

## Resumen del Congreso de la EASL 2018



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS  
VIRICAS - SEIMC

### Estudios clínicos sobre virus de las hepatitis

Autor: Dr. Juan A. Pineda

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme

Sevilla

En este congreso, que se inscribe ya de lleno en la época posterior a la de los grandes ensayos con nuevos fármacos frente al VHC, se han seguido presentando un número importante de estudios de interés en hepatitis víricas. Destacan, en infección por VHC, los que abordan escenarios específicos, como la cirrosis en pacientes con genotipo 3 o los retratamientos de pacientes con fracaso previo a antivirales de acción directa (AAD), así como los que tratan sobre eliminación del VHC y sobre la evolución de los pacientes con enfermedad avanzada después de conseguir respuesta viral sostenida (RVS). En infección por VHB, se han presentado bastantes estudios, pero todos aún en fase poco avanzada y/o sin resultados suficientemente convincentes como para aventurarles importancia clínica, si se exceptúa el ensayo 202 sobre Myrcludex B (MyrB) en infección por VHB+VHD. Por último, ha habido muchas presentaciones sobre infección por VHE, fundamentalmente epidemiológicas, que han contribuido a aclarar un poco más la penetración de esta infección en diferentes colectivos y áreas, sus mecanismos de transmisión y el impacto clínico. De cada uno de estos temas, hemos elegido una comunicación representativa para elaborar este resumen.

**Comunicación 1: Safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir with and without ribavirin in genotype 3 HCV- infected patients with cirrhosis.**

**Buti Ferret M, Pineda JA, Calleja Panero JL, Rodríguez M, Morillas RM, Pascasio JM, Rivero A, McNabb B, Zhang G, Camus G, Stamm L, Brainard D, Subramanian M, Carrión JA, Andrade RJ, Morano Amado LE, Turnes J, Lens S, Casado M, Esteban R. PS-035.**

**Objetivo:** Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina (SOF/VEL±RBV) en pacientes infectados por VHC con cirrosis.

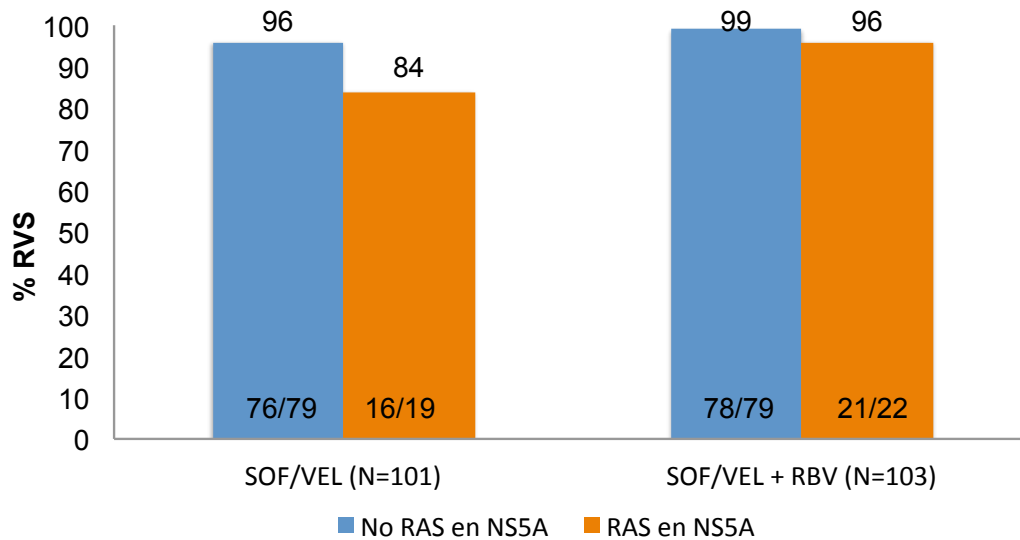
**Métodos:** Se trata de un ensayo comparativo, abierto y randomizado, realizado en 29 centros españoles, que reclutó pacientes con infección crónica por VHC genotipo (GT) 3 con cirrosis. Los pacientes podían ser *naïve* o pretratados con regímenes que no incluyesen inhibidores de la NS5A. Se les aleatorizó a recibir SOF/VEL 400/100 mg día durante 12 semanas con o sin RBV ajustada a peso, con estratificación de acuerdo con la experiencia previa al tratamiento. Los pacientes debían tener una cirrosis definida por biopsia, un FibroScan >12.5 kPa o la combinación de un Fibrotest >0.74 y un APRI >2.0. La evaluación de sustituciones asociadas a resistencia (RAS) se efectuó mediante la secuenciación de las regiones codificantes del NS5A y del NS5B, con un valor de corte de sensibilidad del 15%.

**Resultados:** Un total de 204 pacientes fueron randomizados y tratados. La edad media (rango) fue 51 (31-85) años. El 79% fueron varones, el 88% blancos y el 27% eran pretratados. Estaban coinfectados por VIH el 15%. Las tasas globales de RVS (n/N; 95% CI) fueron 91% (92/101; 84-96%) para el grupo SOF/VEL y 96% (99/103; 90-99%) para los tratados con SOF/VEL+RBV.

Entre los pacientes que recibieron SOF/VEL hubo cinco recidivas, un fallo virológico durante el tratamiento, una retirada por efectos adversos y dos pérdidas de seguimiento. En el grupo tratado con SOF/VEL+RBV, dos pacientes recidivaron y en otros dos se perdió el seguimiento. La tasa de RVS en pacientes pretratados fue del 96%, tanto con SOF/VEL como con SOF/VEL+RBV.

Se detectaron RAS en NS5A en 41 (20%) pacientes. En la figura 1 se presentan los datos acerca del efecto que la presencia de RAS basales tuvo sobre la RVS en cada brazo.

Figura 1. RVS según resistencias basales en NS5A\*



En pacientes con Y93H, 2/4 en SOF/VEL y 8/9 en SOF/VEL+RBV lograron RVS  
 \*RAS analizadas en pacientes con resultado virológico conocido

Un paciente suspendió el tratamiento debido a ansiedad y vértigos en el grupo SOF/VEL y otro debido a ictericia en el brazo SOF/VEL+RBV. La proporción de

efectos adversos grado 3-4 fue más alta en el brazo con RBV (16% vs. 7%). No hubo muertes en el estudio.

**Conclusiones:** Los pacientes infectados por GT3 con cirrosis presentan altas tasas de RVS a SOF/VEL 12 semanas, tanto con como sin RBV. En pacientes con RAS en NS5A, la adición de RBV produce tasas de RVS numéricamente superiores.

**Comentario:** En el ensayo clínico en fase 3 ASTRAL-3, los pacientes con cirrosis tuvieron una tasa de RVS numéricamente inferior a la de los pacientes sin cirrosis (91% vs. 97%). Para aclarar si, en este escenario, la adición de RBV podía elevar esta tasa de RVS en cirróticos se diseñó este estudio, que se desarrolló exclusivamente en España, con participación relevante de miembros de GEHEP, y que reclutó un número importante de pacientes cirróticos con GT3. La conclusión fundamental fue que, mientras que la RBV aporta poco en pacientes que no tienen RAS basales, en enfermos con GT3, cirrosis y RAS basales en NS5A, el uso de RBV conlleva un incremento apreciable de la tasa de RVS. Por ello, ante estos pacientes, si se usa SOF/VEL 12 semanas, caben una de las siguientes tres posibilidades: 1) usar siempre RBV, lo que implica un cierto aumento de efectos adversos; 2) hacer test de resistencias y usar RBV en los que tienen RAS en NS5A; 3) tratar todos sin RBV y rescatar con SOF/VEL/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) las recidivas. En función de la disponibilidad de cada centro, en opinión del que escribe, las dos últimas posibilidades son las más razonables.

Este estudio se ha comunicado en un momento en el que hay bastante controversia sobre el tratamiento de los pacientes con GT3, especialmente en

cirróticos. Esta controversia se ha generado, en gran medida, por la recomendación de las recientemente publicadas guías de la EASL ([http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/pdf)), que no consideran indicada la combinación SOF/VEL en pacientes cirróticos con GT3, situación en la que recomiendan SOF/VEL/VOX 12 semanas, opción de mayor coste en nuestro medio y con más posibilidad de interacciones, o glecaprevir/pibrentasvir (G/P) 12 semanas, o 16 en pretratados. Esta recomendación no es compartida por las guías de la AASLD/IDSA (<https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/gt3>), ni por las recomendaciones de GEHEP de Marzo de 2018 ([http://seimc.org/asociados\\_serviciosycontenidos.php?mn\\_MP=539&mn\\_MS=788](http://seimc.org/asociados_serviciosycontenidos.php?mn_MP=539&mn_MS=788)). Llama la atención, además, el criterio seguido en las guías de la EASL que, p. ej., en pacientes *naïve* no cirróticos con GT3 sí que recomiendan G/P 8 semanas, pese a que, en estos pacientes esta pauta corta, en presencia de RAS en NS3 o de fibrosis F3 se asocia a tasas de RVS, respectivamente, del 86% y del 89% (Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2018; 378: 354-369).

Es evidente que la presencia de RAS en NS5A menoscaba la tasa de RVS a SOF/VEL en pacientes con cirrosis hepática y VHC GT3. Sin embargo, considerando que se encontraron RAS en NS5A en el 20% de los pacientes, y que la frecuencia de RVS en los que recibieron SOF/VEL dentro de este subgrupo fue del 84%, sólo un 3.2% del total de los pacientes fallarían debido a la presencia de RAS basales en este gen, lo que es perfectamente asumible, teniendo en cuenta que existe una opción fácil de rescate para estos pacientes. Además, siempre existe la posibilidad de hacer un test de resistencias basales, opción que está alcance de muchos centros en España. Por lo tanto, con estas

consideraciones, de este estudio se desprende que SOF/VEL 12 semanas es una opción muy eficaz y segura, para el tratamiento de los pacientes con infección por VHC GT3 y cirrosis.

**Comunicación 2: Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection.**

**Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, Voronkova N, Schöneweis K, Pathil A, Burhenne J, Haag M, Schwab M, Haefeli W.-E, Wiesch JSZ, Alexandrov A, Urban S. GS-005.**

**Objetivos:** En el AASLD se habían presentado los resultados del ensayo 202 de tratamiento de la hepatitis por VHB+VHD con MyrB a final de tratamiento (Wedemeyer H et al. Hepatology 2017. DOI: 10.1002/hep.29500). En esta comunicación se presentaron los datos de eficacia y seguridad, una vez completado el seguimiento de 24 semanas tras retirarse MyrB.

**Métodos:** En el ensayo 202 se incluyeron 120 pacientes con hepatitis crónica por VHD. Fueron randomizados en 4 brazos, todos tratados con tenofovir (TDF) 245 mg/día desde no menos de 12 semanas antes, en un brazo sin otros fármacos y, en los tres restantes, combinado con MyrB subcutáneo a dosis distintas en cada uno: 2 mg, 5 mg y 10 mg, respectivamente, durante 24 semanas. A partir de este momento, se suspendía MyrB y el paciente se quedaba sólo con TDF. La variable primaria de eficacia fue la consecución de

ARN-VHD indetectable o una caída de 2 logs del nivel de éste desde el inicio hasta la semana 24 de tratamiento.

**Resultados:** Las cuatro poblaciones fueron similares en sus características basales, destacando que entre el 47% y el 54% de los pacientes eran cirróticos.

Seguridad: MyrB fue bien tolerado, sin efectos adversos graves o que supusieran la discontinuación del fármaco. Una reacción local en el sitio de inyección se produjo en menos del 5% de los casos. La alteración de laboratorio más llamativa fue una elevación asintomática y dosis-dependiente de los ácidos biliares totales, debido al bloqueo del transportador NCTP que produce MyrB y que desapareció una vez retirado el fármaco. Dos pacientes tuvieron una elevación asintomática de ALT al retirar MyrB, sin elevación de bilirrubina y autolimitada.

Eficacia: La frecuencia de pacientes que alcanzaron la variable primaria se presenta en la tabla 1. Igualmente, los cambios en otras variables se presentan en la tabla 1.



Tabla 1.- Cambios en diferentes variables en pacientes incluidos en el ensayo 202 con MyrB

Parámetro	TDF n=30	TDF + MyrB 2 mg n=28	TDF + MyrB 5 mg n=32	TDF + MyrB 10 mg n=30
Caída $\geq 2$ logs en ARN-VHD plasmático en semana 24 (%)	3.3	46.4	46.8	76.6
Mediana de caída en ARN-VHD de semana 0 a 24 de MyrB (log UI/mL)	-0.18	-1.75	-1.60	-2.70
Normalización ALT en semana 24 (%)	6.6	43	50	40
Mejoría de la rigidez hepática en semana 24 n/N	8/14	NC*	NC	16/20
Mediana de caída en ARN-VHD de semana 0 a 48 (log UI/mL)	+0.07	-0.35	-0.12	-0.39
Normalización ALT en semana 48 (%)	16	14	3	10

NC\*: No comunicado

La rigidez hepática a la semana 24 había mejorado de forma significativa en los tres grupos que recibieron MyrB, pero no en el brazo de TDF. Como se puede observar en la tabla, tras la suspensión de MyrB, se produjo un repunte tanto de los niveles de ARN-VHD como de ALT. Los niveles de HBsAg permanecieron sin cambios el tiempo que los pacientes estuvieron con MyrB.

**Conclusiones:** El tratamiento con MyrB 24 semanas es seguro y bien tolerado en pacientes con hepatitis por VHD tratados con TDF, y produce un descenso en los niveles de ARN-VHC continuo y dosis dependiente, con mejoría bioquímica y de la rigidez hepática, pero esta respuesta no es sostenida 24 semanas después de finalizar el tratamiento. Por ello, aunque este fármaco es una opción prometedora para el tratamiento de la hepatitis por VHB+VHD, la

duración óptima de la terapia y, seguramente, la necesidad de combinaciones tiene que ser estudiada aún.

**Comentarios:** La hepatitis por VHD es la forma más grave de hepatitis vírica, de tal modo que un alto número de pacientes infectados por VHB que sufren sobreinfección por VHB evolucionan a cirrosis hepática. Además, no hay tratamiento satisfactorio para esta entidad. Con interferón pegilado se logra la supresión del ARN-VHD plasmático en el 25%-30% de los pacientes, pero la mitad de ellos recidivan tras la suspensión, y todo ello a costa de los problemas de toxicidad inherentes a este fármaco. Es conocido que la supresión de la viremia por VHD se asocia con beneficios clínicos a largo plazo. MyrB es el primer fármaco de la familia de los inhibidores de la entrada del VHB. Bloquea selectivamente el transportador NTCP, que se ubica en la superficie del hepatocito y que, es aprovechado para la entrada por el VHB. De ese modo, impide la infección de nuevas células, con lo que tiene efecto inhibitorio tanto sobre el VHB como sobre el VHD. Es un fármaco producido por una compañía alemana de Biotecnología (MYR Pharma GmbH), y tiene la designación de medicamento huérfano por la EMA y la FDA.

El ensayo 202 es el estudio terapéutico sobre hepatitis por VHD que mayor número de pacientes ha reclutado hasta la fecha. Sobre él, se presentaron cuatro comunicaciones en el congreso. Aparte de la que se resume aquí, se comunicó cómo a las 24 semanas de tratamiento con TDF+MyrB se produce una fuerte caída de ARN-VHD intrahepático y de las células positivas para HDVAg (PS-162). La comunicación FRI-353 analizó con detalle los cambios en

los niveles de ácidos biliares que se produjeron en el ensayo, y la SAT-369, demostraba una reducción de la infectividad in vitro del suero de pacientes portadores del VHD y tratados con MyrB.

En el presente estudio, se demostró como el tratamiento con TDF+MyrB se asocia a una marcada supresión del ARN-VHD, así como a una reducción de las cifras de transaminasas y de la rigidez hepática. Estos datos son los más espectaculares que ha conseguido nunca un tratamiento frente a la hepatitis por VHD. MyrB, administrado durante 24 semanas, no tuvo aparentemente efecto virológico sobre el VHB, si bien este punto requeriría estudiar otros marcadores y, probablemente, más tiempo de tratamiento. Desgraciadamente, el brillante efecto virológico frente a VHD que tuvo el tratamiento desapareció poco después de su retirada. Ello sugiere que estamos ante un fármaco muy activo y bien tolerado, pero que los esquemas terapéuticos a usar deben ser otros. Una primera posibilidad es prolongar el tratamiento; en este sentido, modelos matemáticos basados en la cinética de la replicación del VHD estiman que serían necesarios 2-3 años de tratamiento; otra posibilidad es usar tratamientos combinados. De hecho, están ya en marcha ensayos combinando MyrB e interferón pegilado.

**Comunicación 3: Blood products as source of HEV transmission? 1-year experience with routine HEV screening at a tertiary center.**

**Horvatits T, Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Sven P, Susanne Polywka S, Lohse A, Pischke S, Luetgehmam M SAT-331.**

**Objetivo:** Comunicar los resultados de la realización durante un año de cribado rutinario para infección por VHE de los productos sanguíneos en un hospital terciario de Hamburgo.

**Métodos:** De octubre de 2016 en adelante, todos los donantes de sangre del Hospital Universitario Hamburg-Eppendorf fueron testados rutinariamente para ARN-VHE usando PCR (Roche Cobas 6800®), limite inferior de detección para muestra única 19 UI/mL y, para *pools* de 24 muestras, 456 UI/mL). Se analizaron *pools* de 24 donaciones. Cuando un *pool* fue positivo, los donantes fueron testados individualmente, para identificar al infectado. Las donaciones positivas para ARN-VHE obviamente no fueron transfundidas. A los donantes portadores de ARN-VHE y a una cohorte de control (n=256) se les pidió que respondieran a un cuestionario.

**Resultados:** Treinta de 28981 (0.1%) donantes fueron ARN-VHE positivos, con una carga viral mediana de 960 UI/mL. Sólo tres (19%) de ellos presentaban transaminasas altas en el momento de la donación (ALT: 83 U/L, 192 U/L y 101 U/L). El análisis de todos los donantes VHE positivo reveló que cuatro de ellos, asintomáticos, habían sido virémicos durante tres meses y la viremia de duración más larga fue de más de cuatro meses. A pesar del cribado

sistemático de las donaciones durante el periodo de estudio, hubo dos casos de hepatitis E transmitida por sangre clínicamente relevantes; de ellos, un receptor desarrolló un fallo hepático agudo letal sobre una hepatopatía crónica previa, complicado con una sepsis por *Pseudomonas*. El cuestionario reveló que los donantes virémicos habían comido más frecuentemente carne de cerdo cruda o poco cocinada (12/18; 67%) que los controles (89/256; 35%,  $p=0.01$ ). En dos donantes, el consumo de platos de hígado de cerdo poco cocinado fue la fuente de infección.

**Conclusiones:** La prevalencia de viremia por VHE en donantes de sangre de esa área es superior a la comunicada en otras zonas. Dado que hay donantes virémicos, asintomáticos durante más de tres meses, uno sólo podría causar infección por VHE en varios receptores. La ingestión de carne de cerdo cruda o poco cocinada es un factor de riesgo relevante de infección por VHE.

**Comentarios:** La infección por VHE ha ocupado un lugar relevante en este congreso, con la presentación de bastantes comunicaciones originales, dos sesiones formativas y las guías de manejo de la infección por VHE de la EASL. Dentro de estas actividades, la transmisión del VHE a través de la sangre ha sido un tema destacado. El mismo grupo alemán autor de esta comunicación, presentó otra (PS-063) en la que analizaron retrospectivamente 37 pacientes inmunocomprometidos que habían desarrollado una infección por VHE, de los cuales, 11 (30%) evolucionó a hepatitis crónica. En cuatro de estos 11 enfermos (36%), identificaron una donación de sangre que pudo ser origen de

estas infecciones, lo cual da una idea de la relevancia que tiene la transmisión sanguínea en la infección por VHE en inmunocomprometidos.

El cribado de las donaciones de sangre para VHE es objeto de debate. Se ha implementado recientemente en Holanda y Reino Unido. La EASL recomienda que los bancos de sangre criben los donantes para VHE mediante una prueba de detección de ácidos nucleicos, basándose en el riesgo local y en estudios de coste/efectividad, que pueden variar considerablemente de un país a otro. El documento de consenso de GEHEP de infección por VHE (<http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gehep-seimc-dc-2018-HepatitisE.pdf>) recomienda cribar los donantes de órganos, vivos y fallecidos, pero sólo aconseja hacer estudios de prevalencia en distintas áreas, para en base a ello, decidir las estrategias de cribado de donantes de sangre a seguir. La presente comunicación demuestra una prevalencia alta de viremia por VHE en el Norte de Alemania, pese a lo cual los autores no se pronunciaron sobre la necesidad de cribado. Por el contrario, en la comunicación PS-063 sí que recomendaban el cribado de todos los productos sanguíneos que se le administren a trasplantados o inmunocomprometidos, lo que entraña una dificultad adicional, pues supone analizar las donaciones en el momento en que se conoce su destinatario. Por otra parte, los resultados presentados ofrecen algunas dudas, pues muchas de las muestras positivas presentaban una carga viral muy baja, lo que cuestiona si son verdaderos positivos. En este sentido, estas muestras con carga viral baja tienen poca capacidad infectante. Por otra parte, incluso con cribado, hubo dos casos de hepatitis E postransfusional durante el periodo de estudio, lo que plantea dudas sobre la

sensibilidad de la estrategia diagnóstica implementada. Por todo ello, creemos que en España, aún no podemos definirnos sobre la necesidad del cribado de donantes para VHE. Previamente habrá que llevar a cabo estudios epidemiológicos en distintas zonas, con procedimientos diagnósticos mejorados.

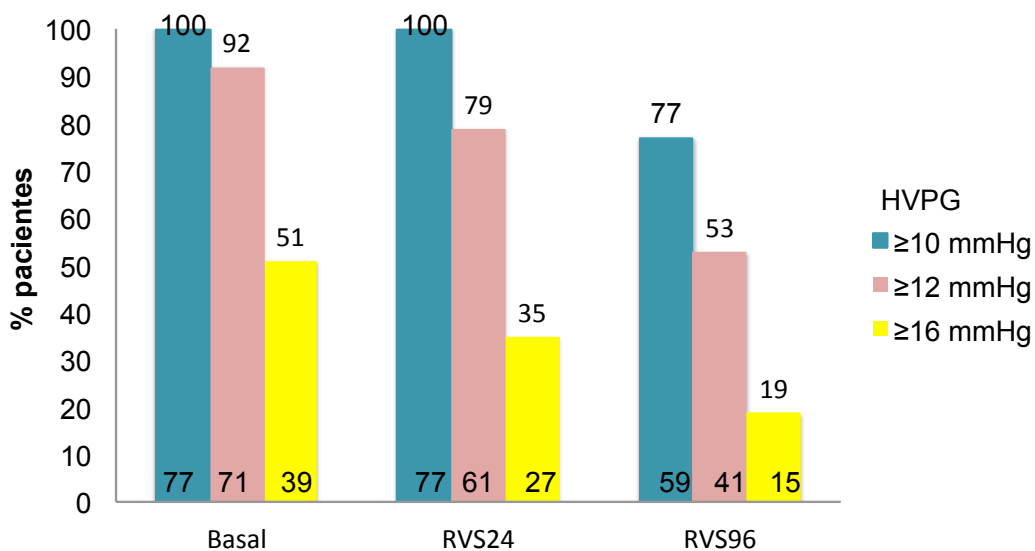
**Comunicación 4: Long-term impact of HCV eradication after all-oral therapy in patients with clinical significant portal hypertension. Lens S, Alvarado E, Mariño Z, Martínez J, Londoño MC, Llop E, Fortea JI, Ibañez L, Bañares R, Puente A, Albillos A, Calleja-Panero JL, Torras X, Baiges A, Hernandez-Gea V, Bosch J, Villanueva C, Forns X, Garcia-Pagan JC. PS-150.**

**Objetivo:** Evaluar el impacto a largo plazo de la RVS sobre el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), definida por un valor de HVPG mayor de 10 mmHg, persistente 24 semanas después del final del tratamiento.

**Métodos:** Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo, que incluyó pacientes con cirrosis por VHC con HPCS, que lograron RVS tras un tratamiento oral con AAD. Aquellos pacientes con HPCS 24 semanas después de haber concluido la terapia fueron de nuevo evaluados a las 96 semanas (RVS24 y RVS96).

**Resultados:** De 226 cirróticos con HPCS incluidos inicialmente en el estudio, en 176 tenían todavía un HVPG > 10 mmHg en RVS24 y, de éstos, se disponía de datos hemodinámicos de 77 pacientes en RVS96, que fueron los presentados en este estudio. La mayoría de estos 77 cirróticos (79%) estaban en clase A de Child-Pugh, el 86% tenían varices esofágicas (39% grandes), y el 31% habían tenido una descompensación previa de la hepatopatía. El HVPG basal fue  $17.3 \pm 4.3$  mmHg, valor que descendió  $-2 \pm 2.9$  mmHg en RVS24 y  $-3.9 \pm 3.6$  mmHg en RVS96 ( $p < 0.01$  para ambos). Un descenso clínicamente significativo ( $>20\%$  del basal) se observó en 33 (43%) y 49 (67%) en RVS24 y RVS96, respectivamente. Sin embargo, el 77% de los pacientes tenían todavía HPCS en RVS96 (figura 2).

Figura 2. Evolución de las distintas categorías de hipertensión portal en enfermos con RVS.



Entre los pacientes con medidas de rigidez hepática en todos los puntos, ésta se redujo un  $21 \pm 7\%$  en los pacientes con HVPG < de 10 mmHg y un  $27 \pm 5\%$  en



los que tenían un nivel superior a este valor. Siete (50%) de los pacientes con rigidez hepática  $<13.6$  KPa tenían un HVPG  $>10$  mmHg. Los valores predictivo positivo y negativo de 21 KPa para HPCS fueron, respectivamente, 83% y 33%. Todos los pacientes permanecieron compensados, excepto ocho (10%), siete de los cuales tenían HPCS. Hubo tres descompensaciones *de novo*. Por otra parte, en dos pacientes se desarrollaron varices y en cinco aumentaron de tamaño. Estos siete pacientes tenían todos HPCS en RVS96. En el análisis multivariante, se asociaron a la persistencia de HPCS en RVS96 el HVPG basal, el delta de HVPG y la existencia de descompensación previa al tratamiento; cuando no se incluyeron datos de HVPG basal en el análisis, sólo la existencia de descompensaciones previas se asoció a persistencia de HPCS en RVS96.

**Conclusiones:** La RVS a regímenes orales de AAD se asocia a una reducción tiempo-dependiente del HVPG en pacientes con HPCS. No obstante, en un porcentaje muy importante de pacientes, una HPCS persiste a largo plazo, por lo que los enfermos permanecen en riesgo de descompensación clínica y de desarrollo o progresión de varices esofágicas. La existencia de descompensaciones previas se asocia a un mayor riesgo de HPCS dos años tras el tratamiento. Los actuales *cut-offs* de rigidez hepática no son fiables para descartar la presencia de HPCS tras la erradicación viral.

**Comentarios:** Un trabajo previo de este grupo multicéntrico español había demostrado que, pese a que el HVPG se reduce con la consecución de RVS, una HPCS persistía hasta en el 78% de los pacientes con HPCS

pretratamiento 24 semanas después de la conclusión de la terapia con AAD. En este trabajo, se demuestra que la caída del HVPG es un fenómeno continuo a largo plazo, que sigue produciéndose en RVS96, pero que, en alrededor de las dos terceras partes de los pacientes, una HPCS persiste dos años después del final del tratamiento, lo que haría que estos pacientes estuvieran aún en riesgo de complicaciones. De hecho, en el 10% de estos enfermos aparecieron descompensaciones, en tres casos (5% de los previamente compensados) una primera descompensación.

Como aspecto llamativo de este estudio, es de destacar que, pese a la persistencia de HPCS en el 77% de los pacientes, el porcentaje que presentó una descompensación fue relativamente bajo (10%). Este hecho, junto a la circunstancia de que un paciente sin HPCS desarrollara una descompensación nos lleva a preguntarnos si el valor predictivo del HVPG es el mismo en presencia del VHC que una vez erradicado éste. Si no fuera así, se explicaría bien que el porcentaje de pacientes con descompensaciones hepáticas tras RVS que se ve en la clínica es bastante bajo, incluso entre los cirróticos con datos de hipertensión portal.

En la práctica clínica, en la mayor parte de los centros, la medición del HVPG no está disponible. Como alternativa, para tener una aproximación del grado de hipertensión portal, en estos centros usamos la medición de la rigidez hepática por FibroScan. En este estudio se ha demostrado que cifras de corte de rigidez hepática que habitualmente se usan para predecir la existencia de hipertensión portal, 13,6 y 21 KPa, tienen poco valor predictivo negativo, y que pacientes

con niveles de rigidez menores pueden tener HPCS. No obstante, esto no significa que la rigidez hepática carezca de valor para predecir eventos clínicos en estos pacientes. La rigidez hepática traduce algo más que hipertensión portal, pues depende de fibrosis, inflamación, etc. Además, ya hemos comentado que el valor pronóstico de la HPCS puede no ser el mismo en pacientes con VHC activo que con el virus erradicado. Por ello, hacen falta estudios destinados a evaluar el valor predictivo de la rigidez hepática en pacientes que han logrado RVS.

En cualquier caso, este estudio viene a corroborar que los enfermos con cirrosis, especialmente con cirrosis avanzada, continúan en riesgo de complicaciones a largo plazo y que, por ello, deben seguir siendo cribados para varices, hepatocarcinoma, etc.

**Comunicación 5: Marked reduction in the prevalence of hepatitis C viremia among people who inject drugs during 2nd year of the Treatment as Prevention (TraP HepC) program in Iceland.** Tyrfingsson T, Runarsdottir V, Hansdottir I, Bergmann OM, Björnsson ES, Johannsson B, Sigurdardottir B, Fridriksdottir RH, Löve A, Löve TH, Sigmundsdottir G, Benítez-Hernández U, Heimisdottir M, Gottfredsson M, Olafsson S. PS-095.

**Objetivo:** Presentar el impacto de un programa de tratamiento como prevención de la hepatitis C (TrAP HepC), en su segundo año de desarrollo, sobre la prevalencia de infección por VHC activa entre los usuarios de drogas

por vía parenteral (UDVP) atendidos en el hospital Vogur de la Sociedad de Alcoholismo y otras Adicciones de Islandia.

**Métodos:** En Enero de 2016, en Islandia, se puso en marcha el programa nacional TrAP HepC. De acuerdo con este programa, todos los pacientes islandeses infectados por VHC recibirían tratamiento con AAD entre 2016 y 2018, con un año más de búsqueda y rescate, con la intención de eliminar la hepatitis C del país antes de 2020. El programa tendría, después, 12 años de monitorización de sus efectos a largo plazo, mediante el análisis de la incidencia de transmisión doméstica, cirrosis y hepatocarcinoma y de la prevalencia de la infección en UDVP. El tratamiento se priorizó en enfermos con hepatopatía avanzada, presos y UDVP con consumo reciente. Las recidivas y reinfecciones fueron tratadas pronto. En este estudio, se comparó la prevalencia de viremia por VHC en UDVP vistos en el hospital Vogur durante los primeros seis meses de 2015 (preintervención), con la observada en 2016 (cinco meses de intervención) y en 2017 (11-17 meses de intervención). El hospital Vogur es el centro de tratamiento de adicciones más grande del país, donde el 90% de los UDVP de Islandia, que constituyen la mayoría de los infectados por VHC del país, reciben tratamiento para su adicción. Los pacientes fueron tratados con SOF/ledipasvir (SOF/LED)±RBV desde enero de 2016, cambiándose la pauta a SOF/VEL en Noviembre de 2016.

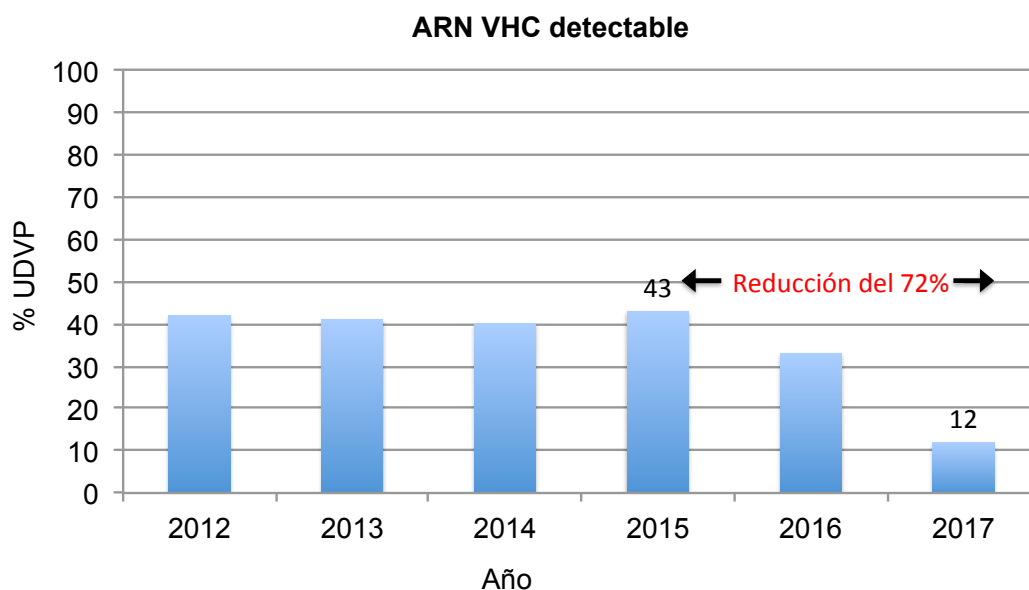
**Resultados:** Durante los primeros 15 meses del programa, 554 individuos fueron evaluados con respecto al tratamiento de la infección por VHC, el 55%-70% de la población total estimada. Se inició tratamiento con AAD en 518 de

estos pacientes. La edad media fue 42 años (rango 18-81) y 350 (68%) fueron varones. Ciento sesenta y nueve (37%) habían consumido drogas por vía parenteral en los últimos 6 meses.

En total, de los que iniciaron el tratamiento, 473 (91.3%) lo completaron, el 94% de los cuales lograron RVS, mientras que la consiguieron el 50% de los que discontinuaron el tratamiento. Los pacientes que había sido UDVP activos en los seis meses previos respondieron peor (87% vs. 95%,  $p=0.003$ ).

La prevalencia de viremia por VHC entre los UDVP atendidos en el hospital cayó del 43% en 2015 hasta el 12% en 2016, lo que supone una reducción del 72% (figura 3). Asimismo, la incidencia de nuevas infecciones cayó un 53% entre esos dos periodos, pese a que el número de UDVP nuevos aumentó.

Figura 3: Prevalencia de viremia por VHC entre UDVP en el hospital de adicciones Vogur



**Conclusiones:** Un programa de tratamiento a gran escala de los UDVP en Islandia fue exitoso. Este esfuerzo de tratamiento se tradujo en una reducción en la prevalencia y en la incidencia de nuevas infecciones por VHC en este colectivo. Los UDVP son una población clave, que debe ser objetivo de programas de tratamiento para detener la propagación del VHC.

**Comentarios:** En este congreso han destacado dos trabajos sobre eliminación de la infección por VHC: el que aquí se comenta y un estudio que reportó los resultados de un programa de eliminación en la República de Georgia (abstract PS 096). Islandia, con 340.000 habitantes, tiene una prevalencia de infección activa por VHC del 0.3%, con un número total estimado de pacientes de 800-1000. Dado que el hospital Vogur atiende a la mayoría de los pacientes UDVP del país, lo que en Islandia equivale a decir, la mayoría de los infectados por VHC, tenían ya bastante camino andado en dos aspectos imprescindibles para conseguir la eliminación del VHC: el cribado, pues a la inmensa mayoría de los pacientes del país le hacían la determinaciones en el mismo hospital, y el acceso al servicio de salud que dispensa el tratamiento, que en el 30% de los casos se inició en ese mismo hospital y, en el resto en hospitales universitarios o en prisiones implicadas en el proyecto. Todas estas especiales circunstancias llevó a tratar en sólo año y medio a más del 60% de la población infectada por VHC estimada de Islandia. Una vez resueltos estos temas, y dado que habían decidido tratar a todos los pacientes, el resto de los hallazgos sorprenden menos: la inmensa mayoría se curó, incluyendo los que habían sido UDVP en los últimos meses. Aunque esperado, es llamativo, por la rapidez con que se

produjo, el efecto que tuvo este programa sobre la epidemiología de la infección por VHC: en sólo dos años, la prevalencia de infección y la incidencia de nuevas infecciones bajaron el 73% y el 52%, respectivamente. Estos resultados demuestran la eficacia de la estrategia de tratamiento universal como prevención y que, si se logra implementar, la eliminación del VHC puede ser un hecho muy poco tiempo después.

La evolución del programa de eliminación de Georgia es sustancialmente diferente a éste. Georgia es un país más poblado, con unos 150.000 pacientes con infección por VHC activa, de los que la mayoría no estaban diagnosticados. Allí se emprendió en Abril de 2015 un programa que pretendía conseguir la eliminación del VHC para 2020, mediante una búsqueda activa de pacientes y el tratamiento de todos los diagnosticados. Pero 3 años después, sólo han diagnosticado el 33% de la población infectada estimada. Aunque han iniciado tratamiento la mayoría, con excelentes resultados, esto ha hecho que estén lejos aún de conseguir la eliminación del VHC. Estos dos trabajos en conjunto subrayan la necesidad de programas eficaces de cribado de la población general para detectar todos los pacientes infectados por el VHC, como vía única para lograr su eliminación. En España, en que la situación es más parecida a la de Georgia, éste es el siguiente paso que hay que dar. Mientras tanto, las estrategias de cribado de grupos de riesgo son útiles para conseguir microeliminaciones, pero no deben hacernos perder de vista el objetivo final, que es la eliminación de la infección en la población total.