

Resumen Congreso de la AASLD 2022

Comunicaciones clínico-microbiológicas sobre hepatitis virales



José Vicente Fernández Montero

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitari Son Llàtzer (Mallorca)

El Congreso anual de la AASLD de 2022 tuvo lugar entre el 4 y el 8 de noviembre en Washington, D.C.

Las cinco comunicaciones seleccionadas versan sobre los beneficios del tratamiento antirretroviral en la transmisión vertical de la hepatitis B, la eficacia y seguridad de Bulervirtide en pacientes con hepatitis delta con un seguimiento de dos años, el efecto de la terapia antiviral en la prevención de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis crónica B, los efectos de tenofovir alafenamida en densidad ósea, función renal y eficacia en el tratamiento de hepatitis B, y, finalmente, los beneficios de la eliminación de la hepatitis C en las manifestaciones extrahepáticas.

Tenofovir-DF therapy prevents hepatitis B vertical transmission in highly viremic mothers without HBV immunoglobulin for infants.

Pan CQ, Dai E, Yang C, et al. Abstract 1

Objetivos: Las guías de la OMS recomiendan el uso de TDF en embarazadas con hepatitis B y carga viral >200.000 UI/mL, así como inmunoprofilaxis pasiva y activa en el neonato. Dada la baja disponibilidad de inmunoglobulina para la hepatitis B (HBIG) en países en desarrollo, se quiere estudiar la eficacia en la prevención de transmisión vertical empleando TDF desde el segundo semestre de embarazo, con administración exclusivamente de vacuna en el neonato. El objetivo inicial del estudio fue evaluar la presencia de defectos congénitos y las tasas de transmisión vertical, HBsAg+ o HBV-DNA >20 UI/mL a las 28 semanas de edad del neonato.

Métodos: En un ensayo aleatorizado multicéntrico, se asignan mujeres embarazadas con hepatitis crónica B y carga viral >200.000 UI/mL (1:1) a recibir TDF desde las 14-16 semanas de gestación (grupo intervención) o desde la semana 28 (grupo control) hasta el parto. Todos los neonatos recibieron inmunoprofilaxis activa con vacunación, pero sólo los del grupo control recibieron también HBIG.

Resultados: De las 280 madres HBeAg+, 265 madres y 269 neonatos completaron el estudio (retención 95%). En el momento del parto, la carga viral mediana fue significativamente menor en el grupo de intervención (2,37 log vs 3,62, $p<0,001$) con una diferencia similar en la proporción de madres con HBV-DNA <200.000 UI/mL (99,2% vs 94,2%, $p=0,04$). Las tasas de defectos congénitos fueron similares entre ambos grupos (3,1% [4/131] vs 6,4% [9/141], $p=0,22$). A las 28 semanas postparto, se analizaron 128/128 díadas madre/hijo en el grupo intervención y 137/141 díadas en el grupo control. El análisis por protocolo mostró una tasa de transmisión vertical del 0% en ambos grupos. Las tasas maternas de HBeAg/HBsAg (-) no fue distinta

entre grupos. El TDF fue bien tolerado, sin suspensiones del tratamiento por efectos adversos severos. Los parámetros de seguridad fueron comparables entre grupos tanto en frecuencia como en severidad, incluyendo filtrado glomerular durante el tratamiento, rebrotes postparto de ALT, y efectos adversos severos.

Table 1. Characteristics of Mothers and Infants Enrolled in the Study

Variables presented on mean $\pm$ SD, median (IQR), or specified	Entire cohort	Experimental group	Control group	<i>p</i> -values
Maternal Baseline Variables	<i>n</i>=280	<i>n</i>=148	<i>n</i>=148	
Age – year	28.22 $\pm$ 3.09	28.41 $\pm$ 3.15	28.02 $\pm$ 3.03	0.29
Gravidity – no.	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	0.28
Body mass index, kg/m ²	22.03 (20.31, 24.35)	22.25 (20.25, 24.50)	21.87 (20.31, 24.13)	0.44
Gestational age – week	16.14 (15.71, 16.57)	16.1 (15.70, 16.60)	16.1 (15.90, 16.40)	0.62
HBV DNA – log ₁₀ IU/mL*	8.23 (7.98, 8.41)	8.23 (7.93, 8.42)	8.23 (7.99, 8.40)	0.79
HBV DNA >9 log ₁₀ IU/mL, no. (%) *	7 / 280 (3.50%)	4 / 140 (2.14%)	3 / 140 (1.43%)	0.70
Alanine aminotransferase – U/L *	20.15 (16.00, 28.90)	20.00 (15.93, 28.00)	20.80 (16.00, 29.75)	0.72
Albumin – gram/L	39.26 $\pm$ 2.87	39.29 $\pm$ 2.36	39.23 $\pm$ 3.32	0.86
Creatinine clearance – ml/(min 1.73m ²)	184.90 (162.60, 214.50)	155.30 (138.40, 177.80)	160.30 (137.60, 187.20)	0.43
eGFR – ml/min	146.70 (133.00, 174.90)	146.40 (132.10, 168.50)	148.40 (134.30, 178.50)	0.36
Infant Characteristics at Birth *	<i>n</i>=272	<i>n</i>=131	<i>n</i>=141	
Gestational age – week	39.00 (38.00, 40.00)	39.00 (38.00, 40.00)	39.00 (38.00, 40.00)	0.85
Male sex – no. (%)	133 / 272 (48.9%)	59 / 131 (45.0%)	74 / 141 (52.5%)	0.22
Full term neonate – no. (%)	253 / 272 (93.0%)	124 / 131 (94.7%)	129 / 141 (91.5%)	0.31
Cesarean section – no. (%)	109 / 272 (40.1%)	55 / 131 (42.0%)	54 / 141 (38.3%)	0.54
Body weight – kg	3.20 (2.94, 3.42)	3.28 (2.96, 3.48)	3.18 (2.90, 3.40)	0.12
Body length – cm	50.00 (49.00, 50)	50.00 (49.00, 50.00)	50.00 (48.25, 50.00)	0.69
Body mass index – kg/m ²	13.03 $\pm$ 1.41	13.10 $\pm$ 1.53	12.90 $\pm$ 1.28	0.25
Head circumference – cm	34.00 (32.00, 34.50)	34.00 (32.00, 34.50)	34.00 (32.50, 34.00)	0.93
APGAR score at 1 minute	10.00 (9.00, 10.00)	10.00 (9.00, 10.00)	10.00 (9.00, 10.00)	0.73
Birth dose HBV vaccine time – min	25.00 (14.00, 41.75)	25.00 (13.00, 42.00)	26.00 (15.00, 40.50)	0.78
Alanine aminotransferase – U/L *	10.00 (7.00, 14.00)	10.00 (7.00, 14.30)	10.00 (6.40, 14.00)	0.75
HBsAg [†] at birth – no. (%)	62 / 272 (22.8%)	32 / 131 (24.4%)	30 / 141 (21.3%)	0.57
Detectable HBV DNA at birth – no. (%) *	2 / 272 (0.74%)	1 / 131 (0.76%)	1 / 141 (0.71%)	>0.99

* The upper limit of the normal range for alanine aminotransferase was 40 U/L. The lower limit of detectable HBV DNA was 20 IU/mL.

† Blood samples were obtained from the newborns' peripheral veins or arteries.

eGFR denotes the estimated glomerular filtration rate. HBsAg denotes hepatitis B surface antigen.

Conclusiones: En madres con hepatitis crónica B con carga viral elevada, el inicio de TDF a las 14-16 semanas de gestación redujo la transmisión vertical de hepatitis B al 0% cuando los neonatos recibieron vacunación sin HBIG, con resultados semejantes en el grupo que recibió TDF desde la semana 28 y HBIG postparto.

Comentario: La simplificación del tratamiento profiláctico para la transmisión vertical de la hepatitis crónica B en madres con viremia elevada puede suponer un gran avance en países en vías de desarrollo, debido a la escasez de acceso a la HBIG. Sin

embargo, este hallazgo puede ser aplicable en países desarrollados, de confirmarse el efecto beneficioso del inicio precoz de TDF en el embarazo. La seguridad de este inicio precoz, tanto en términos de filtrado glomerular como de complicaciones en el neonato, hacen de este esquema de tratamiento una opción muy interesante a emplear también en nuestro entorno.

Bulevirtide, with or without Peg-interferon in HDV-infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French Multicenter Early Access Program.

De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, et al. Abstract 28

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de BLV 2 mg/día con o sin PegIFN α -2a a 18 y 24 meses en pacientes coinfectados con HBV/HDV, tras los datos ya conocidos a 48 semanas en una cohorte de acceso precoz a BLV en Francia.

Métodos: 146 pacientes (68,5% varones, edad media 41 años, cirrosis 63%) coinfectados con HBV/HDV fueron incluidos en el programa de acceso precoz para BLV en Francia. Los pacientes recibieron BLV 2 mg/d en monoterapia o en combinación con PegIFN α -2a semanal, en función de la decisión del facultativo. Los pacientes se dividieron en 5 grupos:

- A) BLV en monoterapia hasta el final del seguimiento
- B) BLV en monoterapia hasta el mes 12
- C) PegIFN+BLV hasta el final del seguimiento
- D) PegIFN+BLV durante 12 meses y BLV en monoterapia hasta el fin de seguimiento
- E) PegIFN+BLV durante 12 meses.

Resultados: No se evidenciaron nuevos efectos secundarios entre los 12 y 24 meses. 45 pacientes (30,8%) abandonaron el estudio antes de los primeros 12 meses (7 (15,6%) por efectos adversos, 20 (44%) perdidos en seguimiento, y 18 (40%) por otros motivos). En el análisis multivariante, los factores asociados con respuesta virológica (criterios FDA/HDV-RNA indetectable) se recogen en la tabla 2.

Table. Virological response according to different treatment received (per-protocol analysis)

Group	M12			M18			M24		
	>2log HDV-RNA decrease N (%)	Undetectable HDV-RNA N (%)	FDA criteria* N (%)	>2log HDV-RNA decrease N (%)	Undetectable HDV-RNA N (%)	FDA criteria* N (%)	>2log HDV-RNA decrease N (%)	Undetectable HDV-RNA N (%)	FDA criteria* N (%)
A	29/44 (65.9%)	14/44 (31.8%)	18/43 (41.9%)	20/33 (60.6%)	11/33 (33.3%)	12/33 (36.4%)	7/11 (63.6%)	5/11 (45.4%)	6/11 (54.5%)
B	8/13 (61.5%)	6/13 (46.1%)	5/13 (38.5%)	4/15 (26.7%)	3/15 (20.0%)	2/17 (11.8%)	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	2/8 (25.0%)
C	17/23 (73.9%)	14/23 (60.9%)	5/23 (21.7%)	20/28 (71.4%)	16/28 (57.1%)	12/29 (41.4%)	6/12 (50%)	5/12 (41.7%)	5/12 (41.7%)
D	21/22 (95.4%)	17/22 (77.3%)	11/22 (50%)	17/23 (73.9%)	14/23 (60.9%)	12/22 (54.5%)	6/8 (75%)	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)
E	10/16 (62.5%)	9/16 (56.2%)	3/16 (18.7%)	8/12 (66.7%)	6/12 (50%)	5/12 (41.7%)			

*FDA criteria: HDV-RNA decrease > 2 log or undetectable HDV-RNA AND normal ALT level (< 40 IU/L)

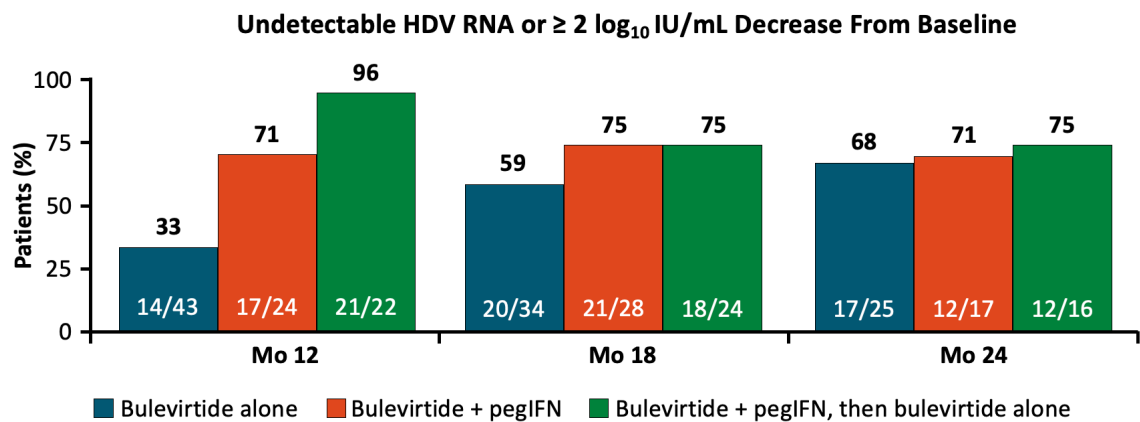
Bulevirtide ± PegIFNα-2a for Chronic HDV Infection: Factors Associated with Virologic Response at Month 24

- Multivariate analysis of all patients still receiving treatment at Month 24

Factor	Undetectable HDV RNA		Undetectable HDV RNA or ≥ 2 log ₁₀ IU/mL decrease from baseline and normal ALT	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Baseline cirrhosis	0.84 (0.65-1.09)	.18	0.9 (0.68-1.2)	.48
Baseline HDV RNA	0.71 (0.36-1.4)	.32	1.19 (0.58-2.44)	.64
On-treatment cirrhosis	0.55 (0.28-1.09)	.088	1.04 (0.51-2.11)	.914
On-treatment HDV RNA decrease >2 log ₁₀ at Month 3	2.68 (1.31-5.48)	.007	2.75 (1.33-5.72)	.007

- No deaths occurred in either treatment group; bulevirtide monotherapy group had numerically fewer adverse events than those who received pegIFNα-2a

Bulevirtide ± PegIFN α -2a for Chronic HDV Infection: On-Treatment Virologic Responses



Conclusiones: La administración de BLV 2 mg/d durante 18 y 24 semanas fue segura y bien tolerada. La respuesta antiviral fue potente y sostenida con independencia del régimen empleado.

Comentario: La coinfección por HDV supone una causa de morbilidad elevada, particularmente en pacientes infectados con VIH. En la actualidad, no se disponen de tratamientos específicos para HDV. Los resultados a 24 semanas demuestran que BLV con o sin PegIFN es una opción segura y eficaz para el tratamiento de la coinfección HBV/HDV. Estos hallazgos pueden ser altamente relevantes no solo en nuestro entorno, sino también en zonas con alta prevalencia de HBV.

Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma risk among HBV patients in the indeterminate phase.

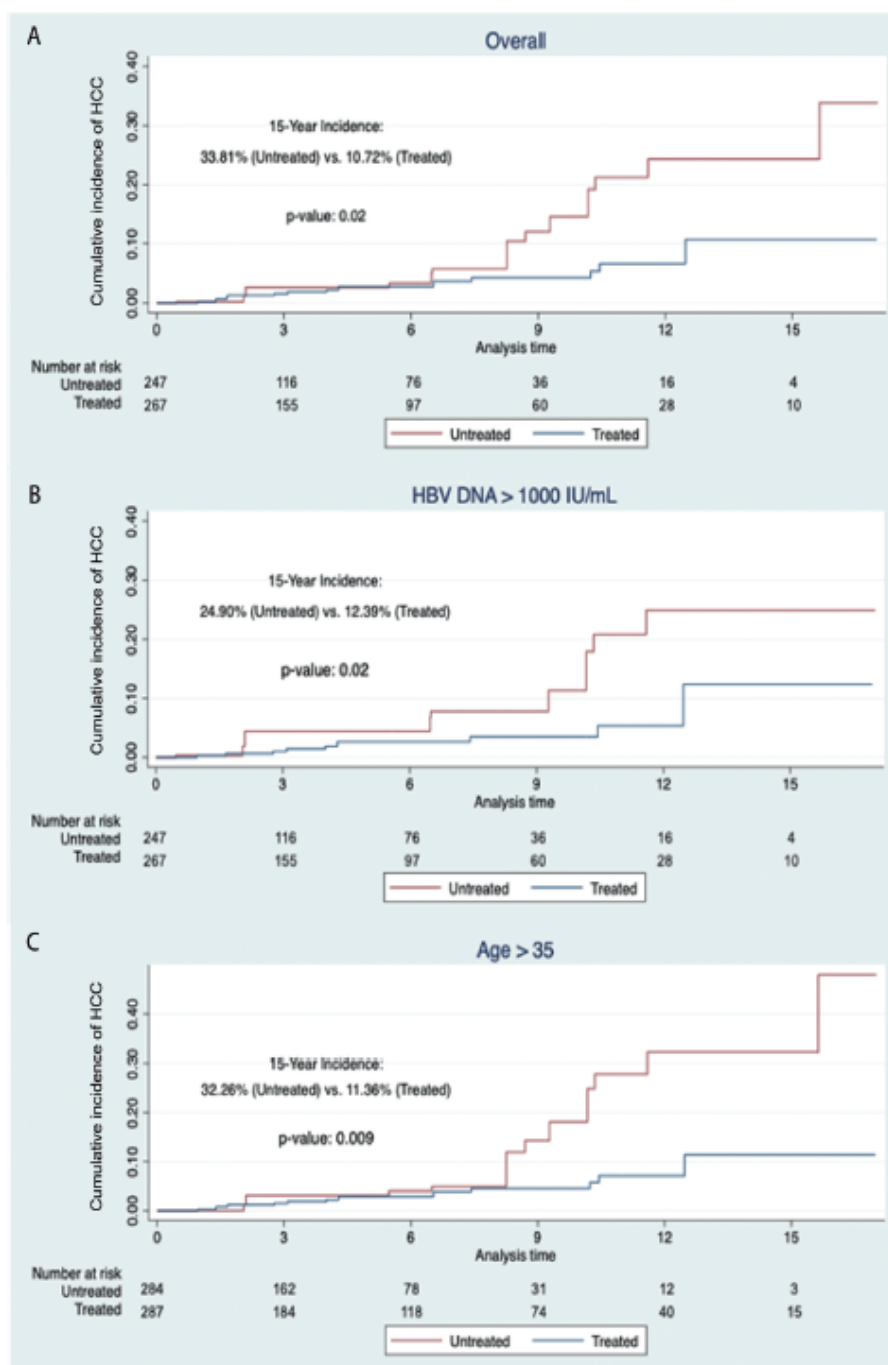
Huang D, Khoa Tran A, Yeh ML, et al. Abstract 36

Objetivos: Dado que un 40% de los pacientes con hepatitis crónica B permanecen en fase indeterminada y que éstos presentan un riesgo 14 veces superior de desarrollar hepatocarcinoma en comparación con portadores inactivos, se busca valorar la incidencia de hepatocarcinoma entre pacientes con hepatitis crónica B indeterminada en tratamiento antiviral frente a población no tratada.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico en 14 centros de EE.UU, Europa y Asia, en el que se incluyen 763 pacientes con hepatitis crónica B en fase indeterminada (398 tratados, 365 sin tratamiento). Se excluyeron pacientes con Fib-4 > 3,25, con fibrosis significativa o cirrosis. La edad media de la población fue de $46,4 \pm 13,1$ años, 21% de los pacientes eran HBeAg+, 12% eran diabéticos, el 70% presentaba un Fib-4 < 1,45 y el 30% entre 1,45 y 3,25. La carga viral de VHB media era de 4,4 log y la mediana de ALT de 38 UI/mL. El seguimiento medio fue de 6,2 años.

Resultados: La incidencia de hepatocarcinoma a 5, 10 y 15 años en la población no tratada fue del 3, 15 y 34%, respectivamente, comparada con 3, 4 y 11% en la tratada ($p=0,02$), con hallazgos similares en pacientes con HBV-DNA >1000 UI/mL y en edades de >35 años. En un modelo de regresión de Cox, ajustando por edad, sexo, estatus HBeAg, HBV-DNA, ALT, diabetes y plaquetas, la terapia antiviral se asoció con una reducción del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma del 70% (aHR 0,3, IC95 0,13-0,72).

Figure 1. Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) among chronic hepatitis B virus patients in the indeterminate phase after inverse probability of treatment weighting analysis: (A) Overall, (B) HBV DNA >1,000 IU/mL, (C) age>35 years



Conclusiones: Con los datos de una cohorte internacional, los autores demuestran que la terapia antiviral para hepatitis crónica B en fase indeterminada reduce sustancialmente el riesgo de hepatocarcinoma.

Comentario: en la actualidad, se considera que los objetivos de la terapia antiviral frente a la hepatitis B son la inhibición mantenida de la replicación viral, la negativización del HBeAg, con o sin seroconversión a anti-HBe, la normalización de los valores de ALT y la pérdida del HBsAg, con o sin desarrollo de anti-HBs. Para ello, se recomienda el tratamiento antiviral cuando se cumplen dos de los tres criterios establecidos (elevación de ALT, DNA-VHB > 2000 UI/mL o presencia de fibrosis moderada, con METAVIR ≥ 2). Los resultados de este estudio pueden suponer un cambio en el paradigma del tratamiento de la hepatitis B, ya que cabría valorar expandir este tratamiento a una población más amplia para reducir el riesgo de hepatocarcinoma. La tolerabilidad y eficacia de los tratamientos antivirales existentes, así como la disponibilidad en el futuro de nuevos antivirales contribuye a un enfoque más proactivo del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica B.

Increased treatment response and bone density in patients with chronic hepatitis B switched to tenofovir alafenamide from other nucleos(t)ide analogue: 96-week results from a prospective multinational study.

Ogawa E, Won Jun D, Toyoda H, et al. Abstract 1160

Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad en pacientes con hepatitis crónica B que pasan de tratamientos con otros análogos de nucleós(t)idos de más de un año de duración a tenofovir alafenamida (TAF).

Métodos: Se incluyen en este estudio prospectivo a pacientes de cambian desde cualquier análogo de nucleós(t)ido a TAF en 14 centros de Japón, Corea del Sur, Taiwan y EE.UU. Los *endpoints* primarios fueron la supresión viral (HBV-DNA < 20 UI/mL), normalización de ALT (<35 UI en hombres y <25 en mujeres) y la respuesta completa (viral y bioquímica). Las valoraciones del perfil de seguridad incluyeron los cambios en el filtrado glomerular estimado, y los valores T en densitometría ósea.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 270 pacientes, con una edad media de 58,1 años, 58% varones, 99% asiáticos, 12,2% cirróticos, y 7,8% con enfermedad renal crónica. 73,7% de los pacientes venían de monoterapia con entecavir, 23% de TDF o Adefovir (7,8% combinado) y 3,3% de otro análogo. La duración previa del tratamiento antes del cambio fue de 7,5 años. Entre el switch y la semana 96 de seguimiento aumentaron significativamente las proporciones de pacientes con supresión viral (95,2% a 98,8%), normalización de ALT (75,2% a 78,7%) y respuesta completa (72,6% a 77,9%), todas ellas con $p < 0,001$. Comparando los niveles en el momento del switch con la semana 96 de seguimiento no hubo cambios significativos en filtrado glomerular (88,4 mL/min vs 89,5, $p = 0,13$) ni en la distribución de categorías de enfermedad renal crónica ($p = 0,1$). Los T-scores en las densitometrías mejoraron significativamente (-1,43 a -1,17, $p < 0,0001$), más pacientes presentaron

densidad ósea normal (35% a 47%), menos pacientes presentaban osteopenia (45% a 39%) u osteoporosis (20% a 14%), $p=0,019$. En el análisis multivariante, los factores asociados con el deterioro del filtrado glomerular fueron la edad y el filtrado glomerular basal, mientras que el género masculino se asoció con menor riesgo de desarrollo de osteoporosis/osteopenia (aOR 0,29, $p=0,02$). 12 pacientes no completaron el seguimiento y hubo 15 episodios de efectos adversos severos, ninguno relacionado con TAF.

Figure. Week 96 safety results of TAF after other NA treatment: Top panel – Mean eGFR and CKD stage at baseline vs. 96-week; Lower panel – Mean bone T-score and distribution of normal, osteopenia, and osteoporosis between baseline vs. 96-week.



Conclusiones: A las 96 semanas de seguimiento tras el switch a TAF, tras un régimen antiviral de una media de 7,5 años de duración, las tasas de respuesta completa y densidad ósea mejoraron significativamente, mientras que la función renal de los pacientes permaneció estable.

Comentarios: Este estudio, aunque basado en una población étnica muy determinada, muestra datos muy relevantes sobre la eficacia y seguridad de TAF en comparación con tratamientos previos de primera línea, como entecavir y tenofovir

DF. Esto es particularmente relevante en una población cada vez de mayor edad y con mayor frecuencia de comorbilidades. Si bien parece evidente que serán necesarios estudios de coste-eficacia para aumentar el uso de TAF a nivel poblacional, este estudio aporta una evidencia muy sólida para ello, incluyendo el aumento de la eficacia y la ausencia de efectos adversos severos relacionados con el tratamiento.

Effect of DAA-treatment on extrahepatic manifestations incidence: a population-based study in British Columbia, Canada.

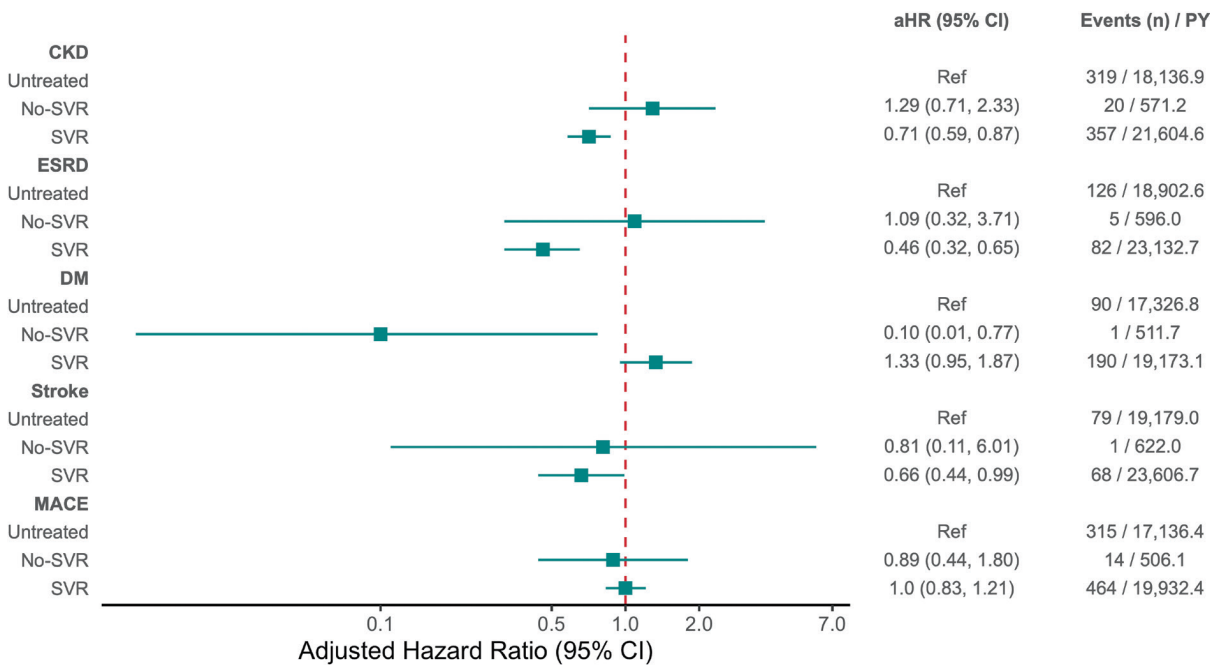
Jeong D, Wong S, Ehsanul-Karim M, et al. Abstract 1274

Objetivos: El desarrollo de manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C es frecuente durante la historia natural de la infección. El efecto de los antivirales de acción directa (DAA) sobre las manifestaciones extrahepáticas es desconocido.

Métodos: Se usaron datos de la Cohorte de Pruebas de Hepatitis C de British Columbia, de unos 1,3 millones de personas a los que se le realizaron serologías de hepatitis C desde 1990. Este estudio incluyó pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C antes de marzo de 2019 y que recibieron algún DAA. Se emparejaron (1:1) pacientes tratados con DAA con pacientes no tratados en el primer año tras el diagnóstico. El seguimiento comenzó en la fecha de SVR para los tratados y la misma fecha para sus controles. Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición de la aparición de la primera manifestación extrahepática, muerte o final del estudio (31 de marzo de 2021), cualquiera que sucediese primero. Se consideraron manifestaciones extrahepáticas enfermedad renal crónica de nueva aparición, diabetes tipo 2, accidente cerebrovascular o evento adverso cardíaco mayor.

Resultados: Se incluyeron 10876 pacientes tratados con DAA, emparejados con otros tantos controles no tratados. Entre los tratados, 344 pacientes no alcanzaron respuesta viral sostenida (SVR) (3,2%). La incidencia de enfermedad renal crónica terminal fue significativamente superior en la población no tratada (6,7/1000 personas-año vs 3,5). La incidencia de DM y eventos cardíacos fue superior entre los pacientes tratados. En un modelo multivariante, los pacientes tratados que consiguieron SVR presentaron un riesgo significativamente menor de enfermedad

renal crónica (aHR 0,71, IC95 0,59-0,87), enfermedad renal crónica terminal (aHR0,46, IC95 0,32-0,65) y accidentes cerebrovasculares (aHR 0,66, IC95 0,44-0,99)



Conclusiones: El tratamiento eficaz de la hepatitis C se asoció con una reducción significativa del riesgo de enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica terminal. El aumento de riesgo de DM y eventos cardíacos hace necesario un estudio más profundo de los mecanismos por los que esto se produce.

Comentarios: Desde la generalización del uso de los DAA, se ha comprobado su altísima eficacia y perfil de seguridad, incluso en pacientes cirróticos, transplantados o con comorbilidades. Sin embargo, la información disponible sobre sus efectos más allá de la patología hepática es significativamente menor. En este sentido, este estudio demuestra, con un importante tamaño muestral, el claro beneficio de la terapia antiviral para la función renal de los pacientes, así como del riesgo de

desarrollar accidentes cerebrovasculares. Llama la atención el efecto sobre la DM y la afectación cardíaca, particularmente conociendo que la infección por hepatitis C se asocia con un mayor riesgo vascular, por lo que un análisis más específico de otros factores de riesgo en este estudio podrá aportar más luz en un futuro. En todo caso, la evidencia aportada por este estudio confirma la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la hepatitis C a nivel poblacional.