

Resumen del Congreso EASL 2017

Estudios Hepatitis B, D, y E

Autor: Dr. Luis E. Morano

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo

En este comentario se presentan los resúmenes del Congreso EASL 2017. Se seleccionan 5 de las comunicaciones que por una u otra razón han tenido una especial relevancia, dentro de aquellas relacionadas con la infección por los virus de la hepatitis B, D y E. Tres de las comunicaciones seleccionadas están relacionadas con el VHB; una sobre el fármaco TAF y sus potenciales beneficios relacionados con la seguridad de este fármaco con respecto al actual TDF, la segunda sobre el desarrollo de un algoritmo diagnóstico que utilizando la cuantificación del HBsAg y de un nuevo marcador, el HBcrAg, puede ayudar a clasificar correctamente a aquellos pacientes difíciles de encajar en alguna de las categorías en las que se divide en la actualidad esta infección, la tercera de las comunicaciones está dedicada a la eficacia y seguridad del tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC en los pacientes coinfectados por los virus VHC/VHB. La cuarta comunicación está dedicada a un fármaco (lonafarnib) en fase de desarrollo y que está dirigido frente al VHD, que presentó en el congreso EASL unos resultados esperanzadores. La última comunicación está dirigida a la descripción de las complicaciones neurológicas asociadas al VHE, lo que debería de estimular a los clínicos a descartar esta infección en un número más elevado de pacientes con enfermedad neurológica, de lo que en la actualidad se está realizando.

Si bien no son objeto de este resumen, es preciso comentar la presentación durante el congreso de las nuevas guías de manejo clínico de la infección por el VHB, que se articulan en 12 apartados diferentes (<http://www.journal-of-hepatology.eu/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jhepat/JHEPAT6473onlineversion.pdf>).

REFERENCIA 1:

Autores:

K. Agarwal, S. Fung, W.K. Seto, Y.S. Lim, E. Gane, H.L. Janssen, M. Sharma, W.L. Chuang, H. Bae, K.T. Yoon, J.F. Flaherty, A. Lau, A. Gaggar, V. Suri, A. Cathcart, L. Lin, G.M. Subramanian, Shalimar, N. Furusyo, M. Buti, H.L. Chan K.

Título:

A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96

Abstract: FRI-153

Objetivo:

TAF es un profármaco de tenofovir (TFV), es más estable en plasma y aumenta la liberación de TFV en el interior de los hepatocitos, con niveles inferiores en plasma de TFV en relación al TDF (tenofovir disoproxil fumarato). En este estudio randomizado, doble ciego, realizado en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo, TAF demostró en términos de la eficacia (proporción de pacientes con VHB DNA <29 UI/mL) su no inferioridad con respecto a TDF a las 48 semanas de seguimiento, con un mejor perfil de seguridad renal y óseo. En el estudio actual se presentan los resultados a los 2 años de tratamiento (96 semanas).

Metodología:

Se randomizaron 873 pacientes a recibir TAF 25 mg QD (n=581) o TDF 300 mg QD (n=292) durante 144 semanas. Después de la semana 144, todos los pacientes reciben TAF durante 8 años. El análisis de eficacia a la semana 96 incluyó marcadores virológicos (DNA VHB <29 UI/ml), bioquímicos y de

respuesta serológica; y como objetivos de seguridad secundarios se incluyeron los cambios en la densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna y cadera, y los cambios en la creatinina sérica y el filtrado glomerular estimado (FGRe) determinado por el método Cockcroft-Gault (FGe_{CG}). Se valoraron también marcadores séricos de recambio óseo y marcadores urinarios de valoración de la función tubular. La resistencia viral se evaluó mediante secuenciación profunda o poblacional en todos los pacientes con DNA VHB ≥ 69 UI/mL o en el momento de la discontinuación del tratamiento.

Resultados:

Las características basales incluyeron: una edad media de 38 años, 64% varones, 82% asiáticos, genotipos del VHB (A 7%, B 17%, C 52%, D 23%); 47% tuvieron un DNA VHB ≥ 8 log₁₀ UI/mL, y 26% habían sido tratados previamente con nucleos(t)idos. La eficacia se describe en la Figura 1. En la semana 96, la tasa de respuesta virológica fue 73% y 75% en el grupo de TAF y TDF respectivamente (diferencia ajustada en las proporciones: -2.2%, 95% IC, -8.3% to +3.9%). Un porcentaje mayor de pacientes con TAF normalizaron la cifra sérica de ALT con una proporción similar de pacientes en TAF y TDF alcanzando la pérdida de HBeAg; la pérdida del HBsAg fue infrecuente. Los pacientes con TAF presentaron menores cambios en la DMO que aquellos con TDF a lo largo de las 96 semanas de tratamiento. La menor disminución en el FGe y los menores cambios en los marcadores de disfunción del túbulo renal observados con TAF en la semana 48 siguió observándose hasta la semana 96.

La tasa de discontinuaciones por efectos adversos (<1.5%) y efectos adversos graves ($\leq 6\%$) fueron bajas y similares en los dos brazos. El estudio de secuenciación proporcionó resultados similares en los grupos de TAF y TDF,

no se detectaron mutaciones de resistencia en ninguno de los grupos. 5/17 (29%) y 5/10 (50%) de los pacientes en los que se dispuso de una muestra, no fueron adherentes en base a la determinación de los niveles plasmáticos de TFFV.

Conclusiones:

En la semana 96, se observaron tasas similares de supresión virológica, con un mayor porcentaje de normalización de la cifra de ALT en pacientes con TAF en relación a aquellos con TDF. Se observan mayores tasas de HBeAg perdida/ seroconversión comparada con los resultados de la semana 48, pero similares entre TAF y TDF. No se desarrolló resistencia. TAF fue seguro y bien tolerado, con una tasa de suspensión de tratamiento por efectos adversos (<1.5%) y una tasa de aparición de efectos adversos graves ($\leq 6\%$) baja y similar en los dos brazos del estudio. Existió una disminución significativamente menor de la DMO en columna y cadera que con el uso de TDF, con mejoría en los biomarcadores óseos. La disminución del FGe_{CG} fue significativamente menor con TAF que con TDF, con menores cambios en los marcadores de función tubular renal.

Comentario:

El tratamiento de la hepatitis crónica B se basa en la mayoría de los pacientes en la supresión prolongada de la replicación del virus, con la utilización de análogos nucleósidos/nucleótidos como el TDF, que suprime de forma eficaz la replicación del VHB, pero no cura la infección, y por lo tanto es habitual utilizar periodos de tratamiento prolongados. Este fármaco se ha asociado con la aparición de nefrotoxicidad fundamentalmente por disfunción a nivel del túbulo contorneado proximal debida a la acumulación renal de este fármaco. Una de las consecuencias de esa toxicidad renal, es la pérdida urinaria de

fósforo, que se asocia con la aparición de disminución en la densidad mineral ósea. Por este motivo se ha sintetizado un nuevo profármaco del TDF, el TAF que con dosis inferiores (25 mg/día) a las de TDF, consigue concentraciones plasmáticas un 91% inferiores a las obtenida tras la ingesta de TDF, pero unas concentraciones en células mononucleares de sangre periférica o a nivel del hepatocito entre 4 y 7 veces superiores a las alcanzadas con TDF. El TAF no es eliminado por vía renal, no es sustrato de los transportadores renales que utiliza el TDF para su eliminación renal, si bien, aunque en menor concentración, parte del TAF administrado se transforma después de fosforilarse en sus células diana en tenofovir.

Los resultados del estudio actual y de otro presentado en este congreso realizado en pacientes HBeAg negativo demuestra una eficacia virológica de TAF similar al TDF, con una ventaja significativa en términos de seguridad renal y ósea, manteniendo la elevada barrera genética del TDF (no se observa la aparición de resistencia). Ambos estudios están diseñados para un seguimiento hasta la semana 384.

Se tiene que definir, si los datos de este estudio se traducen en una mejor evolución clínica a largo plazo, pero un perfil de seguridad más óptimo en pacientes con terapia con análogos de nucleos(t)ido a largo plazo debe de ser la opción preferente, particularmente en una población de edad avanzada y por lo tanto con una mayor comorbilidad asociada. Por lo tanto, en pacientes con hepatitis B crónica y deterioro de la función renal o bajo filtrado glomerular y/o osteopenia/osteoporosis, particularmente en edad avanzada, la minimización de la progresión en el declinar fisiológico, debería de considerarse cuando se selecciona un tratamiento con análogos. En esos pacientes ambos fármacos

entecavir y TAF representan una elección segura con la ventaja a favor del TAF de su eficacia en pacientes con exposición previa a lamivudina.

La pregunta es si deberíamos cambiar a todos nuestros pacientes infectados por el VHB tratados con TDF a TAF, que probablemente tendrá un coste superior.

La respuesta debería de individualizarse, en función de la toxicidad objetivable con análisis de sangre y orina, además de los estudios densitométricos

seriados. Posiblemente en pacientes jóvenes, con periodos de tiempo

previsiblemente prolongados de terapia con TDF el sentido común, indicaría

que deberían de cambiarse a TAF, así como los pacientes de edad con

comorbilidad asociada, aunque tampoco debemos de perder de vista, que

un importante número de fármacos están en investigación (algunos estudios

preliminares se presentaron en este congreso) para lograr la cura de la

hepatitis B en los próximos años.

Figura 1. Eficacia Antiviral en la semana 48 y 96

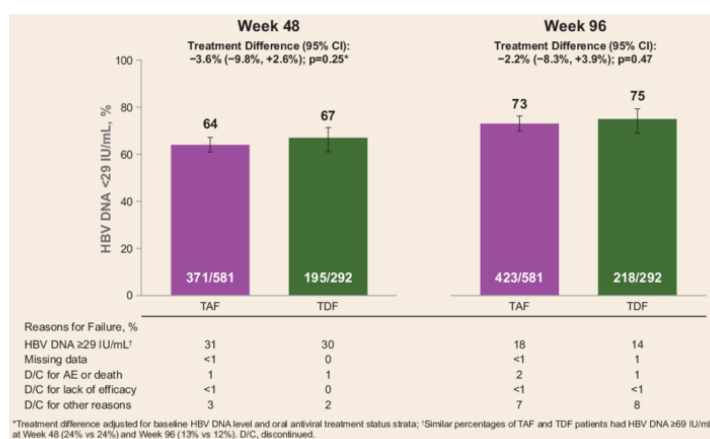
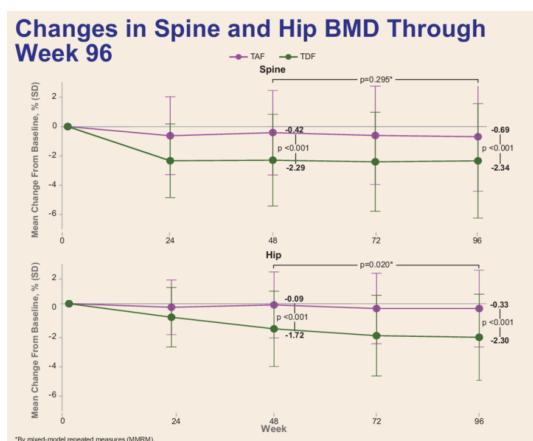
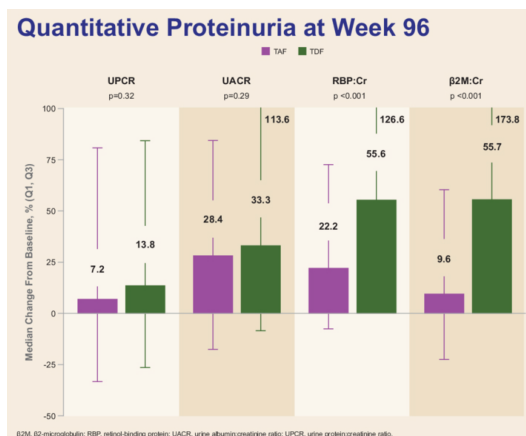


Figura 2. Seguridad Ósea (A) y Renal (B) en la semana 96.



(A)



(B)

REFERENCIA 2:

Autores:

C. Yurdaydin, R. Idilman, O. Keskin, C. Kalkan, M.F. Karakaya, A. Caliskan, E. Yurdcu, S.C. Karatayli, M. Bozdayi, C. Koh, T. Heller, J. Glenn

Título:

A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis-end of treatment results from the LOWR HDV-2 study

Abstract:

GS-008

Objetivo:

Lonafarnib (LNF) es un inhibidor oral de la prenilación que demostró eficacia en pacientes infectados con el virus de la hepatitis delta (VHD). Esta familia de fármacos produce efectos adversos gastrointestinales. Los resultados del estudio de Lonafarnib con Ritonavir (RTV) para el VHD (LOWR VHD-1) demostró que la coadministración de LNF con RTV, un inhibidor del metabolismo del LNF, aumenta los niveles post-absorción de LNF, proporcionando una mayor eficacia con una dosis menor de LNF comparado con la monoterapia con LNF. El objetivo del estudio LOWR VHD-2 es identificar el régimen de la combinación optima de LNF y RTV $\pm$ PEG-IFN α eficaz y tolerable, que permita dosificarlo durante un periodo prolongado que induzca una reducción clínicamente significativa en el RNA-VHD y la normalización del ALT, o incluso permitir el aclaramiento del RNA del VHD.

Metodología:

Se incluyeron 58 pacientes en 3 grupos de una combinación de LNF con RTV $\pm$ PEG-IFN α durante 12, 24 o 48 semanas, seguido por 24 semanas de

seguimiento (FU) sin tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron dosis alta de LNF (≥ 75 mg BID) + RTV 100 mg BID ($n = 19$, 12 semanas), dosis baja de LNF (25 o 50 mg BID) + RTV 100 mg BID ($n = 20$, 24-48 semanas) y dosis baja de LNF (25 o 50 mg BID) + RTV 100 mg BID + PEG-IFN α 180 mcg QW ($n = 19$, 24-48 semanas). Se analizaron los parámetros analíticos bioquímicos y se cuantificó el RNA-VHD en suero.

Resultados:

La dosis baja obtuvo una eficacia antiviral comparable con menos efectos adversos gastrointestinales que el régimen con dosis alta. El tratamiento de 24 semanas, LNF 25 mg BID + RTV consiguió una media de disminución logarítmica de $-1,74 (\pm 1.20 \log_{10} \text{ UI/ml})$, comparable a la respuesta histórica a PEG-IFN α observada en el estudio HIDIT-2. Todos los regímenes orales de LNF 25 o 50 mg BID+RTV suprimieron el RNA VHD por debajo del límite de detección en el 36% de los pacientes, 1 paciente con PCR VHD negativa en semana 24. La adición de PEG-IFN realzó la actividad antiviral, LNF 25 mg BID + RTV + PEG-IFN α , consiguió una disminución logarítmica de $-5.57 (\pm 1.99 \log_{10} \text{ UI/ml})$, 3 de 5 (60%) de los pacientes alcanzaron una PCR del VHD-RNA negativa en la semana 24 y 4 de 5 (80%) de los sujetos alcanzaron un RNA-VHD por debajo del límite de cuantificación ($< \text{LLOQ}$), 2 pacientes con PCR VHD en la semana 24 post-tratamiento (Figura 1). Entre el 60% y 78% de los pacientes normalizaron la cifra de transaminasas, la adición de PEG-IFN aumentó el porcentaje de pacientes que normalizó la ALT. El régimen de LNF 25 o 50 mg BID se asoció principalmente con efectos adversos gastrointestinales grado 1. Se presentaron los resultados del control en la visita de finalización de tratamiento y de seguimiento (FU).

Conclusiones:

Las dosis bajas de LNF (25 o 50 mg BID) con RTV $\pm$ PEG-IFN α incluyendo el régimen oral LNF 50 mg BID+RTV, negativizaron la PCR RNA-VHD. LNF 25 mg BID+ RTV + PEG-IFN α alcanzó la tasa más elevada de negatividad de la PCR del RNA-VHD tras 24 semanas de tratamiento, y sugiere que LNF y PEG-IFN α tiene actividad sinérgica. Estos regímenes son generalmente bien tolerados, lo que junto la disminución del RNA del VHD, apoya la realización de estudios de duración superior a las 24 semanas, que puede alcanzar la cura del VHD.

Comentario:

El virus de hepatitis delta (VHD) es un virus RNA incompleto compuesto de una sola cadena de RNA, que es el virus patogénico conocido para el ser humano, más pequeño. Se estima que infecta crónicamente a unos 20 millones de personas en todo el mundo, por lo que constituye un problema global de salud. Es la forma más grave de hepatitis, produciendo una progresión más rápida a cirrosis hepática (5-7 veces más posibilidades de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma que el VHB). Solo afecta a personas infectadas por el VHB bien como superinfección o coinfección. El genotipo 1 (de los 8 descritos) es el más prevalente en Europa y ha sido asociado con una enfermedad más severa. Igual que otras formas de hepatitis viral puede progresar a cirrosis, por lo que su curación es una prioridad. Actualmente el tratamiento es poco eficaz, y la US Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ningún tratamiento. The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la European Association for the Study of the Liver (EASL) recomiendan el tratamiento con interferón-alfa para la infección crónica por VHD, que no suele ser satisfactoria (25%-30%) con elevadas tasas de recidiva incluso con tratamientos de hasta 5

años de duración, además de los efectos adversos asociados a este fármaco. Por este motivo es una necesidad urgente el desarrollo de otras alternativas terapéuticas. El conocimiento del ciclo de vida del VHD (figura 2), ha permitido la realización de ensayos clínicos con inhibidores de la prenilación, inhibidores de la entrada viral y polímeros de ácido nucleico para bloquear la liberación de las partículas virales (figura 3). La prenilación es una modificación lipídica post-traslacional que consiste en la adicción covalente de prenil lípidos a proteínas, lo que resulta en una promoción de asociación de membrana e interacción proteína-proteína. La prenilación es necesaria para la asociación de proteínas de membrana. El antígeno mayor delta (LDHAg) sufre prenilación que es un estadio esencial para el ensamblaje de los viriones y la envoltura de las partículas virales secretadas con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). La inhibición de la prenilación como una estrategia antiviral frente al VHD se ha confirmado in vitro y en vivo en un modelo de ratón.

LOWR HDV-2 es un estudio de búsqueda de dosis para identificar regímenes de combinación LNF± PEG IFN α , con el objetivo de eficacia y tolerabilidad en regímenes prolongados que aclaren el RNA del VHD. Este estudio examinó las dosis de 25 y 50 mg BID de LNF como monoterapia o en combinación con peg interferón. El tratamiento de 24 semanas de LNF a dosis de 25 o 50 mg BID suprimió el RNA VHD por debajo del límite de cuantificación en 5/14 individuos. LNF con PEG INF en la semana 24 suprimió el RNA del VHD por debajo del límite de cuantificación en 4/5 y fue indetectable en 3/5. Los niveles de ALT se normalizaron en el 78% de los pacientes.

Estos resultados son preliminares, pero LNF parece ser un tratamiento prometedor frente al VHD, mostrando los mejores resultados en combinación con PEG IFN hasta ahora.

El resumen de las conclusiones de las diferentes comunicaciones presentadas sobre el tratamiento del VHD con LNF en el EASL 2017 (LOWR HDV-2 hallazgo de dosis LNF-RTV combinación+/- PEG IFN; LOWR HDV-3 dosis una vez al día; LOWR HDV-4 ¿es posible y/o requerida una escalada rápida de dosis? es el siguiente:

- 1.-Eficacia antiviral confirmada hasta 24 semanas
- 2.-Los efectos adversos gastrointestinales son dosis limitantes
- 3.-Es posible el control después de la suspensión del tratamiento en algunos pacientes (se puede asociar con episodios de reactivación de la hepatitis)
- 4.- Pueden ser necesarios tratamientos de mayor duración y/o terapias combinadas

Figura 1. LNF 25 mg BID+RTV+PEG.

	# of Patients			
	All-Oral Rx		Triple Rx	
	LNF 25 mg BID + RTV	LNF 50 mg BID + RTV	LNF 25 mg BID + RTV + PEG	LNF 50 mg BID + RTV + PEG
Week 24	N = 6	N = 8	N = 5	N = 4
HDV-RNA < LOQ	3 / 6	2 / 8	4 / 5	3 / 4
HDV-RNA PCR negative	0 / 6	1 / 8	3 / 5	0 / 4
> 2 log decline*	3 / 5	1 / 3	3 / 4	3 / 3

- 3 of 5 patients (60%) PCR-negative at Week 24
 - 2 had low viremia off-therapy, PCR-negative at 24 weeks post-treatment
 - 1 continued treatment for another 24 weeks

Figura 2. Ciclo de Vida del VHD.

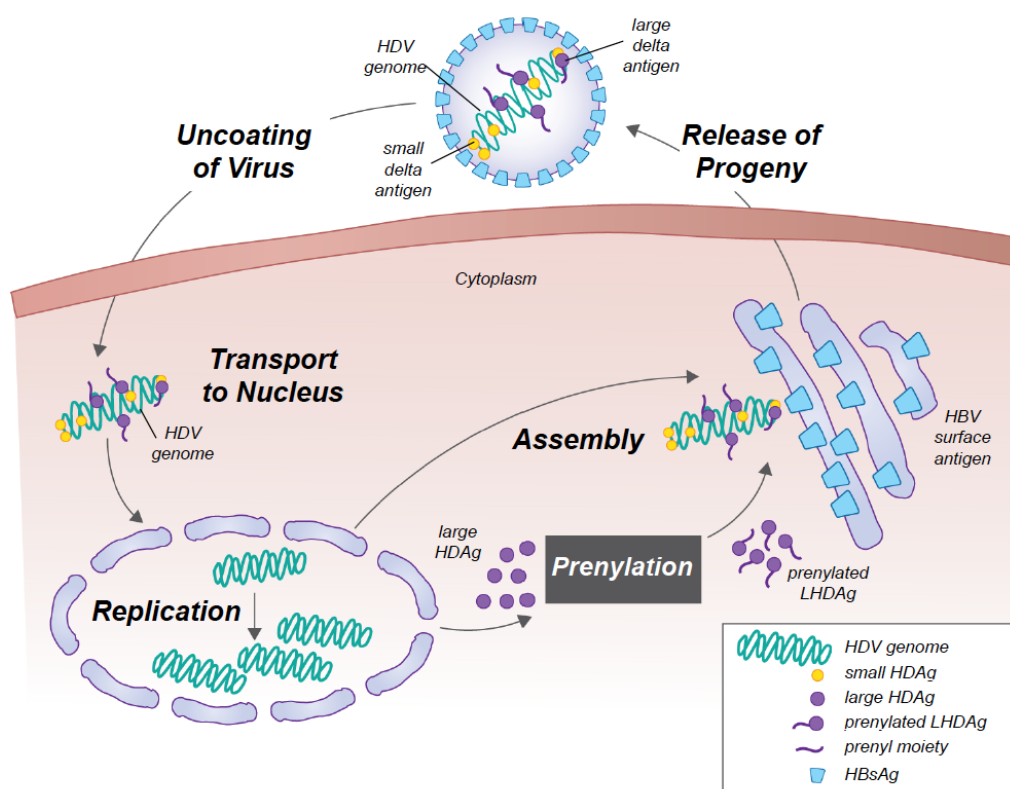


Figura 3. Nuevas estrategias antivirales en desarrollo frente al VHD.

	Target	Drug	Structure/function	Clinical Phase
<i>Entry inhibitors</i>	• Sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)	Myrcludex B	• Myristoylated lipopeptide obtaining 47 amino acids of the pre S1 domain of L-HBsAg	Phase II
<i>Prenylation inhibitors</i>	• Farnesyl or geranylgeranyl prenyl lipids	Lonafarnib	• Inhibitor of an essential step in viral propagation and assembly	Phase II
<i>Nucleic acid polymers</i>	• Amphipathic alpha-helices in class I surface glycoproteins	REP 2139-Ca	• Blocks release of HBsAg particles: entry and post-entry antiviral activity	Phase II

REFERENCIA 3:

Autores:

C.-J. Liu, W.-L. Chuang, I-S. Sheen, H.-Y. Wang, C.-Y. Chen, K.-C. Tseng, T.-T. Chang, B. Massetto, J. Yang, G. Camus, F. Zhang, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, T.-H. Hu, Y.-C. Hsu, G.-H. Lo, C.-J. Chu, J.-J. Chen, C.-Y. Peng, R.-N. Chien, P.-J. Chen.

Título: Ledipasvir/sofosbuvir for 12 weeks is safe and effective in patients with chronic hepatitis C and hepatitis B coinfection: A phase 3 study in Taiwan

Abstract:

PS-098

Objetivo:

Los pacientes coinfectados con los virus de hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB) sufren una progresión más rápida de la enfermedad hepática y tienen un pronóstico peor que los pacientes mono infectados con el VHB o el VHC. Taiwan registra la mayor prevalencia de coinfección VHC/VHB en el Sudeste de Asiático. En Taiwan el estándar de cuidado para los coinfectados con VHC/VHB es peginterferón y ribavirina durante 24 o 48 semanas. Este estudio evalúa la seguridad y eficacia de un régimen oral de ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF) durante 12 semanas en pacientes con coinfección crónica con VHC y VHB.

Metodología:

Se incluyeron en este estudio abierto, a pacientes con o sin cirrosis compensada infectados crónicamente con VHC genotipo GT1 o GT2 y VHB (HBsAg positive en suero) que no recibían ningún tratamiento para el VHB. Se incluyeron para recibir LDV 90 mg/SOF 400 mg (una vez al día) durante 12 semanas. El objetivo principal de eficacia fue la obtención de RVS12. El DNA del VHB fue

monitorizado en todas las visitas durante el tratamiento y será monitorizado en los siguientes 2 años tras la finalización del tratamiento. El inicio de tratamiento del VHB se basó en las guías APASL.

Resultados:

Un total de 111 pacientes (68 [61%] con GT1 y 43 [39%] con GT2) fueron incluidos y tratados. La mayoría fueron mujeres (62%), sin tratamiento previo (67%), y sin cirrosis (85%), con una media de edad de 55 años (rango 32-76) y una media de IMC de 24.5 kg/m² (rango 17.3-33.8). Todos excepto un paciente tenían el HBeAg negativo. La media (rango) del DNA del VHB fue 2.1 log₁₀ UI/mL (1.3-5.8). La RVS4 y la RVS12 fue 100% (111/111). La media de cambio en el DNA del VHB varió desde -0.06 log₁₀ IU/mL en la semana 1 a +0.49 log₁₀ IU/mL en la visita de seguimiento 4; en relación con la cinética del DNA del VHB, 60 (54%) pacientes presentaron un aumento > 10 × de su cifra basal o su DNA del VHB fue ≥ LLOQ (20 UI/mL). Cinco pacientes (5%) experimentaron una elevación de ALT ≥ 2 × al límite superior de la normalidad (varones 43 UI/ml, mujeres 34 UI/mL), Figura 1. Dos pacientes (2%) iniciaron terapia para el VHB, uno con cirrosis (día 71) y otro sin ella (5 semana de finalizar el tratamiento), Figura 2. Una mayor cifra basal de DNA VHB y de ALT se asociaron con reactivación clínicamente asintomática del VHB. Ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos (EAs). Cuatro pacientes presentaron EAs graves, neuritis óptica, sangrado post poliplectomía y ulcera duodenal sangrante, y lesión en el menisco; ninguno se consideró relacionado con los fármacos. Ningún paciente presentó ictericia, descompensación hepática, fallo hepático o requirió trasplante hepático. Los EAs más frecuentes (≥5% de los pacientes) fueron cefalea, infección respiratoria superior, y astenia.

Conclusiones:

En pacientes con infección crónica VHC/VHB, LDV/SOF durante 12 semanas obtuvo una RVS12 del 100%. El 63% (70/111) de los pacientes tuvieron una reactivación “silente” del VHB, ninguno experimentó signos o síntomas clínicos de reactivación del VHB, 5 (5%) tuvieron una elevación concomitante de la cifra de ALT, y dos pacientes iniciaron tratamiento para el VHB. Una mayor cifra de DNA VHB y ALT se asociaron con reactivación clínicamente asintomática del VHB. Este régimen oral, libre de interferón se toleró bien, lo que soporta su potencia como una opción de tratamiento en coinfectados VHC/VHB.

Comentario:

La reactivación del virus de hepatitis B (VHB) se caracteriza por una elevación abrupta en los niveles de DNA-VHB en pacientes con infección por VHB inactiva o resuelta previamente, esto se puede acompañar por una elevación en las cifras de transaminasas, esta reactivación se puede producir tras la administración de quimioterapia, inmunosupresión, o disfunción del sistema inmune. Recientemente se han comunicado cinco casos de reactivación del VHB durante el tratamiento de pacientes coinfectados con hepatitis B y C tratados con regímenes libres de interferón. No existe una información suficiente que nos ayude a valorar el impacto real del tratamiento con los nuevos fármacos para el VHC en la posible reactivación del VHB. Tanto la FDA (Food and Drug Administration) como la EMA (European Medicines Agency) advierten del riesgo de reactivación del VHB en pacientes (HBsAg + o HBsAg-/Anti-core +) con hepatitis C que reciben tratamiento antiviral con regímenes libres de interferón. El estudio actual, analiza el efecto de la combinación de LDV/SOF para tratar el VHC en pacientes coinfectados con VHB (HBsAg positivo).

Las guías AASLD/IDSA recomiendan monitorizar y tratar a aquellos pacientes que cumplan los criterios de tratamiento establecidos en las guías. Este estudio realizado en Taiwan trató a 111 pacientes con infección VHC (GT1 o GT2) que tenían hepatitis B crónica HBeAg negativa (todos excepto un paciente tuvieron HBeAg negativo). Ninguno de los pacientes inició con anterioridad a su inclusión en el estudio terapia con nucleótidos para el VHB. 74/111 tenían DNA del VHB detectable antes del tratamiento para el VHC. 26/74 tuvieron una elevación del DNA del VHB de 1-2 log, 13/74 una elevación >2 log con 4/13 presentando una elevación de ALT >2xLSN, sin aparición de ningún episodio de ictericia, descompensación/fallo hepático. Dos pacientes requirieron el inicio de tratamiento para el VHB, ambos asintomáticos. Estos datos sugieren que en individuos con positividad del HBsAg, una reactivación clínicamente significativa es rara, pero como concluye un estudio realizado en España y recientemente publicado, la reactivación virológica del VHB en pacientes HBsAg positivos que reciben terapia antiviral frente al VHC es frecuente, sin embargo, las elevaciones del DNA-VHB son en general modestas y sin impacto clínico (sin elevación de ALT).

Estos resultados apoyan el seguimiento de las pautas de la AASLD/IDSA y las recientes de la EASL con respecto al manejo de los individuos HBsAg + y HBsAg-/anti-HBc + que requieren terapia con AADs para el VHC, pues a pesar de la ausencia de reactivaciones clínicamente relevantes, se debe de monitorizar a estos pacientes durante el tratamiento.

Figura 1: Criterios de Reactivación del VHB

n, %	Overall N=111	BL HBV DNA <LLOQ n=37	BL HBV DNA ≥LLOQ n=74
Increase to ≥LLOQ	31 (28)	31 (84)	—
+ ALT >2x ULN	0	0	—
Increase >1 – <2 log ₁₀ IU/mL	37 (33)	11 (30)	26 (35)
+ ALT >2x ULN	1 (<1)	0	1 (1)
Increase ≥2 log ₁₀ IU/mL (any visit)	24 (22)	11 (30)	13 (18)
+ ALT >2x ULN	4 (4)	0	4 (5)

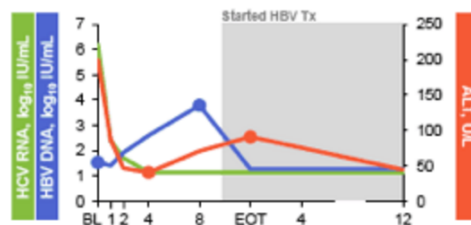
- ♦ No patient had AEs of jaundice, liver decompensation, liver failure or liver transplant

ULN: male 43 U/L; female 34 U/L.

Figura 2: Dos Pacientes Asintomáticos Iniciaron Tratamiento para el VHB

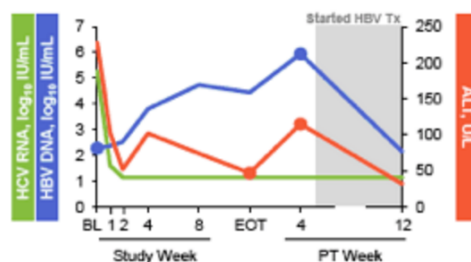
60-year-old female, HCV GT 1b, HBeAg negative, with cirrhosis

- ♦ HBV DNA increased from 1.54log₁₀ IU/mL (BL) to 3.8log₁₀ IU/mL at Day 57 (Week 8)
- ♦ Associated with ALT increase from nadir value of 41 to 71 IU/mL
- ♦ Started HBV treatment on study Day 71



61-year-old male, HCV GT 2, HBeAg negative, without cirrhosis

- ♦ HBV DNA increased from 2.28log₁₀ IU/mL (BL) to 5.95log₁₀ IU/mL 30 days post last dose (post-treatment Week 4)
- ♦ Associated with ALT increase from nadir value of 47 to 115 IU/mL
- ♦ Started HBV treatment during post-treatment follow-up Week 5



REFERENCIA 4:

Autores:

M.R. Barciela, A. Ruiz, D. Tabernero, M. Bes, M.T. Salcedo, S. Sauleda, L.

Nieto, F. Rodríguez-Frías, R. Esteban, M. Buti.

Título:

An algorith including quantitive HBsAg and HBcrAg is useful for discrimination between hepatitis B virus inactive carriers and patients with active chronic hepatitis B HBeAg negative.

Abstract:

FRI-155

Objetivo:

En pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo constituye un desafío discriminar entre los portadores inactivos (IC) y la presencia de hepatitis activa crónica (HCA), el pronóstico y la indicación de tratamiento es diferente en estos dos tipos de pacientes. El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de los biomarcadores (HBsAg cuantitativo y el HBcrAg, APRI, Forns-index y Fibroindex) y elastografía para la identificación de aquellos pacientes con evidencia histológica de daño hepático.

Metodología:

Cohorte prospectiva de 202 individuos HBeAg negativos, 60 con DNA VHB entre >2000 UI/mL-20000 UI/mL y cifra de ALT <2xLSN (55% hombre, media de edad 45 años, 70% caucásicos). En todos los pacientes incluidos se realizó una biopsia hepática, elastografía, genotipo de VHB y biomarcadores séricos. HCA se definió por la presencia de fibrosis ≥ 3 y/o necroinflamación ≥ 3 (ISHAK index).

Resultados:

El 27% de los pacientes tuvo HCA y el 73% IC. Los pacientes con HCA tuvieron un mayor nivel del cociente ALT/LSN ALT (1.2 vs 0.7 UI/mL, $p=0.006$), DNA VHB (4.3 vs 3.2 log UI/mL, $p=0.003$) y HBcrAg (3.6 vs 2.4 log U/mL, $p=0.002$), pero similar HBsAgc ($p=0.1$). Los 14 pacientes con HBsAgc ≤ 3 log UI/mL se clasificaron como IC y por lo tanto el valor predictivo negativo (VPN) de este nivel de corte para descartar HCA fue del 100%. Entre los pacientes con HBsAgc >3 log UI/mL, HBcrAg ≤ 2.5 log U/mL este nivel de corte tuvo un VPN del 84% y un valor predictivo positivo del 55% para la detección de HCA (Figura 1). El algoritmo en conjunto, incluyendo HBsAg y HBcrAg presentó un VPN del 90% y una precisión diagnóstica del 78%. Los biomarcadores no invasivos de fibrosis hepática (Forns`index, FibroTest, elastografía) no variaron entre pacientes ICs y HCA, excepto el APRI index (0.6 vs 0.44, $p=0.03$).

Conclusiones:

Un algoritmo que utiliza los niveles de HBsAg y HBcrAg permite la exclusión de hepatitis crónica activa en pacientes con DNA VHB > 2000 IU/mL and ALT $< 2 \times$ LSN con un valor predictivo negativo del 90%.

Comentario:

La infección crónica por el VHB es un proceso dinámico que refleja la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmunitaria del huésped, por este motivo no todos los pacientes con infección crónica por VHB tienen hepatitis crónica B. La historia natural de la infección crónica por VHB ha sido dividida esquemáticamente en cinco fases, teniendo en cuenta la presencia de HBeAg, niveles de DNA VHB, valores de ALT (alanina aminotransferasa), y

eventualmente la presencia o ausencia de inflamación hepática. Recientemente las guías de EASL 2017 han definido una nueva nomenclatura basada en la descripción de las dos principales características de la cronicidad: infección vs hepatitis. A pesar de esta nomenclatura, en un número significativo de pacientes, una sola determinación de los marcadores de replicación del VHB y de los marcadores de actividad no suele permitir una clasificación en una de estas fases. En muchos casos se tiene que recurrir a la monitorización del HBeAg, DNA VHB y niveles de ALT, pero incluso después de realizarla, algunos pacientes se encuentran en una categoría indeterminada denominada área gris, de difícil manejo e interpretación para el clínico.

El tratamiento de los pacientes HBeAg negativos ICs no se recomienda y en su lugar se debe de monitorizar al paciente anualmente, debido al pronóstico favorable a largo plazo de estos pacientes. En contraste los pacientes HBeAg negativos con hepatitis crónica tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular, por lo que la monitorización debe de ser más frecuente y en muchos casos es necesario instaurar un tratamiento antiviral. Para intentar aportar una herramienta que ayude a los clínicos a discernir entre estas dos situaciones, los autores utilizan un nuevo biomarcador de la infección por VHB, y ahí radica una de las originalidades de la comunicación, la determinación del HBcrAg que refleja parcialmente la cantidad de DNA intrahepático y de DNAccc en los hepatocitos y que puede como demuestra esta comunicación ayudar a definir la fase de la infección crónica de la infección por VHB, especialmente en los pacientes HBeAg negativos, así como predecir a largo plazo el riesgo de hepatocarcinoma. Algunos estudios sugieren también que este biomarcador, puede ser útil para predecir la eficacia terapéutica de los

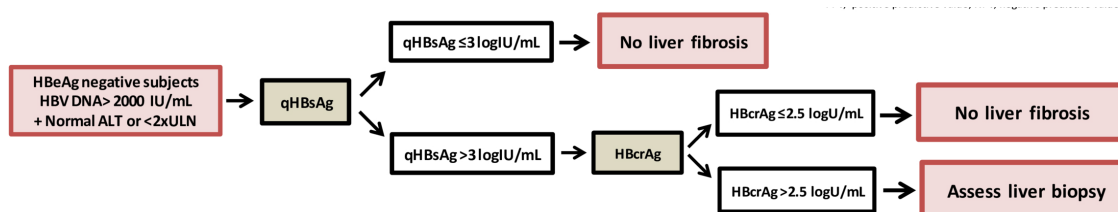
análogos nucleosid(t)os, incluyendo el riesgo de recaída una vez que se suspenden estos fármacos.

Los autores del trabajo encuentran que el único factor independiente asociado con el estatus de hepatitis B crónica fue el HBcrAg. El análisis de la curva de ROC (Receiver Operating Characteristic) mostró que el valor de 2.5 log U/mL fue el mejor punto de corte para predecir el estatus de hepatitis crónica.

Basado en el elevado valor predictivo negativo de la determinación cuantitativa del HBsAg con un punto de corte de ≤ 3 log UI/mL seguido por el corte en ≤ 2.5 log U/mL del HBcrAg, En base a estos hallazgos construyen un algoritmo con un valor predictivo negativo global de 88% para descartar la presencia de hepatitis crónica.

El desarrollo de este algoritmo y su utilización en la práctica clínica, debería de ayudar a reducir el número de pacientes que requiere una biopsia hepática para descartar la presencia de fibrosis hepática.

Figura 1: Algoritmo incluyendo HBsAgc y HBcrAg para identificar pacientes con hepatitis crónica



REFERENCIA 5:

Autores:

G.W. Webb, J.J.J. van Eijk, P. Cintas, B. Norton, R.G. Madden, C. Jones, J.G. Hunter, N. Devooght-Johnson, J. Pique, K. Woolson, M. Saunders, B.N. Mclean, E. Househam, J. Griffiths, R.P. Bendall, J. Izopet, N. Kamar, B.C. Jacobs, H.R. Dalton.

Título:

Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: an international prospective pilot study

Abstract:

PS-103

Objetivo:

El virus de hepatitis E (VHE) es endémico y frecuente en muchos países desarrollados. La mayoría de los casos son zoonosis asociadas con cerdos, y cursan como infecciones asintomáticas, solo una minoría de las infecciones producen una hepatitis evidente desde el punto de vista clínico. En muchos casos se asocian manifestaciones extrahepáticas, la más frecuente es la lesión neurológica. El objetivo de este estudio fue estudiar la relación entre el VHE y la enfermedad neurológica mediante el estudio prospectivo del VHE en pacientes con lesión neurológica no traumática.

Metodología:

Un total de 464 pacientes ingresados en uno de los 4 centros hospitalarios participantes en el estudio (UK, Francia y Holanda), que presentaban enfermedad neurológica no traumática fueron sometidos a la determinación de la serología y PCR del VHE (Figura 1).

Resultados:

Un total de 12/464 pacientes (2.4%) tuvieron evidencia de infección por VHE. Siete tuvieron RNA positivo en suero y 4 se diagnosticaron por serología. Los casos con enfermedad neurológica en los que se identificó el VHE fueron (Figura 2) neuralgia amiotrófica (n=3, todos con PCR positiva); isquemia o infarto cerebral (n=4); epilepsia (n=2); encefalitis (n=1); y neuropatía facial de Ramsay Hunt-like (n=1). Ninguno de estos casos presentó ictericia y la mediana de ALT fue de 28 UI/l (rango 20-145). Los casos de neuralgia amiotrófica asociados a VHE se diagnosticaron en cada uno de los países participantes: todo fueron hombres de mediana edad con afectación bilateral del plexo braquial.

Conclusiones:

En esta cohorte de pacientes con lesión neurológica no traumática, el 2,4% de los pacientes tuvieron evidencia de infección por VHE. Los síntomas de hepatitis estuvieron ausentes o fueron leves, ningún paciente presentó ictericia. Los casos de neuralgia amiotrófica asociada a VHE fueron similares a otros asociados a VHE descritos en un gran estudio retrospectivo. Esta observación sugiere una relación causal entre la neuralgia amiotrófica y el VHE. Para comprender mejor la relación de la infección por VHE en pacientes con enfermedades neurológicas agudas, son necesarios estudios de casos control.

Comentario:

El VHE es endémico en los países no industrializados, donde produce hasta el 50% de las hepatitis agudas. En estos países la seroprevalencia oscila entre el 25 y el 40%, fundamentalmente en Asia. Se han identificado 4 genotipos. En los países industrializados los casos nativos están apareciendo con frecuencia. La población tiene edad más avanzada (media de edad 55 años) que en los

países en los que el VHE es endémico, por otra parte, la mayoría de los casos clínicos son hombres (60-75%) y en este contexto el genotipo 3 suele ser el más frecuente.

Diversas manifestaciones extrahepáticas como, enfermedad neurológica, lesión renal y patología hematológica, se ha descrito en asociación a hepatitis E aguda y crónica, si bien, en muchas ocasiones una causa/efecto no ha sido establecida. Un número creciente de síntomas neurológicos centrales o periféricos se han asociado con la infección por VHE (Figura 3), especialmente el síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuralgia amiotrófica (NA) y meningoencefalitis. Un estudio reciente encontró antiHVE IgM en el 5% de los pacientes con este síndrome, comparado con el 0.5% en el grupo control. En una serie de 126 casos de hepatitis E aguda o crónica el 5.5% de los pacientes presento enfermedad neurológica central o periférica. La neuropatía amiotrófica es una mononeuropatía múltiple que afecta predominantemente a las raíces nerviosas y al plexo braquial causando amiotrofia, su fisiopatología es desconocida, pero probablemente está asociada a una reacción inmune que se produce en hasta el 43% de los casos con carácter post-infeccioso.

La mayoría de los pacientes tienen fundamentalmente síntomas neurológicos y suelen consultar al neurólogo. El diagnóstico de su asociación con el VHE no es sencilla, ya que con frecuencia las características clínicas y bioquímicas de la hepatitis son modestas y a veces están ausentes. ¿En qué pacientes deberían de realizarse estudios diagnósticos para descartar infección por VHE?, la respuesta no es sencilla, pero probablemente en todos los pacientes con SGB, NA, y meningoencefalitis con independencia de los valores de transaminasas. Deberíamos de descartar la infección por VHE y realizar estos estudios, al

menos, en cualquier paciente con síntomas neurológicos inexplicables y pruebas hepáticas alteradas.

Figura 1: Distribución y diagnóstico de los pacientes con lesión neurológica no traumática e infección por VHE

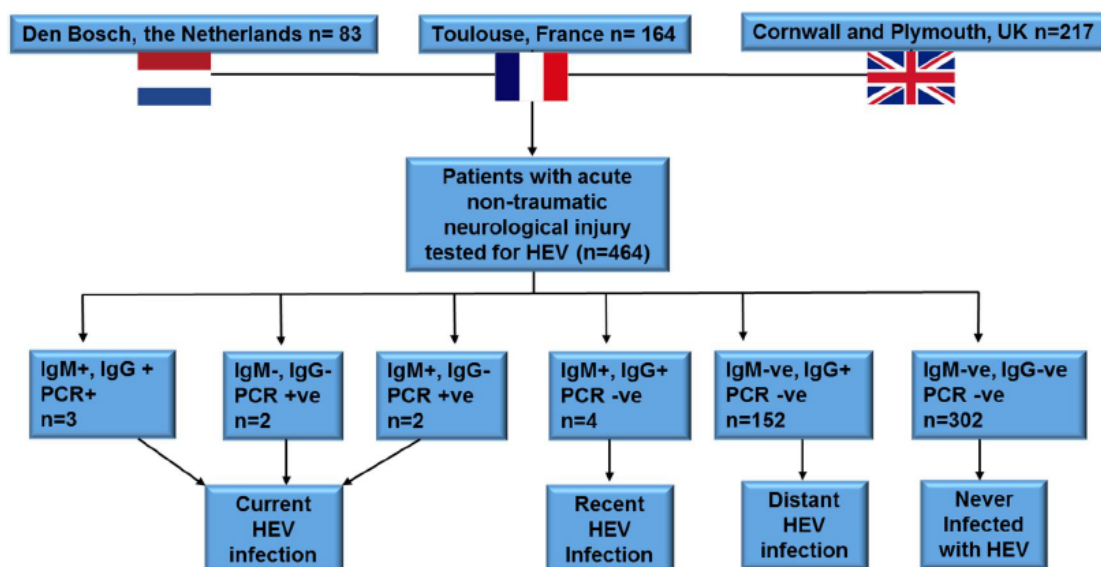


Figura 2: Enfermedades neurológicas no traumáticas asociadas con infección por VHE

Acute neurological event	Number tested (n=)	HEV infection n= (%)
Neuralgic amyotrophy	5	3 (60%)
Guillain-Barré syndrome	11	0 (0%)
Encephalitis	7	1 (14%)
Meningitis	7	0 (0%)
Cranial Nerve palsies	31	1 (3%)
Seizure(s)	44	3* (7%)
Cerebrovascular accident	170	4 (2%)
Transient ischaemic attack	68	0 (0%)
Migraine/headaches	51	0 (0%)
Multiple sclerosis	12	0 (0%)
Myelitis	14	0 (0%)
Miscellaneous	25	0 (0%)
Other	28	0 (0%)

Figura 3: Manifestaciones neurológicas del VHE

Conditions in which there is probably a causal relationship (n = cases reported)

- Guillain–Barré syndrome (n = 36)
- Brachial neuritis (n = 30)
- Meningoencephalitis (n = 12)

Conditions in which causality remains to be established (n = cases reported)

- Mononeuritis multiplex (n = 6)
- Bell's palsy (n = 3)
- Myositis (n = 2)
- Vestibular neuritis (n = 1)
- Peripheral neuropathy (n = 1)