

Resumen del CROI 2018

Juan Macías

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario de Valme

Sevilla

El peso de las comunicaciones relacionadas con el tratamiento de la infección por VHC disminuye este año en el CROI. De manera que, siguiendo lo sucedido en otros congresos, no hay información de nuevos fármacos y se presentan pocos ensayos clínicos sobre combinaciones ya aprobadas. Por el contrario, crece la vertiente relacionada con epidemiología, acceso al tratamiento y perspectivas de eliminación. La presente selección incluye tres estudios que se pueden entender dentro de las anteriores líneas. Primero, un ensayo para evaluar una estrategia dirigida a la eliminación en un colectivo relativamente cerrado y pequeño de hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) infectados por VIH. En este ensayo se observan disminuciones importantes de prevalencia de la infección por VHC tras una estrategia de cribado y tratamiento en todos los HSH seguidos. En segundo lugar, un estudio observacional que proporciona información acerca de los grupos de pacientes con menos posibilidades de recibir tratamiento frente al VHC en España. Paradójicamente, entre ellos se encuentran grupos considerados prioritarios por el riesgo de transmisión. En tercer lugar, un ensayo de una pauta corta de elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) en infección aguda por VHC. El estudio estaba adecuadamente diseñado para evaluar la no inferioridad de la pauta frente a EBR/GZR durante 12 semanas en infección crónica.

Por otra parte, se presentó un análisis de la cohorte GEHEP-002 en el que se observó una preocupante tasa de fallos del cribado ecográfico del hepatocarcinoma (HCC) en pacientes infectados por VIH. Además, los tumores detectados en los fallos de cribado estaban avanzados y con pocas opciones de tratamiento. Estos resultados subrayan la necesidad de nuevas estrategias de cribado en los cirróticos infectados por VIH. Finalmente, se resume un ensayo con tenofovir (TDF) frente a placebo para prevenir la transmisión vertical del VHB. Los resultados son interpretados como estadísticamente

negativos por parte de los autores. Sin embargo, el ensayo podría no tener poder para detectar la pequeña diferencia de infecciones verticales entre los brazos, 0% para TDF y 2% para placebo.

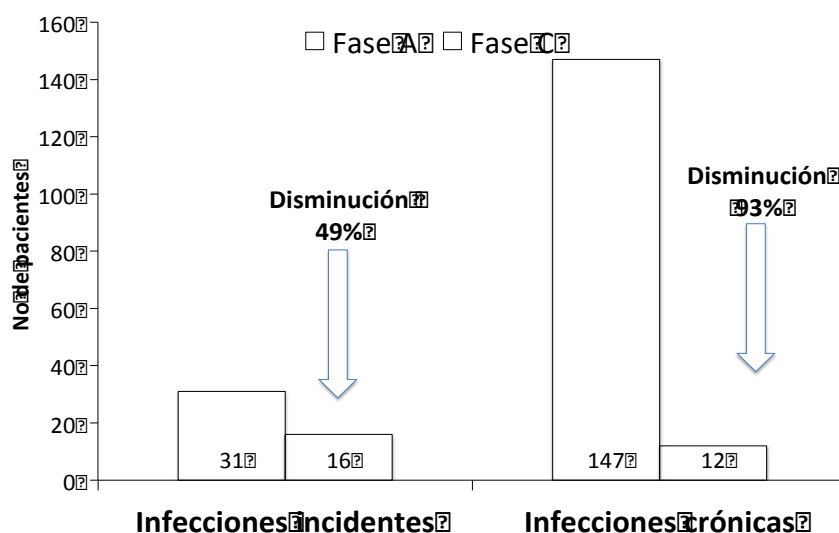
Comunicación 1: A TREATMENT AS PREVENTION TRIAL TO ELIMINATE HCV IN HIV+ MSM: THE SWISS HCVREE TRIAL. Dominique L. Braun, Benjamin H. Hampel, Huyen Nguyen, Markus Flepp, Marcel Stoeckle, Charles Béguelin, Patrick Schmid, Julie Delaloye, Mathieu Rougemont, Enos Bernasconi, Dunja Nicca, Roger Kouyos, Jürg Böni, Huldrych F. Günthard, Jan S. Fehr. Abstract: 81LB

Objetivos: Probar la viabilidad de un programa de eliminación del VHC entre HSH infectados por VIH que participan en la cohorte suiza (Swiss HIV Cohort Study, SHCS).

Métodos: El Swiss HCVree Trial fue un estudio prospectivo iniciado en 2015 y dividido en tres fases de 9 meses cada una: Fase A, análisis sistemático de la viremia VHC en todos los HSH incluidos en la SHCS; Fase B, se ofreció tratamiento a todos los HSH con G1 ó G4 con EBR/GZR donado por el fabricante, además se desarrolló un programa de intervención para reducir el riesgo de reinfección; Fase C, se testó la presencia de ARN VHC plasmático en todos los HSH de la SHCS. Los sujetos infectados por G2 ó G3, o con contraindicaciones para recibir EBR/GZR, recibieron tratamiento según las guías EASL o IDSA. Se analizó la prevalencia de infección activa por VHC en la fase A y C.

Resultados: Durante la fase A, se seleccionaron 3.722 (87%) de 4.257 HSH incluidos en la SHCS. Se excluyeron aquellos que residían en el extranjero, que estaban

erróneamente clasificados, que no consintieron o que habían abandonado el seguimiento. Se identificaron 177 (4.8%) con una infección por VHC activa. De ellas, 31 (18%) eran infecciones incidentes, con un ARN VHC negativo previo a la fase A, y el resto eran infecciones crónicas anteriormente documentadas. La mayoría de las infecciones eran debidas a G1 ó G4, 166/177 (94%). Durante la fase B, se trataron 161 (91%) de las infecciones, 122 con EBR/GZR y 39 con tratamiento estándar. Se curaron el 99% de los pacientes tratados con EBR/GZR y el 100% de aquellos que recibieron terapia estándar según guías. En la fase C, se reevaluaron los 3.723 HSH incluidos en el estudio. Se identificaron 28 infecciones (0,8%), de las cuales 16 fueron incidentes. Las 12 infecciones restantes fueron infecciones crónicas no tratadas durante la fase A. De las infecciones identificadas durante la fase C, 22 (79%) pacientes comenzaron tratamiento antiviral antes del final del estudio. Todos ellos alcanzaron RVS. Como consecuencia de este programa, la prevalencia de infecciones crónicas descendió un 93% y la de infecciones incidentes se redujo un 49% (figura).



Conclusiones: Un cribado sistemático poblacional seguido de un tratamiento inmediato de las infecciones identificadas, combinado con una intervención conductual, puede servir como modelo para alcanzar los objetivos de eliminación de la OMS para 2030 en el grupo de HSH coinfectados con VIH/VHC.

Comentario: Este ensayo clínico prueba la hipótesis de testar y tratar la infección por VHC a nivel de una población muy concreta, como son los HSH infectados por VIH seguidos en la SHCS. El hallazgo fundamental es que se puede reducir drásticamente la prevalencia de sujetos virémicos y, sobre todo, que se disminuye la frecuencia de infecciones de nueva adquisición. Dado que el colectivo de HSH infectados por VIH en la SHCS había mostrado una incidencia de infección por VHC creciente en la década pasada (Wandeler et al. Clin Infect Dis 2012; 55: 1408), esta inversión de tendencia es muy relevante. La introducción del tratamiento frente al VHC de modo prácticamente universal entre el colectivo HSH infectado por VIH seguido en la SHCS ha prevenido nuevas infecciones transmitidas entre ellos.

El efecto del tratamiento como prevención es bien conocido en el campo de la infección por VIH, tanto en ensayos clínicos como en vida real. En la infección por VHC, se comunicó en el CROI 2017 un descenso en la incidencia de infecciones por VHC entre HSH infectados por VIH tras la expansión del tratamiento frente al VHC a todos los grupos de pacientes, sin limitaciones de prescripción, en Holanda (Boerekamps et al. Clin Infect Dis 2018; en prensa). Sin embargo, la incidencia de infección por VHC en el colectivo HSH infectado por VIH continúa aumentando en otras cohortes. En la cohorte DatAIDS, que recoge información de un 25% de los sujetos infectados por VIH en Francia, a pesar de una importante reducción de la prevalencia de pacientes

virémicos como consecuencia de la extensión del tratamiento con AAD, la incidencia de infecciones nuevas o reinfecciones ha continuado aumentando (Cotte et al. CROI 2018, abstract 591). Por tanto, parece que es necesario el tratamiento de la gran mayoría del reservorio de pacientes infectados por VHC para conseguir una reducción de la incidencia en grupos con riesgo de transmisión, como es el caso de los HSH infectados por VIH. Además, debería actuarse con intervenciones para reducir riesgos orientadas al colectivo que está presentando infecciones incidentes. En el resumen de el ensayo HCVREE, se indicaba que el tratamiento se complementaría con intervenciones para modificar la conducta entre aquellos HSH con hábitos de riesgo. Esta información no se comunicó en la presentación oral. En el resumen, se señalaba que 68 HSH se identificaron como candidatos para la intervención de los que 46 completaron el programa, cifras que parecen insuficientes para tener un impacto a nivel de la población de HSH de la SHCS.

La estrategia de cribado del ensayo HCVREE no es trasladable a la práctica. Un cribado de toda la población a cualquier nivel de área, de nacional a un centro concreto, empleando PCR para detectar ARN VHC no es eficiente. La aplicación del diagnóstico en un solo paso (http://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2018-Diagnostico_en_un_paso_HepatitisC.pdf) resulta más eficiente entre aquellos pacientes infectados por VIH que tengan una serología anti-VHC previa negativa. El uso del ARN VHC plasmático como cribado quedaría reservado a aquellos con infección por VHC resuelta previamente. El siguiente paso debe ser tratar a todos los pacientes virémicos. El estado de esta cuestión en España es el objeto del siguiente resumen.

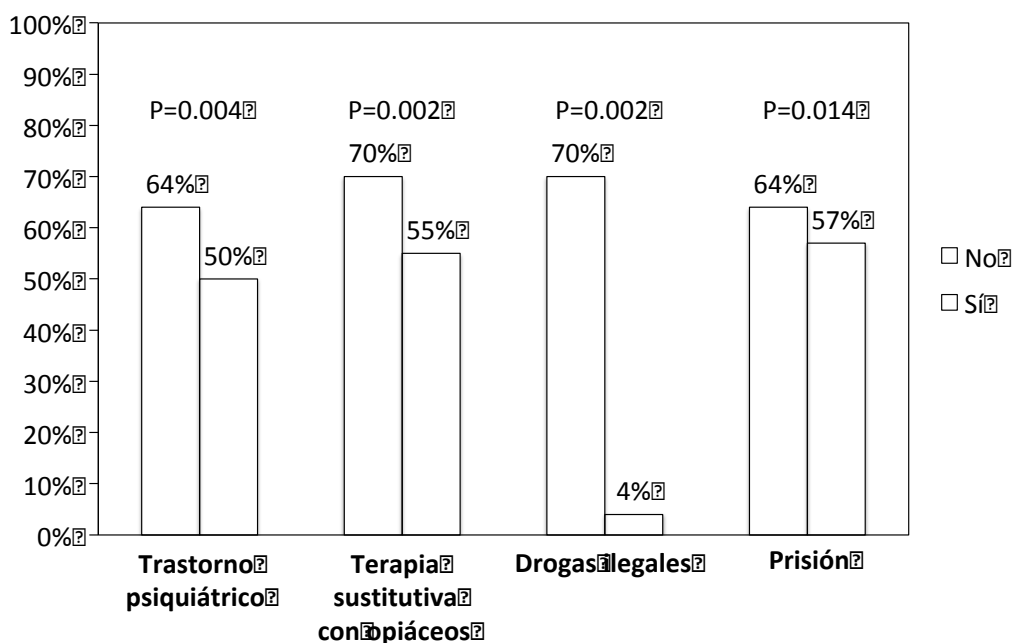
Comunicación 2: DAA IMPLEMENTATION RATE IN HIV/HCV PATIENTS IN SPAIN: 2 YEARS OF UNRESTRICTED ACCESS. Antonio Rivero-Juárez, Francisco Téllez, Manuel Castaño, Dolores Merino, Nuria Espinosa, Jesús Santos, Juan Macías, María Paniagua-García, Ángel Zapata-López, Antonio Collado, Amparo Gómez-Vidal, Javier Pérez Stachowski, Leopoldo Muñoz-Medina, Elisa Fernández-Fuertes, Antonio Rivero. Abstract: 603

Objetivo: Evaluar la implementación del Plan Estratégico para Abordar la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud español (PEAHC) en pacientes coinfectados con VIH/VHC.

Métodos: La cohorte HERACLES es una cohorte prospectiva multicéntrica iniciada en abril de 2015, que incluye pacientes infectados por VIH y VHC en seguimiento en 19 centros en Andalucía. Los sujetos se incluyeron en la cohorte si presentaban infección crónica por VHC y no estaban con tratamiento frente al VHC. La tasa de tratamiento en nuestra cohorte se evaluó durante 24 meses después de la implementación del PEAHC. Se realizó un análisis multivariante para identificar los factores asociados con la indicación de terapia anti-VHC.

Resultados: Desde mayo de 2015 a mayo de 2017, se evaluaron 15.556 pacientes infectados por VIH, de los que 3.075 (20%) estaban infectados crónicamente por VHC y se incluyeron en la cohorte. De estos pacientes, 226 (7.3%) no disponían de seguimiento durante el periodo de observación, 68 por pérdida de seguimiento y 158 por fallecimiento. La población de estudio fue, por lo tanto, de 2.849 pacientes. De

ellos, 1.957 (69%) pacientes comenzaron terapia con AAD, han completado 1.483 (75%) de los que alcanzaron RVS12 1.406 (95%). La figura muestra algunos de los grupos de pacientes con menor probabilidad de recibir tratamiento. La frecuencia de indicación de tratamiento según la categoría de fibrosis hepática fue: F0-F1, 39%; F2, 70%; F3, 87%; F4, 92% (p=0.004). En el análisis multivariante, los factores asociados con una menor tasa de prescripción de tratamiento fueron la categoría de fibrosis hepática, el no haber recibido tratamiento previo, el genotipo 3, la edad menor de 50 años, la terapia de sustitutiva con opiáceos y el uso de drogas ilegales.



Conclusiones: En el período de estudio, un gran número de pacientes coinfectados con VIH/VHC de la cohorte HERACLES recibieron terapia anti-VHC y alcanzaron RVS. Sin embargo, hay grupos de pacientes, que no se corresponden con áreas de menor prioridad en el PEABC, que presentaron limitaciones al acceso al tratamiento con AAD.

Este hecho puede ser un importante obstáculo para la eliminación de la hepatitis C en el futuro próximo.

Comentario: En el PEAHC activo durante el periodo de estudio, los sujetos con mayor riesgo de transmitir la infección por VHC se establecieron como pacientes prioritarios para tratar. Entre ellos, destacan los usuarios activos de drogas. Sin embargo, justamente fueron los pacientes con uso de drogas ilegales aquellos con menores posibilidades de recibir tratamiento frente al VHC. Situación que los destina a ser reservorio con alto potencial de transmisión y expansión de la infección por VHC. Dado que no hay barreras administrativas, ni de acceso o limitaciones de prescripción para este grupo de pacientes en España, la barrera es el médico prescriptor. Disponemos de ejemplos sobre cuáles pueden ser las consecuencias de la resistencia a cualquier nivel para dar acceso al tratamiento a los usuarios activos de drogas. En el simposio Emerging Priorities In Liver Disease, en la ponencia “The Opioid Epidemic And Infectious Diseases: A Public Health Crisis” (Hodder. CROI 2018, Abstract 163), se expuso la situación de catástrofe nacional que están viviendo los EE.UU. Este país se encuentra atrapado entre el consumo exponencial de opiáceos prescritos por médicos, la negativa legal para proporcionar jeringuillas o tratar a los usuarios de drogas activos en algunos estados, y un número creciente de infecciones por VHC adquiridas por vía parenteral. Indudablemente, el tratamiento de la infección por VHC en el usuario de drogas activo es un desafío difícil, pero el estar en seguimiento como consecuencia de la infección por VIH es una situación ventajosa. Permite conocer de antemano qué paciente, incluidos los consumidores activos, es muy probable que siga el tratamiento con AAD. Si un paciente se adhiere al TAR, cumplirá con los AAD.

La limitación de este estudio es su periodo de análisis, anterior a la implantación del tratamiento frente al VHC sin restricciones en el PEAHC. Ello explica las asociaciones con F0-F1 y no pretratamiento con la menor probabilidad de recibir AAD. La relación de G3 con menor posibilidad de iniciar AAD podría tener que ver con la menor eficacia frente al G3 de los tratamientos disponibles en el periodo de estudio. A pesar de ello, la conclusión más relevante, el hecho de que estamos dejando atrás sin tratar a los pacientes con mayor riesgo de transmisión, es poco probable, por desgracia, que haya cambiado significativamente. Para que se produzca ese cambio debe generarse una modificación en nuestra actitud como prescriptores hacia el usuario activo de drogas.

Comunicación 3: 8 WEEKS OF GRAZOPREVIR/ELBASVIR FOR ACUTE HCV: A MULTICENTER CLINICAL TRIAL (DAHHS 2). Anne Boerekamps, Anja De Weggheleire, Guido van den Berk, Fanny Lauw, Mark Claassen, Dirk Posthouwer, Wouter Bierman, Sebastiaan Hullegie, Eric Florence, Anton Dofferhoff, Joop E. Arends, Bart Rijnders.

Abstract Number: 128

Objetivos: Demostrar que elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) es efectivo cuando se administra durante la fase aguda de la infección por VHC y que el tratamiento puede acortarse en dicho momento.

Métodos: Ensayo clínico abierto multicéntrico, de un solo brazo, en pacientes con infección aguda por G1 ó G4. Un solo centro centralizó el tratamiento de pacientes diagnosticados de infección aguda por VHC en 15 hospitales de Holanda y Bélgica. Los pacientes recibieron 8 semanas de EBR/GZR 50/100 mg una vez al día. La terapia se

debía iniciar antes de 26 semanas después del día estimado de infección. El desenlace primario fue la RVS 12 semanas después de finalizar el tratamiento por intención de tratar (RVS12). Las reinfecciones no se consideraron como fallos.

Resultados: Se evaluaron 146 pacientes, de los que se incluyeron 86. Seis pacientes no llegaron a iniciar EBR/GZR. Todos los sujetos eran HSH con una edad media de 47 años y 73 (91%) estaban infectados por el VIH. En los infectados por el VIH, la mediana (Q1-Q3) del recuento de CD4 fue 605 (490-765) cel/mcL, y el ARN VIH estaba indetectable en 71 (98%) de ellos. La distribución de genotipos del VHC fue: 1a, 51 (64%); 4, 29 (36%). La mediana (Q1-Q3) del ARN VHC basal fue de 3.1×10^5 UI/ml (3.4×10^4 - 1.4×10^6). La media de tiempo desde de la fecha estimada de infección hasta el inicio de tratamiento fue de 4.4 meses. Diecinueve (24%) de los pacientes incluidos presentaba una reinfección, cuatro de ellos había sufrido dos o más reinfecciones. De los 80 pacientes que comenzaron tratamiento, 63 alcanzaron la fecha de valoración de RVS12, de los que 59 presentó RVS12. De los cuatro que mostraron reaparición de la viremia VHC en la fecha de evaluación de RVS12, uno era una recidiva y tres se re infectaron. Por tanto, la tasa de RVS12 fue 62/63 sujetos [98%, intervalo de confianza 95% (IC95%), 91%-100%]. Si las reinfecciones se hubiesen considerado fracasos, 59/63 (93%, IC95%, 85%-98%) pacientes habrían alcanzado RVS12. Los efectos adversos que se presentaron no fueron atribuibles al tratamiento y en ningún caso obligaron a suspenderlo.

Conclusiones: EBR/GZR durante 8 semanas es altamente eficaz como tratamiento de la infección aguda por VHC.

Comentarios: El tratamiento con AAD para la infección crónica por VHC ha llevado a especulaciones sobre la eliminación del VHC. Los datos sobre la eliminación del VHC en grupos de riesgo bien definidos, como los HSH infectados por VIH, en vida real y en el ensayo HCVREE (comunicación 1 de este resumen) son prometedores. Sin embargo, las altas tasas de reinfección y el aumento del comportamiento sexual de riesgo pueden convertirse en obstáculos significativos para la eliminación. Otro obstáculo es la falta de aprobación de los AAD para el tratamiento de la infección aguda por VHC. De hecho, pocos estudios han evaluado el tratamiento con AAD de la hepatitis aguda por VHC. Además, estos estudios han incluido tamaños muestrales pequeños. Las tasas de RVS en estos estudios han sido muy variables, apuntando a que las duraciones más cortas, eficaces en no infectados por VIH, pueden resultar insuficientes en los coinfectados por VIH (tabla).

Estudio	Infección por VIH	Genotipo	AAD	Duración	N	RVS
Naggie	+	1	SOF+RBV	12	17	59%
El Sayed	+	1	SOF+RBV	12	12	92%
Martinello	+	1, 3	SOF+RBV	6	19	32%
Deterding	-	1	SOF/LDV	6	20	100%
Rockstroh	+	1, 4	SOF/LDV	6	26	77%
Naggie	+	1	SOF/LDV	8	27	100%
Fierer	+	1, 4	SOF/LDV	8	21	100%
Martinello	+	1	PrOD	8	30	96%
DAHHS2	+	1, 4	EBR/GZR	8	80 (reclutados 63)	98%

La estrategia de manejo de la infección aguda ha pasado habitualmente por considerar aguardar los primeros 6 meses sin tratar, pues las posibilidades de aclaramiento espontáneo son elevadas y la mayoría de los mismos se producen en esa franja de tiempo. Aquellos que permanecen virémicos más allá de los 6 meses se tratarían siguiendo las pautas habituales en infección crónica. El planteamiento de este ensayo era dar un soporte más sólido que el disponible actualmente para tratar la infección aguda por VHC en el momento de su detección en el contexto de la coinfección por VIH. En una población de HSH infectados por VIH en la mayoría de los casos, las tasas de RVS por ITT a EBR/GZR fueron no inferiores a las del C-EDGE, 98% vs 93%, respectivamente.

No es posible saber qué fracción de los tratados habría eliminado el VHC espontáneamente, podrían haber sido hasta un 45% de los mismos. Sin embargo, el planteamiento al tratar una infección aguda por VHC es fundamentalmente actuar como prevención. Las infecciones agudas por VHC se están detectando en países occidentales en HSH, particularmente en aquellos infectados por VIH que mantienen hábitos de riesgo. El abordaje de los comportamientos sexuales para su modificación tiene, en general, escaso éxito en el colectivo HSH. Por ello, el tratamiento de la infección aguda cobra sentido como medida eficaz para interrumpir la cadena de transmisiones.

Comunicación 4: FAILURE RATE OF ULTRASOUND SURVEILLANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN HIV+ PATIENTS. Nicolás Merchante, Esperanza Merino, Francisco Rodríguez-Arrondo, Boris Revollo, Sofía Ibarra, María J. Galindo, Marta Montero, Miguel García-Deltoro, Antonio Rivero-Juárez, Marcial Delgado-Fernández, Francisco Téllez, María J. Ríos-Villegas, José J. Portu, Juan A. Pineda.

Abstract: 644

Objetivo: Evaluar la proporción de pacientes infectados por VIH diagnosticados de hepatocarcinoma (HCC) poco después de una ecografía de cribado normal.

Métodos: La cohorte multicéntrica GEHEP-002 recluta casos de HCC diagnosticados en pacientes infectados por VIH de 32 centros de España. Para este análisis, se seleccionaron los casos de HCC diagnosticados dentro de un programa de detección. Un fallo de cribado se definió como el diagnóstico de un HCC dentro de los primeros 3 meses posteriores a una ecografía de cribado sin nódulos hepáticos. Las características de los casos de HCC después del fallo de cribado se compararon con los casos restantes de HCC diagnosticados mediante cribado.

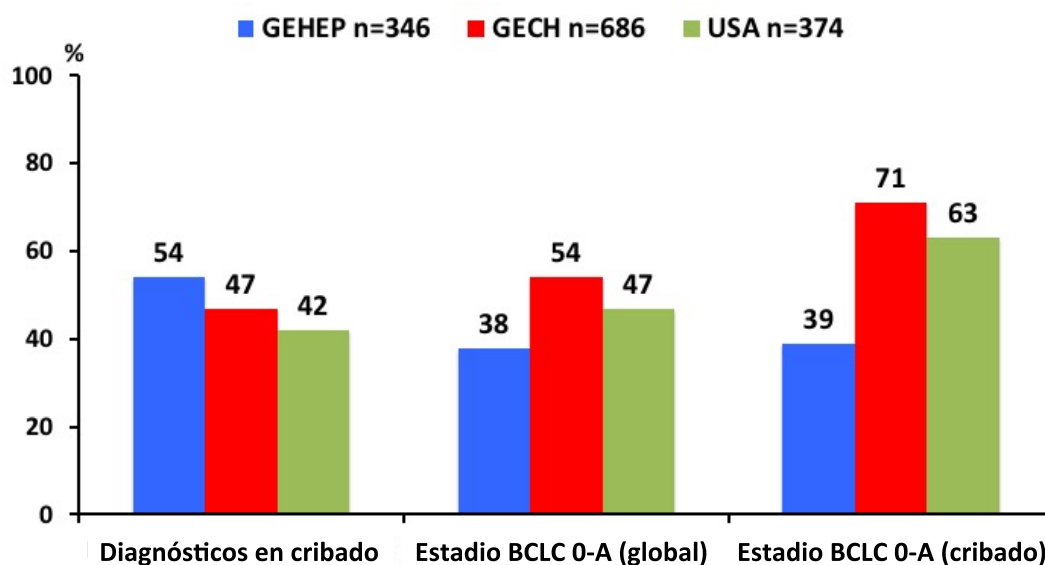
Resultados: 186 (54%) de 341 casos de HCC reclutados en GEHEP-002 han sido diagnosticados dentro de un programa de detección ecográfico. De ellos, 16 tenían una ecografía normal en los 3 meses anteriores. La tasa de fallos de diagnóstico de HCC después una ecografía sin nódulos fue 8.6%. El HCC se asoció con la infección por el VHC en estos 16 casos. La infección por el genotipo 3 del VHC fue responsable de 5 (31%) de los 16 casos después del fracaso de la vigilancia frente a 43 (25%) entre los 180 casos restantes diagnosticados mediante el cribado ($p=0.5$). Dos (12%) casos de los

que ocurrieron después del fallo de cribado y 19 (11%) entre los casos restantes se diagnosticaron después de la consecución de RVS ($p=0.7$). Hubo una tendencia a una mayor frecuencia de presentación multicéntrica [9 (60%) vs 74 (44%), $p=0.2$] y trombosis portal [6 (37%) vs 40 (23%), $p=0.2$] entre los casos de HCC detectados tras un fallo de cribado. Así, 10 (62.5%) de ellos se diagnosticaron en etapa avanzada (estadio BCLC C o D) mientras que ello ocurrió en 76 (45%) de los casos restantes ($p=0.1$).

Conclusiones: Una proporción significativa de pacientes infectados con VIH se diagnostican de HCC poco después de una ecografía de cribado normal. Los casos de HCC que emergen después de un fallo de cribado tienden a mostrar una presentación más avanzada en el momento del diagnóstico. Una política de detección de HCC basada en el cribado ecográfico cada 6 meses puede ser insuficiente en pacientes infectados por VIH con cirrosis.

Comentario: Los resultados de este estudio GEHEP son alarmantes. Con frecuencia no despreciable, se producen fallos de detección de HCC en los pacientes infectados por VIH. Además, los fallos de cribado corresponden a tumores de comportamiento más agresivo, que se diagnostican en situación más avanzada. De este modo, las opciones de tratamiento de estos HCC quedan muy limitadas. La solución intuitiva para mejorar la tasa de diagnósticos en una situación que permitiese tratamiento curativo del HCC sería acortar los tiempos entre ecografías. Sin embargo, el problema de los diagnósticos tardíos podría no resolverse por completo con ecografías más frecuentes. De hecho, la frecuencia de diagnósticos en programa de cribado en la cohorte GEHEP-002 fue porcentualmente mayor que el reportado en estudios en cirróticos no

infectados por VIH (figura). A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con estadios BCLC 0-A detectados en la cohorte GEHEP-002, sea globalmente o durante el programa de cribado, es menor que el reportado en estudios en cirróticos no infectados por VIH. Claramente, los pacientes infectados por VIH con cirrosis necesitan estrategias de cribado que mejoren el rendimiento de la ecografía semestral. En este sentido, la identificación de marcadores moleculares de HCC y el desarrollo de herramientas suficientemente sensibles para detectar dichos marcadores en ADN circulante podrían abrir las posibilidades de una detección a tiempo. Finalmente, la identificación de factores de riesgo potencialmente asociados con el desarrollo de HCC de comportamiento agresivo en pacientes infectados por VIH es necesaria.



GECH: Rodríguez de Lope C. Med Clin 2017. USA: Singal A. Am J Med 2017.

Comunicación 5: ITAP TRIAL: MATERNAL AND INFANT EFFICACY AND SAFETY RESULTS 12 MONTHS AFTER DELIVERY. Gonzague Jourdain, Linda J. Harrison, Nicole Ngo-Giang-Huong, Tim R. Cressey, Luc Decker, Camlin Tierney, Jullapong Achalapong, Prateep Kanjanavikai, Anita Luvira, Ussanee Srirompotong, Trudy V. Murphy, Noele Nelson, George K. Siberry, Stanislas Pol. Abstract Number: 131

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del TDF para prevenir la transmisión perinatal del VHB en mujeres embarazadas con infección crónica por el VHB.

Métodos: El iTAP fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que se desarrolló en 17 hospitales en Tailandia. Se incluyeron mujeres HBsAg y HBeAg positivas, que debían ser ≥ 18 años, y presentar: ALT ≤ 60 IU/L, serologías frente a VIH y VHC negativas y aclaramiento de creatinina >50 ml/min. Las mujeres seleccionadas se asignaron al azar a recibir TDF 300 mg o placebo, una vez al día desde las 28 semanas de gestación hasta 2 meses posparto. Los bebés recibieron inmunoglobulina anti-VHB al nacer y se vacunaron frente al VHB al nacer y en los meses 1, 2, 4 y 6 de edad. Después de su visita de 6 meses, las madres fueron atendidas a los 12 meses y los bebés a los 9 y 12 meses. El ADN VHB se realizó a los 9 meses y una prueba de HBsAg a los 12 meses.

Resultados: De las 331 (168 TDF, 163 placebo) mujeres embarazadas reclutadas, 282 (85%) se mantuvieron en seguimiento hasta 12 meses después del parto: TDF, 140 (83%); placebo, 142 (87%). La mediana de seguimiento fue de 63 semanas. El tiempo hasta la emergencia de eventos adversos graves no fue diferente según brazo de tratamiento. La ALT fue >60 UI/L en 76 mujeres con TDF y 86 mujeres con placebo. Nueve mujeres con TDF y 9 con placebo presentaron ALT >300 UI/L durante el

seguimiento; con 9 (6%) y 6 (4%), respectivamente, después de la interrupción del tratamiento del estudio ($p=0.44$). Todas las elevaciones ALT fueron asintomáticas. La mediana de tiempo del nacimiento hasta la vacunación fue de 1.2 horas. Ninguno de los 147 recién nacidos (0%; IC 95%, 0-2) del grupo TDF se infectó, mientras que tres de los 147 recién nacidos (2%; IC del 95%, 0-6) del grupo placebo fueron positivos ($P=0.12$). Un bebé del grupo placebo murió poco después del nacimiento con múltiples anomalías. No se detectaron infecciones adicionales por VHB después de los 6 meses. De 275 recién nacidos evaluados para anticuerpos anti-VHB a los 12 meses, 4 del grupo placebo presentaron títulos <10 UI/L. El peso de los bebés, altura y circunferencia de la cabeza a los 12 meses no difirieron entre ambos brazos del ensayo.

Conclusiones: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de TDF y de placebo en la infección infantil por VHB o cualquier criterio secundario de seguridad hasta 12 meses después del parto. Los resultados al cabo de 12 meses fueron similares a los del análisis primario a los 6 meses.

Comentario: La tasa de transmisión del VHB en el brazo placebo fue inesperadamente baja, ya que en estudios previos se han observado tasas de transmisión del VHB del 7% o mayores entre hijos de madres con niveles elevados de ADN VHB, y ello a pesar del uso de profilaxis con inmunoglobulina anti-VHB y vacunación. De hecho, el tamaño muestral estimado por los autores se calculó para proporcionar al ensayo una potencia del 90% para detectar una diferencia de 9% en la tasa de transmisión, suponiendo que la tasa de infecciones sería del 3% en el grupo TDF y del 12% en el grupo placebo. Con las transmisiones que se produjeron realmente, la detección de diferencias en torno al 2% entre los grupos habría requerido una muestra de más de 1600 parejas madre-hijo.

Por este motivo, no puede descartarse un efecto preventivo del uso de TDF durante el embarazo en madres infectadas por VHB, no se habría detectado por falta de potencia. Por otro lado, no es descartable un efecto protector adicional de la pauta de profilaxis empleada en el ensayo. El programa de prevención de la infección por VHB recomendado por la OMS, y adoptado en España, consiste en inmunoglobulina y vacunación al nacer seguido de dos dosis más de vacuna. Los autores incrementaron el número de dosis de vacuna de tres a cinco, desde el nacimiento hasta los 6 meses. Esta pauta intensiva de dosificación de vacuna podría haber disminuido el riesgo de infección tanto en el grupo placebo como en el grupo TDF. Pero, sobre todo, el tiempo desde el nacimiento hasta la vacunación fue muy corto y podría haber protegido eficazmente a los recién nacidos, y dificultado la detección de un efecto ulterior del tratamiento con TDF.

Los resultados de este ensayo no van a modificar las recomendaciones de diversas sociedades, AASLD, EASL o APASL, que apoyan el uso de TDF en madres infectadas por VHB. El problema reside especialmente en el África, donde actualmente solo 10% de los recién nacidos reciben vacunación frente al VHB al nacer. Como consecuencia, se estima que 1% de los recién nacidos se infectan por el VHB cada año en el África subsahariana. Esta incidencia dobla a la de recién nacidos infectados por VIH por vía vertical en la misma área. El verdadero reto epidemiológico, en definitiva, es vacunar frente al VHB cuanto antes tras nacer a todos los niños en áreas como el África subsahariana.