

# RESUMEN CROI 2019

JUAN FLORES

MI-UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA-LLIRIA.

VALENCIA

Una vez más llegamos al CROI con la ilusión de asistir a sus sesiones, donde la clínica se ve cada vez más desplazada por las ciencias básicas y la hepatitis no es una excepción. Ningún fármaco nuevo, y el peso de las comunicaciones estuvo en los posters que fue el grupo más importante. Las comunicaciones orales sólo fueron 7, en las que hubo dos referencias a reinfección entre hombres que practican sexo con hombres (HSH), las comunicaciones 85 y 86, que mostraron unas tasas de reinfección de 5,7 por 100 pacientes año. En este mismo sentido, el póster 598 referente al incremento de las transmisiones, encontró como factores de riesgo más importantes el ser joven y el aumento del número de parejas. Se presentó también una comunicación oral sobre cinética y periodo de lavado del virus C tras tratamiento con antivirales de acción directa (comunicación 89) que lo estableció en 63 días.

En cuanto a comunicaciones sobre tratamiento, una que me impacto por su trascendencia fue la comunicación oral sobre Ledipasvir/Sofosbuvir en pacientes embarazadas para evitar la transmisión vertical que luego reseñaremos. Esta comunicación oral y dos estudios de uso en vida real de Grazoprevir/Elbasvir, uno del grupo de María Luisa Montes (Abstract 562) y otro de GEHEP presentado por Juan Macías (abstract 561), con tasas de RVS superiores al 90%, que confirman los buenos resultados de este tratamiento en vida real, son prácticamente los únicos que se presentaron sobre fármacos. No obstante, en los posters se repasaron temas de micro eliminación y control de tratamientos; con el concurso de enfermería (poster 580), telemedicina (poster 583), o atención primaria (póster 587). Se presentaron también trabajos sobre

resistencias, riesgo cardiovascular (poster 569), y hepatocarcinoma, algunos de los cuales comentaremos luego.

Respecto a las comunicaciones de hepatitis B pocas reseñas, a destacar la presencia de fracasos a tenofovir que luego comentaremos someramente y las mutaciones que condicionan la efectividad de la vacuna si no se establece un sistema de vigilancia en la aparición de cepas resistentes, similar a la gripe.

Hubo también una sesión interactiva de casos sobre Hepatitis E, Delta, NASH y retratamiento de hepatitis crónica C en enfermedad hepática avanzada y un Symposium, el miércoles, en el que se repasó la dinámica de la infección aguda en el oeste europeo (112) y el futuro de la vacuna del Virus C (113).

Dos posters sobre el impacto del fentanilo en la evolución de la infección por VHC llamaron fuertemente mi atención, el poster 617 y el 618. Su uso aumenta la progresión de la fibrosis hepática y la replicación viral, con aumento de la carga viral que sugieren un posible aumento del riesgo de transmisión, con las implicaciones que esto conlleva en los usuarios de ChemSex.

Paso a comentaros las cinco comunicaciones que he considerado más interesantes.

## **Comunicación 1**

### **A PHASE 1 STUDY OF LEDIPASVIR / SOFOSBUVIR IN PREGNANT WOMEN WITH HEPATITIS C VIRUS (Abstract 87)**

**Catherine A. Chappell, Elizabeth E. Krans, Katherine Bunge, Ingrid Macio, Debra Bogen, Kimberly K. Scarsi, Leslie A. Meyn, Sharon L. Hillier.**

#### **Objetivo:**

Estudio piloto cuyo objetivo principal fue definir la seguridad y la respuesta virológica al tratamiento con Ledipasvir 90mg-Sofosbuvir 200mg (LDV/SOF) en el embarazo.

#### **Métodos:**

Estudio abierto, de fase 1, en el que se incluyeron mujeres embarazadas VIH negativas con infección crónica por VHC genotipo 1, entre las 23-24 semanas de gestación para iniciar un tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF. Las participantes tenían que tomar al menos 73 (87%) dosis planificadas para ser evaluables. La carga viral se realizó en 7 visitas: detección, inicio, 13-21 días y 5-6 semanas después del inicio de LDV/SOF, 1-7 días y 12 semanas después de la finalización de LDV/SOF, y en el parto. Se estudiaron los eventos adversos (EA) maternos, la evolución del parto y la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12), definida como una carga viral (CV) del VHC no detectable.

## **Resultados:**

De las 28 mujeres embarazadas con infección crónica por VHC que se sometieron a la prueba de detección, 20 fueron excluidas: debido a una infección por genotipo 2 ó 3 (n=10), uso continuo de drogas ilícitas (n=4), retirada del estudio (n=3), intención de realizar el parto en otro hospital (n=2), y una puntuación APRI de > 1 (n=1). Se seleccionaron finalmente ocho mujeres, todas ellas blancas, con una edad media de 32 años (rango 25-38). Siete de las estaban infectadas por el VHC debido al uso de drogas por vía intravenosa, 4 de ellas estaban recibiendo terapia sustitutiva con opioides (TSO) y una fue infectada perinatalmente. En las 7 pacientes evaluables, la CV mediana del VHC basal fue de 518,173 (rango 103,457-3,757,923) copias/ml. Todas tuvieron una respuesta rápida al tratamiento y todas lograron RVS12. Todos los eventos adversos relacionados con el LDV/SOF fueron  $\leq$  grado 2. Las siete participantes llegaron a término con CV de VHC no detectables en el momento del parto. Se está realizando un año de seguimiento de los recién nacidos.

## **Conclusiones:**

En este primer estudio de tratamiento contra el VHC en mujeres embarazadas, la respuesta al LDV/SOF fue similar a la RVS observada en mujeres no embarazadas sin que se identificara ningún problema de seguridad. Se necesitan estudios más amplios antes de poder recomendar esta estrategia. Una proporción sustancial de mujeres presentaban infección por genotipos 2 o 3 lo que hace necesarias investigaciones adicionales para ampliar las opciones de tratamiento contra el VHC en el embarazo.

## **Comentario:**

La transmisión vertical del virus C se estima en el 6%, aunque en las mujeres coinfectadas con el VIH puede llegar hasta el 15%. En nuestro país la tasa de infección por VHC en embarazadas oscila entre el 0,5% y el 1,4%. El screening se realiza en el primer trimestre del embarazo y en el tercero si la embarazada pertenece a un grupo de riesgo. Las recomendaciones de las guías contraindican el tratamiento durante el embarazo por el riesgo de teratogenicidad y lo aconsejan antes del embarazo o después del parto. En este trabajo que incluyó solo 8 pacientes (7 evaluables) no se produjo ninguna transmisión, los efectos adversos fueron  $\leq 2\%$ , no se observaron efectos teratogénicos, cuatro de las mujeres utilizaban TSO, todas tenían carga viral de más de 500,000 UI y todas presentaron una RVS. El estudio, además de su escaso tamaño muestral, excluyó pacientes infectadas con genotipos 2 y 3, por lo que son necesarios estudios con fármacos pangentópicos en mujeres embarazadas que incluyan pacientes infectadas con estos genotipos. No obstante, este trabajo representa un gran avance para evitar la transmisión vertical y la confirmación de sus resultados, permitiría modificar las guías, que hasta ahora consideran a los fármacos antivirales de acción directa en el embarazo del grupo C, debiendo comunicarse cualquier efecto teratogénico que se presente. El tratamiento del VHC durante el embarazo puede suponer un paso más hacia la eliminación de esta infección.

## **Comunicación 2:**

### **EFFECT OF LIVER FIBROSIS STAGE AND DAA TREATMENT ON RISK OF CVD EVENTS IN ERCHIVES (Abstract 570)**

**Adeel A. Butt, Peng Yan, Samia Aslam, Obaid S. Shaikh.**

#### **Objetivos:**

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se asocia con un mayor riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular (ECV). Se ha demostrado que el tratamiento con regímenes antivirales de acción directa (DAA) reduce este riesgo en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Se desconoce cómo afecta el estadio de fibrosis hepática al riesgo de incidencia de eventos de ECV después del tratamiento con regímenes de DAA. Realizamos este estudio para determinar el efecto del estadio basal de la fibrosis hepática sobre el riesgo de eventos de ECV incidentes en personas infectadas por el VHC tratadas con DAA, y compararlo con los no tratados y los tratados con regímenes más antiguos basados en interferón pegilado (PEG).

#### **Métodos:**

En ERCHIVES (cohorte recuperada electrónicamente de veteranos infectados por el VHC), identificamos a todas las personas tratadas por el VHC durante  $\geq 7$  semanas y al grupo que nunca recibió tratamiento contra el VHC. Se excluyeron aquellos con VIH, VHB y ECV previa. La tasa de incidencia (por 1,000 personas/año) y los factores de riesgo para los eventos de ECV (análisis de riesgos proporcionales de Cox) se estratificaron por el estadio de fibrosis hepática. El estadio de la fibrosis hepática se determinó mediante la puntuación FIB-4. Los ECV se identificaron utilizando los códigos ICD-9CM/ICD-10. Se

realizan gráficos de Kaplan-Meier para mostrar y comparar la supervivencia sin ECV por estadio de fibrosis y régimen de tratamiento.

### **Resultados:**

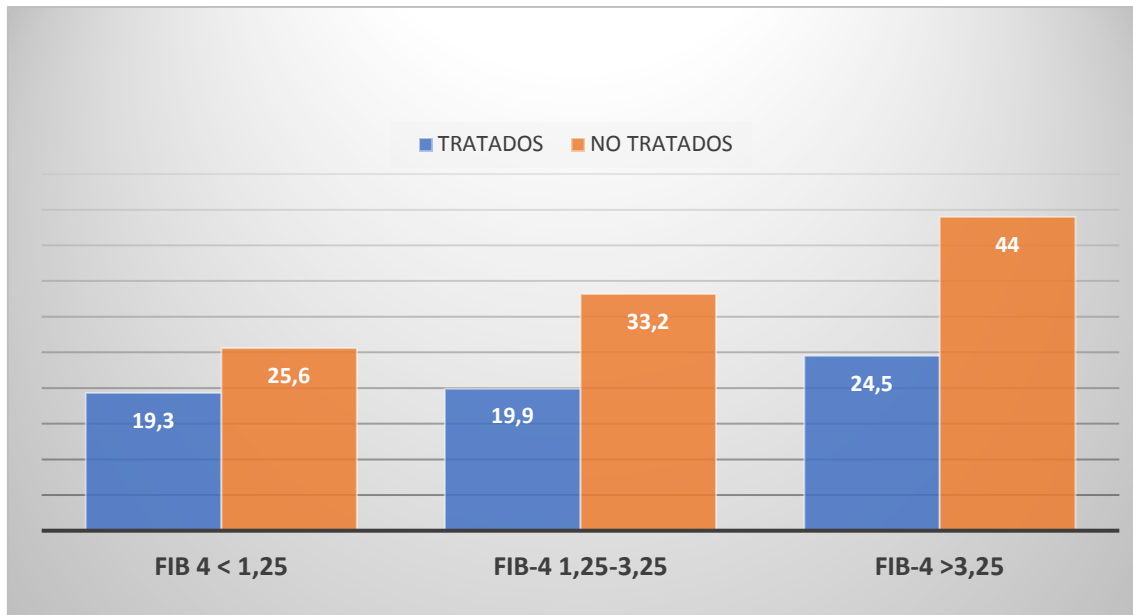
Entre las 32.575 personas tratadas y el mismo número de personas no tratadas con capacidad para ser evaluadas en el conjunto de datos final, la edad media fue de 58 años, el 27% eran de raza negra y el 96% eran hombres. La tasa de incidencia de eventos de ECV / 1.000 personas/año (IC del 95%) entre los tratados fue la siguiente: FIB-4 < 1.25: 19.3 (17.2,21.4); FIB-4 1.26-3.25: 19.9 (18.4,21.5); FIB-4 > 3.25: 24.5 (21.5,27.6). Las tasas entre los no tratados fueron las siguientes: FIB-4 < 1.25: 25.6 (23.8,27.5); FIB-4 1.26-3.25: 33.2 (31.2,35.1); FIB-4 > 3.25: 44 (39.6,48.3). La diferencia absoluta en la tasa fue 6.3 para FIB-4 <1.25, 13.3 para FIB-4 1.26-3.25 y 19.5 para FIB-4 > 3.25.

### **Conclusiones:**

El riesgo de ECV entre las personas infectadas por el VHC es mayor al aumentar el estadio de fibrosis hepática. El tratamiento reduce el riesgo de ECV en todas las etapas de la fibrosis, pero el beneficio es mayor para aquellos con fibrosis más avanzada. Las personas infectadas por el VHC con fibrosis hepática más avanzada deben priorizarse para recibir tratamiento con la finalidad de reducir el riesgo futuro de eventos de ECVs.



**Fig 1. Incidencia de eventos cardiovasculares**



**Comentario:**

La fibrosis hepática es una manifestación de un proceso inflamatorio que mantenido en el tiempo conduce a la aparición de ECV. Hasta ahora no teníamos evidencia de que tratar la hepatitis con AAD mejorara o revirtiera el proceso. En este estudio, publicado recientemente en la revista Gastroenterology ([https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)35264-8/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)35264-8/pdf)), se objetiva una notable disminución del número ECV en los pacientes tratados en relación con los no tratados (Figura 1) disminuyendo paralelamente la inflamación, lo que sugiere que tratar la infección por VHC con AAD además de la curación virológica disminuye el RCV. En una búsqueda realizada en PUBMED no se encuentra ningún trabajo que haga referencia a la disminución de los ECV después del tratamiento con AAD. No obstante, el control de la infección VIH y la curación de la hepatitis C indudablemente disminuyen los marcadores de inflamación aunque sin llegar a normalizarlos.

### **Comunicación 3**

#### **IMPACT OF HIV ON THE SURVIVAL OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN HCV-INFECTED PATIENTS. (Abstract 608)**

**Nicolás Merchante, Miguel Rodríguez Fernández, Blanca Figueruela López, Francisco Rodríguez-Arrondo, Boris Revollo, Sofía Ibarra, Esperanza Merino, María J. Galindo, Marta Montero, Francisco Téllez, Antonio Rivero-Juárez, Miguel García-Deltoro, Ignacio Santos, Juan A. Pineda.**

#### **Objetivo:**

Evaluar el impacto de la infección por VIH en la supervivencia del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes infectados por el VHC.

#### **Métodos:**

Estudio de cohorte multicéntrico (1999-2017). La cohorte GEHEP-002 recluta todos los casos de CHC diagnosticados en pacientes monoinfectados por el VIH de 32 centros en España. Para este estudio, se seleccionaron 339 casos diagnosticados en pacientes infectados por VIH / VHC. Se utilizó una población de control de 118 casos de CHC diagnosticados en pacientes con infección por VHC durante el período de estudio en la Unidad de Hígado del Hospital de Valme. Se evaluó la supervivencia después del diagnóstico de CHC y sus factores predictivos, incluida la infección por VIH.

#### **Resultados:**

El CHC se diagnosticó mediante vigilancia ecográfica, considerado cuando todos los ultrasonidos programados se realizaron al menos en el año previo al diagnóstico de CHC, en 192 (57%) y 73 (62%) pacientes VIH+ y VIH-,

respectivamente ( $p=0,3$ ). A pesar de las tasas similares de diagnóstico de CHC mediante el screening, los casos diagnosticados en pacientes coinfectados con VIH/VHC se diagnosticaron en estadios avanzados. El estadio diagnóstico del cáncer de hígado según la clasificación (BCLC) de Barcelona-Clinic ( Figura 1) fue: 0-A 133 (39.6%), B 28 (8.3%), C 118 (35.1%) y D 57 (17%) en VIH + y 0-A 63 (53,4%), B 21 (17,8%), C 27 (22,9%) y D 7 (5,9%) en pacientes con VIH - ( $p <0,001$ ). 103 (77%) pacientes coinfectados con VIH/VHC y 4 (70%) pacientes monoinfectados con VHC diagnosticados en el estadio 0-A de BCLC recibieron terapias curativas ( $p=0,09$ ). 334 pacientes (73,1%) fallecieron, 303 (91%) de ellos por CHC. La probabilidad de muerte (Figura 2) a 1 año y 2 años fue de 53% y 65% en VIH + y 35% y 57% en pacientes con VIH ( $p=0,13$ ). En un modelo de Cox ajustado por edad, sexo, consumo de alcohol, infección por VIH y RVS anterior, los factores de predicción independientes de mortalidad fueron el estadio de BCLC en la presentación, los niveles de alfa-fetoproteína y la falta de vigilancia ecográfica previa. La infección por VIH no mostró ninguna tendencia para una asociación independiente (HR 1.07; IC 95%: 0.74-1.54;  $p=0.7$ ).

### **Conclusiones:**

La coinfección por VIH no tiene impacto en la supervivencia después del diagnóstico de CHC en pacientes infectados por el VHC. Aunque la mortalidad por CHC es algo mayor en los pacientes coinfectados con VIH / VHC, estas diferencias parecen estar relacionadas con un diagnóstico posterior de CHC en pacientes infectados con VIH y no con la infección por VIH en sí misma o con un menor acceso al tratamiento con CHC.

Figura 1. Estadía del CHC en el momento del diagnóstico

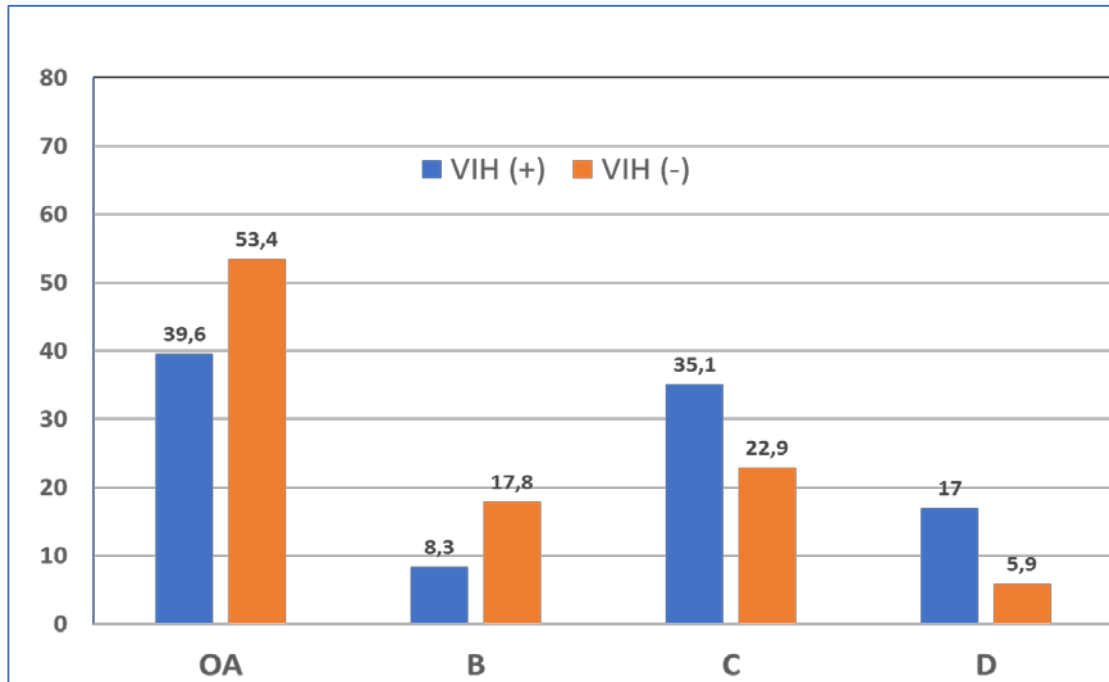
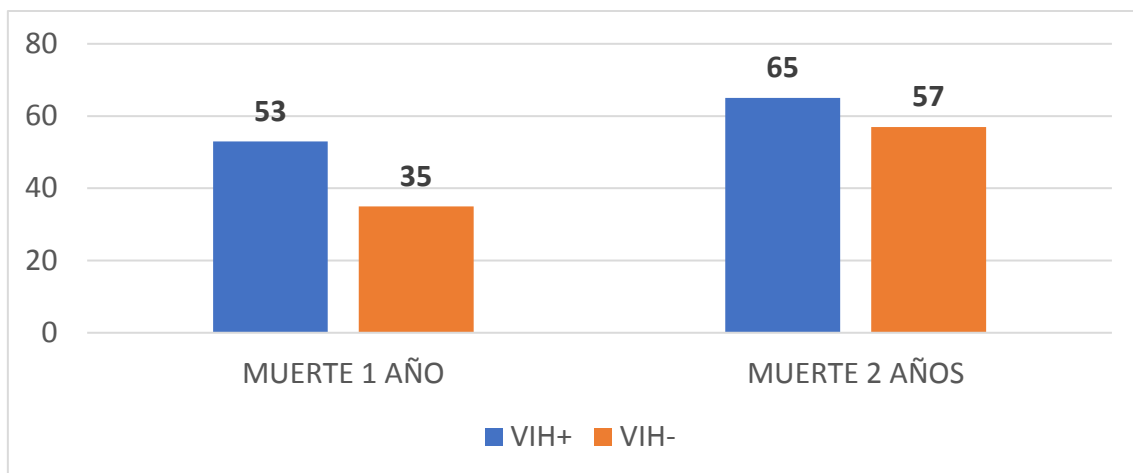


Figura 2. Probabilidad de muerte



## **Comentario:**

Estudio multicéntrico de GEHEP realizado en 32 hospitales en el que se evalúa el impacto de la infección VIH sobre la mortalidad del CHC en una serie de 339 pacientes con hepatocarcinoma coinfectados por VIH frente a un grupo control de 118 pacientes con hepatocarcinoma monoinfectados por VHC. Es de destacar que todos los pacientes seleccionados tenían realizadas todas las ecografías programadas en el año previo al diagnóstico. Como se observa en la figura 1 en los pacientes coinfectados el diagnóstico se realizó en un estadio más avanzado que en los monoinfectados, aunque finalmente la mortalidad fue similar entre los dos grupos de pacientes en estadios avanzados y sólo se curaron aquellos que estaban en estadio 0 de la BCLC. La trascendencia de este estudio es que pone de manifiesto la ineficacia de la estrategia de screening habitual, especialmente en pacientes coinfectados y nos alerta de que debemos diseñar estrategias de diagnóstico precoz más eficaces orientadas a disminuir el número de diagnósticos tardíos de CHC en pacientes coinfectados. En este punto merece la pena reseñar los hallazgos del estudio realizado por Jessie Togersen et al, (Abstrac 90) que encuentra que la viremia elevada del VIH y su persistencia también contribuyen al aumento del riesgo de CHC además de la obesidad mórbida, la diabetes y coinfección con el virus B, por lo que quizás hay que establecer estrategias de detección de hepatocarcinoma diferenciadas en función de las diferentes características de los pacientes en riesgo.

#### **Comunicación 4:**

### **LOW PERFORMANCE OF ULTRASOUND SURVEILLANCE FOR THE DIAGNOSIS OF LIVER CANCER IN HIV (Abstract 609)**

**Miguel Rodríguez Fernández, Nicolás Merchante, María J. Rios-Villegas, Koldo Aguirrebengoa, María A. García-Gonzalo, Joseba Portu, Francisco Vera, Marina Villalobos, Carlos Mínguez, Miguel Ángel López Ruz, Mohamed Omar, Carlos Galera, Blanca Figueruela López, Juan A. Pineda.**

#### **Objetivo:**

Evaluar las recomendaciones americanas de detección de hepatocarcinoma (CHC) en pacientes infectados por el VIH.

#### **Métodos:**

La cohorte GEHEP-002 recluta casos de hepatocarcinoma (CHC) diagnosticados en pacientes infectados por el VIH en 32 centros de toda España. La proporción de "falta de detección" definida según las normas americanas; como CHC diagnosticado dentro de los primeros 3 meses después de una vigilancia normal según estas guías, y la proporción de 'fallos de vigilancia', definida como los casos en que la vigilancia no detectó el CHC en la etapa inicial (etapa BCLC 0-A), fueron evaluados. Para evaluar el impacto del VIH, se utilizó una población control de 104 casos de CHC diagnosticados en pacientes con monoinfección por VHC durante el período de estudio.

#### **Resultados:**

186 (54%) de los 346 casos de CHC en pacientes con VIH+ y 62 (60%) de los 104 casos del grupo de control se diagnosticaron dentro del programa de

vigilancia. La falta de detección en este programa ocurrió en 16 (8,6%) de los 186 pacientes VIH+ frente a 5 (8,6%) en el grupo de control ( $p=1,0$ ). Los casos de CHC diagnosticados después de la falta de detección del programa en pacientes VIH+ se clasificaron frecuentemente en estadio C de Child-Pugh y se encontraron en una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico. El éxito de la vigilancia según las normas americanas para lograr un diagnóstico temprano de CHC fue significativamente menor en los pacientes VIH+. Los fallos en la vigilancia se produjeron en 107 (57%) de los 186 casos diagnosticados mediante detección en pacientes VIH+, frente a solo 18 (29%) en el grupo control ( $p<0,0001$ ). De manera similar, la vigilancia no detectó CHC según los criterios de Milán en 104 (56%) de los 186 casos diagnosticados mediante detección en pacientes VIH+, mientras que esto ocurrió en 18 (29%) en el grupo control ( $p<0,0001$ ). La probabilidad de supervivencia a 1 año y 2 años después del diagnóstico de CHC entre los diagnosticados mediante el cribado fue del 56% y el 45% en pacientes con VIH+, mientras que fue del 79% y del 64% en pacientes VIH negativos ( $p=0,038$ ).

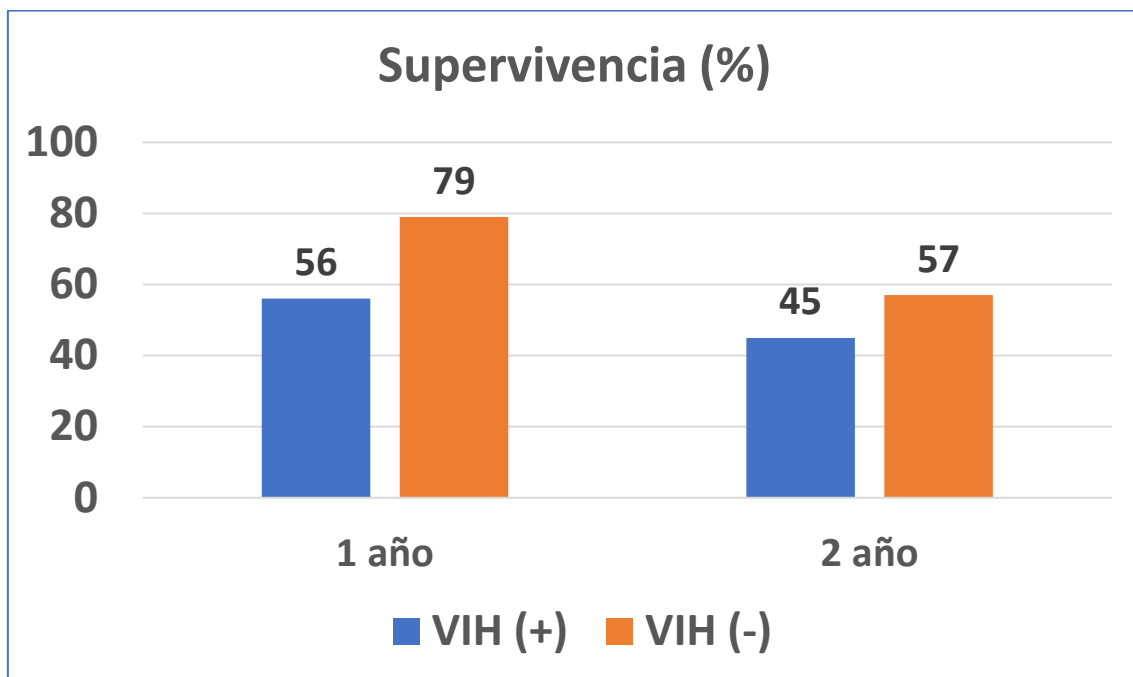
### **Conclusiones:**

La eficacia de la vigilancia para la detección del CHC según las recomendaciones es muy deficiente en pacientes infectados por el VIH y peor que en los pacientes sin infección por VIH. Una política de vigilancia de HCC basada en la realización de exámenes ecográficos cada 6 meses podría ser insuficiente en pacientes infectados por VIH con cirrosis.

**Comentario:**

Este estudio multicéntrico de GEHEP que evalúa la eficacia de la estrategia estándar de despistaje de hepatocarcinoma (CHC) por ecografías seriadas cada 6 meses en pacientes con cirrosis hepática coinfectados con VIH, frente a un grupo control de pacientes mono infectados pone de manifiesto que es una estrategia francamente mejorable, pues solo se detectaron dentro del programa estándar el 54% de los casos entre los pacientes VIH positivos frente al 62% del grupo control. Es de destacar que la falta de detección en los pacientes VIH ocurrió sobre todo en estadios avanzados de cirrosis, (estadios C de Child-Pugh) y que en el momento del diagnóstico el CHC se encontraba en un estadio clínico más avanzado, lo que influyó claramente en la supervivencia a 1 y 2 años, que fue significativamente menor en el grupo de pacientes VIH positivos (56% y 45%) que en el de VIH negativos (79% y 64%) , como se muestra en la figura 5.

Figura 5. Supervivencia al año y dos años por grupos





De los resultados de este estudio se puede inferir que la estrategia de realizar ecografías cada 6 meses para el despistaje de hepatocarcinoma en pacientes cirróticos es una estrategia deficiente cuando se trata de pacientes VIH (+), y que probablemente en estos casos habría que acortar los intervalos entre ecografías, sobre todo en pacientes con cirrosis estadios C de Child-Pugh.

También resulta de interés sobre el tema de la vigilancia de la aparición de complicaciones hepáticas y de la necesidad de realizar un trasplante en pacientes VIH+, el poster 568 (Corma-Gómez A, et al) que evalúa la utilidad del valor de la elastografía en el momento de la RVS como predictor de la aparición de complicaciones hepáticas o de la necesidad de realizar un trasplante hepático tras el tratamiento con AAD, observando que aquellos que tenían un valor en el estudio elastográfico basal  $<14$  KPa antes del tratamiento del VHC no presentaron complicaciones hepáticas ni necesitaron la realización de un trasplante hepático, y el hallazgo más importante del estudio fue la observación de que un elevado porcentaje de pacientes (34%) con una elastografía basal superior a 14KPa, presentaron tras la RVS un valor  $< 14$  KPa, y por lo tanto en este subgrupo de pacientes se podría suspender la realización del despistaje de CHC a largo plazo, de manera similar a los que presentaban un valor basal  $<14$ KPa.

## **Comunicación 5:**

### **HEPATITIS B VIROLOGIC FAILURE OF TENOFOVIR-BASED THERAPIES IN PATIENTS WITH HIV/HBV (Abstract 626)**

**Helen L. Zhang, Meredith Mock, Lane R. Bushman, Peter L. Anderson, Andrew J. Muir, Jennifer J. Kiser, Susanna Naggie**

#### **Objetivo:**

Un subgrupo de pacientes coinfectados con VIH y virus de la hepatitis B (VHB) muestra una viremia persistente por VHB o un rebote viral a pesar de la supresión del VIH mientras está en tratamiento antirretroviral combinado (cART) que incluye tenofovir (TFV). La bibliografía actual respalda varias etiologías para este fenómeno, con mayor frecuencia la adherencia al cART subóptima. En este estudio, se determinan las concentraciones de tenofovir-difosfato (TFV-DP) y emtricitabina-trifosfato (FTC-TP) en las manchas de sangre seca (DBS) como medidas novedosas de adherencia acumulativa y reciente, respectivamente (Tabla 1), entre pacientes coinfectados con VIH/VHB en tratamiento con TFV.

#### **Métodos:**

Estudio activo de casos y controles, de pacientes coinfectados con VIH/VHB en tratamiento con un cART basado en tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) con 1) VHB con rebote viral: carga viral del VIH indetectable (<50 copias/ml) durante > 6 meses y VHB suprimido (ADN del VHB < por debajo del límite de cuantificación [LLOQ]) y una nueva determinación de ADN de VHB >LLOQ o 2) Viremia persistente VHB y con supresión viral del VIH durante >24 meses y carga viral de VHB superior al LLOQ. Se realizó, para análisis, un punch de 3 mm. obtenido en el momento del consentimiento.

Se analizó simultáneamente la cuantificación de los niveles de TFV-DP y FTC-TP en DBS mediante un método validado de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem. El análisis bivariado fue realizado utilizando la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

**Resultados:**

Hasta la fecha, se incluyeron 6 hombres (83% raza negra) con viremia de VHB persistente y 9 hombres (44% raza negra) con supresión viral del VHB. Entre aquellos en tratamiento con TDF, TFV-DP fueron más bajos entre los no suprimidos (n=4) que entre los suprimidos (n=5) con una mediana de niveles (rango) de 516 (215-1176) y 1456 (1089-3108) fmol/punch, respectivamente (p=0,03). Entre los pacientes con TAF, los niveles de TFV-DP fueron 84,4 y 428 en los no suprimidos (n=2) y una mediana (rango) de 144 (55.7-279) fmol/punch en los pacientes suprimidos (n=4). Los niveles de FTC-TP fueron detectables en 4 de 6 pacientes no suprimidos y en todos los pacientes suprimidos (Tabla 2).

Tabla 1. TFV-DP Concentrations in Dried Blood Spots in HIV/HBV Seronegative Individuals Receiving Directly Observed Dosing

Adherence Interpretation	Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	Estimates with Tenofovir Alafenamide (TAF)
7 doses per week	≥1250	≥1900
4-6 doses per week	700-1249	950-1899
2-3 doses per week	350-699	450-949
<2 doses per week	<350	<450

Tabla 2. Characteristics of HIV/HBV co-infected patients with and without HBV viral suppression while taking tenofovir-containing antiretroviral therapy

	HBV Status	Age (years)	Race	HBV DNA (IU/mL)	HBV Resistance Genotype	TFV-DP (fmol/punch)	FTC-TP (pmol/punch)	Predicted Adherence (days/week)
TDF/FTC	U	46	B	20000	SE	299	BLQ	<2
	U	54	C	300000	SE	215	0.227	<2
	U	56	B	262	SE	1176	0.195	4-6
	U	59	B	23	SE	734	0.184	4-6
	S	55	C			1089	0.321	4-6
	S	54	C			1177	0.238	4-6
	S	53	C			1456	0.146	7
	S	76	B			1897	0.311	7
	S	58	B			3108	0.406	7
TAF/FTC	U	63	B	107	N/A	9216	4.38	7
	U	58	B	1320	SE	2147	1.66	7
	S	56	C			4813	4.45	7
	S	60	B			887	5.73	2-3
	S	52	B			5679	3.85	7
	S	69	C			1558	4.4	4-6

U: unsuppressed, S: suppressed, B: black, C: caucasiano, SE: sensitive, BLQ = below limits of quantification, cART = combination antiretroviral therapy, FTC = emtricitabine, FTC-TP = emtricitabine triphosphate, HBV = hepatitis B virus, HIV = human immunodeficiency virus, NA = not assessed, TAF = tenofovir alafenamide, TDF = tenofovir disoproxil fumarate, TFV = tenofovir, TFV-DP = tenofovir diphosphate

### Conclusiones:

La mediana de los niveles de TFV-DP en DBS resultantes del uso de TDF/FTC, reflejando la exposición acumulativa al fármaco, fue casi 3 veces menor entre los pacientes con VHB no suprimidos que en los pacientes suprimidos. En contraste, la mayoría de ambos grupos tenían detectable FTC-TP, que refleja la reciente adherencia en relación con la visita a la clínica. Las conclusiones provisionales de este estudio, en curso, respaldan la hipótesis de que la mala adherencia a largo plazo al TFV subyace en los pacientes con viremia VHB y supresión VIH concurrente.

## **Comentario:**

Tenofovir (TFV) exhibe una actividad dual potente frente al VIH y al VHB, los regímenes de terapia antirretroviral que incluyen TDF o TAF constituyen el tratamiento de primera línea en los pacientes coinfectados por ambos virus. Algunos pacientes coinfectados presentan viremia de VHB persistente o rebote virológico a pesar de la supresión viral del VIH durante el tratamiento con TFV. Se han propuesto varias etiologías para este fenómeno, incluida la adherencia subóptima al fármaco, la liberación del VHB a partir de reservorios virales, una respuesta inmune del huésped defectuosa o una susceptibilidad reducida del VHB al TFV. Las implicaciones clínicas a largo plazo de este escenario con replicación activa del VHB no son conocidas, y requieren estudios diseñados específicamente para responder a esta cuestión. Un dato importante y a su vez tranquilizante de este estudio, fue que en los pacientes no suprimidos la cepa de VHB permaneció sensible al TFV, lo que confirma la elevada barrera genética de este fármaco frente al VHB. Los estudios realizados previamente sobre la adherencia de TFV en pacientes con viremia de VHB y supresión VIH no han podido evaluar la exposición a los medicamentos a largo plazo debido a la vida media relativamente corta de TFV en plasma. La medición de tenofovir-difosfato (TFV-DP) y emtricitabina trifosfato (FTC-TP) en manchas de sangre seca (DBS) proporciona una medida objetiva confiable de la exposición acumulada y reciente al fármaco, la vida media de TFV-DP en DBS es de aproximadamente 17 días, la semivida media de FTC-TP en DBS es de aproximadamente 35 horas. Por lo tanto, la cuantificación simultánea de los niveles de TFV-DP y FTC-TP puede detectar períodos de vacaciones prolongados con el fármaco seguidos de una dosis de “bata blanca” justo antes de la visita a la clínica, que es lo que parecen

confirmar los resultados de este estudio, probablemente algo muy frecuente entre los pacientes mal adherentes a los tratamientos crónicos (Tabla 2).

El poster presentado incluye 5 pacientes tratados con TAF (2 sin supresión VHB) en los que las diferencias observadas en los niveles de TFV-DP entre pacientes con viremia VHB suprimida y no suprimida no son tan evidentes como entre aquellos tratados con TDF, como los propios autores reconocen es preciso una validación de las concentraciones de TFV-DP en los pacientes tratados con TAF. La técnica utilizada en este trabajo con sangre seca (DBS), se emplea ampliamente en el campo del bioanálisis y en el diagnóstico de enfermedades infecciosas en animales, es sencilla y estable permitiendo realizar análisis hasta varios días después de su obtención, por lo tanto, si finalmente se pudiera validar su uso, podría de ser de gran utilidad para verificar la adherencia terapéutica en los pacientes coinfectado por VIH y VHB, y posiblemente en otros escenarios clínicos.