

**Resumen del congreso del EASL 2021**

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

**Dr. Adolfo de Salazar y Dra. Ana Fuentes**

**Servicio de Microbiología**

**Hospital Universitario San Cecilio**

**Granada**

El congreso de la EASL 2021 celebrado de forma virtual durante los días 23-26 de junio, ha contado con una intensa actividad científica. Un total de 2.456 abstracts, distribuidos entre más de 150 comunicaciones orales y más de 2000 posters se han presentado este año.

Para este comentario, se han seleccionado 5 trabajos, tres de ellos centrados en la eliminación del virus de la hepatitis C; el primero versa sobre un modelo matemático que intenta predecir las consecuencias de la pandemia de la COVID-19 en la eliminación de HCV en Estados Unidos, los dos siguientes sobre diferentes estrategias en la accesibilidad al diagnóstico y eliminación del HCV, uno mediante el uso de Dried Blood Spot (DBS) y otro, mediante el uso de pooling. Los otros dos trabajos tratan sobre un nuevo biomarcador de la hepatitis B, el ARN de VHB, y un último trabajo sobre la replicación del virus de hepatitis Delta.

# Modeling HCV elimination recovery following the COVID-19 pandemic in the United States: Pathways to regain progress.

Sarah Blach, Chris Estes, Homie Razavi.

LBP-2814

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 a la hora de conseguir alcanzar el objetivo propuesto por la OMS de eliminación de hepatitis C. Conforme han aparecido las vacunas contra la COVID-19 junto con otras medidas de prevención, esto ha permitido que los servicios sanitarios se normalicen, y existe una necesidad urgente de reevaluar el progreso hacia la eliminación del VHC y evaluar los escenarios para la recuperación.

**Método:** Se ha empleado un modelo matemático de Markov para estimar la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VHC en los EE. UU, y se ha observado cómo ha afectado la pausa en los programas de eliminación de VHC debido a la pandemia. Por lo que se ha propuesto tres escenarios posibles, que ayuden a conseguir el objetivo propuesto por la OMS, entre los que se incluyen:

1. Recuperación de pacientes que interrumpieron el tratamiento.
2. Recuperación de aquellos en los que se realizaron pronósticos de tratamiento anteriores a la pandemia por COVID-19.
3. Lograr los objetivos propuestos por la OMS, mediante un mejor acceso al tratamiento y reducción de daños.

**Resultados:** Entre 2014 y 2019, aproximadamente 1,2 millones de pacientes fueron tratados por el VHC, lo que condujo a una reducción de más del 50% de los casos de

carcinoma hepatocelular y más del 65% de muertes relacionadas con el hígado. En 2020, un 25% menos inició tratamiento respecto 2019.

Se estima que entre 780000 y 2,3 millones de pacientes (acumulados) iniciarían tratamiento de 2021 a 2030, de tal modo que se podría alcanzar el objetivo propuesto por la OMS en EE. UU., ya que se trataría al menos 240000 pacientes por año y aumentaría el número de accesos a programas de reducción de daños.

En comparación con el escenario 1, los escenarios 2 y 3 podrían evitar 19400 muertes relacionadas con el hígado y 9500 casos de carcinoma hepatocelular y 33200 muertes relacionadas con el hígado y 24900 casos de carcinoma hepatocelular, respectivamente.

**Conclusión:** EEUU ha avanzado hacia la eliminación del VHC, pero estos avances podrían perderse fácilmente a raíz de la pandemia.

Se puede recuperar el impulso y evitar más de 33.000 muertes, al tiempo que disminuye el número de portadores de VHC, y por tanto el de nuevas infecciones. Esto requiere un esfuerzo rápido y coordinado por parte de toda la comunidad, incluidos el gobierno, sistema sanitario, la industria y pacientes.

La voluntad política de eliminar el VHC está aumentando (lo que se demuestra con el respaldo de la AASLD, CDC de EE. UU. y la USPTF mediante cribado universal único para todos los adultos); sin embargo, para evitar más morbilidad y mortalidad, todos los pacientes nuevos o diagnosticados deberían recibir tratamiento inmediatamente, sin restricciones.

**Comentario:** La pandemia por COVID-19 ha llevado a que se centren todos los esfuerzos sanitarios en impedir el avance de esta infección teniendo que dejar apartado

temporalmente el diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades, entre las que se incluye la hepatitis C. Una vez que aparecen en escena las diferentes vacunas junto con las medidas de restricción, ha permitido que los sistemas sanitarios vuelvan a la normalidad y se planteen de nuevo alcanzar el objetivo de eliminación de Hepatitis C en el año 2030 propuesto por la OMS.

En 2019, Estados Unidos no se encontraba en camino de lograr conseguir dicho objetivo, debido al aumento de la incidencia y a las barreras de acceso al tratamiento, junto con el impacto que ha supuesto esta pandemia para los sistemas sanitarios, nos lleva a la necesidad urgente de reevaluar el progreso del país hacia la eliminación del VHC y evaluar los escenarios para la recuperación.

En este trabajo se plantean tres escenarios diferentes que pretenden contribuir con el ambicioso objetivo propuesto por la OMS. Se centran en eliminar las barreras que impiden el acceso al tratamiento, recuperando a los pacientes del sistema sanitario que han abandonado el tratamiento y aquellos que a pesar de haber sido diagnosticados aún no han sido tratados. De esta manera se espera reducir el número de pacientes con carcinoma hepatocelular y de muertes relacionadas con enfermedades hepáticas, acercándonos de este modo al objetivo propuesto por la OMS.

En el caso de España, ha sido reconocido como uno de los mejores países posicionados a la hora de lograr este esperanzador objetivo, debido a que cuenta con un plan estratégico nacional, a estrategias de diagnóstico en un solo paso, sistemas de alertas compartidas entre los servicios de Microbiología y de Digestivo/Enfermedades Infecciosas y diagnóstico en el lugar de atención, medidas todas ellas centradas en el paciente en las que se reduce el tiempo entre el diagnóstico y el acceso al tratamiento.

Aun así, el impacto de la COVID-19 se supone que será similar al que se proyecta en este modelo de Markov.

## **Pooling plasma samples for hepatitis C RNA detection: a strategy to expand access to diagnostics.**

**Antonio Aguilera, Sara Pereira, Ana Fuentes, Adolfo de Salazar, Daniel Navarro, María Cea, Camila Picchio, Jeffrey Lazarus, Federico García.**

**PO-525**

**Objetivos:** El procesamiento de las pruebas de diagnóstico del SARS-CoV-2 ha creado una enorme carga de trabajo para los laboratorios de todo el mundo, a costa de procesar muchas otras pruebas. Sin embargo, el diagnóstico de la infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) es el primer paso necesario para su eliminación. En la mayoría de los países, el cribado universal de la población y/o el cribado por grupos de edad no se han adoptado debido a consideraciones de coste y rentabilidad. Se propone una estrategia de diagnóstico por muestreo para agrupación de muestras para superar este reto y contribuir a aumentar la capacidad de diagnóstico de los laboratorios clínicos.

**Método:** Se empleó una muestra positiva con ARN del VHC conocido para preparar pools que simulaban 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10000, 1/100000, y 1/1000000, y se analizó por dos ensayos de diagnóstico disponibles en el mercado: CAP CTM v2 HCV y Cobas 6800 (Roche Diagnostics). La sensibilidad de la agrupación se evaluó como el último pool capaz de detectar más de 15 UI/ml.

**Resultados:** Como se muestra en la Tabla 1, ambas pruebas fueron capaces de identificar la muestra positiva cuando se agruparon hasta  $10^4$  muestras. Observamos una disminución de un logaritmo por cada factor de agrupación de 10 veces en la cantidad de ARN del VHC que los ensayos comerciales fueron capaces de detectar.

Muestras	Pool	CAP CTM v2 HCV		Cobas 6800	
		IU/ml	Log 10	IU/ml	Log 10
U		610311	5.78	115000	5.06
U+9 negativos	10	51389	4.71	14700	4.16
U+99 negativos	100	4642	3.67	1730	3.23
U+999 negativos	1000	604	2.78	231	2.36
U+9999 negativos	10000	94	1.97	43	1.63
U+99999 negativos	100000	<15	<1.18	<15	<1.18
U+999999 negativos	1000000	TND	-	TND	-

TND: target not detected

**Conclusión:** La estrategia de agrupación de muestras para el diagnóstico de infección activa por el VHC tiene grandes ventajas que pueden y deben ser aprovechar con el objetivo de eliminar el VHC como amenaza para la salud pública.



A partir de este estudio, se propone que un tamaño aceptable, para países con una baja prevalencia de la hepatitis C, sería de 100 muestras, muy similar al número utilizado anteriormente por los bancos de sangre y los centros de transfusión. Teniendo en cuenta los precios actuales del mercado y para un tamaño de grupo de 100 muestras, el precio de las pruebas conjuntas de ARN-VHC se reduciría a 0,30 euros por paciente examinado. Se cree que, al mejorar sustancialmente la relación coste-eficacia, esta estrategia permite y proporciona la sostenibilidad necesaria para su uso en el diagnóstico a gran escala del VHC.

**Comentario:** En este trabajo se plantea la posibilidad de realizar agrupación de muestras hasta un determinado número, para realizar diagnóstico de infección activa por hepatitis C sin llegar a perder sensibilidad diagnóstica, teniendo en cuenta el escenario diagnóstico. Esta estrategia permite reducir los costes asociados al material y reactivos necesarios, además de disminuir el tiempo de respuesta en el diagnóstico ya que permite separar los pacientes negativos más rápidamente.

Esta técnica es útil en escenarios de baja prevalencia y permite una amplia vigilancia de la enfermedad, aumentando la capacidad diagnóstica de los laboratorios y acercándonos un paso más a la eliminación de Hepatitis C, pues en ocasiones, especialmente ante esta pandemia ocasionada por SARS-CoV-2, los laboratorios de microbiología se han visto desbordados ante la demanda de pruebas diagnósticas, y el empleo de agrupación de muestras constituye una buena alternativa de screening con un menor coste y tiempo.

Tal y como se muestra en los resultados y se expone en conclusiones, un tamaño muestral factible, en escenarios de baja prevalencia, sería el de 100 muestras, que

permite rebajar el precio de las pruebas de detección de carga viral de VHC, sin perder sensibilidad diagnóstica. Entre las limitaciones de esta herramienta cabe destacar, que al manejar mayor número de muestras sería necesario un sistema robotizado que destapone, pipetee y agrupe las diferentes muestras, asegurando en todo momento la trazabilidad de estas.

# **Diagnostic accuracy of dried blood spot and plasma separation card samples for testing hepatitis c virus RNA**

**Agnes Malobela, Marie Amougou, Panos Iliopoulos, Jean-Claude Mugisha, Nino Berishvili, Manana Sologashvili, Emmanuel Fajardo, Francois Lamoury, Aurélien Macé, Maxwell Chirehwa, Richard Njouom, Angelos Hatzakis, Jules Kabahizi, Claude Muvunyi, Penny Buxton, Sadaf Mohiuddin, Maia Alkhazashvili, Elena Ivanova.**

**PO-908**

**Objetivos:** Las muestras de sangre seca (DBS) tienen el potencial de mejorar el acceso a las pruebas de diagnóstico del virus de la hepatitis C. Una serie de estudios han demostrado el buen rendimiento de los ensayos centralizados de ARN del VHC con muestras de DBS. Sin embargo, no existe un protocolo estándar para la recogida y el almacenamiento de las muestras de DBS. En este caso, se evaluó el rendimiento de tres ensayos centralizados de ARN VHC a partir de sangre capilar recogida en DBS y tarjetas de separación de plasma (PSC) utilizando los protocolos de los fabricantes.

**Método:** Los participantes se inscribieron en cuatro centros situados en Camerún, Ruanda, Georgia y Grecia. Se recogieron las muestras de DBS y PSC, se analizaron localmente y se enviaron para su posterior análisis al laboratorio central del NRL Australia (Melbourne, Australia). La precisión diagnóstica de estos tipos de muestras para detectar el ARN del virus de la hepatitis C se evaluó utilizando tres plataformas (Abbott m2000sp/rt, Roche cobas® 4800 y Roche cobas® 6800), con plasma analizado mediante los respectivos ensayos de en cada una de las plataformas, sirviendo como pruebas de referencia.

**Resultados:** Se inscribieron un total de 946 participantes. La sensibilidad y la especificidad del ensayo en muestra de DBS fue para Abbott RealTime del 95,2% y del 95,6% respectivamente y para Roche cobas® 6800 y Roche cobas® 4800 fue del 97,3% y 95,9%.

**Conclusión:** La precisión diagnóstica de las muestras de DBS y PSC para detectar el ARN del VHC fue alta en todas las plataformas evaluadas, lo que confirma que estos tipos de muestras pueden utilizarse como alternativa al plasma para detectar la infección por el VHC, facilitando así el acceso a las pruebas.

**Comentario:** En este trabajo se pone de manifiesto la buena correlación en cuanto sensibilidad y especificidad se refiere, del empleo de la herramienta DBS frente a las muestras de plasma para la detección de ARN de VHC. El uso de DBS constituye una oportunidad para acercar y facilitar el acceso al diagnóstico de Hepatitis C, principalmente en países en vías de desarrollo. Esta herramienta permite simplificar la toma y el envío de muestra a los laboratorios de referencia para realizar el diagnóstico. Además, permite que se minimice los costes al reducir el gasto de infraestructuras, personal de enfermería, ya que se necesita un entrenamiento mínimo del personal, evitando venopunciones y material de laboratorio.

Con el empleo de DBS se pretende proveer de herramientas necesarias, que ayuden a conseguir alcanzar el objetivo de eliminación de Hepatitis C propuesto por la OMS, haciendo especial hincapié en aquellos grupos minoritarios de menor recursos y con mayores dificultades de acceso al Sistema Sanitario, en los que si no se actúa constituyen un importante reservorio.

En diferentes ciudades de España, se ha puesto en marcha el empleo de estos DBS, en centros provinciales de drogodependencia y centros de reducción de daños, permitiendo el diagnóstico en un solo paso de infección activa por VHC en el lugar de atención, facilitando el acceso al tratamiento y eliminando barreras. Hay un estudio de Folch et al, en el que se aplica el uso de DBS para describir la cascada de atención de VHC entre las personas consumidoras de drogas por vía parenteral en Cataluña, así como comparar las brechas de atención observadas entre los consumidores nacidos en España y los migrantes. En este último grupo destaca el mayor abandono en todas las etapas de la cascada de atención de VHC y el mayor desconocimiento de estos de tener Hepatitis C. Así pues el empleo de esta técnica constituye una buena estrategia para ampliar la detección de VHC y acercar el tratamiento en estos entornos.

**Circulating HBV RNA correlates with intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA) transcriptional activity in untreated and NUC-treated chronic hepatitis B (CHB) patients**

**Barbara Testoni, Caroline Scholtes, Marie-laure Plissonnier, Françoise Berby, Floriana Facchetti, François Villeret, Alessandro Loglio, Beth Scott, Ling Wang, Aaron Hamilton, Marantha Heil, Pietro Lampertico, Massimo Levrero, Fabien Zoulim**

**PO-408**

**Objetivo:** Analizar si existe correlación entre la cuantificación del ARN del virus de la hepatitis B (VHB) en la circulación sanguínea (ARN-cirB) a lo largo de las fases de la hepatitis B crónica (HBC) y durante el tratamiento a largo plazo con análogos de nucleos(t)idos (NUC), con los marcadores virales intrahepáticos y con el HBcrAg (otro biomarcador emergente de la transcripción del ARN-cirB).

**Método:** Se analizaron 122 pacientes con HBC no tratados y 30 tratados con tratamiento con NUC, con biopsia hepática y muestra de suero pareadas, para determinar el ADN del VHB en suero, el HBsAg cuantitativo, el HBcrAg y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT). El cccDNA y el ARN 3,5Kb se evaluaron mediante qPCR y PCR digital en gota (ddPCR), y la actividad transcripcional del cccDNA se calculó como la ratio ARN 3,5Kb/cccDNA. El ARN cirB se cuantificó mediante el ensayo en investigación de Roche HBV RNA para su uso en el sistema cobas® 6800.

**Resultados:** Todos los pacientes HBeAg (+) no tratados, el 74% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg (-) y el 21% de los pacientes con infección crónica HBeAg (-) tenían ARN-cirB detectable. Los 39 pacientes con ARN-cirB (-) presentaban un menor cccDNA, menor 3.5Kb ARN y menor ratio 3.5 Kb ARN/cccDNA en comparación con los

de ARN-cirB(+). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de HBsAg cuantitativo, mientras que tanto el HBcrAg como el ADN del VHB en suero fueron significativamente mayores en los pacientes con ARN-cirB (+).

	cirB-RNA(-)	cirB-RNA(+)	Valor p
cccDNA Intrahepático (mediana cp/célula)	0.06	0.3	<0.0001
3.5Kb RNA Intrahepático (mediana)	0.03	10.3	<0.0001
Actividad transcripcional del cccDNA intrahepático (mediana)	0.79	8.9	0.002
HBcrAg (mediana Log U/mL)	2.6	5.4	<0.0001
HBV DNA (mediana Log IU/mL)	2.7	6.2	<0.0001

En los pacientes con HBeAg (-), el ARN-cirB se correlacionó significativamente con el ADN sérico del VHB ( $p < 0,0001$ ), el HBcrAg ( $p < 0,0001$ ), el ARN intrahepático de 3.5Kb ( $p < 0,001$ ) y la actividad transcripcional del cccDNA ( $p < 0,0001$ ), pero no con los niveles de HBsAg y de cccDNA. Entre los pacientes con HBeAg (-) y HBcrAg (-) se identificó un subgrupo de pacientes con ARN-cirB (+) con un aumento del cccDNA (0,1 frente a 0,03 cp/célula), de los niveles séricos de ADN del VHB (4 frente a 2,7 logIU/ml) y de la puntuación de fibrosis.

Todos los pacientes tratados con NUC (con una mediana de duración del tratamiento de 2,6 años) tenían cccDNA y ARN intrahepáticos detectables por ddPCR, aunque a niveles

bajos ( $2 \times 10^{-3}$  y  $10 \times 10^{-3}$  cp/célula, respectivamente). El HBcrAg fue cuantificable en el 77% y el ARN-cirB en el 40% de los pacientes. Los pacientes con ARN-cirB (+) mostraron mayores niveles de ARN de 3,5Kb (0,04 vs 0,002,  $p=0,009$ ) y de actividad transcripcional del cccDNA (24,1 vs 0,4,  $p=0,04$ ) en comparación con los de ARN-cirB (-), pero no hubo diferencias significativas en la cantidad de cccDNA.

**Conclusión:** Los resultados de este estudio apoyan la idea de que el ARN-cirB detectado por el ensayo de investigación del ARN del VHB de Roche refleja la actividad transcripcional del cccDNA intrahepático tanto en los pacientes con HB no tratados como en los tratados con NUC.

**Comentario:** Encontrar biomarcadores no invasivos capaces de reflejar la actividad intrahepática del virus de la hepatitis B, que permitan el manejo individualizado de los pacientes constituye hoy por hoy un reto. El DNA circular, covalente y cerrado (cccDNA) es el marcador que mejor define la actividad intrahepática, pero su poca accesibilidad (requiere biopsia hepática) hace difícil su estudio en la práctica clínica diaria.

El ARN del VHB en suero se ha considerado un nuevo biomarcador para el estudio del cccDNA, especialmente en pacientes con supresión viral con ADN del VHB detectable bajo terapia con NUC. Existen pocos métodos estandarizados para la medición de ARN de VHB. El ensayo en investigación de Roche HBV RNA puede ser uno de ellos. Este estudio correlaciona el valor del ARN de VHB obtenido mediante el ensayo de Roche, con los marcadores virales intrahepáticos (actividad transcripcional de cccDNA intrahepático) y el antígeno relacionado con el core del virus de la hepatitis B (HBcrAg) en diferentes grupos de pacientes con HB tratados y no tratados, obteniendo buenos datos de correlación.



Cada vez hay más pruebas que respaldan la correlación del ARN del VHB con el HBsAg y el HBcrAg séricos y también con el ADN del VHB antes del tratamiento, y puede servir como un mejor marcador sustituto de la actividad del cccDNA en pacientes con supresión viral que reciben terapia con NUC.

**HDV RNA replication is linked with higher serum concentrations of HBV cccDNA  
transcriptional activity markers-HBcrAg and pregenomic HBV RNA**

Ivana Carey, Mark Anderson, Christiana Moigboi, Bo Wang, Gavin Cloherty, Geoffrey Dusheiko, Kosh  
Agarwal.

OS-887

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar si la transcripción activa del cccDNA, definido por el análisis del RNA pregenómico (pgRNA) y el HBcrAg, indica una influencia relativa de la derivación del HBsAg, a partir de la transcripción del cccDNA (y por tanto de la replicación del VHB), en la infección persistente por el VHD.

**Método:** Se estudiaron muestras de suero de 120 pacientes con HBsAg positivo y anti-VHD sin tratamiento (70 varones, mediana de edad de 40 años): 53 pacientes eran positivos al ARN del VHD (ensayo interno de PCR en tiempo real, LLQD = 640 copias/ml) y 67 eran persistentemente negativos al ARN del VHD. Se compararon los niveles de HBsAg (Abbott Architect [UI/ml]), las concentraciones de ADN del VHB (TaqMan Roche [UI/ml]), el HBcrAg (CLEIA Fujirebio [log<sub>10</sub>U/ml] y el pgRNA (ensayo de PCR en tiempo real de Abbott Molecular Diagnostic (LLQD = 1,65 log<sub>10</sub>U/ml) entre las cohortes positivas y negativas al ARN del VHD.

**Resultados:** No hubo diferencias en el número de pacientes HBeAg+ (2 pacientes en cada grupo,  $p = 0,81$ ), ni en la mediana de las concentraciones de ADN del VHB (27 frente a 22 UI/ml) entre los pacientes positivos al ARN del VHD frente a los negativos. Los niveles de HBsAg fueron significativamente mayores en los pacientes positivos al ARN del VHD (mediana: 8068 frente a 1479 UI/ml,  $p < 0,01$ ). Las concentraciones de HBcrAg fueron significativamente mayores en los pacientes positivos al ARN del VHD (mediana:

3,6 frente a 2,0 log<sub>10</sub>U/ml,  $p < 0,01$ ), al igual que los niveles de pgRNA (mediana: 1,99 frente a 1,67 log<sub>10</sub>U/ml,  $p < 0,01$ ). Sólo el 5,6% y el 3,7% de los pacientes con ARN del VHD positivo no tenían pgRNA detectable ni HBcrAg, respectivamente.

**Conclusión:** En este estudio se observaron mayores concentraciones de marcadores de actividad transcripcional del VHB en pacientes positivos al ARN del VHD frente a los negativos.

**Comentario:** La infección persistente por el VHD requiere la ayuda del HBsAg para el ensamblaje, la envoltura, la propagación y la entrada del VHD en los hepatocitos. El HBsAg se origina tanto en el cccDNA como en los transcritos codificados en el ADN del VHB integrado y sus niveles pueden variar entre los pacientes con replicación activa del VHD (ARN del VHD positivo) y los pacientes con anticuerpos anti-VHD positivos, pero ARN del VHD persistentemente negativo (VHD no activo). La presencia o ausencia de nuevos marcadores de la actividad transcripcional del cccDNA - ARN pregenómico del VHB (pgRNA) y antígeno relacionado con el núcleo de la hepatitis B (HBcrAg) - puede diferenciar indirectamente la derivación del virión y del HBsAg subviral de los genomas integrados del cccDNA. En este estudio se observaron mayores concentraciones de marcadores de transcripción activa del cccDNA, imputada por el análisis del pgRNA y el HBcrAg, en aquellos pacientes positivos al ARN del VHD.

Estos datos sugieren que, aunque las proteínas de la envoltura pueden favorecer el ensamblaje del VHD, independientemente de la replicación del VHB, el ciclo de propagación del VHD en pacientes con bajas concentraciones séricas de ADN del VHB se ve favorecido por la actividad transcripcional del cccDNA, y por tanto del HBsAg derivado de la replicación. Se necesitan más estudios centrados en la fracción relativa de ARN del

VHB que codifican las proteínas de la envoltura, que se generan a partir de los integrantes virales frente a la progenie del virus, para comprender el mantenimiento de la infección por el VHD. Será también interesante conocer como la llegada de Bulevirtide, primer antiviral de acción directa frente a VHD, puede modificar la historia natural de las infecciones por VHD y VHB, y su acción sobre estos biomarcadores.