectables de ARN del VHC en sangre, mientras que la mayoría desarrollará persistencia viral e infección crónica.

Para el trabajador de la salud expuesto, el marcador temprano más fiable de infección es el ARN del VHC en la sangre, que debería ser detectable en el día 14 después de la exposición.

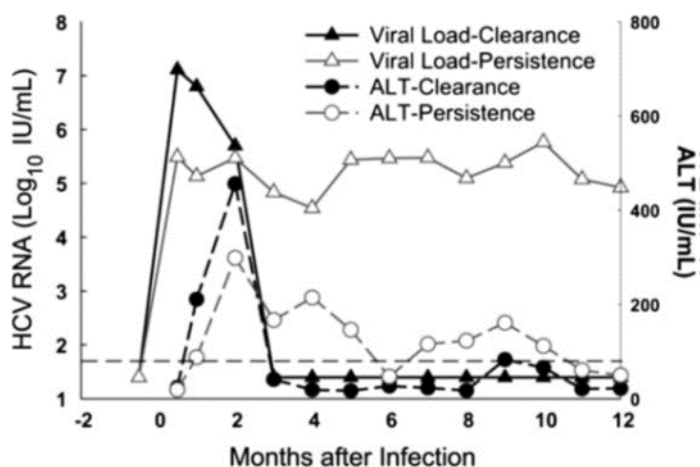


Fig. 1. Presentación de VHC aguda en el laboratorio

Múltiples factores han sido reportados como predictivos del aclaramiento espontáneo incluyendo el sexo femenino, ser VIH negativo, tener HbsAg+, factores genéticos del huésped como el genotipo IL28B, entre otros.

Se acepta que la mayoría de los pacientes que eliminan espontáneamente la infección lo logran dentro de las primeras 24 semanas, por lo tanto, se recomienda confirmación de la supresión de ARN del VHC, con un tiempo mínimo de 6 meses.

### **Estudios de laboratorio en la infección aguda por hepatitis C post-exposición**

- Paciente fuente: Si el mismo tiene serología VHC negativa solo está recomendado realizar detección del ARN VHC ante el riesgo de una prueba falsa negativa (pacientes inmunocomprometidos)
- Trabajador de la salud: Si el paciente fuente tiene evidencia de infección por VHC
  1. En el momento del accidente: Testeo basal del trabajador de la salud.
  2. Luego de 4-6 semanas realizar serología y detección del ARN VHC: si se desea un diagnóstico temprano de la infección la prueba de ARN del VHC se puede realizar para ayudar a la toma de decisiones y guiar el tratamiento. Debido a la naturaleza intermitente de la viremia del VHC en infección aguda por VHC, la prueba de ARN no debería ser la única prueba de selección.
  3. Luego de 4 -6 meses: realizar serología y detección del ARN VHC La serología VHC 4-6 meses después de la exposición se considera una buena medida para la detección de la infección, aun con serologías negativas previas, se ha informado de infecciones.

### **Patogenia:**

La patogénesis de la infección aguda es poco conocida, en parte debido a la naturaleza asintomática de la infección. No se conoce que ocurre en el sitio de inoculación o en las primeras 72 horas de exposición; la mayoría de los estudios de la infección temprana han investigado la respuesta inmune innata del huésped y la cinética viral temprana. El momento de la entrada a los hepatocitos y su alcance son desconocidos.

Una de las características de la infección aguda por el VHC es el retraso de la respuesta inmune adaptativa, que no es detectable hasta 5-9 semanas después de la infección. Se conoce que el aclaramiento del VHC tiene una fuerte asociación con la respuesta de las células T CD4+ mientras que la respuesta específica reducida de las células CD4 conduce a la persistencia de la infección VHC.

Los anticuerpos neutralizantes se producen generalmente demasiado tarde para jugar un papel crítico en la eliminación del virus.

### **Razonamiento científico para la quimioprofilaxis postexposición**

La justificación de la quimioprofilaxis PE se basa en varios principios:

1) patogénesis y curso en el tiempo de la infección temprana; 2) plausibilidad biológica que la infección se pueda prevenir con antivirales; 3) evidencia de la eficacia antiviral utilizada para PPE; y 4) el riesgo de los trabajadores de la salud a la exposición a PPE.

El impacto del fallo en prevenir una enfermedad crónica impulsa la necesidad de buscar PPE efectiva en la transmisión de patógenos infecciosos. Por ejemplo, en el caso de VHB y VIH, no existe una cura para la infección crónica y a largo plazo el impacto de la infección puede ser sustancial.

Por otro lado, la infección crónica por VHC es curable en la gran mayoría de los pacientes. Sin embargo, el impacto en el trabajador de la salud de la falla en la prevención de la infección crónica por VHC es menor comparada con la infección por VIH o VHB.

La comprensión del rol de la PPE está limitado por el desconocimiento de la patogénesis de la infección temprana del VHC.

Haciendo un correlato con los estudios en el VIH, en modelos realizados en primates con el VIS (virus de la inmunodeficiencia simia) que sugieren que la infección sistémica no se produce hasta después del 3 al 5 día post exposición. Por lo tanto, es teóricamente posible prevenir o inhibir la infección sistémica mediante el bloqueo de la replicación inicial viral en las células diana o los ganglios linfáticos. Esto fue seguido con estudios en primates confirmando que un régimen de 4 semanas con tenofovir administrado 48 horas antes, 4 horas después, o 24 horas después de la inoculación intravenosa de VIS previene la infección.

En la infección aguda por VHC se cree que los virus pasan por el hígado unas pocas horas después de llegar a la sangre, se adhieren e ingresan a los hepatocitos susceptibles a través de una serie de al menos cinco diferentes instancias moleculares, todo lo cual se produce en el citoplasma, no hay fase nuclear conocida, ni ningún archivo permanente de la infección por VHC para sostener la replicación en marcha.

### **Plausibilidad biológica de la prevención**

Probablemente, la prevención de la infección requeriría bloquear tempranamente la infección de las células susceptibles o la diseminación de la infección a un número requerido de hepatocitos para lograr la persistencia. Sin embargo, los AAD actualmente aprobados con un target en los procesos de post entrada, no se predice que impidan la entrada inicial a los hepatocitos.

### **Riesgos y beneficios de la PPE para el trabajador de la salud**

No está claro cuál sería la duración necesaria de tratamiento para la PPE VHC, el uso de 4 semanas en la PPE VIH está basada en modelos animales. Si bien no hay datos con VHC, la capacidad de curar pacientes seleccionados con infección crónica en tan sólo 6 semanas, con potentes AAD por vía oral, sugiere que un curso corto para la prevención puede ser razonable para la erradicación viral temprana. Sin embargo existe una limitación significativa en la implementación de la PPE VHC. Mientras hay un mínimo riesgo percibido del PPE VHC en forma individual, no es tan claro el beneficio de su uso como sucede frente a la infección aguda, la cual puede ser erradicada por los regímenes aprobados por la FDA. Además la implementación de la PPE VHC implica grandes costos. Si bien no hay un análisis de costo-efectividad disponible para la PPE VHC, dado el alto costo de las AAD y el gran número de pacientes que sería necesario tratar para abortar una infección temprana, hace poco probable que la intervención sea costo-efectiva.

La baja tasa de transmisión del VHC en los accidentes ocupacionales también crea limitaciones en la viabilidad de llevar a cabo un ensayo clínico para determinar la eficacia y la seguridad, que sería necesaria para recomendar una PPE VHC. Debido a la baja tasa de incidencia de transmisión del VHC (estimado 1,9%), el tamaño de la muestra de un ensayo clínico para evaluar la eficacia debiera ser lo

suficientemente grande como para detectar una diferencia relativamente pequeña entre los grupos.

*Chow et al.* han propuesto un método para calcular el tamaño de la muestra en situaciones de tasas de incidencia bajas, basado en el análisis de precisión. Utilizando el mismo ensayo clínico teórico, suponiendo una tasa de incidencia de 1,9% para el grupo control y la capacidad de demostrar una reducción relativa del 50% con una tasa de incidencia del 1% en el brazo de intervención, el análisis de precisión de la muestra sugiere un tamaño de la misma de 1.100 sujetos por grupo (N = 2200) que sería necesaria para alcanzar significación estadística. Sin embargo el costo sigue siendo 5 veces más alto que el tratamiento de los pocos sujetos que desarrollarían una infección activa.

### **Análisis de costos**

Se realizó un análisis simplificado para estudiar los costos asociados con el PPE en el accidente laboral luego de la exposición punzocortante con fluidos corporales VHC+.

Se compararon dos estrategias: 1) PPE con AAD diarios por 4 semanas 2) No PPE y tratar solo los pacientes que desarrollaran infección activa VHC. Se asumió una tasa de infección post-exposición de 1,9% y una efectividad del 100% de la PPE. Cualquiera que desarrollara infección activa se trataría y el tratamiento sería 98% efectivo, sin muertes y sin infecciones crónicas.

Se consideró para la PPE una combinación con AAD elbasvir /grazoprevir administrado durante 4 semanas. (La terapia disponible menos costosa en USA). Los pacientes que se infectaran se tratarían en la infección aguda con ledipasvir /sofosbuvir durante 8 semanas. A los pacientes que fallaran al tratamiento de la infección aguda se indicaría simeprevir + sofosbuvir +ribavirina durante 24 semanas. Todos los pacientes fueron evaluados con pruebas de ARN viral VHC al inicio del estudio, a la semana 4, al final del tratamiento, y luego de 12 semanas de fin de tratamiento además de la realización de un panel metabólico completo basal, a las 4 semanas y al finalizar tratamiento.

Los costos estimados en estas intervenciones: fueron para PEP 4 semanas: 18.200 USD cada uno, y tratamiento de infección aguda: 63.000 USD cada uno.

Los resultados de este modelo mostraron que tratando 100 sujetos expuestos el costo sería de 1.857.272 USD mientras que con la estrategia de no PPE el costo sería 132.870 USD.

Se analizó además el costo de una PPE más corta y se vio que cualquier régimen que dure más de dos días sería más caro que la opción de no PPE.

La PPE y la prevención pre exposición del VHC en grupos con un mayor nivel de transmisión incluidas las personas que consumen drogas por vía intravenosa y hombres que tienen sexo con hombres infectados por el VIH, requiere de trabajos adicionales para definir el papel de los AAD en la prevención de VHC en estos grupos.

## **Conclusiones**

La transmisión ocupacional de VHC es poco frecuente, sin embargo, de los tres patógenos prevalentes en la transmisión sanguínea ocupacional, el VHC es el único sin PPE o vacuna disponible. Hay muchos argumentos por los cuales PPE VHC no debe ser recomendada: (1) El riesgo de transmisión en los trabajadores de la salud es muy bajo; (2) En los trabajadores que desarrollan infección aguda, la tasa de erradicación con terapias combinadas de AAD altamente eficaces y seguras es cercana al 100%; y (3) La PPE no es costo-efectiva comparada con el tratamiento del VHC temprano.

Actualidad se recomienda seguimiento con realización de pruebas post-exposición adecuadas y tratamiento precoz de la infección VHC adquirida con combinación de AAD.

---

***Dra Emilia Cohen***

## **Ocurrencia y recurrencia de carcinoma hepatocelular luego del tratamiento de hepatitis C con antivirales de acción directa**

---

El objetivo de este reporte es la revisión bibliográfica acerca de la aparición de carcinoma hepatocelular (HCC) en dos escenarios, el primero de ellos comprendido por pacientes que habiendo sido tratados exitosamente su HCC, relacionado a cirrosis por hepatitis crónica a virus C (HCV), recibieron tratamiento con antivirales de acción directa (AAD), presentando posteriormente recurrencia del HCC. En otro escenario se ubican los pacientes que presentaron respuesta virológica sostenida (RVS) luego del tratamiento con AAD, y en el seguimiento desarrollaron HCC de novo, llamado ocurrencia de HCC.

La infección crónica por el virus C es un proceso necro-inflamatorio del hígado que conduce a la fibrosis hepática, y a la cirrosis en un 20-30 % de los pacientes, con posterior descompensación de la cirrosis y desarrollo de HCC con una tasa anual promedio del 3.5%. El riesgo de HCC ha sido reducido, pero no erradicado entre los pacientes con HCV que logran una RVS.

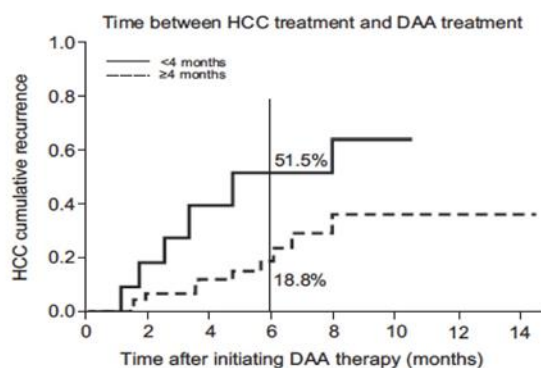
El tratamiento antiviral para HCV se considera exitoso cuando se logra la RVS o sea carga viral indetectable a las 12 o 24 semanas de finalizado el tratamiento y representa la erradicación viral en sangre, sin embargo otras condiciones como el desarrollo de HCC no están suficientemente claras. La eficacia del tratamiento antiviral ha mejorado sustancialmente desde la incorporación de los AAD logrando RVS de alrededor del 95-97 % para pacientes con cirrosis compensada y del 85-90% para aquellos con enfermedad hepática más avanzada que además logran una mejoría en la severidad de la enfermedad hepática. Se supone que la incidencia de HCC disminuirá como resultado de la supresión de la inflamación crónica que estimula la cirrosis y el daño oncogénico, sin embargo en algunas poblaciones específicas, el impacto de la curación de la infección viral con cambios bruscos en la relación entre el estado inflamatorio y la estimulación inmune puede inducir la aparición de eventos totalmente impredecibles. Reig et al. describen pacientes con HCC relacionado con el HCV que fueron tratados con éxito para su cáncer, y que posteriormente, recibieron AAD logrando erradicación viral con posterior recurrencia de HCC. La tasa de recurrencia en estos pacientes fue sorprendentemente alta, comparada con todos los pacientes que fueron exitosamente tratados para HCC.



De 58 pacientes incluidos en el estudio, luego de una mediana de seguimiento de 5,7 meses, 3 pacientes fallecieron y 16 desarrollaron recidiva del tumor radiológico (27,6%). El patrón de recurrencia fue: crecimiento intrahepático en 3 pacientes, nueva lesión intrahepática (1 nódulo en 5 pacientes, hasta 3 nódulos menos o igual a 3 cm en 4 casos y multifocal en un paciente) y carcinoma hepatocelular infiltrado mal definido o lesiones extrahepáticas en 3 pacientes.

La recurrencia luego de la respuesta completa inicial puede deberse a la diseminación de células previo a la institución del tratamiento y a la emergencia de nuevos clones oncogénicos en un hígado subyacente en estadio cirrótico que ha sido víctima del daño genético.

Este estudio remarca la diferencia en la recurrencia cuando se inicia el tratamiento con AAD a los 4 meses de finalizado el tratamiento del HCC (51,5%) y cuando su inicio es posterior (18,8%). Figura 1.



**Fig. 1.** Cumulative incidence of HCC recurrence among patients with short time span (<4 months) between HCC treatment and direct-acting antiviral therapy compared to those with a time span >4 months in Reig's study [1]. The 6-month cumulative incidence of HCC recurrence was also significantly higher among patients with time span <4 months than among those with time span >4 months (51.5% vs. 18.8%, Log-rank  $p=0.045$ , Kaplan-Meier survival analysis). HCC, hepatocellular carcinoma; DAA, direct-acting antivirals.

Además llamó la atención el escaso tiempo entre los AAD y la aparición de tumores en los estudios de imágenes, lo que podría sugerir un aumento brusco de proliferación celular sin la contrapartida de la muerte celular inducida por el sistema inmune. Los AAD provocan una rápida inhibición de la replicación viral, siendo el ARN viral indetectable pocos días o semanas luego de iniciado el tratamiento, acompañado de reducción de signos clínicos de inflamación (descenso de transaminasas). La abrupta disminución del estado inflamatorio provoca un disturbio que puede abolir el "freno" del sistema inmune sobre el tumor. Con los AAD se ha

observó una reconstitución del sistema inmune del huésped; con sofosbuvir/ribavirina el clearance viral se acompañó de una downregulation de los IFNs tipo II y III, de sus receptores y de los genes que estimulan la síntesis de IFN. Esto podría llevar a un impacto negativo en el control inmune del cáncer.

El riesgo de presentar HCC en pacientes con fibrosis hepática avanzada por HCV luego de RVS en pacientes tratados con IFN en el período 1987-2010 fue evaluado por van der Meer et al. Estos autores encontraron que el riesgo anual de HCC entre los pacientes con cirrosis que eliminaron su infección era casi 1% y el intervalo de tiempo entre la RVS y la aparición de HCC tuvo una media de 5.8 años y la incidencia acumulativa a los 8 años fue del 7.6% y como es de esperar la incidencia fue significativamente mayor en los pacientes con cirrosis que en aquellos con fibrosis en puente. Los factores de riesgo asociados con

HCC fueron: edad avanzada y bajo conteo de plaquetas.

En un estudio realizado en Italia por Conti et al. se analizaron 344 pacientes cirróticos que fueron tratados con AAD y luego seguidos durante 24 semanas de los cuales 59 pacientes tenían antecedente de HCC mientras 285 pacientes no contaban con dicho antecedente. Un total de 26 (7,6%) desarrolló HCC. En el primer grupo de 59 con antecedente de HCC, 17 (28,8%) de ellos ocurrió la recurrencia, mientras que en el grupo que no contaba con dicho antecedente la ocurrencia fue en 9 (3,16%). Los autores postulan que la RVS después del tratamiento con AAD no se asocia con una reducción de la incidencia de HCC en pacientes cirróticos.

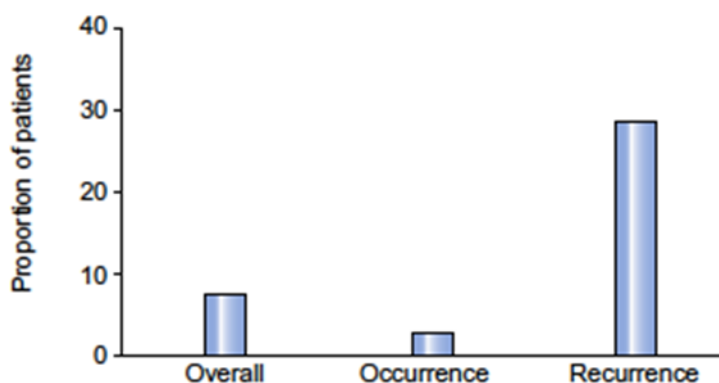


Fig. 2. Proporción de pacientes que desarrollan HCC luego del tratamiento con AAD. Población general en estudio, pacientes sin historia previa de HCC (ocurrencia) y con historia previa de HCC (recurrencia).

Después de la resección quirúrgica o ablación por radiofrecuencia (ARF), la recurrencia de HCC a 1 año es esperable en alrededor del 20% de los pacientes. Por lo tanto, y considerando que 5 pacientes fueron tratados con quimioembolización trans-arterial, el hallazgo de una tasa de recurrencia del 28,8% en pacientes con un intervalo mediano sin enfermedad de 376 días no fue inesperado. Esto es particularmente cierto si consideramos el intervalo mediano libre de enfermedad entre el tratamiento con HCC y el fin del tratamiento con AAD (475 días), lo que coloca a estos pacientes en un período de alto riesgo para la recurrencia del tumor inicial.

En un estudio colaborativo francés se analizaron los datos de forma individual de tres cohortes prospectivas multicéntricas con diferentes perfiles de pacientes, tanto cirróticos como no cirróticos y receptores de trasplante. Se incluyeron más de 6000 pacientes tratados con AAD y considerando especialmente pacientes con HCC que se sometieron a procedimientos curativos antes del tratamiento con AAD. El objetivo fue evaluar las tasas de recurrencia de HCC en estos pacientes luego del tratamiento antiviral.

En la primer cohorte HEPATHER se analizaron 267 pacientes con antecedentes de HCC tratados antes de la inclusión, de los cuales 189 recibieron AAD (grupo AAD), 78 no recibieron AAD (grupo no tratado). En total, 147 (78%) pacientes del grupo AAD fueron varones frente a 57 (73%) en el grupo no tratado. Los pacientes del grupo AAD eran algo más jóvenes y habían sido tratados previamente con interferón con mayor frecuencia (80%). Se encontró más frecuencia de mayor grado de fibrosis o cirrosis en el grupo AAD (85% vs. 74%). No se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al tiempo transcurrido entre el hallazgo del HCC y la inclusión (mediana 1,8 años), tiempo entre la última evaluación del HCC y la inclusión (mediana 1,1 años), la duración de la infección por el HCV (mediana 15,3 años) o el genotipo del HCV (65% genotipo 1).

La mediana de seguimiento fue de 20,2 meses después de la iniciación AAD y 26,1 meses para los pacientes no tratados. En total, se notificaron 24 recurrencias de HCC en 3.292 personas-mes tratados (a una tasa de 0.73 / 100 personas-mes), mientras que se reportaron 16 recurrencias de HCC en 2438 personas-mes sin tratar (a una tasa de 0.66 / 100 personas-mes)

En la cohorte ANRS CO12 CirVir, se consideró que 79 pacientes con HCC estaban en remisión al menos 3 meses después de la implementación de un procedimiento curativo. La mayoría de estos pacientes cumplían los criterios de Milán. Trece pacientes recibieron un tratamiento con AAD después del tratamiento antitumoral. Un paciente (7,7%) experimentó recurrencia de HCC después de 37,1 meses, mientras que 31 recidivas ocurrieron entre los 66 pacientes restantes (47,0%) que no recibieron AAD.

Las 31 recurrencias ocurrieron en 1789 personas-mes sin tratamiento (a una tasa de 1,73/ 100 personas-mes) y 1 recidiva fue reportada en 90 personas-mes tratadas (a una tasa de 1,11/100 personas-mes).

En la cohorte ANRS CO23 CUPILT, 314 receptores de transplante hepático por HCC fueron tratados con AAD. El tiempo medio entre el transplante y la iniciación de los AAD fue de  $67 \pm 60$  meses. La duración de tratamiento fueron: 12 semanas,  $n = 109$  (35%); 24 semanas,  $n = 198$  (63,7%); 16 semanas,  $n = 3$  (1,0%) y 26 semanas,  $n = 1$  (0,3%). De los 248 pacientes que alcanzaron 12 semanas de seguimiento, la RVS total a las 12 semanas (SVR12) fue de 96,8%. Se observó recurrencia de HCC en siete pacientes después del transplante en un promedio de tiempo de  $70 \pm 64$  meses y  $21 \pm 14$  semanas después de obtener el clearance viral. Cinco de los siete pacientes (71%) murieron  $58 \pm 47$  meses después del transplante. Cinco pacientes presentaban factores predictivos de recurrencia de acuerdo a criterios histológicos del hígado nativo. Sin embargo, la invasión microvascular en el hígado nativo estuvo presente en dos (28%) de los siete pacientes, y en otros dos, sin invasión vascular se observó un gran número de nódulos activos.

Estas tres cohortes multicéntricas prospectivas, que estudian diferentes perfiles de pacientes, no apoyan ninguna evidencia de un mayor riesgo de recurrencia de HCC en pacientes tratados con AAD. Por otra parte fueron pacientes previamente tratados para HCC usando procedimientos curativos (resección hepática, ablación percutánea o transplante) al excluir a los pacientes tratados con quimioembolización. En el estudio español que sugiere un alto riesgo de recurrencia HCC se incluyeron pacientes con terapias no curativas como la quimioembolización, caracterizada por altas tasas de recurrencia temprana.

Además, en 2 de estas cohortes (HEPATHER y CirVir), al comparar pacientes con HCC que recibieron AAD con aquellos que no lo hicieron no hubo evidencia de un mayor riesgo de recurrencia de HCC en pacientes tratados en comparación con pacientes no tratados. De manera similar, en la cohorte CUPILT que incluyó sólo

pacientes tratados, la tasa de recidiva observada del 2,2% fue inferior a la tasa esperada según estudios previos con interferón.

Otro estudio prospectivo evaluó pacientes con cirrosis descompensada que recibieron 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y un inhibidor de la NS5A, con o sin RBV, fijando como end points: muerte, trasplante hepático, HCC, descompensación grave, sepsis u hospitalizaciones y evaluación de MELD entre el inicio de tratamiento y los 15 meses posteriores al inicio del mismo y se comparó con una cohorte no tratada retrospectivamente a lo largo de 6 meses. Al inicio del tratamiento, sobre un total de 406 pacientes, 29 tenían antecedentes de HCC (mediana de días entre el diagnóstico y el inicio de antivirales 287 días). Dieciocho de estos pacientes lograron SVR24 (Tabla 1). Dos pacientes con antecedente de HCC desarrollaron un nuevo HCC (a las 20 y 26 semanas desde el inicio del tratamiento), ambos lograron SVR24. No hubo recurrencia de HCC entre los pacientes que no alcanzaron SVR24.

Sobre 317 pacientes que lograron la RVS24, 17 (5,4%) desarrollaron HCC durante el período de seguimiento de 15 meses (15 de novo y 2 recurrentes). Cinco de los 17 (29,4%) nuevos HCC en pacientes que alcanzaron SVR24 ocurrieron tempranamente, dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento. Hubo una leve reducción en tasas de ocurrencia de HCC a los 15 meses entre pacientes con y sin SVR24 (17/317, 5,4% vs. 10/89, 11,2%,  $p = 0,049$ ) en pacientes con cirrosis descompensada (riesgo 0,33, IC del 95%: 0,13 - 0,87) (véase la figura 2). Esto comparado con 11/261 (4,2%) en pacientes no tratados durante 6 meses.

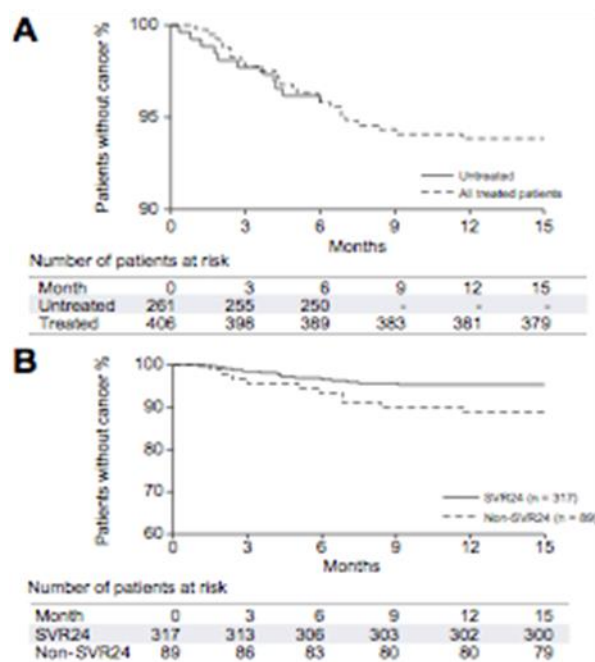


Fig. 3. Desarrollo de HCC a lo largo de 15 meses.

En la figura 3 A se comparan pacientes tratados y no tratados que presentan HCC de novo (ocurrencia) sin presentar diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.98$ ) y en B, pacientes con HCC de novo con y sin RVS a las 24 semanas donde se evidencia que la RVS disminuye la ocurrencia de HCC.

Convencionalmente, los tumores que se repiten dentro de los dos años de un tratamiento curativo se clasifican como una metástasis tumoral, riesgo que es favorecido por una alta carga tumoral y alto grado de indiferenciación celular, invasión vascular microscópica, alto nivel de alfa-fetoproteína y resección no anatómica. Por el contrario las recidivas ocurren posteriormente como segundos tumores primarios, evento que es favorecido por el grado de inflamación y proliferación de las células hepáticas, es decir, la gravedad de la enfermedad hepática subyacente y, por lo tanto, susceptible de ser prevenido por terapia antiviral. Dado que es una clasificación muy frágil, no hay evidencia para apoyar la prevención farmacológica de la recurrencia tumoral temprana. De igual manera la prevención de los segundos tumores primarios en pacientes que logran una RVS, sigue siendo muy discutida dadas las debilidades metodológicas de los estudios.

Los tres estudios antes citados que evaluaron retrospectivamente la recidiva del HCC en pacientes con antecedente de HCC pequeño erradicado por resección o ablación y el HCV eliminado con AAD, proporcionó resultados contradictorios con respecto a la prevención de la recurrencia del HCC. En el estudio multicéntrico de España con 58 pacientes y el estudio de un solo centro en Italia de 59 pacientes, las recurrencias luego de terapias curativas en pacientes tratados con AAD aparecieron excepcionalmente altas (28% and 29%, respectivamente). Por el contrario el estudio Francés no confirmó este patrón agresivo y acelerado de recurrencia visto en el estudio de España e Italia.

Una explicación posible para la alta recurrencia de HCC en algunos pacientes tratados con AAD podría reflejar un sesgo de selección debido a que los AAD permitieron tratar a pacientes con insuficiencia hepática y HCCs invisibles en imágenes, es decir, pacientes que en el pasado nunca hubieran calificado para tratamiento con IFN.

Como conclusión, debemos continuar con la vigilancia sistemática de HCC luego del tratamiento curativo del HCC y luego del tratamiento antiviral con AAD. Se requiere de mayor número de estudios que incluyan pacientes en la vida real para sacar conclusiones de relevancia clínica que nos ayuden a tomar decisiones en la práctica diaria.

#### Bibliografía

- (1) Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J.Hepatol* 2016; 65:719-726.
- (2) Adriaan J. van der Meer, Jordan j. Feld, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *Journal of Hepatology* 2017; 66:485-493
- (3) Fabio Conti, Federica Buonfiglioli et al. Early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology* 2016 vol 65: 727-733.

---

(4) Jean-Charles Nault, Massimo Colombo. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after the revolution. Journal of Hepatology 2016. vol 65: 663-665

---

*Dra. Noemí Libaak*