

Resumen del Congreso de la AASLD 2017

Capítulo 1: Virología y diagnóstico

Federico García

Servicio de Microbiología Clínica; Instituto Ibs. Granada

Hospital Universitario San Cecilio-Campus de la Salud

Granada

En este capítulo se resumen las 5 comunicaciones consideradas más relevantes en aspectos virológicos y de diagnóstico de las hepatitis víricas. En lo relativo al Virus de la Hepatitis C (VHC), revisaremos los datos de eficacia de Sofosbuvir (SOF)-Velpatasvir (VEL) con o sin Ribavirina (RBV) en pacientes con Genotipo 3 de la cohorte alemana GECCO (**oral #63**); la importancia de realizar un test reflejo de carga viral en las muestras en las que se detectan anticuerpos anti-VHC y su impacto sobre el acceso al tratamiento (**póster #977**); los datos más recientes sobre las resistencias de Voxilaprevir (VOX) (**póster #1176**), y finalmente un subanálisis de prevalencia de sustituciones asociadas a resistencia en una población especial, los usuarios de drogas intravenosas (PWID), en los que pudiéramos asistir a brotes de transmisión de virus con resistencias (**póster #877**). Respecto de la hepatitis B, presentaremos una comunicación en la que se presentan los resultados de un nuevo marcador de el virus de la hepatitis B, el ARN pregenómico (**póster #1880**), un nuevo marcador que puede resultar de gran utilidad para predecir la pérdida del HBeAg y para la monitorización de la eficacia de alguno de los nuevos fármacos que pronto se van a utilizar en el tratamiento de la hepatitis B.

#63: Do resistance associated substitutions (RAS) or Ribavirin (RBV) use influence treatment success of Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) in chronic hepatitis C genotype 3 (GT 3) infection? – Results from the GERman hepatitis C COhort (GECCO)

Stefan Christensen, Patrick Ingiliz, Stefan Mauss, Dietrich Hueppe, Axel Baumgarten, Guenther Schmutz, Karl Georg Simon, Florian Berger, Heiner W. Busch, Martin Daeumer, Knud Schewe, Juergen K. Rockstroh, Thomas Lutz, Johann von Felden, Joerg Timm, Julian Schulze zur Wiesch.

Objetivo

Aportar los datos de uso de Sofosbuvir-Velpatasvir en vida real, para conocer si es necesario o no añadir ribavirina en pacientes cirróticos, y si las RAS basales tienen algún impacto en la respuesta.

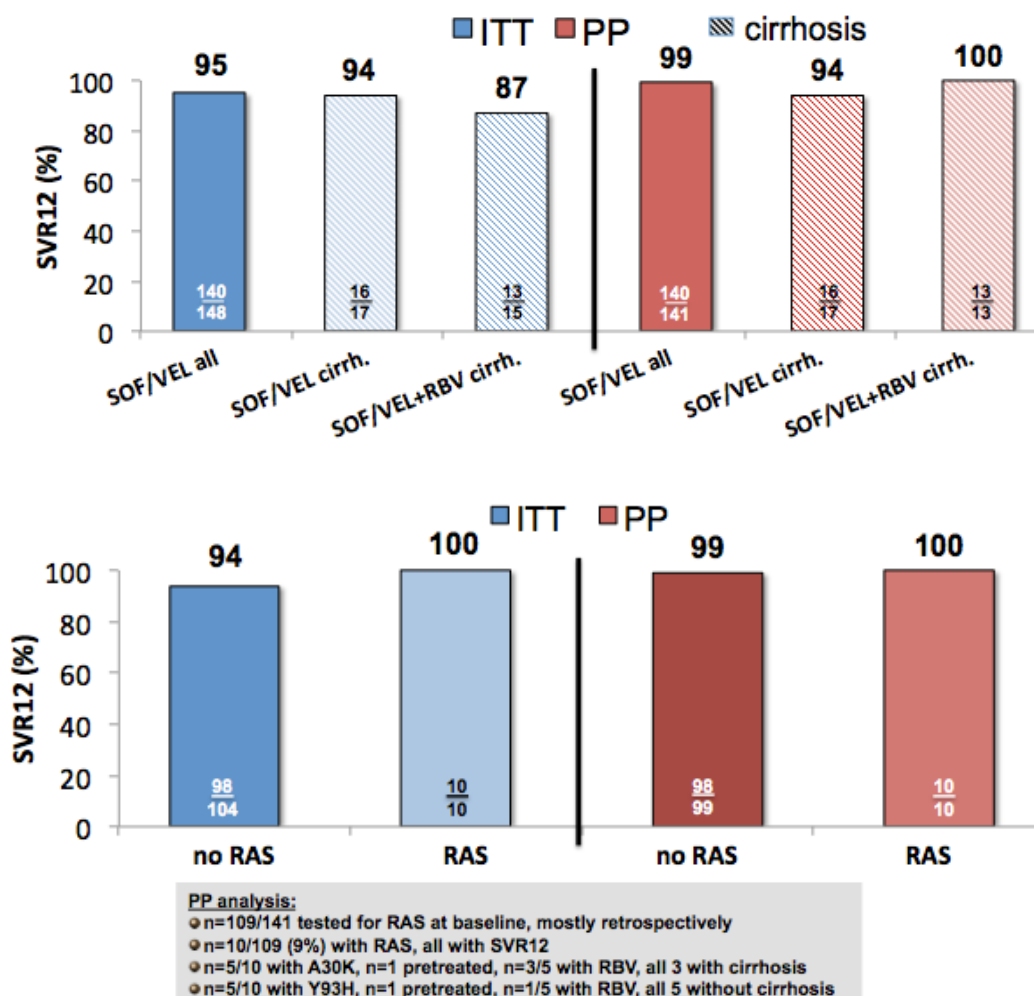
Metodología

La cohorte GECCO es una cohorte multicéntrica y prospectiva en la que participan 9 centros de Alemania. Para este análisis se incluyeron todos los pacientes genotipo 3 que iniciaron SOF/VEL +/-RBV desde Agosto de 2016. Se recogen las características demográficas así como la respuesta a tratamiento y las RAS basales.

Resultados y Conclusiones

Los autores presentaron los datos de 232 pacientes GT3 de la cohorte GECCO que iniciaron SOF-VEL (n=200) o SOF-VEL-RBV (n=32). Un 28% de los pacientes eran pre-tratados, un 22% cirróticos y 37% tomaban terapia sustitutiva. Las RAS basales se determinaron en 177 pacientes, y 16 presentaron alguna RAS (8 A30K, 7 Y93H, 1 A30T). Se presentaron datos de 148 pacientes (análisis ITT), de los que 7 se perdieron durante el seguimiento (análisis PP, n=141). Los datos de RVS12 (ITT y PP) en función de la cirrosis

y en función de la presencia o no de RAS se presentan en las figuras



Los autores concluyen: 1) que los pacientes con GT3 tratados con SOF/VEL +/- RBV en la cohorte GECCO mostraron tasas de respuesta en vida real similares a los de ensayos clínicos, 2) que añadir ribavirina en pacientes cirróticos parece no aportar ningún beneficio, y 3) que la presencia de las RAS basales A30K e Y93H no tuvieron impacto alguno en las probabilidades de alcanzar RVS12. Destacan que las pérdidas de seguimiento son aún un problema importante.

Comentario

En este estudio los autores abordan una pregunta de gran trascendencia clínica, y que ha tenido ya un extenso debate en diversos foros, incluyendo nuestro propio congreso de este año. ¿Es necesario añadir RBV para el tratamiento de los pacientes genotipo 3, cirróticos y/o con experiencia previa con regímenes basados en interferón (TE)? ¿es necesario conocer la presencia de Y93H en este tipo de pacientes?. El debate surge de la recomendación que hacen las guías de AASLD/IDSA, que se han actualizado en Septiembre de este año, en las que aconsejan determinar Y93H antes de iniciar tratamiento con SOF/VEL en los pacientes TE (ya sean cirróticos o no) y en los pacientes naïve cirróticos, para, en el caso en el que se detecte, añadir RBV. Las guías Europeas (EASL), que no se han actualizado desde Septiembre de 2016, recomiendan utilizar SOF/VEL/RBV en todos los pacientes GT3 cirróticos si se van a tratar durante 12 semanas, o SOF/VEL durante 24 semanas. En caso de que la determinación de Y93H sea posible, recomiendan el régimen que incluye RBV siempre que esta RAS se detecte. Finalmente, las guías de SEIMC-AEEH recomiendan SOF/VEL 12 semanas en cualquiera de las situaciones.

En este estudio la conclusión de los autores es clara: SOF/VEL se puede usar durante 12 semanas, sin Ribavirina, para el tratamiento de los GT3, independientemente de que hayan fracasado a tratamiento previo con IFN, de que sean o no cirróticos y de que presenten o no RAS en NS5A. La pregunta es, ¿tiene este estudio potencia estadística suficiente como para poder llegar a estas conclusiones?. El estudio es un análisis retrospectivo de todos los pacientes que iniciaron SOF/VEL en la cohorte GECCO; y aunque

incluyeron 232 pacientes, “sólo” 32 pacientes recibieron RBV, “sólo” el 28% eran pre-tratados, y “sólo” 32 (22%) eran cirróticos; además, el prescriptor no disponía de la información de las RAS basales, ya que se analizaron de forma retrospectiva y, finalmente, el estudio “sólo” presenta los datos de 148 pacientes, y evaluación de RAS basales en “sólo” 104 pacientes, de los que 10 pacientes tenían RAS basales y “sólo” 5 presentaron Y93H (no se ha demostrado ningún efecto de A30K sobre la eficacia de SOF/VEL in vivo), ninguno de ellos cirrótico, “sólo” uno era TE, y uno de ellos (no sabemos si el que era TE) fue tratado con Ribavirina. En resumen, demasiados “solos” como para dar validez a las conclusiones que los autores emiten. Como ya comentamos en la discusión que surgió en la presentación que hicimos desde nuestro grupo en el III Congreso Nacional de GEHEP (Oral 08, AB Pérez et al), celebrado este Septiembre en Sevilla, debemos esperar a estudios con mayor solidez y mejor diseño para encontrar la respuesta definitiva a esta pregunta.

#977: Reflex viral load testing following positive screening for HCV leads to improved patient follow up and virologic responses.

D. Yitzchak Goldstein, Jonathan M. Schwartz, Matthew J. Akiyama, Shuchin J. Shukla, Amy S. Fox, Alain H. Litwin

Objetivo

Evaluar el impacto que tiene hacer un test “reflejo” de ARN de VHC sobre el tiempo hasta el “linkage to care” y el acceso al tratamiento.

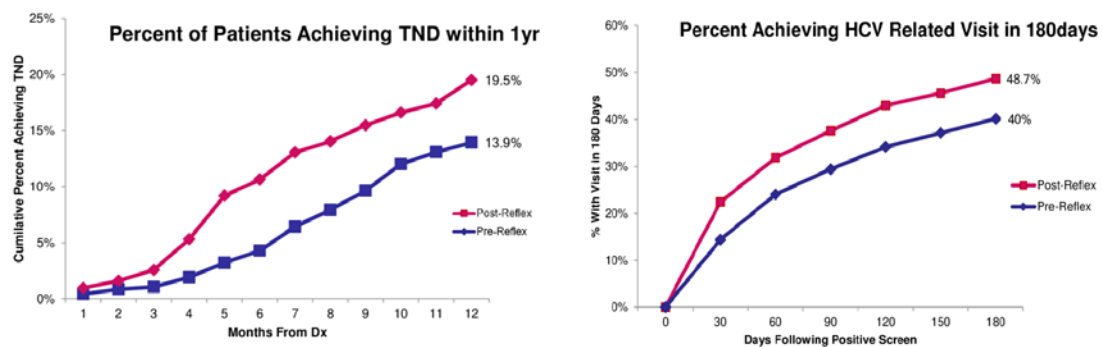
Metodología

Se recogen los datos de todos los pacientes con serología positiva en el centro “Montefiore Medical Center” en el Bronx, Nueva York, con la ayuda de el software del laboratorio. A partir de Abril de 2015 comienzan a hacer el “reflex testing” y evalúan en el año anterior y posterior a esta fecha los siguientes parámetros: tiempo hasta la determinación de ARN de VHC, visita al especialista en los 6 meses posteriores, y respuesta virológica a tratamiento (primer valor de ARN indetectable en el año posterior al test confirmatorio de ARN).

Resultados y Conclusiones

El número de pacientes en los que se realizó screening/confirmación fue de 1,262/466 en la etapa pre “reflex testing” y 1,451/650 en la post. Tras la implantación de el diagnóstico en un paso, todos los parámetros evaluados mejoraron: en la cohorte pre-reflex solo el 59.1% de los pacientes tenían el ARN de VHC realizado a los 3 meses de haber sido diagnosticados, vs el 95.5% en la cohorte post-reflex; en la etapa pre-reflex, el 40,7% de los pacientes con infección activa confirmada visitaron un especialista en los 6 meses posteriores, vs un 51.7% que lo hicieron después de implantar el

reflex testing ($p=0.00015$); el porcentaje de pacientes en los que se verificó un primer valor de ARN indetectable en el año posterior al test confirmatorio de ARN fue de el 14.6% en la cohorte pre-reflex y del 20.3% ($p=0.01$) en la cohorte de pacientes en la que se realizó el diagnóstico en un solo paso. Los autores concluyen que esta estrategia de cribado consiguió mejorar significativamente el acceso al tratamiento y la supresión virológica, y que estas estrategias deben incorporarse en los esquemas de diagnóstico de la hepatitis C.



Comentario

En la actualidad, la mayoría de las autonomías Españolas han autorizado ya el tratamiento universal de los pacientes con hepatitis C, incluyendo los pacientes con grados de fibrosis F0-F2. En esta situación, para poder conseguir el objetivo de la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Virales en España, y lograr la eliminación en 2021, es imprescindible implementar nuevas estrategias de diagnóstico.

Una de ellas es la que los autores de este estudio proponen: realizar un test reflejo de ARN, en la misma muestra en la que se hace el diagnóstico serológico, independientemente de que se haya solicitado o no. Esta

estrategia, que ya se proponía por los CDC en 2013, no ha sido implementada en gran medida en nuestro entorno. En una encuesta que hemos llevado a cabo en Andalucía (Alados JC, et al; PO-58, III Congreso Nacional de GEHEP, 2017) pudimos constatar que en el 40% de los laboratorios encuestados (26 centros) sólo se ofertaba la serología de VHC en la cartera de servicios, y en la mayoría (90%) se veía factible la instauración del diagnóstico en un solo paso. En la actualidad estamos participando en una encuesta nacional que permitirá conocer la situación en España.

En este estudio, como no podía ser de otra manera, los autores demuestran como la instauración del diagnóstico en un solo paso incrementa el nº de pacientes diagnosticados, el de pacientes que acuden a ser evaluados para tratamiento en los 180 días siguientes al diagnóstico de infección activa, y el de pacientes que al año tienen carga viral indetectable, lo que demuestra el impacto que esta medida tiene, no solo sobre el diagnóstico, sino sobre la eliminación de la hepatitis C.

En nuestro grupo de trabajo, ya pilotamos (Casas et al, P-85. SEIMC, 2017) el efecto del diagnóstico en un solo paso y de la implementación de una alerta de derivación de los pacientes con infección activa para ser evaluados a tratamiento. En estos momentos, hemos evaluado retrospectivamente la situación en Andalucía en 2016 (Casas et al, CO-18. SAMPAC, 2017) y ya hemos comenzado la implementación del test reflejo en 18 centros de nuestra comunidad, para poder medir el impacto sobre la derivación de los pacientes.

Pensamos que estudios como este presentado en este AASLD, demuestran claramente que el diagnóstico en un solo paso es totalmente necesario para poder alcanzar el objetivo de la eliminación de la hepatitis C, y deben servir de apoyo para su implementación en España.

1176: Susceptibility to Voxilaprevir of NS3 Resistance-Associated Substitutions and of Clinical Isolates from Direct Acting Antiviral-Experienced and-Naive Patient

Hadas Dvory-Sobol, Bin Han, Julia Lu, Bandita Parhy, David Hsieh, Eric Zhou, Marc Bourlire, Ira Jacobson, Luisa M. Stamm, Gregory Camus, Ross Martin, Evguenia S. Svarovskaia, Hongmei Mo

Objetivo

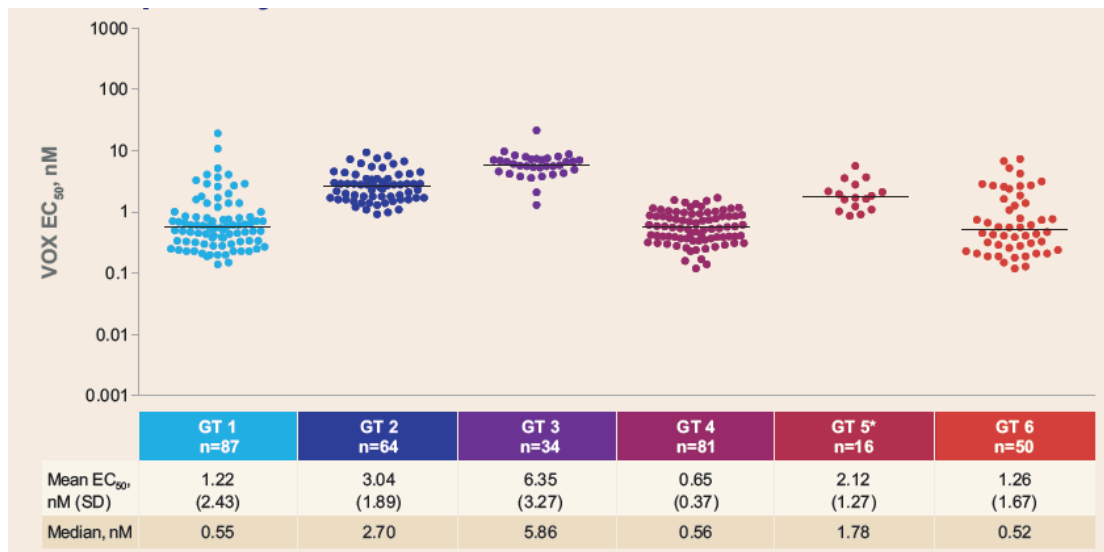
Conocer la susceptibilidad a Voxilaprevir (VOX) en virus quiméricos que incorporan la proteasa de virus aislados de pacientes con y sin experiencia previa con AADs, y de replicones con diferentes variantes asociadas a resistencia (RASs) en la proteasa NS3.

Metodología

Se analiza la susceptibilidad in vitro de VOX, Sofosbuvir (SOF) y Velpatasvir (VEL) en quimeras generadas en el laboratorio con la proteasa de aislados de 332 pacientes de los ensayos clínicos de SOF/VEL/VOX, incluyendo 251 pacientes naive a AADs, 58 con experiencia previa con un IP, y 23 con otros AADs. Además se ensayó la actividad de VOX frente a 347 replicones que contenían diferentes RASs (236 single, 86 doble, y 25 triple).

Resultados y Conclusiones

VOX demostró actividad pangenotípica para los 6 GT y los 30 subtipos de pacientes AAD-naïve que se ensayaron; los valores de EC50 se muestran en la figura.



Las RAS en las posiciones 54, 55, 107, 132, 158, and 166 (NS3) no ejercieron ningún impacto sobre la actividad de VOX (≤ 2.5 -fold). Los cambios Q80K (GT 1a), y R155K (GTs 1a, 1b, 3a, y 4a) tampoco tuvieron impacto alguno en la resistencia a VOX ($FC > 1.5$). Las RAS en posiciones 36, 41, 43, 56, 22, 170, y 175 ejercieron efectos nulos (≤ 2.5 -fold) a bajos (2.5-10-fold) sobre la actividad in vitro de VOX. Los cambios D168A/E/G/H/S/T/V/Y (GTs 1-6) confieren resistencia moderada. La RAS con mayor impacto (> 35 -fold) frente a la actividad de VOX fue A156L/T/V (GTs1-4). No se observó resistencia cruzada con SOF o VEL y tampoco existió un gran efecto sobre la resistencia de los mutantes dobles y triples ensayados (figura).

GT	No Resistance				Low	Moderate	High	EC ₅₀ Fold Change of Synthesized NS3 Genes vs WT
	Fold Change	≤2.5	2.5-≤20	20-≤100	>100	>100		
1a	Frequencies of NS3 Variants in Clinical Isolates: Sequence Data (% variant)							EC ₅₀ Fold Change of Synthesized NS3 Genes vs WT
	Variants in Synthesized NS3 Genes							
	R155K (65.7)	I170V (>99)					R155K + I170V	1.2
	T54S (29.5)	V55A (3.6)	Q80R (2.0)	I170V (1.2)			T54S + V55A + Q80R + I170V	1.3
	V55A (>99)	D168E (3.6)	I170V (1.5)				V55A + D168E + I170V	1.5
	Q41H (1.2)	Q80K (>99)	S122N (13.1)				Q41H + Q80K + S122N	1.9
	Q41H (10.1)	Q80K (>99)	S122G (4.9)				Q41H + Q80K + S122G	2.0
	Q41K (1.5)	Q80K (>99)					Q41K + Q80K	2.8
	F43L (1.1)	Q80K (>99)					F43L + Q80K	3.4
	V36M (>99)	R155K (>99)	I170V (57.9)				V36M + V36M + R155K + I170V	3.6
	T54S (>99)	V55I (64.0)	S122G (3.2)	R155K (37.6)	I170V (7.3)		T54S + V55I + S122G + R155K + I170V	4.1
	V55A (>99)	Q80R (92.8)	D168E (98.4)	I170V (98.3)			V55A + Q80R + D168E + I170V	4.9
	S122G (3.0)	R155K (29.2)	I170V (65.6)				S122G + R155K + I170V	5.2
	T54S (>99)	V55I (16.2)	S122G (1.1)	R155K (81.3)			T54S + V55I + S122G + R155K	5.9
	S122G (>99)	R155K (3.0)					S122G + R155K	6.2
	T54S (86.8)	V55I (87.3)	Q80L (85.8)				T54S + V55I + Q80L	7.0
	Q80K (>99)	D168E (51.4)	I170V (>99)				Q80K + D168E + I170V	8.0
	T54S (>99)	S122G (1.3)	R155K (>99)	I170V (1.1)			T54S + S122G + R155K + I170V	9.2
	S122R (>99)	R155N (11.2)	D168E (>99)				S122R + R155N + D168E	10.7
	Q80L (>99)	D168E (57.4)					Q80L + D168E	10.8
T54S (>99)	Y56H (1.6)	I170V (>99)				T54S + Y56H + I170V	11.1	
Q80K (98.7)	D168Y (1.3)					Q80K + D168Y	116.5	
Q41K (2.5)	F43L (1.3)	Q80K (98.9)	D168Y (1.7)			Q41K + F43L + Q80K + D168Y	232.7	
1b	D168N (1.0)	V170I (>99)					D168N + V170I	0.7
	Y56F (>99)	D168Y (1.2)					Y56F + D168Y	0.8
	Y56F (>99)	Q80R (87.9)					Y56F + Q80R	1.1
	Y56F (>99)	V170I (95.9)	V170T (2.1)				Y56F + V170T	1.1
	Y56F (>99)	V170I (95.9)	V170T (2.1)				Y56F + V170I	1.6
	Y56F (>99)	S122N (71.1)	S122T (28.1)	V170I (>99)			Y56F + S122T + V170I	1.7
	Y56F (98.9)	S122N (71.1)	S122T (28.1)	V170I (>99)			Y56F + S122N + V170I	3.3
	Y56F (>99)	S122N (1.0)					Y56F + S122N	3.4
2b	L36M (1.6)	F43L (3.1)	G80V (1.9)	G80W (2.1)	R122L (1.5)		L36M + F43L + G80W + R122L + R155M	0.8
	R155M (2.3)	R155S (2.1)	D168Y (7.4)	L175I (2.4)			D168Y + L175I	
4a	Y56F (>99)	R122G (1.4)					Y56F + R122G	0.9
4d	F43S (1.7)	Q80K (1.0)	D168Y (1.1)				F43S + Q80K + D168Y	1.0
6a	R155Q (1.4)	D168V (91.9)					R155Q + D168V	1.0
	Y56H (10.7)	L80K (98.2)	D168E (>99)				L80K + D168E	1.1
	V55A (1.1)	L80K (>99)	S122N (98.5)				V55A + L80K + S122N	2.0

Los autores concluyen, que demuestran de nuevo la elevada barrera genética y potencia de VOX frente a aislados de pacientes naïve y con experiencia previa a AADs, en todos los genotipos, y en presencia de múltiples RASs. Sólo los cambios en la posición 156 de la proteasa tuvieron un impacto significativo en la actividad de VOX in vitro en los genotipos 1 a 4.

Comentario

Voxilaprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC, con una elevada potencia antiviral. En este trabajo se presentan los datos de resistencia “in vitro” a VOX. Se trata de un estudio muy completo que servirá de base para establecer las reglas de resistencia a VOX en los diferentes sistemas de interpretación de resistencias. Se presentan los datos de resistencias en

todos los genotipos y subtipos más frecuentes, y para las diferentes sustituciones asociadas a resistencia que se han descrito en la proteasa. VOX demuestra una elevada barrera genética, ya que sólo las sustituciones en posición 156, y en los genotipos 1-4 han demostrado “in vitro” tener impacto sobre la actividad de VOX. Sin embargo, este efecto no se ha demostrado aún “in vivo”, y mucho menos cuando se combina con SOF/VEL, que es como se va a utilizar en vida real.

Tampoco existieron demasiadas combinaciones de dos y tres RASs que tuvieran un gran impacto sobre la actividad in vitro de VOX, y además no existió resistencia cruzada con SOF o VEL. Por lo tanto, se confirman “in vitro” los datos “in vivo” en combinación con SOF/VEL de los ensayos clínicos sobre las excelentes posibilidades para utilizar este fármaco para el rescate de pacientes que han fallado previamente a combinaciones de AADs.

#897: Hepatitis C Resistance-Associated Substitutions Among People Who Inject Drugs Treated With Direct-Acting Antiviral-Containing Regimens in the PREVAIL Study

Matthew J. Akiyama, Jacqueline D. Reeves, Irene Feliciano, Yolanda S. Lie, Linda Agyemang, Alain H. Litwin.

Objetivo

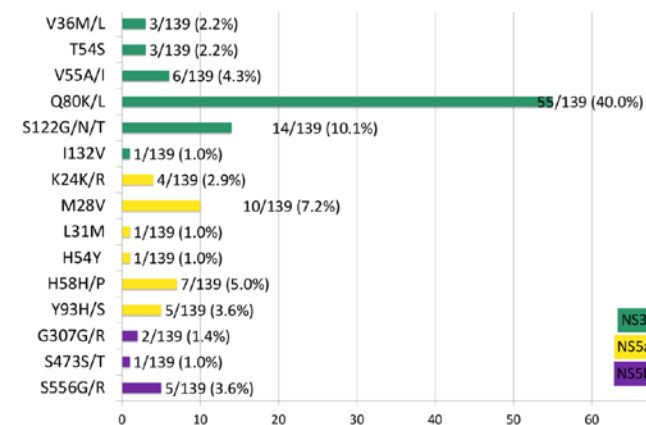
Describir las sustituciones asociadas a resistencia (RASs) basales tras fallo virológico en pacientes naïve (TN) y con experiencia previa de tratamiento (TE), entre usuarios de drogas (PWID) en programa de mantenimiento con metadona

Metodología

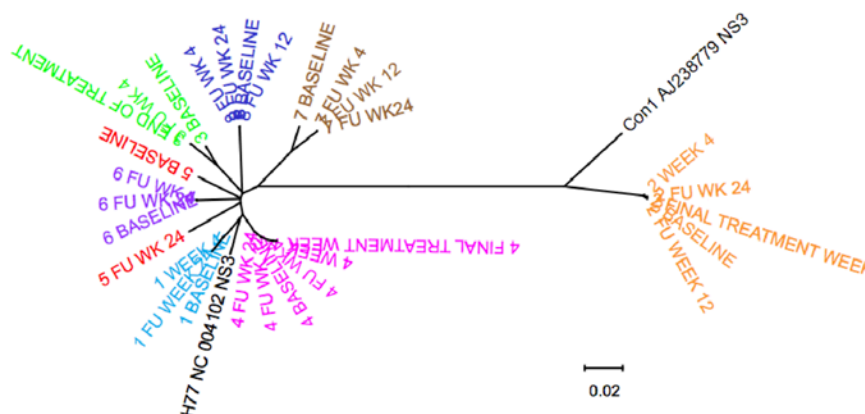
Se secuenciaron las regiones NS3, NS5A y NS5B en muestras de 150 PWID (139 TN) infectados por genotipo 1 (GT1) en el periodo comprendido entre finales de octubre de 2013 y Mayo de 2016. Los pacientes habían tenido experiencia previa con interferon (IFN), ribavirina (RBV), telaprevir (TVR), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), o ledipasvir (LDV). Se valoraron los cambios en la secuencia usando como referencia los virus H77 (GT1a) y Con1 (GT1b).

Resultados y Conclusiones

En los pacientes TN (n=139), se detectaron RAS basales en 82 (59%; 48% en NS3, 17% en NS5A y 5% en NS5B). La figura muestra los cambios específicos en los pacientes TN.



En los pacientes TE, 10/11 TE eran portadores de RAS basales (V36L-n=1-, Q80K-n=7-, S122G-n=1-, I32V-n=1- en NS3; M28V-n=3-, H58P-n=1- en NS5A). Todos los pacientes que fallaron a regímenes basados en NS5A lo hicieron con RASs en esta diana, lo que preocupa a los autores por las posibilidades de diseminación en el caso de reinfecciones. Estudiando las muestras basales y las del fallo detectan al menos una reinfección en un paciente que falló a SOF/SMV y perdió la RAS Q80K.



Los autores concluyen que la prevalencia de RAS en población naïve PWID es similar a la de la población general, y que los estudios filogenéticos son de utilidad para diferenciar reinfecciones de recidivas. También avisan de la

potencial transmisión de RAS en este colectivo.

Comentario

Este estudio es el primero en el que se describen las RAS en PWID, una población diana en todos los planes de eliminación de VHC. Es conocido que las tasas de reinfección son especialmente relevantes en esta población, por lo que estudiar la prevalencia de RAS basales y compararlas con las de la población VHC con otros factores de riesgo, puede proporcionar datos relevantes para conocer si se están produciendo eventos de transmisión entre los individuos de este grupo de riesgo. Aunque el diseño del estudio no puede realmente contestar esta pregunta, ya que no se ha estudiado un grupo control, los resultados de la prevalencia de RAS basales en PWID no son superiores a los descritos en estudios en población no PWID, lo que hace pensar que no se están produciendo eventos de transmisión. Otro factor de confusión puede ser el periodo de análisis (Noviembre de 2013 a Mayo de 2016), en el que todavía no se había generalizado el tratamiento con inhibidores de NS5A, por lo que las RAS a esta familia, que son las que más persisten en el tiempo puede que no se hayan “introducido” aún en esta población. Por lo tanto, aunque los resultados son muy positivos, no debe de perderse la continua vigilancia de prevalencia de RAS en esta población.

Los datos en los pacientes PWID que han fallado a AADs también son similares a los que ya conocemos en población no PWID. Los autores describen un evento de reinfección intrasubtipo, en un paciente GT1a. Es interesante destacar que este hecho es algo que ocurre en vida real. En la

cohorte de resistencias GEHEP-004 hemos descrito 5 casos de reinfecciones, de los cuales 2 fueron reinfecciones intra-subtipo (Cuypers et al, 13th International HIV-HCV Coinfection Workshop 2017). Sólo tres de los 10 pacientes que estudian fallaron a inhibidores de NS5A, y todos lo hicieron con RASs. En el escenario actual en el que casi la totalidad de los pacientes se tratan con inhibidores de NS5A, con las elevadas tasas de RAS que emergen en el fallo, con su elevada persistencia, y con una tasa de fallo mayor de lo habitual, es posible que asistamos a eventos de transmisión en esta población especial.

1889: Changes of Serum Pregenomic RNA, Quantitative Anti-HBc and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA during Treatment of Chronic Hepatitis B

Xiaomei Wang, Rui Wu, Xiumei Chi, Hongqin Xu, Xiuzhu Gao, Junqi Niu.

Objetivo

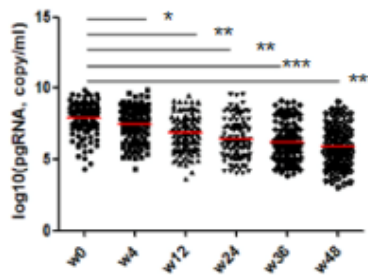
Investigar la dinámica del ARN pregenómico (ARNpg) del VHB, el cccDNA (covalently closed circular DNA), y la cuantificación de anti-HBc y anti-HBe en pacientes tratados con Peg-IFN o análogos de nucleós(t)idos (NUC).

Metodología

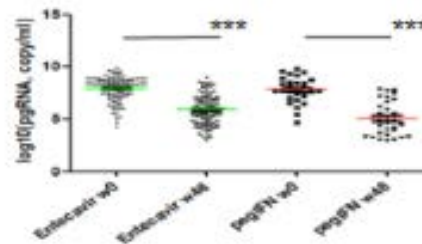
Se estudiaron 196 pacientes HBeAg positivo que recibieron tratamiento con Peg-IFN/NUC. En 141 se disponía de biopsia hepática basal y a las 48 semanas de tratamiento. Se cuantificó anti-HBc y anti-HBe en muestras seriadas de los 196 paciente y se estudió el ARN pg en muestras seriadas de los 141 pacientes en los que se disponía de biopsia, y cccDNA en las muestras basales y de la semana 48.

Resultados y Conclusiones

A las 48 semanas, 24/196 pacientes seroconvierten a anti-HBe. En pacientes en tratamiento con NUCs, los niveles de ARNpg descendieron a las 48 semanas desde 7.933 a 5.907 log UI/ml (mediana); en los que recibieron Peg-IFN el descenso fue significativamente superior ($p=0.02$), desde 7.818 a 5.070 log UI/ml. Los niveles de cccDNA también disminuyeron significativamente desde el inicio (20.3 y 33.8 copias/célula en la cohorte de Peg-IFN y NUC respectivamente) a la semana 48 de tratamiento (1.365 y 2.535 copias/célula).

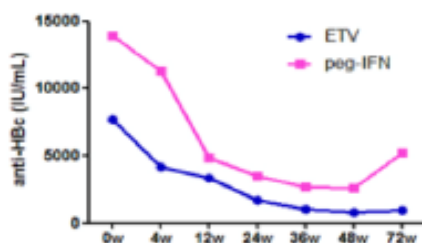


Niveles de ARN pg

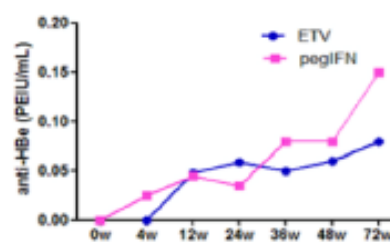


Niveles de cccDNA

Los niveles de ARNpg se correlacionaron con los de cccDNA intrahepático tanto en el momento basal ($r=0.675$; $p<0.001$) como a las 48 semanas de tratamiento ($r=0.351$, $p<0.001$). Se describe una mayor reducción en los niveles de anti-HBc en el grupo de pacientes que consiguen la seroconversión a anti-HBe.



Niveles de anti-HBc



Niveles de anti-HBe

Los autores concluyen que el valor basal de anti-HBc, el valor de ARNpg en semana 12 y el del anti-HBe pueden servir para predecir la seroconversión a anti-HBe en pacientes en tratamiento con Peg-IFN o NUC.

Comentario

El ARN pregenómico (ARNpg) del VHB se describió por primera vez en 1996 en el suero de pacientes infectados. Esta molécula se puede liberar al suero en forma de viriones que contienen ARNpg de 3,5 kb. Diversos estudios (Wang et al, J Hepatol 2016; Giersch et al, J Hepatol 2017) han comprobado como los niveles en plasma de esta molécula se correlacionan muy bien con los niveles de ARNpg presentes en el hígado, y con los niveles de cccDNA (ADN de VHB cerrado, circular, covalente). Junto con el Ag core circulante (HBcrAg), estos marcadores constituirán en un futuro cercano los nuevos marcadores para monitorizar el tratamiento de la hepatitis B, principalmente por comportarse como marcadores surrogados del cccDNA, que sólo se puede investigar en tejido hepático.

Aunque actualmente existen algunos kits para detectar el HBcrAg, aún carecemos de ensayos comerciales para medir los niveles de ARN pregenómico. En este congreso del AASLD se ha presentado por primera vez un prototipo para su detección (#1990. Performance of an automated prototype assay for the detection and quantification of Hepatitis B pregenomic RNA in chronic HBV patients receiving nucleo(t)side analogue therapy), que puede permitir que empiecen a aparecer cada vez más datos de este nuevo marcador.

En esta comunicación se presentan precisamente datos de que los niveles de ARN pregenómico en la semana 12 tras el inicio del tratamiento, en este caso con PegIFN y con análogos de nucleós(t)idos, es un buen predictor de la seroconversión a antiHBe, y, de manera muy importante se demuestra que este marcador presenta una buena correlación con los niveles de cccDNA

intrahepáticos.

Aunque los datos que se presentan en este estudio son preliminares, esperamos que en próximas conferencias se presenten nuevos trabajos que permitan establecer la verdadera utilidad de este, y de otros nuevos marcadores, para el futuro de la monitorización de la hepatitis B.