

Resumen del Congreso EASL 2019



**GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC**

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

Dr. Federico García

Servicio de Microbiología Clínica

Hospital Universitario San Cecilio-Campus

Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.Granada

En este EASL 2019 de nuevo hemos contado con un importante contenido en hepatitis virales. Para este resumen he elegido tres trabajos relacionados con la eliminación y las resistencias en la hepatitis C. El primero (**PS-181**) se presentó el sábado en una sesión de resistencias y hepatitis C, que a pesar de ser a las 8 de la mañana y de tratar un tema para algunos “ya superado”, reunió a un gran número de asistentes. En este trabajo, investigadores de Reino Unido presentaron datos alarmantes sobre una inesperada falta de eficacia de la terapia con AADs, en pacientes africanos infectados por determinados subtipos de VHC que, aunque son poco frecuentes en nuestro medio, en la medida en que abordemos la eliminación en pacientes migrantes, cada vez serán más prevalentes. El segundo trabajo sobre hepatitis C se presentó, también por investigadores de Reino Unido, en la sesión general de posters del viernes (**FRI-252**); presenta datos muy relevantes sobre la utilidad de descentralización de los ensayos de diagnóstico, un planteamiento totalmente necesario para abordar la eliminación, entre otros, en la población de usuarios de drogas. El tercer resumen sobre hepatitis C, se presentó en la sesión de posters del jueves (**THU-398**), y muestra datos sobre un modelo matemático en el que se presentan las condiciones que han de producirse para que las resistencias a los AADs puedan suponer una barrera en la eliminación, a consecuencia de la diseminación de virus con muchas resistencias y muy difíciles de tratar.

Los dos siguientes trabajos que he elegido abordan la utilidad de nuevos marcadores para el diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis E (VHE) y por el virus de la hepatitis B (VHB). En el primero de ellos,

que se presentó en la sesión de posters del sábado (**SAT-204**), investigadores alemanes presentaron un nuevo marcador para identificar pacientes con infección activa por el virus de la hepatitis E, el antígeno del VHE; en este trabajo los autores plantean su determinación en orina como una alternativa a la detección de ARN del VHE. Con respecto al VHB, en la sesión de posters del jueves, investigadores italianos (**THU-208**) presentan los niveles de anticuerpos de clase IgG frente al core de VHB (IgG anti-HBc) como un nuevo marcador que se correlaciona con el cccDNA intrahepático, y lo comparan con la cuantificación de antígeno de superficie (qHBsAg), y el antígeno relacionado con el core de la hepatitis B (HBcrAg).

PS-181 Unacceptably low SVR rates in African patients with unusual HCV sub-genotypes: Implications for global elimination

Kate Childs¹, Chris Davis², Mary D Cannon¹, Matthew Bruce¹, Geoff Dusheiko¹, Emma Thomson², Kosh Agarwal¹; 1 King's College Hospital, Institute of Liver Studies, London, United Kingdom; 2 MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research, Glasgow, United Kingdom

Objetivo

Investigar la frecuencia de los subtipos de VHC y de la respuesta a los antivirales de acción directa (AADs) en una cohorte de pacientes africanos con infección activa por VHC.

Metodología

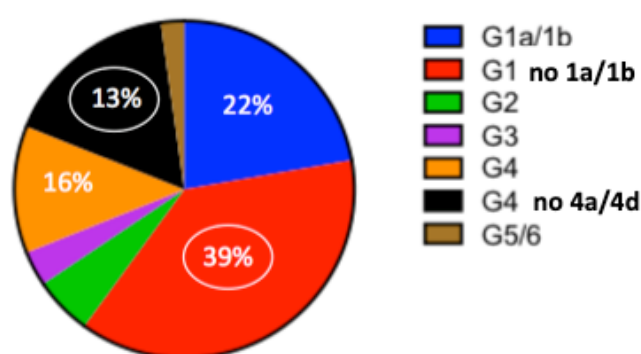
Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes con infección crónica por VHC procedentes de África, durante el periodo 2015-2018. En los pacientes en que la técnica de laboratorio (ensayo VERSANT HCV Geno 2.0) no identificó el subtipo, se procedió a realizar secuenciación masiva. Se consideró que para definir un nuevo subtipo la distancia (p-distance) en el análisis filogenético debía ser superior al 15%, y se deben encontrar al menos tres aislados sin relación epidemiológica entre ellos. Se analizó la información sobre el régimen de tratamiento utilizado y la eficacia.

Resultados y Conclusiones

Se analizaron un total de 91 pacientes nacidos en África. Veinte pacientes (22%) estaban infectados por genotipo 1a o 1b, 35 pacientes (39%) estaban infectados por genotipos no 1a/1b, de los que 23 lo estaban por genotipos 1 con subtipo no asignable, 5 (5.6%) estaban infectados por

genotipo 2, 3 (3.3%) por genotipo 3, 14 (15.6%) por genotipos 4a/4d, 12 (13.1%) por otros genotipos 4 (4c, 4e, 4f, 4k, 4r) y 2 pacientes estaban infectados por genotipos 5 y 6. Los pacientes en la cohorte provenían de 16 países africanos diferentes, siendo la mayoría de Camerún, Ghana, Costa de Marfil, y Nigeria, que contribuyó con el mayor número de pacientes (n=33) y con la mayoría de genotipos 1 con subtipo no asignable.

Distribución de genotipos en 91 pacientes migrantes africanos

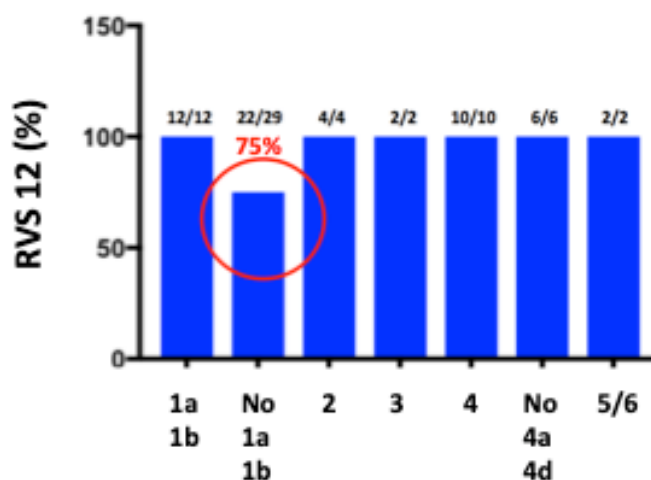


Edad	54 (47, 64)
Sexo	54% hombres
HIV positivo	8 (9%)
Fibroscan (kPa)	6.3 (5.2, 9.6)
Cirrosis	21/91 (23.1%)

Se dispone de datos de respuesta viral sostenida (RVS) en 65 pacientes. La eficacia global en el total de la cohorte fue del 88.5%. Todos los pacientes que no alcanzaron RVS estaban entre los pacientes con genotipo 1 y subtipo no asignable. En este grupo, sólo 22/29 pacientes alcanzaron RVS, lo que supone una tasa de eficacia del 75%, inaceptable para el tratamiento con AADs. En el análisis univariante (no se realiza multivariante por el escaso tamaño muestral) el genotipo ($p=0.004$) y el régimen de tratamiento (basado en NS5A, $p=0.008$) se asociaron con una falta de eficacia. Se disponía de datos de RAS basales en sólo 19 pacientes con genotipo 1, destacando una

elevada presencia de polimorfismos basales en NS5A, con una elevada prevalencia de cambios en L31M y H58P, y de aislados con ≥ 2 RASs.

Eficacia (RVS12) según genotipos



Genotipo	Tratados	Régimen de tratamiento	RVS 12
1 novel	16/18	7 SOF/LDP	4/7
		6 PrOD	6/6
		3 GRZ/ELB	2/3
1e	3/4	1 SOF/LDP	1/1
		1 PrOD	1/1
		1 GRZ/ELB	1/1
1g	5/5	3 SOF/LDP	3/3
		2 PrOD	2/2
1i	4/4	4 SOF/LDP	1/4
1	1/5	1 PrOD	1/1

Tras el retratamiento de los siete pacientes que no alcanzaron RVS, cuatro consiguieron RVS (2 con tratamiento con Glecaprevir/Pibrentasvir, y otros 2 con Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir), y uno ha vuelto a fallar a un tratamiento de rescate con Glecaprevir/Pibrentasvir durante 16 semanas. Los 2 pacientes restantes aún no han iniciado tratamiento.

Los autores concluyen que la diversidad viral en la cohorte de migrantes africanos estudiada es mayor que la que se ha analizado en los ensayos de registro de los AADs, y que los datos de eficacia de las combinaciones de AADs no se han estudiado lo suficiente en aislados poco prevalentes en los países desarrollados. Consideran que es necesario

generar datos sobre la prevalencia de diferentes subtipos virales en los países africanos, y que la equidad al acceso a regímenes de AADs que muestren eficacia frente a todos los subtipos virales es totalmente necesaria para poder conseguir los objetivos de eliminación que marca la OMS.

Comentario

En este trabajo se plantea la escasa eficacia de regímenes de tratamiento convencionales con AADs en subtipos que, en el mundo desarrollado, son por ahora poco frecuentes. En concreto, en esta cohorte inglesa de pacientes migrantes africanos la prevalencia de subtipos 1 diferentes de los subtipos 1a y 1b fue muy elevada, y fue entre ellos entre los que se concentraron los fallos a tratamiento.

Cada vez encontramos más estudios que demuestran una falta de eficacia en subtipos “raros”, diferentes a los que se incluyeron en los ensayos de registro de los AADs. El año pasado en el resumen de este mismo congreso presentamos un estudio realizado en Ruanda, en el que se evidenciaba una falta de respuesta, también inaceptable (54%), al tratamiento con Sofosbuvir y Ledipasvir en los pacientes que estaban infectados por genotipo 4r. Más recientemente, Fourati et al (doi: 10.1002/hep.30225), han publicado de nuevo una serie de pacientes que han fallado a AADs en Francia, en los que el subtipo 4r se encontraba sobrerrepresentado con respecto a su prevalencia en la población general. En estos dos estudios, al igual que en este que presentamos ahora, se detectaron sustituciones asociadas a resistencia (RASs) en el gen de NS5A en prevalencias muy superiores a las observadas en los subtipos que se encuentran en nuestro

medio, y en el resto de los países desarrollados. Muy recientemente, Davis et al (DOI 10.1002/hep.30342) publican en *Hepatology* un interesante estudio que aborda la diversidad viral del VHC en África subsahariana.

¿Cabe pensar entonces que los inhibidores de NS5A se hayan diseñado sin tener en cuenta estas variantes, frente a las cuales no demuestran la suficiente actividad y/o eficacia? Esta pregunta, aún no tiene respuesta, pero sin duda es algo que merece ser investigado, desde mi punto de vista por dos motivos: el primero es que para que la eliminación mundial de la hepatitis C sea alcanzable se necesitaran regímenes activos frente a todas las variantes virales; el segundo, es que, para lograr la eliminación en nuestro medio, necesitaremos como una de las siguientes prioridades, tratar a los migrantes que viven en nuestro país. Por esto, creo que se necesitan estudios que establezcan la prevalencia real de los diferentes subtipos en los países en vías de desarrollo, y estudios encaminados a conocer la eficacia de nuevos regímenes pan-genotípicos en estos pacientes infectados por subtipos “raros”. En el estudio que presentamos en este resumen se rescataron 5 de los 7 pacientes sin RVS infectados por subtipos no 1a no 1b. Tres de ellos se rescataron con Glecaprevir/Pibrentasvir y uno volvió a fracasar. Los dos que se rescataron con SOF/VEL/VOX consiguieron RVS12. En ausencia de datos, ¿debemos ser conservadores y, como propone Fourati en la serie francesa, tratar a todos los pacientes con subtipos “raros” inicialmente con regímenes basados en tres dianas?

FRI-252 Comparing the efficacy of hepatitis C diagnostic pathways: Standard testing vs. targeted testing

Emma Robinson, Paul Brennan, John Dillon. School of Medicine-University of Dundee, Hepatology, Dundee, United Kingdom.

Objetivo

Analizar la eficacia de nuevos modelos de diagnóstico descentralizado en comparación con el modelo de diagnóstico estándar centralizado, en el que todas las muestras y determinaciones se reciben y procesan en laboratorios hospitalarios por las vías convencionales.

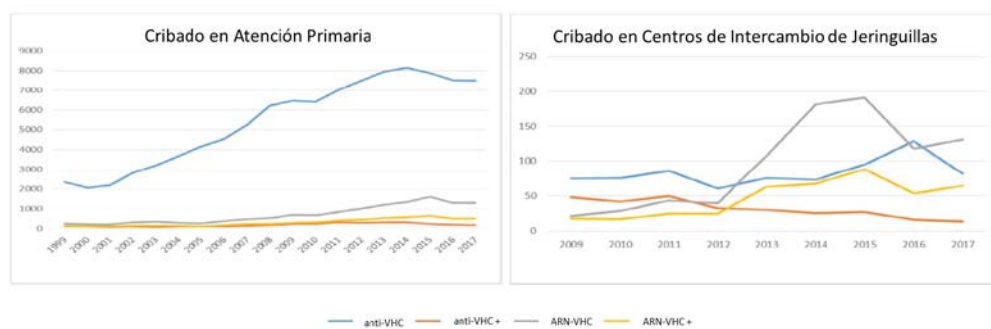
Metodología

Los autores recogen retrospectivamente todos los datos de serología de hepatitis C y PCR disponibles en el registro del sistema nacional de salud de Reino Unido, de la región de Tayside (Escocia), durante el periodo 1999-2017. Este registro recoge todos los pacientes con determinaciones de anti-VHC y/o PCR, además del lugar donde se realizó la prueba, lo que permite establecer los resultados obtenidos desde diferentes modelos asistenciales: modelo estándar (primaria/hospital), dried blood spots (DBS-sangre seca) en farmacias comunitarias, DBS en centros de adicciones (CADs), DBS en centros de intercambio de jeringuillas, y tests en prisiones.

Resultados y Conclusiones:

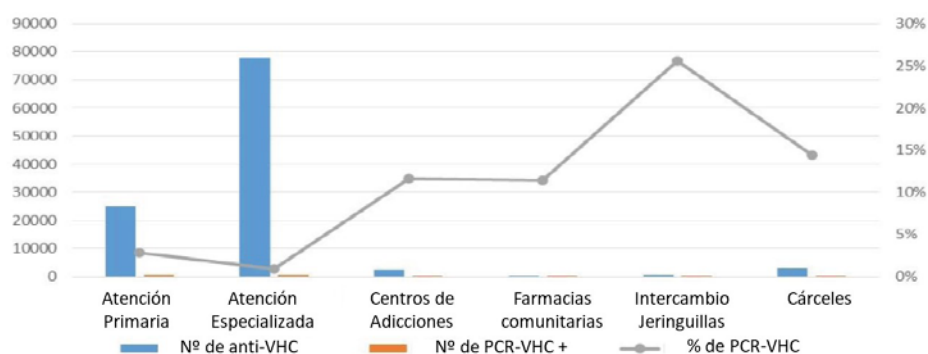
En primer lugar, los autores demuestran un incremento en el cribado de hepatitis C a lo largo del periodo evaluado, con un pico en 2012, cuando comienzan a estar disponibles los antivirales de acción directa (AADs). Asimismo, muestran una mayor actividad de cribado en los centros de

intercambio de jeringuillas también a partir de 2012, con una mayor prevalencia de pacientes virémicos entre esta población, que en la población que se atendió en primaria. En concreto, entre 2009-2017 se analizaron 745 pacientes de centros de intercambio de jeringuillas utilizando DBS, encontrando una seroprevalencia del 36.5% (272 positivos a Ac-VHC) y una prevalencia de infección activa del 77.4%. El 76% de estos pacientes se han tratado.



Finalmente, los autores presentan los datos de cribado y de prevalencia de infección activa en los diferentes escenarios de diagnóstico que hay disponibles en Tayside, encontrando la mayor tasa de infección activa entre los pacientes que atendían centros de reducción de daños. Los autores concluyen que la utilización de nuevas vías de diagnóstico dirigidas a las poblaciones con mayor riesgo de VHC son más eficaces para encontrar nuevos diagnósticos de VHC que los modelos tradicionales.

Prevalencia de Infección activa en los diferentes escenarios asistenciales



Comentario:

La Organización Mundial de la Salud marca entre sus objetivos para conseguir la eliminación de VHC, diagnosticar al menos al 90% de la población infectada. En España, se prevé que en 2021 alcancemos lo que se ha denominado como “agotamiento diagnóstico”. Esto quiere decir que, si no se establecen políticas y estrategias para diagnosticar nuevos pacientes, en 2021 se habrán diagnosticado y tratado “todos” los pacientes que acceden fácilmente a nuestro sistema nacional de salud. Los pacientes usuarios de drogas (PWID), los migrantes y la población “sin hogar”, por lo general tienen más barreras para acceder al sistema de salud, por lo que si no se abordan nuevas estrategias para diagnosticar y tratar la infección por VHC en estos colectivos, es poco probable, por no decir imposible, conseguir la eliminación.

En este trabajo, investigadores de Reino Unido muestran una estrategia de diagnóstico descentralizado y presentan los resultados en salud y el acceso que se puede conseguir a estas poblaciones vulnerables. En Tayside (Escocia, Reino Unido), con una prevalencia estimada de infección por VHC del 0.55%, se calcula que deben existir unos 400 pacientes por diagnosticar. Tayside ha instaurado nuevos modelos asistenciales para el diagnóstico y tratamiento del VHC entre las poblaciones de mayor riesgo, incluidas las PWID, los pacientes en programas de terapia de sustitución y los reclusos. Para ello han superado algunas de las barreras de acceso al diagnóstico en las farmacias comunitarias, centros de tratamiento de adicciones, centros de intercambio de jeringuillas y cárceles, mediante el empleo de la metodología de la sangre seca (Dried Blood Spots-DBS).

Los DBS constituyen una muestra que es fácil de extraer, ya que no se necesita personal de enfermería, fácil de almacenar (a temperatura ambiente durante una semana, y en nevera durante meses), y que es fácil de transportar. Existen gran número de estudios que han demostrado su utilidad para poder determinar anticuerpos y ARN de VHC, por lo que suponen una excelente oportunidad para diagnosticar esa fracción de pacientes de difícil acceso. En España algunos grupos ya estamos usando esta metodología; el grupo de Elisa Martró, presentó en este EASL 2019 (THU-383) un interesante estudio en el que utilizan DBS para el diagnóstico, e incluso para la caracterización molecular de la epidemia de VHC en PWID; de igual manera, el grupo de Pablo Ryan utiliza esta metodología para la toma de muestras en una unidad móvil de cribado que funciona en la Cañada Real en Madrid.

Los DBS permiten tanto el diagnóstico serológico, como la detección de ARN. Como paso previo a su procesamiento hay que hacer una elución de la sangre desde el papel secante, con protocolos específicos en función de si se van a determinar anticuerpos o ARN. El inconveniente de los DBS, si es que se quiere considerar así, es que estas muestras no están validadas para los equipos que utilizamos en los laboratorios de diagnóstico, y además la sensibilidad para la detección de ARN por lo general no supera las 3000-5000 UI/ml. En mi opinión esto no debe suponer una barrera; debemos entender que la determinación en DBS no funciona igual de bien que la determinación en suero/plasma y que perderemos algunos casos por la menor sensibilidad. Creo que es mejor “ver el vaso medio lleno” y pensar que si no aceptamos procesar este tipo de muestras en nuestros laboratorios

estaremos perdiendo la oportunidad de diagnosticar muchos pacientes que nunca accederán al sistema sanitario por los cauces habituales.

THU-398 Circulating HCV resistant strains may result in long-term challenges to HCV elimination: A modeling study

Ilias Gountas¹, Georgios Nikolopoulos², Stefanos Bonovas³, Angelos Hatzakis¹, Alessio Aghemo⁴. 1National and Kapodistrian University of Athens, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, Athens, Greece; 2University of Cyprus, Medical School, Nicosia, Cyprus; 3Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Milan, Italy; 4Humanitas University, Liver Unit and Department of Biomedical Sciences, Rozzano, Italy

Objetivo

El objetivo del estudio es evaluar el riesgo que la diseminación de cepas con resistencia de alto nivel a los antivirales de acción directa (AADs) puede ejercer como barrera a la eliminación de VHC.

Metodología

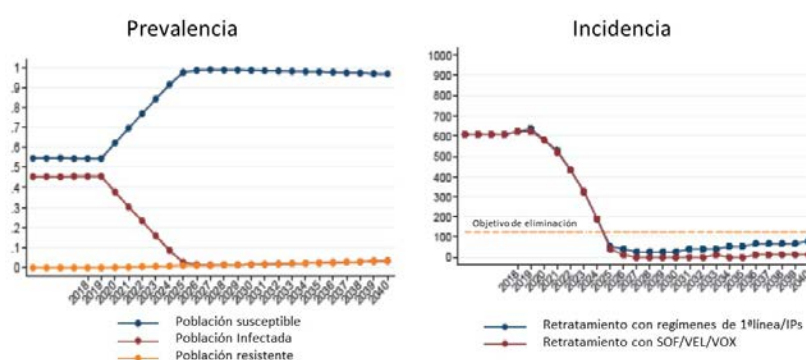
Los autores desarrollan un modelo estocástico dinámico para simular la transmisión del VHC, incorporando el efecto de las estrategias de tratamiento y reducción de daños (HR). Consideran dos situaciones basales, con diferentes prevalencias de infección crónica (baja-45% y alta-60%), asumiendo una atención a programas de reducción de daños del 40%. Los autores consideran como PWID con infección resistente a aquellos que han fallado al menos a dos líneas de tratamiento, incluyendo un retratamiento basado en regímenes de primera línea (RVS ~ 85%) o con SOF / VEL / VOX (RVS 90-95%). El horizonte temporal del análisis fue de 25 años (2018-2043). La siguiente tabla muestra las características de las variables epidemiológicas utilizadas en el modelo.

<i>Población PWID</i>	10.000
<i>Años PWID activo</i>	11
<i>Aclaramiento espontáneo</i>	26%
<i>Participando en programas de reducción de daños</i>	40%
<i>Eficacia del tratamiento (global)</i>	0.41
<i>Proporción de SVR</i>	
<i>Primer Tratamiento AADs</i>	95%
<i>Retratamiento SOF/VEL/VOX</i>	95%
<i>Retratamiento basado en AADs 1ª línea/IPs</i>	85%

Resultados y Conclusiones

El modelo predice que un escenario de baja prevalencia no existe riesgo alguno de que exista una diseminación de virus resistentes que amenacen la consecución de los objetivos de eliminación.

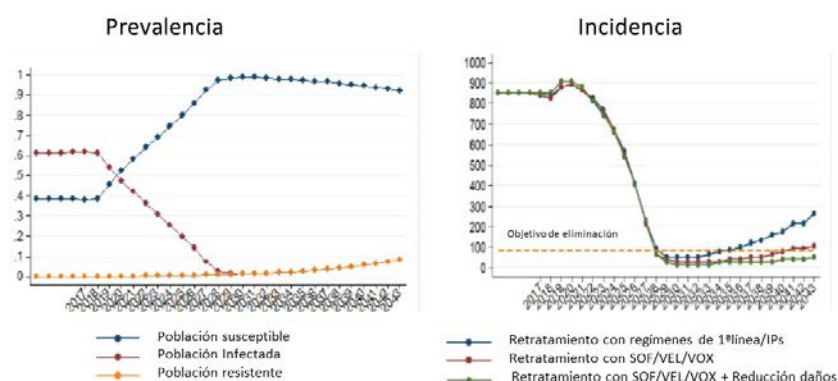
Baja Prevalencia (45% Inf. Activa)



Sin embargo, los resultados del modelo señalan que esto puede suceder en entornos de alta prevalencia de infección crónica (65%), con un

compromiso en los objetivos de eliminación tanto si el rescate se realiza con regímenes de 1ª línea/IPs como con SOF/VEL/VOX. En este escenario, sólo el retratamiento con SOF/VEL/VOX acompañado de programas de reducción del daño con una cobertura de al menos el 75% podrán asegurar conseguir los objetivos de eliminación de la OMS.

Alta Prevalencia (60% Inf. Activa)



Los autores concluyen que es necesario prevenir la aparición de virus resistentes, por lo que el retratamiento debe optimizarse al máximo. Además, según este modelo matemático, las resistencias a los AADS pueden suponer una barrera para la eliminación de la hepatitis C, por lo que deben implementarse medidas de reducción de daños para controlar la propagación del VHC con resistencias a los AADs.

Comentario

En este interesante estudio los autores presentan un modelo que intenta predecir el escenario en el que las resistencias a los AADs puedan suponer una barrera para la eliminación de VHC. Aunque los regímenes de AADs actuales consiguen tasas de eficacia muy elevadas (>95%) y que la mayoría de los pacientes que fallan a una primera línea de tratamiento se

rescatan con un nuevo régimen de tratamiento (>95% si es Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, y >85% si es con regímenes de 1ª línea o con regímenes basados en Inhibidores de Proteasa-IP-), es cierto que tras el tratamiento de un número muy elevado de pacientes se podría generar una “bolsa” de pacientes con múltiples resistencias, difíciles de tratar. Si esto ocurriera entre los colectivos donde se producen la mayoría de los nuevos eventos de transmisión (pacientes usuarios activos de drogas inyectables -PWIDs-, hombres que tienen sexo con hombres -HSH-), este hecho podría suponer un grave problema de salud pública.

Recientemente se han publicado algunos estudios en los que se ha identificado la diseminación de aislados de VHC que filogenéticamente se asociaban en clusters en la población de PWID en Indiana (doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.007), y se ha identificado a la población HSH como una potencial población de transmisión de VHC (doi: 10.1093/cid/ciy545).

La capacidad de transmisión de VHC, y por lo tanto de cepas con resistencia, va a depender de la carga viral poblacional. En efecto, en el estudio que aquí presentamos, se establece un modelo de predicción en situaciones de baja y de alta prevalencia (45 y 60% respectivamente). Según el modelo, que es un modelo teórico y que debería ser validado en vid real, sólo en un escenario de prevalencia de infección activa superior al 60% existe un riesgo de que en un horizonte temporal de 25 años pueda existir una emergencia de virus resistentes a los AADs que pueda comprometer los objetivos de eliminación. En caso de que el rescate se haga con fármacos de 1ª línea, o con regímenes basados en IPs, o con SOF/VEL/VOX sólo, los objetivos de eliminación podrían verse comprometidos. Este riesgo es

superable si se emplean tratamientos altamente efectivos para el rescate (SOF/VEL/VOX) y si se asegura una cobertura de tratamiento en estos colectivos que sea superior al 75%. Parece claro entonces que se deben establecer políticas y metodologías que garanticen el acceso al diagnóstico y tratamiento de la mayoría de los pacientes que se encuentran entre estos colectivos.

SAT-204 Hepatitis E virus antigen in urine as a useful diagnostic method for monitoring infection and detection of recent infection

Bernhard Schlevogt¹, Stahl Yannick², Iyad Kabar¹, Hauke Heinzow¹, Benjamin Maasoumy³, Birgit Bremer³, Daniel Todt⁴, Markus Cornberg^{3,5}, Heiner Wedemeyer⁶, Thomas Pietschmann^{2,5}, Michael P. Manns^{3,5}, Steinmann Eike⁴, Patrick Behrendt^{2,3,5}. 1Muenster University Hospital, Department of Medicine B, Muenster, Germany; 2Twincore, Centre for Experimental and Clinical, Institute of Experimental Virology, Hannover, Germany; 3Hannover Medical School, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany; 4Ruhr-University Bochum, Department of Molecular and Medical Virology, Bochum, Germany; 5German Centre for Infection Research (DZIF), partner-site Hannover-Braunschweig, Hannover-Braunschweig, Germany; 6University Hospital Essen, Department of Gastroenterology and Hepatology, Essen, Germany

Objetivo

Conocer la utilidad de la determinación de antígeno del virus de la hepatitis E (Ag-VHE), en diferentes fluidos corporales, para diferenciar el curso de la infección por VHE.

Metodología

Se analizaron de forma retrospectiva muestras basales y de seguimiento de 16 pacientes con infección aguda o crónica por VHE (orina y plasma). En éstas, se determinó el Ag-VHE utilizando el ensayo "Wantai HEV antigen"; para determinar el ARN del VHE se utilizó el ensayo de "FastTrack". Asimismo, se midieron los niveles de IgG VHE mediante el ensayo de Wantai. Para la cuantificación de la IgG se utilizó el estándar de la OMS de anti-HEV IgG.

Resultados y Conclusiones

La mayoría de los pacientes estaban en fase aguda de la infección por VHE y resolvieron espontáneamente la infección. Una gran parte de esos

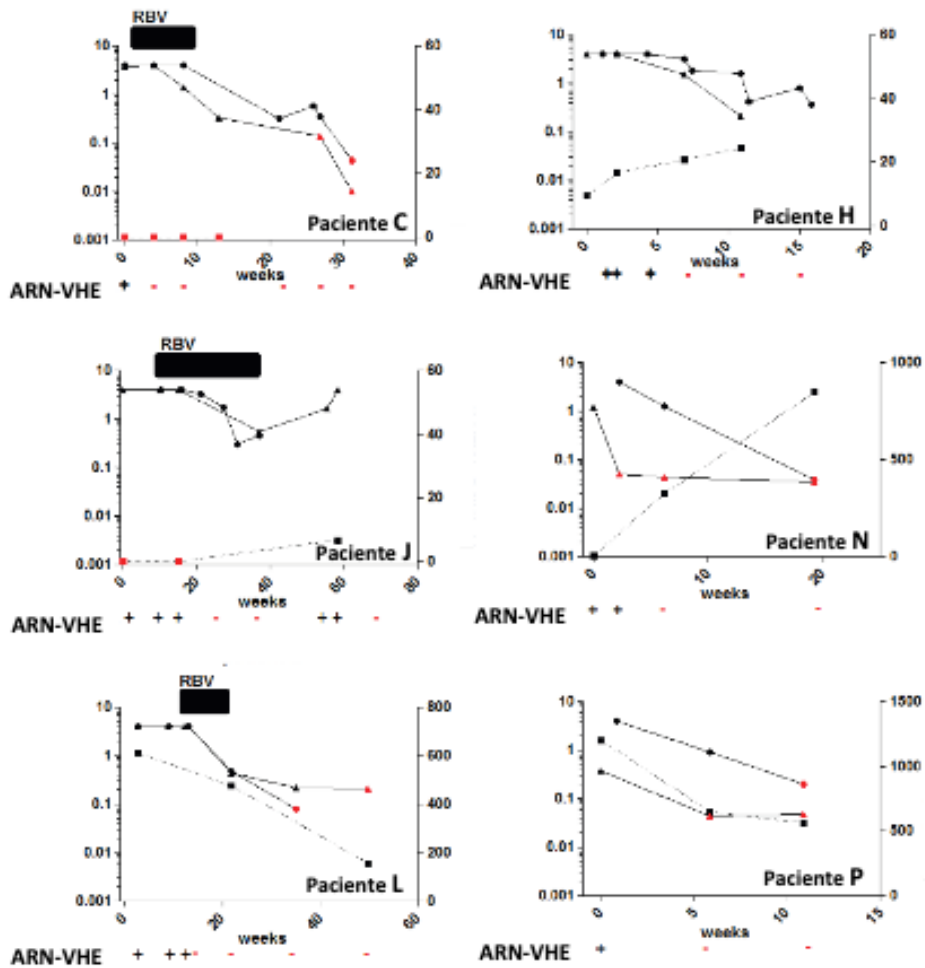
pacientes habían sido trasplantados (riñón, hígado, pulmón, médula ósea). Las características demográficas de los pacientes se pueden observar en la siguiente tabla.

<i>Paciente</i>	<i>Inmunosupresión</i>	<i>Trasplante</i>	<i>Fase</i>	<i>Ribavirina</i>	<i>Evolución</i>
A	Si	Riñón	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
B	No	No	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
C	Si	Riñón	Crónica	Si	RVS 24
D	Si	Médula	Aguda	Si	Exitus (fallo hepático)
E	Si	Riñón	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
F	No	No	Aguda	No	Exitus (fallo hepático)
G	Si	Riñón	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
H	Si	Riñón	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
I	Si	Hígado	Crónica	Si	RVS 24
J	Si	Corazón/Hígado	Crónica	Si	Recidiva tras abandono
K	No	No	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
L	Si	Riñón	Crónica	Si	RVS 24
M	Si	Pulmón	Crónica	Si	RVS 24
N	No	No	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
O	Si	No	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo
P	Si	No	Aguda	No	Aclaramiento espontáneo

En la siguiente figura se muestran los resultados del seguimiento de tres pacientes con infección crónica por VHE (pacientes C, J y L), y tres con infección aguda (pacientes H, N y P). En la figura se representan los resultados de ARN-VHE y de Ag-VHE (orina/plasma), así como los valores de la cuantificación de IgG. No se presentan los resultados de la determinación de Ag-VHE en heces, debido al ruido de fondo que se obtuvo en todas las determinaciones.

Los autores concluyen que, independiente del curso clínico de la infección, la evaluación de los niveles de Ag-VHE en orina es una técnica

barata, rápida, y fácil de realizar para diagnosticar y controlar el tratamiento de la infección por VHE. Además, según los autores, un retraso en el aclaramiento de Ag-VHE en orina se puede utilizar para diferenciar a los pacientes con infección reciente de aquellos que se encuentran ya en fase de aclaramiento espontáneo.



En ordenadas se muestran los niveles de Ag de VHE en DO 450/630 (orina* / plasma*) a la izquierda y los niveles de IgG anti-HEV ■ (UI/ml) a la derecha. En rojo se muestran aquellas muestras en las que los resultados fueron negativos.

Comentario

La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) generalmente causa una infección autolimitada, pero puede conducir a la cronicidad en individuos inmunocomprometidos. El diagnóstico de la infección se basa en la

evaluación de los anticuerpos anti-VHE de tipo IgM en plasma, así como en la detección de ARN de VHE. Para el seguimiento se emplea el ARN de VHE en plasma y para la valoración de la eficacia del tratamiento se incorpora además, la detección ARN de VHE en heces. Recientemente, se ha comercializado un enzimo-inmunoensayo para determinar el antígeno de VHE (Ag-VHE), que ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de la infección, como alternativa a la IgM y/o al ARN de VHE, especialmente en los pacientes con infección crónica.

Esta nueva herramienta diagnóstica presenta un enorme interés, debido a las imitaciones que algunos laboratorios tienen para el acceso a las pruebas moleculares de detección de ARN. En este estudio, los autores demuestran la utilidad de la determinación del Ag-VHE en orina para el seguimiento de la infección crónica, así como para la evaluación del tratamiento. Debido a las características de la muestra, la prueba no se ha podido realizar en heces. Falta entonces por determinar si esta prueba presenta el mismo valor que la determinación de ARN en heces para valorar la eficacia del tratamiento antiviral. En cualquier caso su facilidad de uso, accesibilidad, y coste permitirán a un mayor número de laboratorios poder completar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infección por VHE.

THU-208 Characterization of a novel chemiluminescent enzyme immunoassay for the quantitation of antibodies to hepatitis B core antigen class IgG and correlation with intrahepatic HBV covalently-closed-circular DNA

Gian Paolo Caviglia¹, Francesco Tandoi², Giulia Troshina¹, Lucio Boglione¹, Chiara Rosso¹, Elisabetta Bugianesi¹, Alessia Ciancio¹, Renato Romagnoli², Mario Rizzetto¹, Giorgio Maria Saracco¹, Antonina Smedile¹, Antonella Olivero¹. ¹University of Turin, Department of Medical Sciences, Turin, Italy; ²University of Turin, Department of Surgical Sciences, Turin, Italy

Objetivo

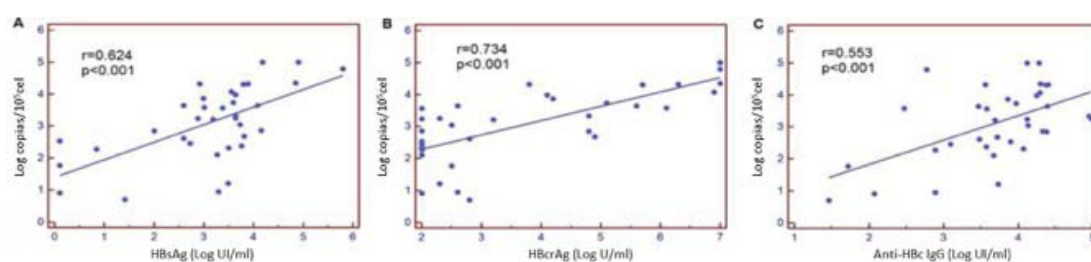
Evaluar la utilidad de un nuevo ensayo para la cuantificación de IgG anti-HBc del virus de la hepatitis B (VHB) y su correlación con el cccDNA intrahepático, en comparación con la cuantificación del antígeno de superficie de la hepatitis B cuantitativo (qHBsAg) y con el antígeno relacionado con el core de la hepatitis B (HBcrAg) en pacientes con infección crónica por VHB (HCB).

Metodología

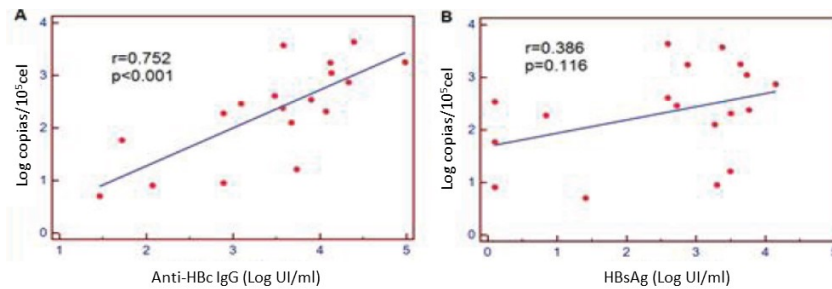
Se estudiaron muestras de suero y de biopsia hepática de 35 pacientes con HCB (26 hombres / 9 mujeres; mediana edad 52 [20-70] años; 25 hepatitis crónica y 10 cirrosis). El cccDNA intrahepático se cuantificó mediante Droplet-digital PCR (Bio-Rad, EE. UU.); para la determinación de qHBsAg y HBcrAg se empleó la metodología CLEIA en el analizador Lumipulse® G600 II (Fujirebio, Japón). El límite de sensibilidad de qHBsAg fue de 0,005 UI / ml. El límite inferior de detección (LLoD) y el rango de medición de HBcrAg fue 2 Log U / ml y 3-7 Log U / ml, respectivamente. Para la calibración de anti-HBc IgG (Lumipulse® G HBcAb-N, Fujirebio) se empleó el estándar internacional de la OMS para anti-HBc (código NIBSC 95/522).

Resultados y Conclusiones

Las características del nuevo ensayo para la cuantificación de IgG anti-HBc fueron: rango dinámico lineal, $R^2 = 0.997$, $p < 0,001$; límite inferior de detección (LLoD) y de cuantificación (LLoQ), 0.5 UI / ml y 0.8 UI / ml, respectivamente; coeficiente de variación (CV) de repetición, 3.1%; coeficiente de variación (CV) de reproducibilidad, 4.0%. En las biopsias hepáticas, los niveles medios de cccDNA fueron 3.11 ± 1.14 Log copias / 10^5 células; en muestras de suero, los valores medios de qHBsAg, HBcrAg y anti-HBc IgG fueron 3.13 ± 1.31 Log IU / ml, 3.8 ± 1.9 Log U / ml y 3.68 ± 0.83 Log IU / ml, respectivamente. En 18/35 (51%) pacientes, el HBcrAg estuvo por debajo del límite de medición del ensayo (<3 Log U / ml). Se encontró una correlación significativa entre el cccDNA y el qHBsAg ($r = 0.624$, $p < 0.001$), el HBcrAg ($r = 0.734$, $p < 0.001$) y los niveles de IgG anti-HBc ($r = 0.553$, $p < 0.001$).



En los pacientes con valores de HBcrAg <3.0 Log U / ml, el cccDNA de HBV intrahepático se correlaciona significativamente con los niveles de IgG anti-HBc ($r = 0.752$, $p < 0.001$) pero no con los de qHBsAg ($r = 0.384$, $p = 0.116$).



Los autores concluyen que la cuantificación de IgG anti-HBc por CLEIA es un ensayo sensible y preciso. Entre los biomarcadores investigados, el HBcrAg se confirmó como un marcador equiparable al cccDNA intrahepático. En pacientes con niveles bajos de HBcrAg (<3.0 log), la cuantificación de IgG anti-HBc puede ser un marcador alternativo para la medición de cccDNA de HBV intrahepática.

Comentario

En la infección por VHB el DNA circular, covalente y cerrado (cccDNA) constituye el reservorio viral que impide la eliminación de los virus que infectan a los pacientes. En la actualidad, muchas de las nuevas moléculas que se encuentran en fase de desarrollo para el tratamiento de la infección crónica por VHB, se dirigen a conseguir eliminar o disminuir los niveles de esta molécula. El cccDNA se ha convertido en el marcador que mejor define el camino hacia la curación de los pacientes, y por ello muchos estudios han medido los niveles de cccDNA. Sin embargo, esta molécula se localiza en el hepatocito infectado y nunca se exporta a suero, por lo que su determinación sólo se puede realizar en el contexto de estudios de investigación y ensayos clínicos, en los que se contemple la realización de biopsia hepática. Por ello, la búsqueda de biomarcadores no invasivos para avanzar en el diagnóstico de la curación y para el mejor seguimiento del

tratamiento se ha convertido en una prioridad.

Entre estos biomarcadores, el antígeno relacionado con el core de la hepatitis B (HBcrAg) es el que ha demostrado una mayor proyección como herramienta diagnóstica. Recientemente, el Dr. Alados, en el comentario del artículo del mes de nuestro grupo de estudio (doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.030.), nos mostraba como los niveles de HBcrAg identifican a los pacientes con mayor replicación, y además la correlación entre el HBcrAg sérico y el cccDNA es mayor a la de la cuantificación de HBsAg.

En este abstract nos presentan un nuevo biomarcador, la cuantificación de los anticuerpos anti-HBc de clase IgG, que guarda una buena correlación con los niveles de cccDNA. Este estudio corrobora que el HBcrAg es el biomarcador con mejor correlación con el cccDNA. Además, demuestra que cuando el HBcrAg es negativo, los niveles de anti-HBc de clase IgG fueron el único biomarcador que mantuvo la correlación con este marcador intra-hepático. En la actualidad, este ensayo se encuentra comercializado, y es fácil de realizar, por lo que debe servir, junto al HBcrAg, e incluso al qHBsAg, para la mejor caracterización de los pacientes con infección crónica por VHB.