



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



CARTA AL EDITOR

¿Sobresimplificación de la conexión entre el tratamiento de la hepatitis C y la carcinogénesis hepatocelular?*



Oversimplification of the link between hepatitis C treatment and hepatocellular carcinogenesis?

Leí con interés el reporte de caso presentado por Tapia-Sosa et al.¹. La contribución de los autores sin duda ha beneficiado la discusión global respecto a las correlaciones entre la terapia antiviral de acción directa (AAD) en el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (VHC) y el curso de la enfermedad del carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, los autores pueden haber arriesgado sobresimplificar la conexión entre la terapia AAD y la patogénesis del CHC al sugerir la posibilidad de una relación causal. A pesar de que los 2 pacientes del artículo presentaron cirrosis posterior a la infección de VHC, esto solo fortalece el argumento de que el VHC puede haber inducido cambios irreversibles en la arquitectura celular del hígado. En consecuencia, aunque el VHC es erradicado con la terapia AAD, dichos cambios permanecen y son de influencia en el curso de la enfermedad del CHC.

La infección crónica por VHC puede suscitar varios cambios epigenéticos en los hepatocitos durante el curso de la infección. De acuerdo con estudios recientes^{2,3}, la infección crónica por VHC conduce a modificaciones epigenéticas en la histona H3, la cual es una proteína de compactación de ADN. Se ha encontrado una asociación entre el cambio epigenético H3K27ac, que involucra la acetilación de la lisina residual en la posición 27 N-terminal de la proteína, y un incremento en el riesgo de CHC, donde existe una expresión alterada de los genes asociados con la patogénesis del CHC. Se identifican 8 genes pertinentes (WNT10A, JUNB, FOSL2, MYCN, TNFAIP3, KLF4, EDN1 y PCSK9). Además, estas modificaciones epigenéticas persisten posterior a la curación del VHC con la terapia de AAD. El hecho de que estos cambios precedan la carcinogénesis hepatocelular, fortalece el argumento. El H3K27ac también está asociado a un mayor riesgo de fibrosis hepática, la cual es un importante factor de riesgo de progresión de CHC⁴.

Segundo, recomendaría que los autores proporcionen una descripción más completa de los pacientes que presentaron, ya que diferencias sutiles en las historias médicas pueden sugerir explicaciones alternativas del desarrollo del CHC observado posterior a la administración de la terapia con AAD. Es incierto si los dos pacientes tenían etiologías concurrentes para la carcinogénesis hepatocelular. Por ejemplo, si un paciente presentara coinfección por VHC y hepatitis B crónica (VHB), la implementación de la terapia con AAD llevaría a la erradicación del VHC, pero también a un incremento simultáneo de la actividad de la enfermedad por VHB posteriormente. Este incremento podría estar asociado a la carcinogénesis hepatocelular *de novo* o a la progresión del cáncer. En este caso, conocer el intervalo de tiempo entre la respuesta virológica sostenida (RVS) y la carcinogénesis hepatocelular es clave.

Tercero, estos resultados deben ser interpretados a la luz del entorno socioepidemiológico en México. Dado que la proporción de personas que se inyectan drogas es relativamente alta en la región, a la par del riesgo de transmisión viral por transfusión sanguínea, los dos pacientes reportados pueden haber experimentado coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual conlleva un riesgo substancialmente más alto de recurrencia de VHC que en pacientes que solamente están infectados por VHC (resumen de riesgo a 5 años: 15,02%; IC 95%: 0,00-48,26%, contra 0,95%; IC 95%: 0,35-1,69%)⁵. También existe un riesgo de contracción *de novo* de hepatitis C por medio de las vías establecidas de transmisión, como se menciona anteriormente. Esto es particularmente relevante si el paciente tiene una historia continua de inyección de drogas y coagulopatías que requieran transfusiones sanguíneas.

Responsabilidades éticas

No se requirió del consentimiento informado de los pacientes. Este manuscrito es una respuesta a un artículo publicado y no requiere de aprobación del comité de ética. El autor declara que el presente artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

* En respuesta a: Tapia-Sosa R, Hernández-Cabral F, Gabutti A, et al. Carcinoma hepatocelular asociado con el uso de la terapia antiviral de acción directa para virus de hepatitis C: reporte de dos casos. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2021;86:197-199.

Bibliografía

1. Tapia-Sosa R, Hernández-Cabral F, Gabutti A, et al. Hepatocellular carcinoma associated with direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus: A report of two cases [Article in English, Spanish]. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021;86:197-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2020.04.008>.
2. Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, et al. HCV-Induced epigenetic changes associated with liver cancer risk persist after sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2019;156, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.038>, 2313.e7-2329.e7.
3. Pérez S, Kaspi A, Domovitz T, et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals. *PLoS Genet*. 2019;15:e1008181, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen>.
4. Xu F, Moorman A, Tong X, et al. All-cause mortality and progression risks to hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2015;62:289-97, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ860>.
5. Simmons B, Saleem J, Hill A, et al. Risk of late relapse or reinfection with Hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:683-94, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ948>.

A. Ng*

University College London, London, UK

*Autor para correspondencia. University College London. Gower Street, Bloomsbury, London, United Kingdom WC1E 6BT (44) 7380331410

Correo electrónico: a.ng.20@ucl.ac.uk

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2021.05.004>

0375-0906/ © 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Respuesta a Alexander Ng. Réplica a la Carta al Editor



Reply to Alexander Ng. Response to Letter to the Editor

Deseamos agradecer al Dr. Ng por el interés mostrado en nuestro reporte de caso de dos pacientes que desarrollaron carcinoma hepatocelular (CHC) posterior a terapia con antivirales de acción directa (AAD). Al ser un reporte de caso, nuestra intención no fue establecer causalidad¹. Como lo discutimos en nuestro artículo, estamos de acuerdo en que parece no haber conexión entre la terapia con AAD y CHC *de novo* o recurrente. Esto está sustentado por un nuevo metaanálisis: Ma et al.² evaluaron la incidencia de CHC en 276,848 pacientes infectados con virus de la hepatitis C (VHC) tratados con terapia basada en IFN o AAD y encontraron que la terapia con cualquiera de los dos agentes reduce el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con VHC crónico.

El VHC causa que la célula desarrolle mecanismos adaptativos al estrés que facilitan la carcinogénesis. Los exosomas contienen miR que están involucrados en replicación viral y carcinogénesis. Las células hepáticas infectadas por VHC producen altos niveles de miR-122. El tratamiento con AAD causa una disminución de miR-122 y su pérdida está asociada a CHC³. El VHC también causa desajustes en la respuesta inmune. El hígado contiene un gran número de células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT por sus siglas en inglés). El VHC regula al alza algunos marcadores de activación inmune, como HLA-DR, CD69 y PD-1, lo cual lleva a la activación crónica de dichas células y al agotamiento inmunológico de las mismas. Los AAD disminuyen los niveles de IL-18, una de las citoquinas que estimula a las células MAIT, lo cual causa una disminución en la inflamación intrahepática y la citotoxicidad. Sin embargo, incluso después de una cura virológica las células MAIT continúan siendo disfuncionales. Otros estudios mostraron que las células T CD8 de memoria provenientes de pacientes con VHC producen menos IFN- γ y TNF- α , posterior a la expo-

sición antigénica. Al igual que las células MAIT, las células T CD8 mantienen un fenotipo agotado posterior a la cura. Además, las células intrahepáticas regulatorias T CD4 y T-reg se expanden en sangre e hígado de los pacientes con VHC crónico y permanecen sin cambio tras la terapia con AAD⁴. Estos hallazgos sugieren que el VHC causa cambios epigenéticos e inmunológicos, independientemente de la cura inducida por AAD, lo cual predispone a los pacientes al CHC.

Estamos de acuerdo en que detallar más las historias clínicas habría sido de utilidad para los lectores. La historia clínica de nuestros pacientes fue negativa para uso de drogas, actividades sexuales de alto riesgo y enfermedades que requirieran transfusiones sanguíneas. Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas más recientes⁵, realizamos pruebas para el virus de la hepatitis B (VHB) y VIH a nuestros dos pacientes, reportando resultados negativos. Respecto al momento de obtención de la respuesta virológica sostenida (RVS) y el desarrollo del CHC, diagnosticamos recurrencia de CHC previo al término de la terapia con AAD en el primer paciente y CHC *de novo* 3 meses posterior al final del tratamiento en el segundo paciente. Consideramos que el VHC fue curado en ambos pacientes, ya que lograron una RVS. Creemos que los cambios irreversibles causados por la infección por VHC fueron los responsables del desarrollo de CHC en nuestros pacientes.

Finalmente, la mayoría de la evidencia disponible en la literatura apunta hacia el fin de la controversia respecto a la asociación entre los AAD y el desarrollo del CHC.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de ambos pacientes previo a la publicación. Este manuscrito no contiene información de los pacientes que pueda permitir su identificación. El comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán aprobó la utilización de datos de los pacientes sin identificación para el original y los manuscritos relacionados.