

Resumen del congreso del CROI 2019

**Aspectos microbiológicos relacionados con el diagnóstico y
tratamiento de las hepatitis virales**

Dr. Gabriel Reina González

Servicio de Microbiología Clínica

Clínica Universidad de Navarra

Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA)

El congreso del CROI 2019 celebrado en Seattle ha contado con 83 comunicaciones (13 orales y 70 pósters) sobre hepatitis virales dentro de los 1027 trabajos presentados durante el mismo. En cuanto a la autoría de estas comunicaciones, un número importante procedían de trabajos españoles (9), únicamente por detrás de las comunicaciones realizadas en EEUU, además cuatro de esos trabajos fueron estudios colaborativos de GEHEP.

En cuanto a la temática de los trabajos se presentaron tres trabajos sobre la vacunación frente a hepatitis A, 16 estudios sobre hepatitis B y 64 sobre hepatitis C o patología mixta (VHB/VHC). No hubo ningún trabajo relacionado con VHD o VHE, aunque sí se trataron estas dos patologías en un *workshop*. En los trabajos sobre hepatitis C se mostraron datos de actividad de los antivirales de acción directa en vida real, se analizaron biomarcadores e interacciones y se discutieron estrategias para detectar la infección aguda o la reinfección, particularmente entre HSH y en el contexto del uso del *chemsex*. Además, se discutieron nuevas estrategias diagnósticas para favorecer el cribado de la población y de algunos grupos de riesgo en particular. Por último, A.L. Cox de Johns Hopkins University resaltó durante el Symposium S-5 la necesidad de disponer de una vacuna frente a VHC que permita un futuro control y eliminación de la infección, remitiendo a los asistentes a valorar en los próximos meses los resultados de un ensayo clínico que están llevando a cabo. Sobre hepatitis B se presentaron una serie de trabajos que comentaban la curación funcional o reactivación en pacientes coinfectados VIH-VHB, además de hacer un repaso a las variantes de escape a la vacuna a nivel global. Sin embargo, para el comentario he elegido un trabajo que llamaba especialmente

la atención por plantear una novedosa formulación de lamivudina de acción prolongada en un modelo animal.

Comunicación 1:

HCV LATE RELAPSE IN PATIENTS WITH DIRECTLY ACTING ANTIVIRAL-RELATED SVR 12 (P-564)

Mariantonietta Pisaturo¹, **Carmine Minichini**¹, Mario Starace¹, Caroprese Mara², Margherita Macera¹, Giuseppina Brancaccio¹, Stefania De Pascalis¹, Antonella Santonicola², Alfonso Galeota Lanza³, Rosa Zampino¹, G. Cotticelli¹, Evangelista Sagnelli¹, Giovanni Battista Gaeta¹, Nicola Coppola^{1,4}

¹University of Campania, Naples, Italy, ²AOU San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona, Salerno, Italy, ³Cardarelli Hospital, Naples, Italy, ⁴AO Caserta, Caserta, Italy,

Objetivos:

Identificar dentro de los pacientes que no respondieron al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD), aquellos con una recidiva tardía (después de la semana 12 tras finalizar el tratamiento) y mostrar las características clínicas, epidemiológicas y virológicas de estos pacientes.

Métodos:

Se analizó una cohorte de 3259 pacientes tratados con AAD, en los que se había realizado el diagnóstico serológico empleando la técnica Ortho Diagnostic y las pruebas bioquímicas rutinarias en el sistema Cobas c501 (Roche). La cuantificación del ARN VHC se realizó mediante un sistema *in-*

house no detallado en el trabajo que ofrecía un límite de detección de 40 UI/mL. El genotipado se realizó utilizando el ensayo Versant HCV genotype Lipa (Bayer). Se definió la recaída tardía como la presentación de una carga viral detectable con posterioridad a presentar RVS12.

Resultados:

En el trabajo se incluyeron 129 pacientes de los 3259 tratados (4%) que habían fracasado al tratamiento. De estos pacientes con fracaso virológico, hubo 15 (12%) no respondedores, 8 (6%) con una respuesta parcial y 106 (82%) recaídas.

Estos 129 pacientes tenían una edad media de 64 años, el 91% eran hombres y el 74% con cirrosis. Los principales factores de riesgo conocidos para la adquisición de la infección por VHC de estos 129 pacientes era una cirugía previa (40%) y el uso de drogas inyectables (10%). Únicamente 5 de ellos (4%) eran HSH que manifestaban haber mantenido relaciones sexuales sin protección y hasta en un 37% de estos 129 pacientes no se conocía el factor de riesgo de infección. El genotipo infectante de estos individuos en fracaso era: 1a (15%), 1b (42%), 2 (16%), 3 (24%) y 4 (3%).

De los 106 pacientes que recidivaron, 99 lo hicieron antes de las 12 semanas tras finalizar el tratamiento y 7 pacientes mostraron una recidiva tardía (después de las 12 semanas), cuya descripción detallada es el principal objetivo del trabajo. Las características de estos 7 pacientes aparecen reflejadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y virológicos de los 7 pacientes con recaída tardía.

ID	Edad	Sex	Genotipo pre-tratamiento	Cirrosis	Régimen DAA	Duración terapia	Riesgo reinfección	Tiempo recidiva	Genotipo tras fracaso	AAD RAS tras fracaso		
										NS3	NS5A	NS5B
1	48	M	1a	Si	SOF+RBV	12	No	72	1a	-	M38T, Q30H	-
2	50	M	1b	No	SOF/SIM	12	No	72	1b	-	P58S	C316N
3	62	F	4	No	SOF/LDV+RBV	12	No	24	4	-	L28M, Y93H	-
4	72	F	1b	Si	SOF/LDV+RBV	12	No	24	1b	V170A	L28M, Y93H	-
5	67	M	1b	Si	SOF+RBV	12	No	24	1b	V107T, S122N	L28M, Y93C/S	S556G
6	76	M	1b	Si	3D	12	No	24	1a	Y56H, D168V	Y93H	L159F, C316N, S556G
7	61	F	1b	si	SOF/LDV	12	Cirugía	48	1b	-	L31M	-

En dos casos (pacientes 4 y 7) se pudieron caracterizar completamente las cepas infectantes al disponer de dos muestras de suero (una previa al inicio del tratamiento y otra del momento del fracaso). De esta manera, el estudio filogenético confirmó para estos dos pacientes que se trataba de una recaída con la misma cepa implicada (sin cambios en las secuencias NS3, NS5A y NS5B).

Conclusiones:

Este estudio en vida real mostró un éxito de tratamiento del 96%. De los 129 pacientes en fracaso de la serie, hasta un 35 % habían sido tratados con terapias no activas o sub-óptimas para el genotipo infectante. Siete pacientes (0,2%) mostraron una recaída tardía detectadas entre 24 y 72 semanas después de finalizado el tratamiento.

Comentarios:

El trabajo describe una entidad poco frecuente como es la recaída tardía tras un tratamiento con AAD y conseguir RVS12. Es importante comprobar en estos casos que se tratan de verdaderas recaídas por la misma cepa infectante y no de reinfecciones, entidad mucho más frecuente, en particular en personas con factores de riesgo (PID, HSH).

El correcto genotipado antes y después del tratamiento es esencial para poder determinar la epidemiología de la infección y analizar si el tratamiento

empleado fue adecuado o no. El trabajo publicado a partir del estudio GEHEP-007 (Chueca et al. PlosOne, 2017) demostró como el método de genotipado Lipa (Bayer) daba lugar a un 6% de errores mayores en la caracterización viral, principalmente catalogando subtipos 1a incorrectamente como subtipos 1b, lo que podría justificar algunas de las terapias inadecuadas empleadas.

Junto a esto, solo el análisis filogenético completo de las cepas detectadas antes y después del tratamiento permite confirmar la recaída o la reinfección (intrasubtipo o por genotipo diferente) como se discutía en un estudio de GEHEP-004 (Cuypers et al. PlosOne, 2018), donde se analizaban filogenéticamente 53 casos de recaída/reinfección para determinar el origen de la falta de respuesta virológica sostenida. Desgraciadamente, esta comprobación sólo se pudo realizar en dos de los siete pacientes estudiados. En los cinco casos restantes no tenemos esa evidencia y, además, podemos ver como el caso número 6 corresponde probablemente a una reinfección por un subtipo diferente o una infección mixta previa (comunicación personal del autor de la comunicación).

Estos fracasos al tratamiento detectados de forma tardía son poco frecuentes, y descartarlos exige realizar carga viral 48 semanas después de finalizado el tratamiento, sobre todo en pacientes con factores de riesgo por una función inmune anormal (Boschi et al, *Clin Infect Dis* 2017). De manera análoga, nuestro grupo presentó en el congreso GEHEP de 2017 (OR-26, GEHEP Sevilla) un trabajo en el que detectábamos un paciente que presentó una recidiva tardía tras supresión virológica durante 36 semanas, motivada probablemente por una inmunosupresión severa tras recibir un trasplante renal.

Si bien las nuevas terapias pangenotípicas pueden ser efectivas contra las distintas variantes de VHC, el fracaso del tratamiento se puede producir, por lo que es recomendable realizar un correcto seguimiento con técnicas de detección viral adecuadas (límite sensibilidad 15 UI/mL) y caracterizando la infección o conservando las muestras que permitan hacerlo en un futuro. Ante la sospecha de actividad viral como el aumento de transaminasas y la posibilidad de una recaída tardía, se debe realizar carga viral más allá de las 24 semanas.

Comunicación 2:

NETWORK-BASED RECRUITMENT FOR HEPATITIS C THERAPY AMONG PEOPLE WHO INJECT DRUGS (P-575)

Oluwaseun Falade-Nwulia¹, Shruti H. Mehta², Kathleen Ward¹, Stephanie Pitts³, Stephanie Katz¹, Geetanjali Chander¹, Sean McCormick¹, David Thomas¹, Carl A. Latkin², Mark Sulkowski¹

¹Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, ²Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA, ³Johns Hopkins Applied Physics Lab, Laurel, MD, USA

Objetivos:

Evaluar la viabilidad de una iniciativa basada en redes de personas que se inyectan drogas (PIDs) para realizar el diagnóstico y posterior tratamiento de hepatitis C.

Métodos:

Se incluyeron en el estudio pacientes de una zona urbana con serología VHC positiva (denominados *Egos*) que referían haber hecho uso de drogas inyectables con otra persona en los últimos 12 meses.

Se realizó diagnóstico rápido de VIH y VHC a los pacientes *Egos*, se les ofreció asistencia sanitaria y se les realizó una encuesta detallada en la cual cada participante debía indicar el número de miembros de su red, incluyendo los compañeros de inyección de drogas.

Los participantes *Egos* primarios recibían información sobre VHC y su tratamiento, y se les pedía hacer lo mismo dentro de sus redes.

Posteriormente, se les animaba a reclutar para el estudio de despistaje y cuidado VHC a los miembros de sus redes (denominados *Alters*) que habían indicado en la encuesta.

A continuación, a los *Alters* reclutados se realizaba el diagnóstico y encuesta, pudiendo constituir *Egos* secundarios y reclutar nuevos contactos referidos en su encuesta. Por cada caso *Alter* que acudía a ser evaluado, los *Egos* recibían una compensación económica de \$10.

Los resultados evaluados fueron: 1) Reclutamiento de un participante *Alter* usuario de drogas por parte de un *Ego*; 2) Progreso en la escala de cuidados VHC de *Egos* y *Alters* con infección VHC crónica.

Se analizaron los resultados realizando análisis de regresión logística multivariante para estudiar la asociación de los distintos factores implicados en los resultados obtenidos.

Resultados:

Desde enero 2018 hasta enero 2019 se reclutaron 37 *Egos* primarios, 20 de los cuales (55%) consiguieron incorporar 73 *Alters*, usuarios de drogas con los que habían compartido inyección.

De estos 73 *Alters* reclutados, un 87% tenían serología positiva frente a VHC y fueron invitados a actuar como *Egos* secundarios.

Globalmente 37 *Egos*, primarios y secundarios en total, de los 100 participantes reclutados (37%) incorporaron al menos 1 participante *Alter* a la serie. Hubo dos participantes que reclutaron hasta 4 y 5 *Alters* al estudio, respectivamente.

Las características de los *Egos* (participantes con serología VHC positiva de la serie) se muestran en la tabla 1 del trabajo:

Tabla 1. Características de participantes *Ego* del estudio (resultados parciales de la tabla original).

Característica	N=100
Edad, mediana (RIC)	53.0 (44.0-57.0)
Raza negra	71 (71%)
Sexo masculino	74 (74%)
Educación secundaria o superior	37 (37%)
Sin hogar	50 (50%)
Desempleado	86 (86%)
Encarcelado alguna vez	96 (96%)
Anti-VHC (+)/ARN(+)	85 (85%)
Anti-VHC (+)/ARN(-)	15 (15%)
VIH(+)	25 (25%)
Tratamiento previo frente a VHC	33 (33%)
Años inyectándose droga, mediana (RIC)	28 (16-38)
Frecuencia inyección droga diaria o superior	47 (47%)
Número miembros de la red de droga, media (DE)	3.5 (2.4)
Edad media de la red de droga, mediana (RIC)	49.5 (39.7-55.0)
Media de años de relación con los miembros de la red de droga, mediana (RIC)	13 (4.0-22.0)
Proporción en la red de droga de:	
Raza negra, media (DE)	0.7 (0.4)
Hombres, media (DE)	0.7 (0.3)
Infectados por VHC, media (DE)	0.5 (0.4)
Infectados por VIH, media (DE)	0.1 (0.3)
Parejas sexuales, media (DE)	0.1 (0.3)

Los autores estudiaron los factores asociados con el reclutamiento de al menos un miembro de la red de inyectores de droga de cada participante *Ego*. En este estudio de regresión multivariante observaron que los factores positivamente asociados con reclutar un compañero de la red al estudio fueron: haber recibido tratamiento previo frente a VHC (ORa: 2,80 (IC95%: 1,01-7,70)), inyectarse droga al menos diariamente (ORa: 1,73 (IC95%: 1,04-5,47)) y el número de miembros de la red de inyectores ((ORa: 1,20 (IC95%: 1,01-1,42)). Otros factores estudiados como raza negra, sexo masculino, estado VIH(+) o la proporción en cada red de las características mostradas en la Tabla 1, no mostraron asociación estadísticamente significativa.

Por último, en la Figura 3 del trabajo se puede observar la cascada de diagnóstico y cuidado de la infección por VHC en los participantes del estudio. En ella se puede observar unas cifras del 87% de pacientes con infección crónica por VHC (gran parte de los cuales estaban fuera del sistema sanitario previamente), de los cuales, sin embargo, sólo un 51% es citado con el especialista y un 16% completó el tratamiento.

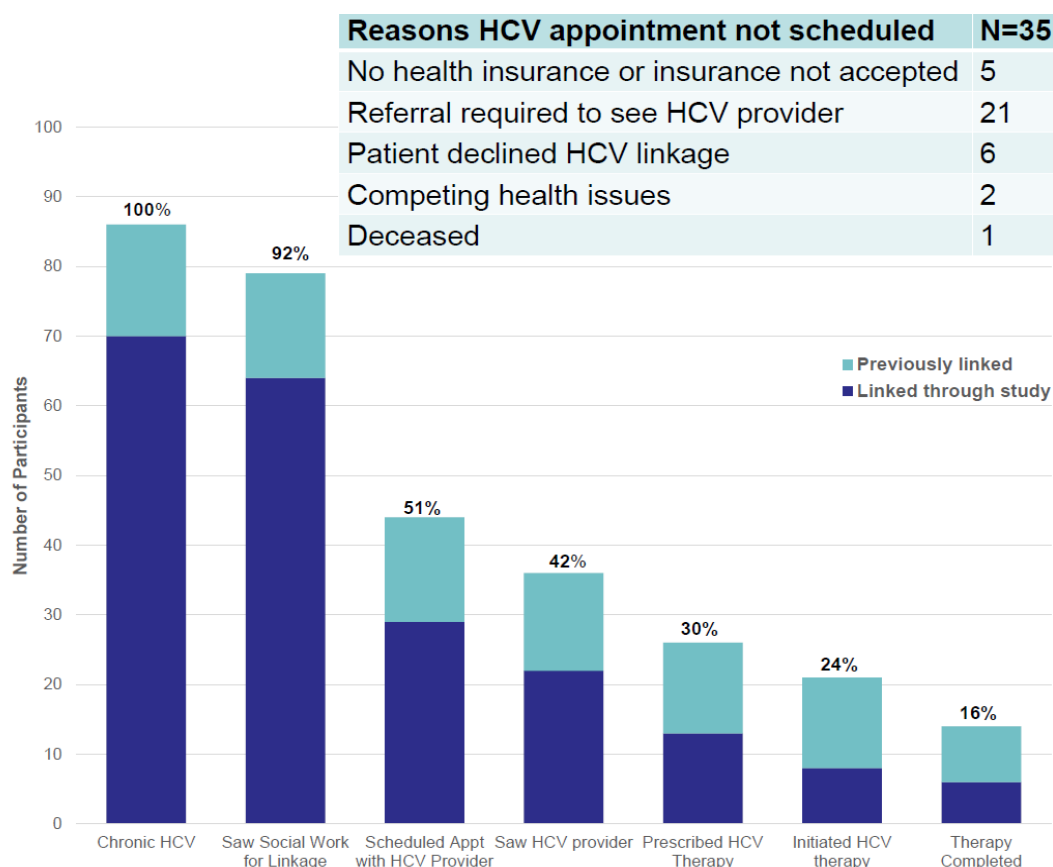


Figura 3. Progreso de 86 PIDs con hepatitis C crónica en la cascada de cuidado y tratamiento VHC.

Conclusiones:

Las personas que se inyectan drogas permiten acceder a sus redes de contactos de PID para reclutarlos para el diagnóstico y tratamiento VHC.

Existen barreras para el inicio del tratamiento frente a VHC, principalmente el seguro sanitario requerido.

Los participantes que de forma más eficaz reclutaron miembros de sus redes para el diagnóstico y tratamiento VHC fueron aquellos integrados en redes de PID más numerosas, alta frecuencia de inyección de drogas y tratamiento previo frente a VHC.

Comentarios:

Realizar un *screening* universal de hepatitis C y disponer de una vacuna frente a la infección son posiblemente los dos pilares básicos sobre los que debe asentarse una estrategia futura de eliminación de esta infección. El cribado universal sin embargo es difícil de realizar en grupos de población que se encuentran fuera del sistema sanitario como las PIDs, que además presenta una prevalencia elevada de seropositivos. El estudio presentado por este activo grupo de la Universidad de Johns Hopkins plantea una interesante iniciativa para llegar a estudiar este difícil grupo de riesgo. El gran impacto que puede tener este trabajo en nuestro entorno se puede apreciar en algunos de sus resultados, como es el hecho de detectar un 70% de los pacientes estudiados como nuevos diagnósticos de infección por VHC. Por tanto, implantar un sistema basado en redes como el que plantean los autores podría permitir avanzar en el proceso de micro-eliminación de la hepatitis C entre PIDs.

Sin embargo, algunos de los resultados mostrados por los autores también son muy preocupantes. La cascada de cuidado y tratamiento de la hepatitis C muestra el gran número de nuevos diagnósticos que se detectó, pero también pone de manifiesto las dificultades posteriores para realizar el seguimiento y cuidado de estos pacientes. De esta manera, sólo la mitad de los pacientes con infección crónica son citados para recibir asistencia especializada y únicamente el 16% recibe finalmente tratamiento antiviral. Además, podemos observar en

la cascada cómo un gran número de casos nuevos son diagnosticados, pero son los pacientes previamente ligados al sistema sanitario los que permanecen en un mayor porcentaje ligados a la asistencia sanitaria y recibiendo terapia. La propia idiosincrasia de EEUU dificulta la integración de estos pacientes en el sistema sanitario, ante la exigencia de un seguro sanitario a personas sin hogar o desempleadas, que constituían un 50% y 86% de la cohorte, respectivamente.

Por ello, la propuesta de creación de estas redes puede ser beneficiosa en nuestro entorno para facilitar el estudio de la hepatitis C en grupos de alto riesgo y de difícil acceso, como son las PIDs, con el reto posterior de incorporarlos al sistema sanitario. Este hecho en un país como España que ofrece sanidad universal debería ser más factible para no solo diagnosticar, sino también curar un mayor porcentaje de personas. Sin olvidar, la posibilidad de invitar a estas personas a integrarse en los programas de intercambio de jeringuillas y en los tratamientos sustitativos de opiáceos.

Comunicación 3:

PHYLODYNAMICS OF ACUTE HCV INFECTION IN MEN HAVING SEX WITH MEN (P-594)

Gonché Danesh¹, Victor Virlogeux², Christophe Ramiere², Caroline Charre², Samuel Alizon¹, Laurent Cotte²

¹MIVEGEC, CNRS, IRD, University of Montpellier, France. ²Hospices civils de Lyon, Lyon, France

Objetivos:

Estimar el número básico de reproducción R_0 (número de casos nuevos de infección por VHC a partir de un paciente infectado) y el comienzo de la transmisión a partir de estudios de filodinamia, inferencia que combina el estudio filogenético de las secuencias del virus y la información epidemiológica temporal. Estas estimaciones se hicieron comparando dos grupos de población: el grupo clásico 1 (huésped PID, VIH(+)) con detección durante la fase crónica) y grupo nuevo 2 (huésped HSH con detección durante la fase aguda).

Métodos:

Se recopilaron 213 secuencias (región NS5B, 322pb) de pacientes pertenecientes a los dos grupos estudiados. La rápida tasa de mutación del VHC facilita la realización de los estudios filodinámicos.

Se creó un modelo epidemiológico estableciendo en los dos grupos a estudiar, los parámetros relativos a tasa de transmisión, asortividad, periodo infeccioso ($1/\gamma$) y número de veces que el grupo 2 transmite más que el grupo 1 (v).

Además, se establecieron 3 intervalos de tiempo para realizar las estimaciones comprendidas entre el inicio de la epidemia, la aparición de los tests de ELISA de tercera generación (1997) y un siguiente periodo estimado relativo a la segunda epidemia.

Se generaron 61000 árboles simulados de transmisión a partir de los datos existentes y parámetros definidos, para finalmente definir mediante un modelo de regresión una zona de tolerancia de los parámetros calculados.

Resultados:

Según las estimaciones realizadas el origen de la epidemia clásica (infección crónica en PID) fue en 1976, mientras que la nueva epidemia en HSH caracterizados por transmisión durante la infección aguda se iniciaría en el año 2001. Otros resultados obtenidos indicaban que el número de infecciones medio por cada paciente era de 1,8 y 2,35 en el grupo clásico y nueva epidemia, respectivamente.

Conclusiones:

El número de infecciones nuevas que se produce a partir de cada caso primario en el grupo epidemiológico de las PID (infección crónica) es de 1,80; mientras que en el grupo de HSH (patrón de infección aguda) es 2,35.

Según las estimaciones el nuevo grupo de MSM infectados por VHC son infectivos a partir de los 3 meses de infección, mientras que el grupo clásico con infección crónica produce su primera transmisión a los 18 meses de infección.

Comentarios:

El trabajo presentado ofrece datos muy interesantes sobre la epidemiología de la infección aguda que está generando la nueva oleada de infección por VHC

sobre todo en el colectivo HSH. La evidencia ofrecida de que las infecciones en esta nueva oleada se están produciendo ya en la fase inicial, a partir de los 3 meses de infección refuerzan el argumento de realizar tratamiento antiviral cuando se detecta un caso de infección aguda por VHC, ya que ésta sería la mejor estrategia para frenar la diseminación.

Los estudios de filodinamia se están utilizando como una herramienta complementaria a los estudios epidemiológicos clásicos basados en entrevistas. Los estudios tradicionales, en el caso de infecciones crónicas como la hepatitis C, pueden ser difíciles y costosos de realizar, además de ofrecer mucha incertidumbre. Combinar la información genética de las cepas circulantes con los datos geográficos y temporales permiten estimar con precisión características epidemiológicas relevantes como el momento de infección, el número de transmisiones a partir de cada caso o el origen de la epidemia, lo cual permite adoptar medidas de salud pública concretas en las zonas o grupos de riesgo principalmente implicados u origen de las infecciones. Recientemente, por ejemplo, empleando esta herramienta Pérez AB y colaboradores (*Eurosurveillance*, 2019) demuestran cómo el subtipo 1a se introdujo en España desde Norteamérica y en menor medida desde otros países europeos, aunque el origen europeo se ha incrementado en los últimos años, estudio realizado en el seno de los grupos GEHEP-004 y GEHEP-005. Otros estudios de filodinamia presentados en el CROI (P-591/P-592/P-593) pudieron estudiar con detalle los fenómenos de reinfección, así como definir los *clusters* de transmisión en población PID en diferentes ciudades o en momentos concretos, lo que permite adoptar medidas de prevención específicas en esta población.

Por tanto, la filodinamia constituye sin duda una herramienta que mejorará el conocimiento de la infección y permitirá implantar y monitorizar más eficazmente cualquier intervención.

Comunicación 4:

HCV ANTIBODY AVIDITY–BASED METHOD TO ESTIMATE POPULATION-LEVEL INCIDENCE (P-601)

Denali Boon¹, Veronica Bruce², **Eshan U. Patel**¹, Jeffrey Quinn¹, Aylur K. Srikrishnan³, Shanmugam Saravanan³, Syed Iqbal³, Pachamuthu Balakrishnan³, David L. Thomas¹, Thomas C. Quinn⁴, Andrea Cox¹, Kimberly Page², Sunil S. Solomon¹, Shruti H. Mehta¹, Oliver Laeyendecker⁴

¹Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, ²University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA, ³YR Gaitonde Center for AIDS Research and Education, Chennai, India, ⁴National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD, USA

Objetivos:

Evaluar un ensayo de avididad de anticuerpos anti-VHC utilizando la técnica de ELISA Genedia 3.0 para estimar la incidencia de la infección de manera transversal, empleando una colección de muestras bien caracterizadas recogidas en una cohorte prospectiva de pacientes usuarios de drogas inyectables.

Métodos:

Se estudiaron 1840 muestras con serología VHC positiva y ARN VHC >500UI/mL, recogidas a 875 participantes en cinco cohortes prospectivas diferentes de PIDs. En 116 participantes, con 299 muestras recogidas, se había detectado seroconversión durante el seguimiento y se podía estimar la fecha de seroconversión. En los casos restantes, en los que los pacientes eran VHC

seropositivos en el reclutamiento, únicamente se emplearon muestras para el estudio recogidas tras las visitas que tuvieron lugar al menos dos años después de la entrada en el estudio.

La técnica serológica Genedia 3.0 se realizó siguiendo las recomendaciones del fabricante tras una modificación en el primer paso que se describe a continuación: las muestras, diluidas 1/21, fueron incubadas por duplicado durante 12-18h (*overnight*) en dos pocillos de la placa de ELISA, para realizar posteriormente el proceso de disociación tratando uno de los pocillos con Urea 11M y el otro con solución de lavado durante 5 minutos.

El índice de avidéz (IA) se calculó como el porcentaje obtenido de la relación entre los resultados de densidad óptica del pocillo tratado con urea, divididos por los resultados obtenidos en el pocillo tratado con solución de lavado.

Se calcularon dos parámetros para realizar la evaluación: la duración media de las infecciones agudas (MDRI) y la tasa de falsas infecciones agudas (FRR). Además, se realizó estudio de regresión para ver qué factores contribuían a obtener falsas estimaciones y se dibujaron distintos escenarios de prevalencia VIH y VHC, según los cuales, se determinaba el tamaño muestral necesario para llevar a cabo correctamente estudios transversales de incidencia basados en esta metodología.

Resultados:

Estableciendo un punto de corte en el índice de avidéz del 40%, la duración media de la infección aguda era de 113 días (IC95%: 84-116), con una tasa de falsos positivos del 0,4% y del 4,6%, en pacientes VIH negativos y positivos, respectivamente, no existiendo diferencias significativas entre genotipos, como se puede apreciar en la Figura 2 del trabajo.

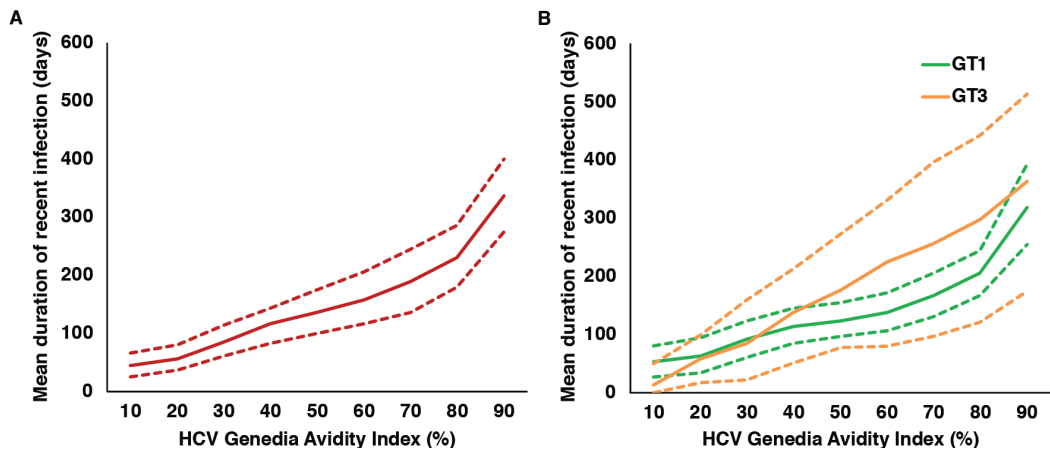


Figura 1. Duración media de infección aguda según el índice de avidez (MDI: línea continua; IC95%: línea discontinua). (A) Datos globales para 306 muestras de 116 pacientes estudiados; (B) Resultados para Genotipo 1 (línea amarilla, n=73 pacientes) y Genotipo 3 (línea verde, n=26 pacientes).

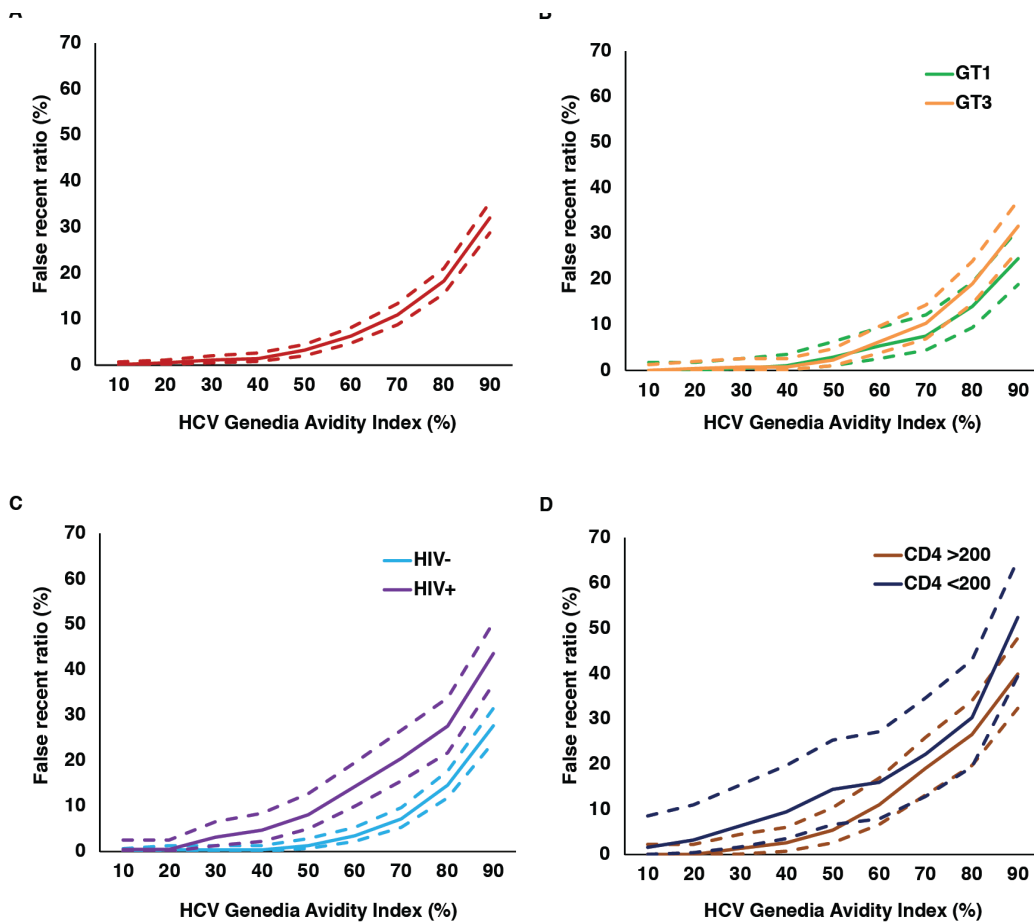


Figura 2. Tasa de falsos diagnósticos de infección aguda según el índice de avidez (FRR: línea continua, IC95%: línea discontinua). (A) Resultados

globales (n=794 pacientes). (B) Resultados para GT1 línea verde (n=208 pacientes) y GT3 línea amarilla (n=291 pacientes). (C) Resultados en pacientes VIH(-), línea azul (n=578 pacientes) y VIH(+), línea morada (n=218 pacientes). (D) Resultados en pacientes VIH(+) con más de 200 CD4, línea marrón (n=163 pacientes) y con menos de 200 CD4, línea azul (n=63 pacientes).

Se estudiaron diferentes factores asociados con falsas detecciones de infección aguda según el IA, donde el sexo y el genotipo no tenían ninguna influencia, pero sí la infección por VIH y de forma más marcada cuando descendía el número de linfocitos CD4, aunque en el modelo multivariante únicamente el efecto era estadísticamente significativo cuando los pacientes tenían menos de 200 linfocitos CD4/ μ L (ORa= 22,0 (IC95%=6,28-77,01)).

Por último, en un hipotético escenario de alto riesgo de infección, se comprobó que un tamaño muestral inferior a 1000 individuos ofrecía la fiabilidad suficiente para estimar la incidencia de la infección por VHC con precisión.

Conclusiones:

Un índice de avidez del 40% permite distinguir con precisión las infecciones agudas por VHC de los genotipos más frecuentes y estimar la incidencia de la infección de manera precisa y económica. Esta herramienta de estudio transversal (no prospectiva) puede ser de gran utilidad para los programas de monitorización y reducción del impacto de la infección por VHC.

Comentarios:

La estimación precisa de la incidencia de VHC es crítica para monitorizar correctamente la epidemia y evaluar el impacto de las medidas de intervención.

Tradicionalmente, la incidencia de la infección se ha basado en registros de seguimientos de pacientes de alto riesgo, lo cual es costoso, de difícil logística y exige muchos recursos, tratándose además de un cuadro clínico asintomático.

Anteriormente, se han hecho estudios de avidéz que han funcionado mal entre distintos genotipos y con un elevado precio (Sheperd et al. *J Med Virol* 2018). Por tanto, esta técnica de avidéz que vemos que realiza correctamente las estimaciones puede favorecer la rápida detección de la infección aguda de forma sencilla y económica. De esta manera, el estudio de avidéz según describen los autores puede permitir vigilar fácilmente la incidencia de las nuevas infecciones por VHC casi en tiempo real, aunque no de las reinfecciones que, como sabemos, requieren la detección de marcadores directos de la replicación (ARN o antígeno core), además de la correcta caracterización.

Sin embargo, esta tecnología no funciona bien en pacientes coinfectados con VIH y nivel de linfocitos CD4 inferior a 200, donde las estimaciones están sujetas a un mayor error. Por ello, en esta población sí que necesariamente se deben emplear las técnicas de vigilancia de la reinfección o el seguimiento periódico continuo si son seronegativos de cara a detectar los casos incidentes. Este dato de laboratorio será una evidencia de uso futuro que permitirá monitorizar adecuadamente y con un bajo coste la transmisión del virus y los progresos en la micro-eliminación del virus en diferentes grupos de población, que en función de su mayor o menor prevalencia exigirán ajustar el número de individuos a estudiar de cara a obtener estimaciones de incidencia correctas.

Comunicación 5:

A LONG-ACTING 3TC NANOFORMULATION SUPPRESSES HBV REPLICATION IN HUMANIZED MICE (P-630)

Nathan Smith¹, Weimin Wang¹, Edward Makarov², Yimin Sun¹, Catherine L. Gebhart², JoEllyn McMillan¹, Howard E. Gendelman¹, Larisa Y. Poluektova¹ and Benson J. Edagwa¹

¹Department of Pharmacology and Experimental Neuroscience and

²Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198

Objetivos:

Estudiar la eficacia en un modelo animal de una nueva nanoformulación de lamivudina (3TC) para prolongar su vida media, facilitar el acceso al sitio de replicación de virus de la hepatitis B (VHB) e incrementar su potencia.

Métodos:

Se generó un profármaco lipofílico monofosforilado de lamivudina (M23TC), el cual fue formulado en forma de nanopartículas con envoltura lipídica (NM23TC) para mejorar la distribución, prolongar su actividad y reducir su toxicidad. Inicialmente se comprobó *in vitro* su farmacocinética en macrófagos derivados de monocito humano (MDM), en cuyo interior NM23TC permanecía detectable hasta 30 días, mientras que 3TC se eliminaba en 24h.

Para evaluar la eficacia de la nueva formulación, se transplantaron hepatocitos humanos a ratones TK-NOG, a los que, una vez confirmada la viabilidad del

injerto, se infectaba con VHB. Confirmada la infección, se administró una dosis única intramuscular de NM23TC a 5 animales y otros tres no recibieron tratamiento (grupo control). Se realizó seguimiento de la infección mediante medición en sangre de ADN VHB y AgHBs a lo largo de 8 semanas y al finalizar el estudio, se analizaron en hígado distintos parámetros: ADN y ARN (intermediario de replicación) de VHB, tinción de células humanas, y niveles de proteínas virales, fármaco y metabolitos.

Resultados:

Como muestra la Figura 5 del póster, una única administración de NM23TC permitió reducir los niveles de ADN VHB (\log_{10} copias/mL) de $4,38 \pm 3,39$ hasta $3,27 \pm 2,75$ y $3,38 \pm 2,45$ a los dos y cuatro semanas post-tratamiento, respectivamente. En paralelo se pudo comprobar los niveles sostenidos de NM23TC en los animales tratados. Además, durante el tiempo de infección y tratamiento de los ratones se realizaron mediciones del nivel de albúmina humana en sangre que permanecían inalterados, confirmando la actividad del injerto hepático realizado.

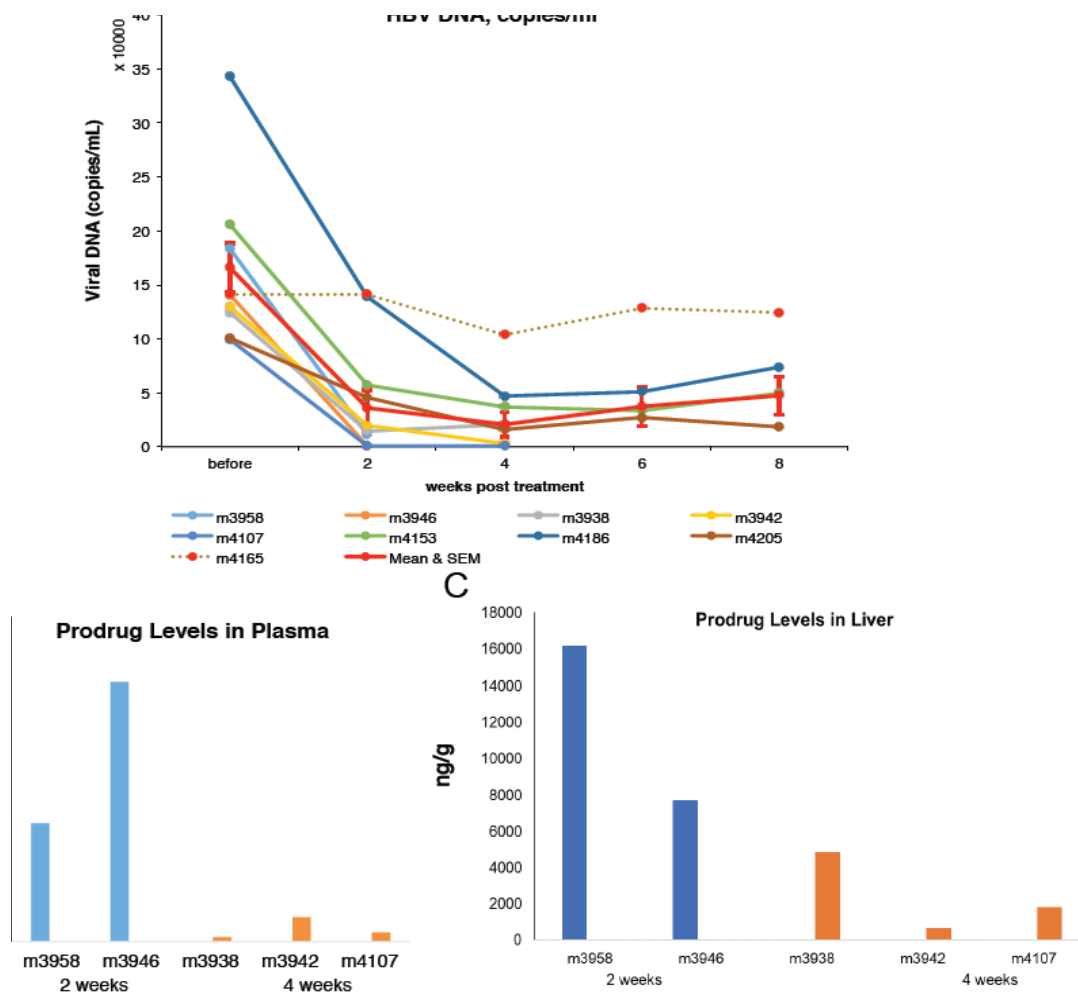


Figura 5. Eficacia a largo plazo del profármaco NM23TC en ratones TK-NOG. (A) Niveles de ADN VHB en ratones tratados (línea continua) y control (punteada) a lo largo de 8 semanas. (B) Niveles de M23TC en plasma e (C) hígado durante el periodo de tratamiento.

Conclusiones:

Se ha logrado desarrollar de una nueva formulación de 3TC, que mantiene actividad frente al virus de la hepatitis B durante semanas tras una única administración parenteral en ratones humanizados.

Comentarios:

Algunos condicionantes de la eficacia del tratamiento de la infección por VHB son la adherencia al tratamiento, el desarrollo de mutaciones de resistencia y

las reacciones adversas. Este trabajo presentado en el CROI 2019 abre las puertas a una nueva formulación de 3TC que facilitaría el tratamiento de la infección con una posología interesante, aunque dependiente de una inoculación parenteral.

En el tratamiento del VIH ya existe experiencia con cabotegravir y rilpivirina sobre el uso de estos fármacos de acción prolongada, donde se están comprobando los beneficios de asegurar una adherencia al tratamiento que muchas veces es problemática en grupos de pacientes (PIDs, pacientes en prisión o en países en vías de desarrollo, etc.), sin que la forma de administración parezca representar un problema sustancial.

Anteriormente, se han evaluado algunos condicionantes para la falta de adherencia en el tratamiento de la hepatitis B (Sheppard-Law S, et al. *Antivir Ther.* 2018) comprobando que los pacientes con peor adherencia solían ser más jóvenes, personas sin una rutina establecida para tomar la medicación o con peor formación en aspectos de salud. Este tipo de pacientes serían los que se podrían beneficiar más de una terapia basada en fármacos de acción prolongada, que ayudan también a paliar los problemas del estigma relacionado con la infección y su tratamiento, al reducir el número de visitas al centro sanitario.

La formulación en nanopartículas además permite una mejor distribución del fármaco y potenciar su acción en sitios de replicación del virus de difícil acceso en el organismo. Sin embargo, será interesante comprobar el desarrollo futuro de formulaciones similares para fármacos como entecavir y tenofovir, más ampliamente utilizados en el tratamiento de la infección de la hepatitis B y su evaluación en ensayos clínicos en humanos, incluyendo mujeres embarazadas.

Esos progresos serán los que aumentarán la relevancia de los resultados de este estudio, de cara a obtener beneficios reales en el tratamiento y la prevención de la infección por hepatitis B.