

¿A QUIÉN DEBEMOS SEGUIR TRAS LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C?

Who needs follow-up after cure HCV infection?

Porcel Martín A, Martínez Amate E, López González J
HOSPITAL TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

En los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, la respuesta viral sostenida disminuye el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, pero no lo elimina. Por ello, los pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis continúan en programa de cribado de hepatocarcinoma tras la respuesta viral sostenida. En ellos, el riesgo de hepatocarcinoma no es homogéneo y, además, podría decrecer con la regresión de la fibrosis tras la respuesta viral sostenida. Sería interesante identificar aquellos pacientes que tras alcanzar la respuesta viral sostenida con los antivirales de acción directa tienen un riesgo particularmente bajo de hepatocarcinoma, y que por tanto no necesitarían cribado. Se hace una revisión de algunos estudios que evalúan el FIB-4 y/o la elastografía de transición y sus cambios después de la respuesta viral sostenida para estratificar el riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con fibrosis hepática avanzada y respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

Keywords: virus de hepatitis C, hepatocarcinoma, cribado de hepatocarcinoma, respuesta virológica sostenida, FIB-4.

CORRESPONDENCIA

Almudena Porcel Martín / almuporcel@hotmail.com

Hospital Torrecárdenas - 04009 Almería

Fecha de envío: 26/06/2022 - Fecha de aceptación: 25/11/2022

Abstract

After cure hepatitis C infection, the risk of hepatocellular carcinoma decreases, but it is not eliminated. For this reason, the patients with advanced liver fibrosis or cirrhosis may continue hepatocellular carcinoma screening after sustained virological response. The risk of developing hepatocellular carcinoma is not homogeneous in these patients, and could decrease with fibrosis regression after sustained virological response. It would be of interest to identify those patients with a particularly low risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response that they would not need screening. We review some studies that suggest that FIB-4 and transient elastography and their changes after sustained virological response allow to stratify the risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response.

Keywords: hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, HCC surveillance; sustained virologic response, FIB-4 score.

Introducción

Los antivirales de acción directa (AAD) han cambiado la historia natural de la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC). La inmensa mayoría de los pacientes logran la respuesta viral sostenida con los AAD (RVS-AAD)¹⁻⁶, lo que ha reducido las descompensaciones hepáticas y la mortalidad en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada;

siendo el hepatocarcinoma (CHC) la complicación más frecuente en ellos actualmente⁷⁻⁹. La RVS también reduce el riesgo de hepatocarcinoma en estos pacientes, pero no lo elimina¹⁰⁻¹⁴. Por esto, tras la RVS, las actuales guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y de la European Association for the Study of the Liver (EASL) recomiendan el cribado de CHC de forma indefinida, en los pacientes con cirrosis; y la EASL, además, lo recomienda en los pacientes con fibrosis avanzada (F3)^{15,16}.

El riesgo de desarrollar CHC no es homogéneo en el espectro de la enfermedad hepática crónica avanzada compensada; además, podría decrecer con la regresión de la fibrosis. Por ello, el cribado podría no ser coste-eficaz en algunos pacientes, ni exento de daños¹⁷⁻¹⁸. Se ha considerado una incidencia anual de CHC $\geq 1,5\%$ como el umbral más coste-eficaz en estos pacientes (16-18). Sería interesante identificar los pacientes que tras la RVS tienen un riesgo (incidencia) particularmente bajo de CHC, y que por tanto no necesitarían cribado.

La regresión de la fibrosis tras la RVS se podría traducir en una disminución de la incidencia de CHC. Para estimar la fibrosis hepática post-RVS, quizás, se podría utilizar las pruebas no invasivas que habitualmente utilizamos pretratamiento en la práctica clínica, como los marcadores serológicos, la elastografía de transición (ET), y la ecografía¹⁹.

Revisamos algunos estudios que evalúan el FIB-4 y/o la ET y sus cambios después de la RVS para estratificar el riesgo de CHC en los pacientes con RVS- AAD.

Regresión de la fibrosis hepática tras la respuesta viral sostenida

En la infección crónica por VHC, el grado de fibrosis hepática avanzada y el desarrollo de cirrosis son los principales factores de riesgo de CHC. Tras la RVS el riesgo de CHC disminuye aunque no desaparece; se ha sugerido que la regresión de la fibrosis hepática es uno de los mecanismos clave en la reducción de este riesgo²⁰⁻²³.

La regresión es posible en estadios precirróticos e incluso en una cirrosis macronodular²⁴. Cirrosis avanzadas con septos más gruesos y nódulos más pequeños con frecuencia producen hipertensión portal clínicamente significativa, que parece asociarse con una menor probabilidad de regresión²⁵.

D'Ambrosio et al. realizaron a 38 cirróticos biopsias pareadas pretratamiento, y tras la RVS con interferón (IFN)-ribavirina (desde RVS a biopsia: mediana 61 meses, 48-104 meses). Hubo regresión de la cirrosis (disminución ≥ 1 estadio METAVIR) en el 61% y disminución del contenido de colágeno en el 89% de los pacientes. En los que la cirrosis no regresó, también mejoraron, disminuyó el contenido de colágeno pasando de una cirrosis micronodular a una macronodular o a una cirrosis septal incompleta²⁶. Otros estudios han observado tasas de regresión de la cirrosis tras la RVS entre 46 y el 75²⁷⁻³⁰.

Un estudio español evaluó la regresión de la fibrosis hepática en 112 pacientes con recurrencia del VHC postrasplante que alcanzaron la RVS entre 2001 y 2015 (52 pacientes con tratamientos basados en IFN y 60 libres de IFN). Realizaron biopsias antes del tratamiento y 12 meses post-RVS. Se produjo la regresión de la fibrosis (disminución ≥ 1 estadio METAVIR) en el 72-85% de los pacientes sin cirrosis (F1-F3) y en el 43% de los cirróticos. Observaron que variables pretratamiento como, un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mm Hg, una rigidez hepática mediana (RHM) por ET ≥ 21 kPa o la presencia de descompensaciones hepáticas antes del tratamiento podían identificar pacientes con menor probabilidad de regresión de la fibrosis. Además, la RHM un año después de la RVS tuvo una alta precisión diagnóstica para descartar y para diagnosticar la presencia de fibrosis hepática avanzada e hipertensión portal clínicamente significativa; lo que puede tener importancia en las estrategias de seguimiento tras RVS³¹.

Estratificación del riesgo de CHC en pacientes con RVS mediante pruebas no invasivas de estimación de la fibrosis hepática.

La regresión de la fibrosis hepática post-RVS podría producir una disminución del riesgo de CHC. Sería interesante identificar qué pacientes con fibrosis hepática avanzada tras RVS-AAD mantienen un riesgo suficiente de CHC para mantenerlos en cribado y en cuáles se podría evitar. Para evaluar la regresión podríamos, teóricamente, utilizar las mismas pruebas no invasivas (como el FIB-4, la ET, o la ecografía) que utilizamos pretratamiento, y analizar sus cambios post-RVS. Más adelante se revisan algunos estudios que utilizan el FIB-4 y/o la ET y sus cambios después de la RVS para estratificar el riesgo de CHC en pacientes con RVS-AAD. En este sentido, algunos estudios han sugerido que el cribado no es coste-eficaz en pacientes que pretratamiento son F3 o que tienen FIB-4 $< 3,25$, por lo que se les podría evitar el cribado¹⁷.

Por otro lado, otros estudios han observado que la combinación de los valores de ET y albúmina post-RVS pueden ser útiles para estratificar el riesgo de CHC en estos pacientes³². Otros proponen modelos predictivos que no están al alcance de la práctica clínica, como el aMAP score (una compleja fórmula que utiliza la edad, el género, la albúmina, la bilirrubina y las plaquetas)³³ o los modelos computerizados de red neural³⁴.

I. Estudio de J. Ampuero

Ampuero et al. realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, en el que participaron 11 hospitales de Andalucía. La cohorte incluyó 1054 pacientes con RVS-AAD, y que tenían criterios de cribado de CHC según la guía EASL (ET > 10 kPa, signos clínicos-ecográficos de cirrosis o diagnóstico histológico de fibrosis hepática F3-F4); además, incluyeron pacientes con FIB-4 $> 3,25$ sin cirrosis ni ET > 10 kPa. Se les realizó test de laboratorio y una ET a nivel basal y dentro de los 6 meses tras el fin del tratamiento; además de una ecografía basal para descartar CHC y ver datos de cirrosis. Después, siguieron cribado ecográfico semestral. Basalmente,

la mediana de los valores de ET fue 19,9 kPa, y el 58% eran cirróticos. El 5,3% desarrolló CHC.

El análisis multivariante de las variables basales mostró que el FIB-4 $>3,25$, la ET > 10 kPa y la cirrosis por ecografía eran factores independientes asociados al riesgo de desarrollar CHC (respectivamente, RR 2,26 [1,08 – 4,73] $p=0.030$; RR 1,02 [1,00-1,04] $p= 0.045$; y RR 3,15 [1,36-7,27] $p= 0.007$).

Combinando los predictores basales de riesgo de CHC, hicieron 3 grupos de pacientes: a) con criterios de cribado de CHC (>10 kPa o cirrosis por ecografía) y FIB-4 $>3,25$, b) con criterios de cribado de CHC y FIB-4 $<3,25$, y c) los que tenían sólo FIB-4 $>3,25$ (sin criterios de cribado). Los pacientes que tenían criterios de cribado y FIB-4 $>3,25$ tuvieron la mayor incidencia acumulada de CHC (a: 8,8% de 498 pacientes, vs b: 2,4% de 506 pacientes, y vs c: 0% de 50 [logRank 22,129; $p= 0,0001$]). La incidencia anual de CHC en el grupo a se mantuvo $>1,5\%$; en el grupo b fue cercana a 1%; en el grupo c ninguno desarrolló CHC.

En el subgrupo de pacientes con ET entre 10 kPa y 13,5 kPa (328 pacientes), la incidencia de CHC también fue significativamente mayor en aquéllos con FIB-4 $>3,25$ vs $<3,25$ (7,5% vs 1,3% $p=0,003$). En este subgrupo estratificaron combinando FIB-4 y cirrosis por ecografía. El riesgo de CHC fue mayor en los que tenían FIB-4 $>3,25$ y cirrosis por ecografía frente al resto de los grupos (probablemente en ellos la ET infraestimó el grado de fibrosis hepática). De los pacientes con 10-13,5 kPa y sin cirrosis en la ecografía (podríamos llamarlos F3 “verdaderos”), en los que tenían el FIB-4 $>3,25$ el 5,1% (de 59 pacientes) desarrolló CHC; mientras que ninguno (0% de 194 pacientes) de los que tenían el FIB-4 $<3,25$ tuvo CHC.

En los pacientes con el mayor riesgo de CHC (basalmente criterios de cribado y FIB-4 $>3,25$), observaron que en aquéllos que mantenían éstas dos variables en los 6 meses tras fin del tratamiento, el riesgo de CHC era 3 veces mayor que los mejoraban alguna de las dos variables (13,7% [21/153] vs 4,9% [9/184]; logRank 7,396 $p=0,007$); los primeros tenían significativamente a nivel basal peor función hepática y recuento de plaquetas.

En resumen, combinar el FIB-4, la ET y la ecografía puede ayudar a estratificar el riesgo de CHC en los pacientes con RVS tras AAD. Pretratamiento, el mayor riesgo de CHC fue identificado por la combinación de FIB-4 $>3,25$ con ET >10 kPa o cirrosis por ecografía. El riesgo de CHC se triplicaba si mantenían estos criterios a los 6 meses tras fin del tratamiento³⁵. Es llamativo que no desarrolló CHC ninguno de los pacientes que pretratamiento tenían 10-13,5 kPa, sin cirrosis en ecografía y FIB-4 $<3,25$; lo que sugiere que en ellos se podría evitar el cribado, por muy bajo riesgo de CHC.

II. Estudio de S. Alonso

El estudio de Alonso *et al.* es una cohorte multicéntrica realizado en 8 hospitales de Madrid. Incluyeron 993 pacientes con RVS-AAD y fibrosis hepática avanzada, compensados,

y que estaban en cribado de CHC según las guías clínicas. Recogieron los datos clínicos, los valores de ET y de FIB-4 a nivel basal, al año y al tercer año del fin del tratamiento. La mediana de seguimiento fue 45 meses (rango 13-53). Basalmente, la mediana de la RHM fue 19 kPa y del FIB-4 4,1, y el 40% de los pacientes tenían hipertensión portal. El 3,9% de los pacientes desarrolló CHC.

La RHM y el FIB-4 disminuyeron significativamente al año y a los 3 años del fin del tratamiento (medianas 19-12-9 kPa y 4,1-2,5-2,3 respectivamente; $p<0,001$); el mayor descenso se produjo en el primer año. En el análisis multivariante, la albúmina basal, la RHM basal, el porcentaje de reducción RHM al 1 año y el FIB-4 al 1 año fueron factores independientes asociados al riesgo de CHC.

Construyeron 2 modelos predictivos de CHC con estas variables independientes, que fueron categorizadas según los valores de corte más predictivos. El modelo basado en la RHM (modelo-RHM) incluye la RHM basal, el porcentaje de reducción RHM al 1 año y la albúmina basal (valores de corte 17,3 kPa, 25,5% y 4,2 g/dl respectivamente), y tiene una puntuación de 0 a 3. El modelo basado en el FIB-4 (modelo-FIB-4) incluía el FIB-4 basal, el FIB-4 al 1 año, la albúmina basal y la GGT al año (valores de corte 3,7, 3,3, 4,2 g/dl y 42 UI/L respectivamente), con una puntuación de 0 a 6. El 0% (0/191) y el 0,4% (1/270) de los pacientes con puntuación 0 en el modelo-RHM y en el modelo-FIB-4, respectivamente, desarrolló CHC durante el seguimiento. La incidencia acumulada a 3 años de CHC fue 0%, 2,1%, 5,8% y 16,3% para los pacientes con puntuaciones 0, 1, 2 y 3 en el modelo-RHM respectivamente (logRank $< 0,001$). Según el modelo-FIB-4, esta incidencia fue del 0,4%, 1,7%, 6,5% y 19% para los pacientes con puntuaciones 0, 1-2, 3-4 y 5-6 (log Rank $< 0,001$).

Concluyen que estos modelos de riesgo basados en la RHM y en el FIB-4 basales y en sus cambios al año del fin del tratamiento pueden identificar un subgrupo de pacientes con fibrosis hepática avanzada y RVS-AAD en riesgo de CHC muy bajo, en los que podría evitarse el cribado. Proponen un algoritmo, que resumido sugiere realizar a estos pacientes el FIB-4 y la ET basal y al año del fin del tratamiento; para calcular el riesgo de CHC según el modelo-RHM y FIB-4, y si la puntuación es 0 se les podría evitar el cribado de CHC³⁶.

III. Estudio de G.N. Ioannou

Ioannou *et al.* publican en 2019 un estudio retrospectivo, multicéntrico de la Administración de Salud de Veteranos (USA) sobre 48.135 pacientes con VHC (97% varones) que iniciaron tratamiento antiviral entre el año 2000 y el 2015 y que tuvieron RVS. Fueron tratados con AAD 29.033 pacientes (7.533 cirróticos, 21.500 no cirróticos) y el resto recibieron tratamientos basados en IFN (2.251 cirróticos y 16.851 no cirróticos).

En los cirróticos tratados con IFN, los que tenían FIB-4 basal $\geq 3,25$ el riesgo anual de CHC permaneció $> 2\%$, y en aquellos con FIB-4 basal $<3,25$ este riesgo permaneció bajo ($<1\%$), durante 10 años post-RVS. En los cirróticos tratados

con AAD, la incidencia anual de CHC en los 4 años post-RVS bajó significativamente en ambos grupos (FIB-4 basal $\geq 3,25$ y $< 3,25$), pero debido a un seguimiento corto de 4 años, los autores no extraen conclusiones al respecto.

A continuación, muestro los principales resultados del estudio sólo de los pacientes tratados con AAD. Para valorar el impacto de los cambios en el FIB-4 en cualquier momento del seguimiento, incluyendo muchos años, categorizaron el FIB-4 $\geq 3,25$ o $< 3,25$ como una co-variable tiempo-dependiente.

A) FIB-4 pretratamiento.

Los cirróticos con FIB-4 basal $\geq 3,25$ tuvieron doble riesgo anual de CHC que aquéllos con FIB-4 $< 3,25$ (3,66 vs 1,16%, RR 2,14 [1,66-2,75]).

Los pacientes sin cirrosis y FIB-4 basal $\geq 3,25$ tuvieron un riesgo anual de CHC del 1,22%, lo que podría sugerir que necesitan mantener el cribado; por el contrario, en aquéllos con FIB-4 basal $< 3,25$ el riesgo anual de CHC fue de 0,24%, lo que sugiere que no necesitan cribado.

B) Cambios en el FIB-4 tras RVS.

B.1.- En los pacientes cirróticos.

Es destacable que los cirróticos que mantenían FIB-4 $\geq 3,25$ basal y post-RVS tuvieron un riesgo anual de CHC muy alto (5,08% y 4,43%, para FIB-4 al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente). En aquéllos con FIB-4 $\geq 3,25$ basal y que bajaron a $< 3,25$ post-RVS el riesgo anual de CHC fue 2,45% y 2,87%, para FIB-4 al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente. Sólo aquéllos cirróticos que mantuvieron el FIB-4 $< 3,25$ basal y post-RVS tuvieron un riesgo anual de CHC bajo (1,02% y 0,93%, para FIB-4 al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente). Una minoría de cirróticos (9,5%) incrementaron el FIB-4, su riesgo anual de CHC fue 2,3% y 2,75%, al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente.

B.2.- en los pacientes no cirróticos.

Resaltar que en los pacientes sin cirrosis, los que mantenían el FIB-4 alto ($\geq 3,25$ basal y post-RVS) tenían un riesgo anual de CHC alto (a) por lo deberían continuar el cribado; por el contrario, en aquéllos que lo mantuvieron bajo (FIB-4 $< 3,25$ basal y post-RVS) este riesgo fue particularmente bajo (b), lo que sugiere que no necesitan cribado (a: 2,39% y 1,63%, b: 0,24% y 0,19%; para FIB-4 al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente).

El riesgo anual de CHC en los que el FIB-4 bajó post-RVS (c) y en los que aumentó post-RVS (d), fue c: 0,95% y 1,02% y d: 0,47% y 0,9% (para FIB-4 al año o en cualquier momento post-RVS respectivamente).

Los autores finalizan con las siguientes conclusiones. El FIB-4 pretratamiento y sus cambios post-RVS pueden utilizarse para estratificar el riesgo de CHC en los pacientes

con VHC que alcanzan la RVS. Los cirróticos pretratamiento continúan con un alto riesgo de CHC durante muchos años tras RVS ($> 2\%/año$), incluso si el FIB-4 disminuye, por lo que deben continuar en cribado indefinidamente. Los pacientes sin cirrosis y FIB-4 $\geq 3,25$ pretratamiento, y especialmente si lo mantienen $\geq 3,25$ post-RVS, tienen un riesgo suficientemente alto para continuar en cribado de CHC (37). Es importante resaltar que los pacientes sin cirrosis que mantuvieron el FIB-4 $< 3,25$ basal y post-RVS el riesgo de CHC fue particularmente bajo, lo que sugiere que no necesitan cribado.

Las limitaciones principales del estudio son que es retrospectivo, que la mayoría de los pacientes eran varones, y que el diagnóstico de cirrosis se basó en unos códigos validados.

¿Qué pacientes tras la respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa deberían continuar en programa cribado de CHC?

Según los estudios anteriores, evaluar pretratamiento el FIB-4, la ET y el diagnóstico de cirrosis por ecografía, y sus cambios tras la RVS puede ayudar a estratificar el riesgo de CHC en los pacientes con fibrosis hepática avanzada y RVS-AAD, sin otros factores etiológicos (alcohol, enfermedad de hígado graso no alcohólico etc.). Son estudios con un gran tamaño de muestra, aunque el seguimiento tras RVS-AAD ha sido corto (4-5 años). Los cambios de estas variables son analizados en momentos diferentes (Ampuero, a los 6 meses postratamiento; Alonso, a 1 y 3 años postratamiento; Ioannou, al año post-RVS o en cualquier momento post-RVS). Alonso observó el mayor descenso de la RHM y del FIB-4 en el primer año, aunque a los 3 años siguieron descendiendo (probablemente continuó la regresión hepática). Es destacable que el estudio de Ampuero y de Ioannou obtuvieron resultados similares³⁵⁻³⁷.

Lo ideal sería hacer esta estrategia de forma prospectiva en nuestros pacientes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con infección por VHC de nuevo diagnóstico se encuentran en estadios iniciales de fibrosis hepática en nuestro país, en la actualidad; de forma que hay un importante número de pacientes con fibrosis hepática avanzada y RVS-AAD que están en cribado desde hace unos años.

Basándonos en los estudios anteriormente revisados, en cuanto al cribado de CHC en los pacientes con VHC con RVS-AAD y fibrosis hepática avanzada se podría realizar la siguiente estrategia:

1.- En los pacientes con cirrosis basal tratados con IFN se ha observado que mantienen un riesgo alto de CHC durante al menos 10 años; en los cirróticos tratados con AAD desconocemos lo que ocurre a largo plazo, por lo que deberían continuar en cribado actualmente.

2.- Los pacientes que pretratamiento tienen una ecografía de calidad con datos de cirrosis y una ET $< 13,5$ kPa (probablemente la ET haya infraestimado el grado de fibrosis), deberían considerarse cirróticos y, por ello mantenerles el cribado de CHC.

	AMPUERO	ALONSO	IOANNOU
Tipo de estudio	Prospectivo multicéntrico, Andalucía	Prospectivo multicéntrico, Madrid	Retrospectivo multicéntrico, USA
Número pacientes	1054	993	29033 (7533 cirróticos/ 21500 no cirróticos)
Criterios inclusión	ET >10 kPa/cirrosis-eco/F3-F4 biopsia	ET>9,5 kPa/cirrosis-eco+trombopenia/ F3-F4 biopsia	Diagnóstico cirrosis códigos validados
Seguimiento	Mediana 49 meses	Mediana 45 meses	Media 5,4 años
Mediana de RHM basal	19,9 kPa	19	No evaluada
Pacientes con CHC	5,3%	3,9%	14,1% en cirróticos/ 4,3% en no cirróticos
FIB-4 Y ET basal-cambios en	6 meses postAAD	1 y 3 años postAAD	Sólo FIB-4 1 año o cualquiera postRVS
Predictor independiente de riesgo de CHC	FIB-4 > 3,25 basal ET > 10 kPa basal Cirrosis- eco basal	Albumina basal RHM basal % reducción RHM al año FIB-4 al año	-
Incidencia CHC	INCIDENCIA ACUMULADA CHC A 4 AÑOS >10 kPa o ci-eco y FIB-4 >3,25: 8,8% >10 kPa o ci-eco y FIB-4 <3,25: 2,4% sólo FIB-4 >3,25: 0% 10-13,5 kPa y no cirrosis-eco FIB-4>3,25 vs <3,25 : 5% vs 0% EN >10 KPA/CI-ECO Y FIB-4>3,25 BASAL 6ºMES >10 kPa o ci-eco y FIB-4>3,25 : 13,7% 6ºMES NO(>10kPa/ci-eco) o NO FIB4>3,25:4,9	INCIDENCIA ACUMULADA A 3 AÑOS MODELO- ET score 0/1/2/3: 0% 2,1% 5,8% 16,3% 0,4% MODELO-FIB4 score 0/1-2/3-4/5-6: 0,4% 1,7% 6,5% 19%	RIESGO ANUAL CHC Cirrosis FIB-4≥ vs <3,25: 3,6% vs 1,16% No cirrosis FIB-4≥ vs <3,25: 1,22% vs 0,24% FIB-4-3,25 BASAL vs POST-RVS Cirrosis: 5,08%/ 2,45%/ 1,02%/ 2,3% No cirrosis:2,39%/ 0,95%/ 0,24%/ 0,47%

TABLA 1

ESTUDIOS QUE EVALÚAN FIB-4 Y/O ET Y SUS CAMBIOS POST-RVS PARA ESTRATIFICAR RIESGO CHC EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA.

3.- De los pacientes F3 “verdaderos” pretratamiento (10-13,5 kPa y ecografía de calidad sin datos cirrosis):

- En aquellos con FIB-4 <3,25 pretratamiento y que lo mantienen <3,25 postratamiento, podría evitarse el cribado de CHC por tener un riesgo de CHC muy bajo.

- En aquellos con FIB-4 ≥3,25 pretratamiento, y especialmente si lo mantienen ≥ 3,25 postratamiento, tienen un riesgo de CHC alto, por lo que se les debería ofrecer cribado de CHC.

4.- Si utilizamos los modelos predictivos de riesgo de CHC basados en la ET o en el FIB-4 y sus cambios al año del tratamiento, propuestos por Alonso; sólo en los pacientes con puntuación 0 (muy bajo riesgo de CHC) podría evitarse el cribado de CHC, en el resto debería mantenerse.

En resumen, creemos que podría evitarse el cribado debido a un riesgo de CHC muy bajo a los pacientes F3 “verdaderos” (con 10-13,5 kPa en ET y ecografía de calidad sin cirrosis) basales, si el FIB-4 pretratamiento es <3,25 y lo mantienen <3,25 postratamiento; habiendo descartado otros factores de riesgo de progresión de la fibrosis hepática (alcohol, esteatosis hepática etc).

De todas formas, esta estrategia hay que valorarla con precaución. En la actualidad, se necesitan más estudios prospectivos, y con un seguimiento mayor para conocer el riesgo de desarrollar CHC en los diferentes grupos de pacientes con fibrosis avanzada y RVS-AAD, y así poder realizar conclusiones firmes sobre el cribado de CHC en estos pacientes.

PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA Y RVS TRAS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	PROPUESTA DE CRIBADO DE CHC
Cirrosis basal	Cribado
10-13,5 kPa y cirrosis-ecografía	Cribado
10-13,5 kPa y no cirrosis-ecografía: -si FIB-4 $\geq 3,25$ basal y/o postAAD -si FIB-4 $< 3,25$ basal y postAAD	Cribado Considerar discontinuar cribado
Modelo predictivo basado en ET o FIB-4: - Puntuación 0 al año y persiste mejoría a 3 años - Resto de puntuaciones	Considerar discontinuar cribado Cribado

TABLA 2
ALGORITMO

Bibliografía

- Curry MP, Charlton M. Sofosbuvir and velpatasvir for patients with HCV infection. *N Engl J Med* 2016; 374:1688.
- Ampuero J, Reddy KR, Romero-Gomez M. Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options. *World J Gastroenterol* 2016; 22:5285–92.
- Leroy V, Angus P, Bronowicki J, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63:1430–1441.
- Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Antoran BR, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66:1138–48.
- Perelló C, Carrión JA, Ruiz-Antorán B, Crespo J, Turnes J, Llaneras J, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 6 dasabuvir 6 ribavirin: An early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2017; 24:226–37.
- Crespo J, Calleja JL, Fernandez I, Sacristan B, Ruiz-Antoran B, Ampuero J, et al. Real-world effectiveness and safety of oral combination antiviral therapy for hepatitis C virus genotype 4 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:945–949.e1.
- Ampuero J, Jimeno C, Quiles R, Rosales JM, Llerena S, Palomo N, et al. Impact of comorbidities on patient outcomes after interferon-free therapy-induced viral eradication in hepatitis C. *J Hepatol* 2018; 68:940–8.
- Negro F. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication. *J. Hepatology* 2020; 74:952–63.

9. Reig M, Forner A, Ávila M, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)* 2021; 156:463.e1–463.e30.

10. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology* 2020; 71:44–55.

11. Sahakyan Y, Lee-Kim V, Bremner KE, Bielecki JM, Krahn Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2021; 28:739–54.

12. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology* 2019; 156:431–45.

13. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158:329–337.

14. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579–5.

15. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73:1170–1218.

16. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2020; 71:686–721.

17. Farhang Zangneh H, Wong WWL, Sander B, Bell CM, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:1840–1849.e16.

18. Kanwal F, Singal A. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. *Gastroenterology* 2019; 157: 54–64.

19. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rustet al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol* 2021; 75:659–689.

20. Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving Sustained Virological Response in Hepatitis C Reduces the Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis Employing Relative and Absolute Outcome Measures. *Clin Drug Investig.* 2015; 35:843–850.

21. Bandiera S, Billie Bian C, Hoshida Y, Baumert TF, Zeisel MB. Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Virol.* 2016; 20:99–105.

22. Rinaldi L, Nevola R, Franci G, Perrella A, Corvino G, Marrone A, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma after HCV Clearance by Direct-Acting Antivirals Treatment Predictive Factors and Role of Epigenetics. *Cancers (Basel)* 2020; 12:1351-1370.
23. Ahumada A, Rayon L, Uson C, Bañares R, Alonso S. Hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis: Who to screen and for how long? *World J Gastroenterol* 2021; 27: 6737-6749.
24. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124:1599-1607.
25. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2006; 44:111-117.
26. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012; 56:532-543.
27. Shiratori Y, Imazeki F, Moryama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained virological response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:517-524.542.
28. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
29. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399-403.
30. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy. *Hepatology* 2009; 49:729-738.
31. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018; 67:1683-1694.
32. Pons M, Rodríguez-Tajes S, X Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020;72: 472-480.
33. Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 2020;73: 1368-1378.
34. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021; 7:458-465.
35. Ampuero J, Carmona J, Sousa F, Rosales JM, Lopez-Garrido A, Casado M, et al. A 2-Step Strategy Combining FIB-4 With Transient Elastography and Ultrasound Predicted Liver Cancer After HCV Cure. *Am J Gastroenterol* 2022; 1:138-146.
36. Alonso S, Manzano ML, Gea F, Gutiérrez ML, Ahumada AM, Devesa MJ, et al. A Model Based on Noninvasive Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus-Advanced Fibrosis. *Hepatology* 2020; 72: 1924-1934.
37. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019; 157:1264-1278.