



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC

Resumen del Congreso de la AASLD 2023

Boston 10-14 de noviembre de 2023

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

Autor: Dr. Ignacio de los Santos Gil

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas

CIBERINFEC. Instituto de Salud Carlos III

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Tras dos años en los que han predominado los congresos virtuales por la pandemia, a lo largo de este último año afortunadamente se han podido realizar ya congresos presenciales, y lo que es más frecuente ahora, los mixtos, virtuales y presenciales, como ha sucedido este año con el Congreso Americano de hígado.

Los simposios han versado sobre temas muy diversos, y antes de meterme en el desarrollo de las comunicaciones de hepatitis virales que he seleccionado, quiero comentar un aspecto a destacar. Me ha sorprendido la preocupación de los hepatólogos por hacer partícipe al paciente de las decisiones que se deben tomar en su enfermedad, haciendo mucho hincapié en señalar al paciente como centro de todas las actividades, “la medicina centrada en el paciente” y no en el médico, corriente que está situándose en primera línea en todas las especialidades. Como ejemplo de esto señalo los siguientes: *“Stronger Together: Patient-Provider Engagement in Liver Disease”*, dar información para la salud para los pacientes con enfermedades hepáticas; *“Decoding the New Nomenclature: What SLD, MASLD, MASH, MetALD Mean for Patients and Providers”*, un enfoque transformador de la enfermedad hepática grasa que tiene como objetivo ser más inclusivo, centrado en el paciente y desestigmatizante; *“How Patients Can be Empowered for More Impact”*, empoderar a los pacientes para tener un impacto duradero en la salud del hígado y más allá.

Por supuesto, también se han dedicado simposios a las hepatitis, sobre todo a la hepatitis B, que pasa por un momento muy fructífero de desarrollo de fármacos para su tratamiento, algunos ya en fases de investigación más avanzadas y otros en fases muy iniciales. Se han presentado un número

importante de estudios de tratamiento con fármacos orales, solos o en combinaciones. Y se sigue investigando en la cura funcional, pero además se han presentado fármacos que pueden tener su utilidad también como potencial curación, y he elegido una comunicación en este sentido con un enfoque que puede tener mucho futuro.

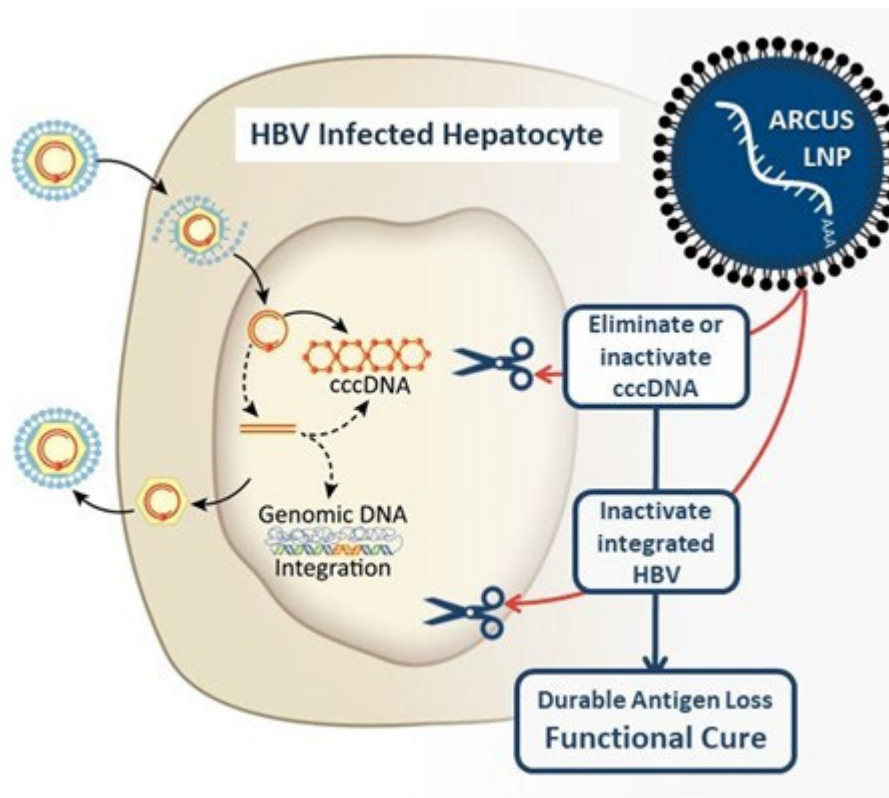
Con respecto a la hepatitis C encontramos comunicaciones referentes al screening en diferentes poblaciones y a la eliminación. Hubo un simposio dedicado exclusivamente a avances en la eliminación de la hepatitis C donde se habló de la telemedicina como ayuda para obtener mayor porcentaje de RVS en los usuarios de terapia sustitutiva con opioides y disminuir las reinfecciones. Las posibilidades perdidas en el control de la hepatitis C en las embarazadas en Canadá, en las que se asume que un total de 195 niños infectados entre 2008 y 2020 podrían ser consecuencia de estas oportunidades perdidas para insertar a las pacientes en los circuitos de control y tratamiento. A este respecto he elegido también una comunicación sobre el uso de velpatasvir/sofosbuvir en el embarazo. Y finalmente la baja tasa de tratamiento del VHC en pacientes con hepatocarcinoma en Estados Unidos que escasamente llega al 25%. No ha habido mucho más en relación con el tratamiento de la hepatitis C, casi eliminado en algunas poblaciones, como es la nuestra, pero que aún representa un problema de salud muy importante en Estados Unidos, donde se estima que la prevalencia de infección activa (ARN positivo) oscila entre el 1-1.6% de la población, lo que supone entre 2.463.700 y 4.043.200 personas (Eric Hall et al. Late breaking abstracts 5030-C “Estimating prevalence of Hepatitis C virus infection in the United states, 2017–2020”). También relacionado con la hepatitis C he elegido una comunicación acerca del tratamiento de la hepatitis C en

donantes infectados previo al implante del órgano no hepático, con un tratamiento ultra-corto.

La hepatitis delta se está afianzando como uno de los tópicos estrella en los últimos congresos de hepatología, tras la comercialización en algunos países del Bulevirtide. Y después de la implantación casi definitiva del doble test reflejo de detección de anticuerpos de hepatitis delta y viremia de virus delta en pacientes con HBsAg positivo, llega el momento del tratamiento. Se sigue con los estudios de combinación de Bulevirtide con interferón Pegilado alfa-2a, pero en fases II aún, y resultados preliminares del uso de anticuerpos monoclonales en la hepatitis crónica delta. He elegido una comunicación sobre Bulevirtide en monoterapia, pero con el matiz de tratamiento prolongado en pacientes no respondedores en fases iniciales. Y otra sobre el uso de la elastografía de transición en la hepatitis crónica delta, que aún no está validada.

Comunicación 1: Abstract 5040-C: PRECLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ARCUS-POL NUCLEASES FOR CHRONIC HEPATITIS B: A POTENTIALLY CURATIVE STRATEGY. November 13, 2023 08:00 am - 05:00 pm. Emily B. Harrison¹, Haley Grimason¹, Nicole Heard¹, Adepeju Aseyiga¹, Whitney E. Lewis¹, Ben Morris ¹, Emma Sevigny ¹, Jason Harris ¹, Dominique Burgess ¹, Megan Trum¹, Arpan Mukherjee¹, Traci Reddick¹, Dan Nazarenko¹, Wendy Shoop¹, Ying Tam², Paulo Lin², Sean Semple ², Neil Leatherbury ¹, Janel Lape ¹, Jeff Smith ¹, Cassandra L. Gorsuch ¹. ¹ Precision BioSciences Inc., Durham, NC 27701, USA, ² Acuitas Therapeutics, Vancouver, British Columbia.

Antecedentes: la edición de genes con nucleasas “ARCUS” es un enfoque potencialmente curativo para la hepatitis B crónica (HBC) capaz de eliminar o inactivar el ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) del virus de la hepatitis B (VHB) y el ADN del VHB integrado. En estudios anteriores se demostró que las nucleasas ARCUS-POL diseñadas para reconocer una secuencia diana conservada en el gen de la polimerasa del VHB reducen de forma duradera el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) in vitro e in vivo. Esta nucleasa ARCUS-POL descrita anteriormente se optimizó para aumentar la actividad y la seguridad (ARCUS-POL v.2) y luego se diseñó para mejorar la especificidad frente al sitio objetivo del VHB (ARCUS-POL v.3). La eficacia y seguridad de ARCUS-POL v.2 y v.3 se probaron en modelos preclínicos.



Esquema de la acción de la nucleasa ARCUS

Métodos: Para evaluar la eficacia de ARCUS-POL v.2 en primates no humanos, a los animales se les administró un AAV (virus episomal adenoasociado) sustituto de cccDNA que contenía la secuencia objetivo del VHB y luego dos administraciones de 0,5, 1,0 o 2,0 mg/kg de ARCUS-POL ARNm v.2 encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP). La actividad y especificidad de ARCUS-POL v.2 y v.3 se evaluaron en paralelo en una línea celular hepática con ADN del VHB integrado y en un modelo de ratón sustituto de AAV similar al primate no humano sustituto de AAV. ARCUS-POL v.3 se probó adicionalmente en hepatocitos humanos primarios infectados por el VHB y en un modelo de ratón transgénico con VHB.

Resultados: En los primates no humanos, el ARCUS-POL v.2 optimizado fue bien tolerado y dio como resultado la eliminación y edición del sustituto del

cccDNA, logrando una inactivación total del 99 % con la dosis más alta y >90 % en todos los niveles de dosis. En comparación con ARCUS-POL v.2, la variante v.3 mostró una especificidad mejorada, eliminando la edición genética en sitios fuera del objetivo, con reducciones similares de HBsAg en una línea celular HepG2 con ADN del VHB integrado. En un modelo de ratón sustituto de cccDNA, el tratamiento con ARCUS-POL v.2 o v.3 dio como resultado altos niveles de inactivación viral y una reducción duradera del HBsAg sérico. En hepatocitos humanos primarios infectados por VHB, ARCUS-POL v.3 redujo HBsAg, HBeAg, el ADN del VHB y ARN del VHB y eliminó o inactivó la mayoría del cccDNA. Finalmente, ARCUS-POL v.3 editó el ADN del VHB integrado y redujo de forma duradera el HBsAg, el HBeAg, el ADN del VHB y el ARN del VHB en un modelo de ratón transgénico.

Conclusión: El ARCUS-POL v.3 totalmente optimizado elimina o inactiva tanto el cccDNA como el ADN del VHB integrado, lo que da como resultado reducciones duraderas del HBsAg con altos niveles de especificidad para la secuencia de ADN del VHB objetivo, y este enfoque representa una terapia potencialmente curativa para la HBC.

Comentario: la persistencia del virus de la hepatitis B se relaciona con el mantenimiento del pool intrahepático de ADN viral circular covalentemente cerrado (cccDNA), que sirve como sistema de plantilla transcripcional para todos los productos genéticos virales que son necesarios para su replicación. Los tratamientos actuales con análogos de nucleós(tidos) para la HBC previenen la producción y propagación del virus, pero no tienen un impacto directo sobre el cccDNA o la expresión de genes virales: al no eliminar el cccDNA pueden ocurrir reactivaciones virales. En este trabajo se describe un posible enfoque curativo

utilizando una nucleasa ARCUS diseñada y altamente específica dirigida al genoma del virus de la hepatitis B. En estudios realizados previamente también con un enfoque curativo, los métodos de edición genética que se utilizaron no eran tan específicos para el sitio del genoma del virus de la hepatitis B como ha sido el ARCUS-POL, lo que les diferencia de estudios anteriores, y administrados de forma transitoria podrían ofrecer una nueva terapia curativa para los pacientes.

Comunicación 2: Abstract 5018-C. SAFETY, TOLERABILITY, AND OUTCOMES OF SOFOSBUVIR/VELPATASVIR IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS DURING PREGNANCY: INTERIM RESULTS FROM THE STORC STUDY. November 13, 2023 08:00 am EST - November 13, 2023 05:00 pm EST. Catherine Chappell, MD1; Jasmin Charles, PA-C2; Marcela Smid, MD2; Kara Rood, MD3; John Cafardi, MD4; Tatyana Kushner, MD5; Mia Biondi, PhD, NP-PHC6; Jordan Feld, MD6; Mark Yudin, MD7; Genevieve Eastabrook, MD8; Cathleen Letterio, MSN9; Kyung min Kwon, MD9; Bruce Kreter, PharmD9; Sharon Hillier, PhD1. 1 University of Pittsburgh, 2 University of Utah, 3 Ohio State University, 4 The Christ Hospital, 5 Mount Sinai, 6 University Health Network, 7 University of Toronto, 8 London Health Science Centre, 9 Gilead Sciences.

Antecedentes: Durante la última década, la detección y el screening del virus de la hepatitis C (VHC) durante el embarazo ha aumentado significativamente. Si bien las directrices de la AASLD/IDSA respaldan individualizar el tratamiento del VHC durante el embarazo, hay pocos datos actualmente para guiar las discusiones centradas en el paciente sobre los riesgos y beneficios para la pareja materno-infantil. El objetivo de este estudio es presentar los datos provisionales del estudio STORC, un estudio internacional multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en el tratamiento del VHC durante el embarazo.

Métodos: En este estudio de fase 4, abierto y de un solo brazo, se incluyeron personas embarazadas con infección por VHC entre las semanas 20+0 y 30+0 de gestación y se las trató con un ciclo de 12 semanas de SOF/VEL. Se determinó el ARN del VHC en el momento de la selección, en la inclusión, y en

las semanas 4, 8 y 12 después del inicio de SOF/VEL, así como en el momento del parto y 12 semanas después de la finalización de SOF/VEL (RVS12). Los criterios de valoración principales fueron RVS12 y parto prematuro (definido como <37 semanas de gestación). A los bebés se les realizó un seguimiento durante un año con pruebas de ARN del VHC.

Resultados: Desde julio de 2022 hasta septiembre de 2023, se realizó el cribado de 32 personas embarazadas con VHC y se incluyeron 26. Cinco fueron excluidas debido a encarcelamiento (n=2), rechazo de inclusión (n=1), uso de drogas clínicamente significativo (n=1) o enfermedad hemolítica del feto (n=1). La edad media de los participantes fue de 30,5 años (rango 18-40). Todas identificadas como mujeres. La mayoría se identificó como de raza blanca (n=21, 81%), 5 (19%) se identificaron como otras razas, incluidos negros, nativos americanos, isleños del Pacífico y multirraciales y 3 (11,5%) se identificaron como hispanos.

Results		
From July 2022 to September 2023, 32 pregnant individuals with HCV were screened and 26 were enrolled (Table 1, Figure 2).		
Table 1. Participant Demographics.		
Characteristics	Number (%) or Median (range)	Characteristics*Number (%)
Age	30.5 (18, 40)	Mode of HCV Acquisition by Self-Report
Race	White21 (81%)	Drug Use19 (73%)
	Black1 (4%)	Tattoo/Piercing2 (8%)
	Pacific Islander1 (4%)	Perinatal transmission2 (8%)
	Native American1 (4%)	Sex1 (4%)
	Multiracial2 (8%)	Genotype 116 (62%)
Hispanic Ethnicity	3 (12%)	Genotype 26 (23%)
		Genotype 34 (15%)

*2 participants declined to disclose the mode of HCV acquisition

En el momento de la inclusión, la mediana del ARN del VHC era de 5,8 (rango: 3,2-6,7) log₁₀ copias/ml. Después del inicio de SOF/VEL, se encontró ARN del VHC indetectable en 19/25 (76%) a las 4 semanas, 19/21 (90%) a las 8 semanas y 19/19 (100%) a las 12 semanas de tratamiento.

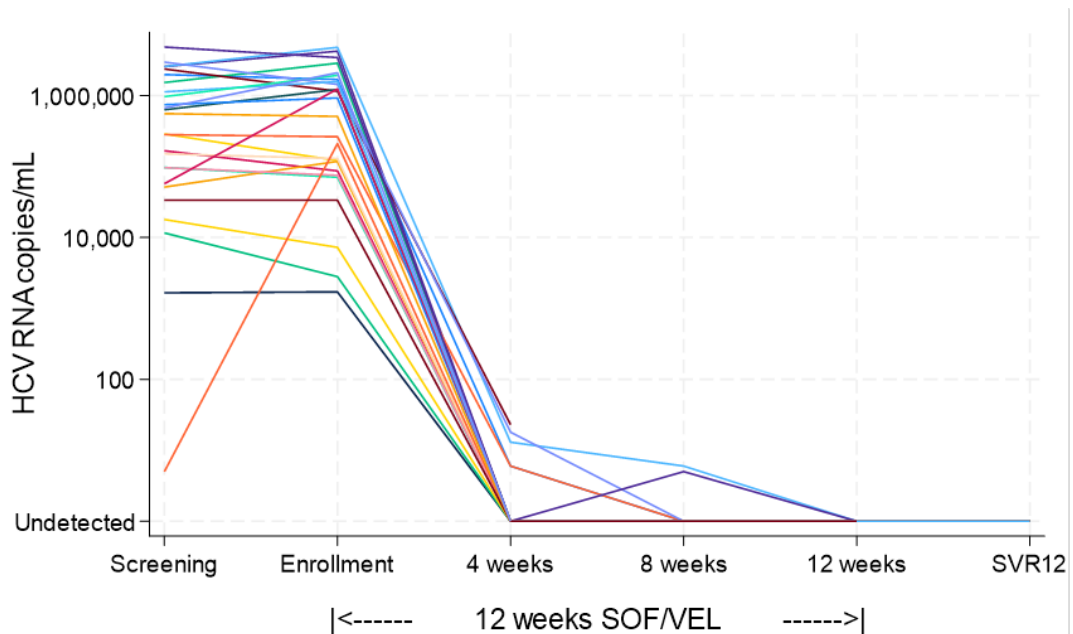


Figure: HCV viral response to sofosbuvir/velpatasvir during pregnancy

Todos los participantes tuvieron ARN del VHC indetectable 15/15 (100 %) en el momento del parto y 12/12 (100 %) en la RVS12. Entre las participantes que dieron a luz (n=19), 2 (10,5%) tuvieron un parto prematuro. La edad gestacional media para todos los nacimientos fue de 38+0 semanas (rango 33+5-41+1). Todos los eventos adversos relacionados con SOF/VEL fueron menores de grado 3 y ninguna persona interrumpió el tratamiento. De 19 bebés, a 12 se les realizó una prueba de ARN del VHC y todos fueron indetectables a los 2 y/o 6 meses de edad.

Conclusión: Los datos provisionales del estudio STORC demuestran tranquilidad preliminar con respecto a la seguridad y eficacia de la administración de

SOF/VEL después de las 20 semanas de gestación. El reclutamiento para el estudio STORC sigue adelante.

Comentario: realizar la prueba del virus de la hepatitis C (VHC) a todas las mujeres embarazadas ha demostrado su rentabilidad cuando la prevalencia es del 0,03% o más y debe recomendarse en todas las personas embarazadas. Las guías americanas y europeas así lo recomiendan e idealmente en el momento de la presentación para el cuidado prenatal. Las mujeres con ARN del VHC positivo corren riesgo de sufrir transmisión materno-infantil especialmente si la madre tiene una carga viral alta y vive con el virus de la inmunodeficiencia humana. La transmisión puede ocurrir antes, durante o después del parto. En cuanto a las madres coinfectadas por VIH/VHC, en un metaanálisis reciente el riesgo de infección vertical por VHC fue del 5,8% (IC del 95% 4,2 %-7,8 %) (17 estudios) para los hijos de mujeres con ARN del VHC positivo, y 10,8% (IC 95% 7,6%-15,2%) (ocho estudios) para hijos de mujeres coinfectadas por VIH/VHC.

Por todo esto, es prioritario realizar tratamiento a las mujeres gestantes que tengan infección por el VHC para evitar la transmisión vertical. El problema es la falta de seguridad de los tratamientos para los recién nacidos que teníamos hasta ahora, por lo que no estaba indicado este tratamiento en tal situación. Por los diversos estudios realizados, es evidente la elevada eficacia del tratamiento, con RVS12 en el 100% de los casos, pero el escaso número de mujeres incluidas (26 en el estudio actual) hace que los datos de seguridad no sean muy robustos, aunque ningún niño se ha positivizado o ha tenido efectos adversos graves. La continuación de la inclusión puede aumentar los resultados positivos y es de esperar que en poco tiempo pueda tener su aprobación la indicación de SOF/VEL en el embarazo.

Comunicación 3: Abstract 56. ONGOING EXPERIENCE OF IMPLEMENTING THE TORONTO PROTOCOL: AN ULTRA-SHORT COURSE GLECAPRIVER/PIBRENTASVIR WITH EZETIMIBE FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION FROM HCV-INFECTED DONORS TO HCV-UNINFECTED RECIPIENTS. Wesam Aleyadeh. University Health Network. November 13, 2023 09:15 am - 09:30 am EST.

Antecedentes: La situación actual que se vive en América por el aumento de las sobredosis de drogas y los consiguientes fallecimientos ha provocado un aumento en los trasplantes de órganos de donantes infectados por el VHC (D+) a receptores no infectados (R-). En estudios previos se demostró que un ciclo ultracorto (1 día antes y 7 días después del implante) de glecaprevir/pibrentasvir (G/P) combinado con ezetimiba (E) previno la infección crónica en receptores de órganos sólidos no hepáticos. En el presente estudio se informa de los resultados de 2 cohortes: seguimiento extendido de los pacientes en el estudio original (n=30), así como resultados desde la adopción del "Protocolo de Toronto" como estándar de atención (SOC) (n=58).

Métodos: Todos los receptores de órganos D+/R- que recibieron el Protocolo de Toronto con G/P+E x1 dosis antes y diariamente durante 7 días después del trasplante fueron seguidos hasta el último resultado de ARN del VHC o la muerte del paciente. El criterio de valoración principal fue el establecimiento de una infección crónica por el VHC, definida como ARN del VHC positivo 12 semanas después del trasplante o la necesidad de un nuevo tratamiento. Los resultados adicionales incluyeron el rechazo del injerto y la supervivencia del paciente.

Resultados: Desde la adopción del protocolo como estándar de atención, 58 pacientes recibieron trasplantes de órganos D+/R- de 42 donantes. La cohorte SOC incluyó 34 (59%) hombres y 24 (41%) mujeres. La edad media fue de 57 años (rango 22-80), con 32 trasplantes de órganos renales, 14 de pulmón, 6 de corazón, 3 de páncreas y 3 de riñón-páncreas. Todos los trasplantes no renales y 26 (81%) trasplantes renales completaron el régimen de tratamiento completo antes del alta hospitalaria sin reducción de dosis ni interrupción del tratamiento. Todos los pacientes tenían ARN del VHC indetectable 2 semanas después del trasplante y en el último control de seguimiento (mediana 65 semanas (rango 2-171 semanas). 27 (46%) pacientes desarrollaron anticuerpos contra el VHC que persistieron después del tratamiento. Hubo 3 muertes no relacionadas con el tratamiento contra el VHC a los 11, 188 y 286 días después del trasplante y 10 episodios de rechazo comprobado por biopsia, todos después de completar la terapia contra el VHC.

El ensayo inicial incluyó a 30 receptores de 18 donantes. Con un seguimiento extendido a 220 semanas (mediana 186 semanas; IQR 56-317), ningún paciente desarrolló infección crónica por VHC ni recayó. La tasa de supervivencia del paciente a los 6 meses fue del 93%. No hubo pérdida del injerto, pero 14 (24%) pacientes murieron entre 7 y 178 semanas después del trasplante sin muertes relacionadas con el VHC.

En total, 88 receptores de órganos completaron el protocolo G/P+E sin rebrote virológico ni necesidad de retratamiento y sin complicaciones relacionadas con el VHC.

	Initial Trial (n=30)	Standard of care (n=58)
Mean age (range)	61 (27-76)	57 (22-80)
Sex		
Male	23 (77%)	34 (59%)
Female	7 (23%)	24 (41%)
Transplanted organ		
Lung	13 (43%)	14 (24%)
Kidney	10 (33%)	32 (55%)
Heart	6 (20%)	6 (10%)
Kidney/Pancreas	1 (3%)	3 (5%)
Pancreas	0	3 (5%)
Undetectable HCV RNA at 12 weeks		
	30 (100%)	58 (100%)
Episodes of rejection requiring treatment		
	3 (10%)	9 (16%)
Graft survival* at 6-months		
	28 (93%)	57 (98%)
Patient survival at 6-months		
	28 (93%)	57 (98%)
AEs related to treatment		
	1 (3%)	1 (3%)
HCV-related complications		
	0 (0%)	0 (0%)

*Graft loss was only reported in the event of patient death

Table 1. Demographic and outcome data for the initial trial and standard of care (SOC) D+/R- patient cohorts at UHN receiving the Toronto Protocol treatment regimen.

Conclusión: Un régimen ultracorto de G/P+E previno la infección crónica por VHC en todos los receptores de trasplantes D+/R- y fue bien tolerado, permitiendo a la mayoría completar el tratamiento antes del alta hospitalaria. Estos resultados respaldan la recomendación actual de la guía AASLD/IDSA de iniciar el tratamiento rápidamente después del trasplante.

Comentario: La epidemia del uso de opioides es sumamente preocupante, con una concentración notable en EE.UU. y Canadá en los últimos años. Se considera que desde 2013 está apareciendo la tercera ola de este problema, a expensas del uso de opioides sintéticos. En 2009, la mortalidad por consumo de drogas superó la mortalidad por accidentes automovilísticos, y entre 1996 y 2019 se registraron más de 500,000 muertes relacionadas con opioides. Es importante destacar que, a partir de 2012, el número de usuarios de opioides aumentó a 255 millones aproximadamente, con una mortalidad de 11,000 personas por año, independiente de la edad, del sexo, de la raza o de la etnia.

Un estudio publicado en los EE.UU. en 2017 reveló que aproximadamente 11.4 millones de estadounidenses afirmaron haber consumido drogas en el último año. Vale la pena destacar que el 4.2% de la población tenía solo 12 años de edad, y la mortalidad relacionada fue de 47,000 personas. Estos datos ponen en consideración el posible recurso de órganos desde estos donantes, ya que tienden a ser jóvenes y previamente sanos, lo que permite obtener órganos en excelentes condiciones. Muchos de ellos serán VHC positivos, dado el gran número de personas infectadas en Estados Unidos como decía al principio.

La utilización de órganos de donantes VHC positivos es una gran oportunidad para incrementar el número de trasplantes de órganos sólidos. Con la experiencia acumulada hasta la actualidad, la alta tasa de curación con los AAD y la excelente supervivencia global y del injerto a 6 y 12 meses, utilizar estos órganos es una opción real de forma global. Y los tratamiento ultra-cortos como el comentado aquí puede permitir finalizar el tratamiento incluso antes de dar de alta al paciente.

Comunicación 4: 63: CONTINUED TREATMENT OF EARLY VIROLOGIC NON-RESPONDER OR PARTIAL RESPONDERS WITH BULEVIRTIDE MONOTHERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS D LEADS TO IMPROVEMENT IN VIROLOGIC AND BIOCHEMICAL RESPONSES: RESULTS FROM AN INTEGRATED ANALYSIS AT WEEK 96.

Antecedentes: Bulevirtide (BLV), un nuevo inhibidor de la entrada del virus de la hepatitis delta (VHD), está aprobado en Europa para el tratamiento de la hepatitis D crónica (HDC). En los estudios clínicos, la respuesta virológica (RV) se definió como ARN del VHD indetectable o una disminución de $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml con respecto al valor inicial (BL). Se desconoce la duración óptima de la monoterapia con BLV para la hepatitis D crónica. Tampoco está claro si la continuación del tratamiento beneficiaría a los pacientes no respondedores con falta de respuesta virológica precoz (NR) o respuesta parcial (RP). Este análisis integrado evaluó la monoterapia continua con BLV en pacientes sin RV después de 24 semanas de tratamiento.

Métodos: Se incluyeron los resultados de los pacientes que completaron la monoterapia con BLV durante 96 semanas en los estudios de Fase 3 (MYR301; NCT03852719) y Fase 2 (MYR204; NCT03852433). Los pacientes NR o con RP se definieron como disminuciones del ARN del VHD de $< 1 \log_{10}$ UI/ml y ≥ 1 pero $< 2 \log_{10}$ UI/ml, respectivamente. Se compararon también las tasas de respuesta bioquímica (alanina aminotransferasa [ALT] dentro de los límites normales).

Resultados: Se evaluaron 141 pacientes con HDC (47 con BLV 2 mg; 94 con BLV 10 mg). En BL, el 67 % eran hombres, el 87 % blancos, el 43 % tenía cirrosis, el 40 % recibió análogos de nucleós(t)idos concomitantes y el 50 % había tenido exposición previa a interferón. La mediana (DE) del ARN del VHD fue de 5,2 (1,3)

log₁₀ UI/ml; la mediana (Q1, Q3) de ALT fue 94 (64, 136) U/L. En la S24, 92/141 (65%) tenían RV (53 [58%] con ALT normal), 34/141 (24%) tenían RP (19 [56%] con ALT normal) y 15/141 (11 %) tenía NR (2 [13%] con ALT normal) (Tabla). En total 49 pacientes tuvieron NR o RP en S24. De los 34 pacientes RP en la S24, 25 (74%) tuvieron RV y 24 (71%) tuvieron ALT normal en la S96. De los 15 pacientes NR en la S24, 7 (47%) tuvieron RV y 3 (20%) tuvieron RP en la S96. Una mayor proporción de NR en la S24 alcanzó la RV en la S96 entre aquellos que recibieron 10 mg de BLV (4/5, 80 %) frente a 2 mg de BLV (3/10, 30 %). Entre los pacientes NR o RP en la S24, la mediana basal del ARN HDV no predijo la respuesta viral en S96. La mediana de ALT basal fue mayor en pacientes NR (138) frente a RV (79) y PR (95) en la S96. El cambio medio (DE) de ARN HDV log₁₀ UI/mL a la S96 entre VR/PR/NR fue de -3,6 (1,1), -1,4 (0,3) y -0,2 (0,7) respectivamente. Entre todos los NR en S96, ALT disminuyó >50 % desde BL en 7/11 (3/11 alcanzaron ALT normal).

Table: Shift Table for Virologic Response at Week 24 vs Responses at Weeks 48 and 96

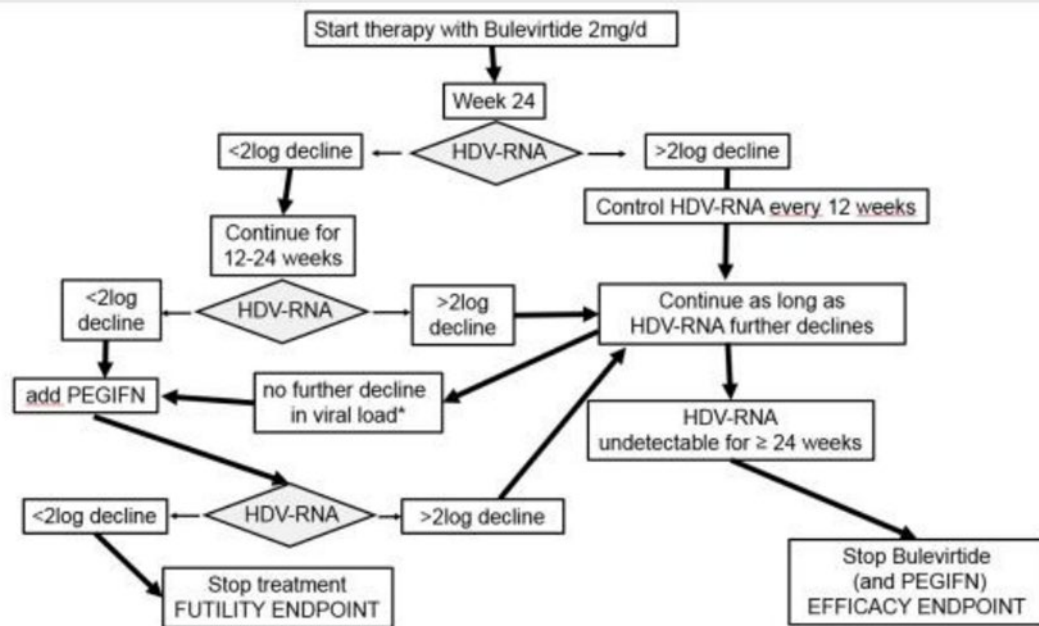
	BLV 2mg (N = 47)			BLV 10mg (N = 94)			BLV 2mg + 10mg (N = 141)		
	Week 24 HDV RNA Group			Week 24 HDV RNA Group			Week 24 HDV RNA Group		
	VR	PR	NR	VR	PR	NR	VR	PR	NR
	n = 25	n = 12	n = 10	n = 67	n = 22	n = 5	n = 92	n = 34	n = 15
W48 HDV RNA Viral Responder Group									
VR	23 (92%)	11 (92%)	1 (10%)	60 (90%)	12 (55%)	2 (40%)	83 (90%)	23 (68%)	3 (20%)
PR	2 (8%)	0	1 (10%)	6 (9%)	6 (27%)	0	8 (9%)	6 (18%)	1 (7%)
NR	0	1 (8%)	8 (80%)	1 (1%)	4 (18%)	3 (60%)	1 (1%)	5 (15%)	11 (73%)
W96 HDV RNA Viral Responder Group									
VR	23 (92%)	11 (92%)	3 (30%)	60 (90%)	14 (64%)	4 (80%)	83 (90%)	25 (74%)	7 (47%)
PR	2 (8%)	0	3 (30%)	5 (7%)	5 (23%)	0	7 (8%)	5 (15%)	3 (20%)
NR	0	1 (8%)	4 (40%)	2 (3%)	3 (14%)	1 (20%)	2 (2%)	4 (12%)	5 (33%)

Data expressed as n (%) or n. BLV, bulevirtide; HDV, hepatitis D virus; NR, nonresponse; PR, partial response; RNA, ribonucleic acid; VR, virologic response.

Conclusión: De 49 pacientes sin RV en S24, la mayoría de los RP y casi la mitad con NR pudieron lograr RV en S96. ALT mejoró en todos los grupos de respuesta viral, incluidos aquellos NR. Estos resultados proporcionan evidencia para

continuar el tratamiento con BLV a pesar de respuestas virológicas subóptimas tempranas (a las 24 semanas).

Comentario: se estima que en la Unión Europea, la infección por el virus de la hepatitis delta afecta a aproximadamente 4 de cada 10.000 personas, lo que equivale a un total de alrededor de 205.000 personas en el año 2020. Esta tasa de incidencia tan baja ha hecho que durante mucho tiempo no existiera investigación en esta área, limitándose el tratamiento de la hepatitis crónica por VHD al uso de interferón pegilado, y sin otra alternativa en caso de fracaso, a pesar de que la coinfección por virus B y delta aumenta el riesgo de complicaciones hepáticas. Los buenos resultados de los ensayos en fase 2 y en fase 3 han llevado a la aprobación por la EMA de Bulevirtide, con datos ya en vida real. Se desconoce todavía el tiempo de tratamiento óptimos, y se han hecho algunos algoritmos, como el que se adjunta, publicado hace 2 años, en el que se recomendaba suspender el tratamiento a las 24-36 semanas si no había descenso de >2 log de la viremia de VHD. En el presente estudio las recomendaciones son continuar el tratamiento incluso hasta 96 semanas ya que se ha visto que en este punto también puede haber respuesta: hasta la mitad de los no respondedores en semana 24. Se añade más confusión al tiempo de tratamiento que probablemente pueda aclararse con futuros estudios.



Comunicación 5: 60: LIVER STIFFNESS MEASUREMENT TO DETECT SEVERE FIBROSIS AND CIRRHOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS D INFECTION. Victor De Ledinghen. November 13, 2023 02:15 pm - 02:30 pm EST.

Antecedentes: La infección por el virus de la hepatitis D (VHD) se asocia con una progresión acelerada de la enfermedad hepática a cirrosis. La biopsia hepática sigue siendo el procedimiento de referencia para la estadificación de la fibrosis en la hepatitis crónica por VHD. La elastografía transitoria (TE), que ha transformado el tratamiento de la infección por hepatitis B y C, no se ha evaluado en grandes poblaciones de pacientes infectados por el VHD. Investigamos el rendimiento de TE (FibroScan) para el diagnóstico de fibrosis hepática inducida por VHD.

Métodos: Los pacientes con VHD RNA positivos de una cohorte nacional fueron evaluados mediante TE, realizado dentro de los 6 meses posteriores a la biopsia hepática. Los estadios de fibrosis hepática se evaluaron mediante la puntuación Metavir (F0-4). El rendimiento diagnóstico de TE para identificar cirrosis (F4), fibrosis grave (F3) y fibrosis significativa (F2) se comparó con el de las pruebas de fibrosis no invasivas, como el índice de relación AST/plaquetas (APRI), la puntuación de fibrosis-4 (FIB-4) y la puntuación de fibrosis Delta-4 (D4FS). Se utilizaron los índices AUROC y Youden para establecer valores de corte óptimos.

Resultados: Se analizaron las mediciones válidas de rigidez hepática (LSM) de 230 pacientes (edad media 36 [30-44] años, IMC medio 24,0 [21,6-27,5] kg/m²). La prevalencia del estadio de fibrosis histológica fue del 20,4% para F0-F1, 27,0% para F2, 18,7% para F3 y 33,9% para F4. TE mostró una excelente precisión diagnóstica para la detección de cirrosis (AUROC de 0,88), superior a

la de APRI (0,76), FIB-4 (0,79) y D4FS (0,86) ($p=0,007$). TE también fue superior para detectar fibrosis grave: AUROC de 0,85, en comparación con 0,72 para APRI y 0,76 para FIB-4 ($p=0,003$). Su rendimiento no fue mejor para detectar fibrosis significativa (AUROC de 0,81 comparado con 0,72 para APRI y 0,72 para FIB-4, $p=0,39$). Con el valor de corte optimizado de 11,1 kPa para el diagnóstico de cirrosis, la TE mostró una sensibilidad del 81 %, una especificidad del 81 %, un VPP del 68,5 % y un VPN del 89 %; El 81% de los pacientes fueron clasificados correctamente. Con el valor de corte optimizado de 10,4 kPa para determinar la fibrosis grave, la sensibilidad del TE fue del 70,2 %, la especificidad del 83,5 %, el VPP del 82,5 % y el VPN del 71,7 %, con un 76,5 % de pacientes clasificados correctamente. En ambos valores de corte, el VPP se mantuvo sin cambios después de la exclusión de los pacientes con ALT>5N.

Conclusión: En esta gran cohorte de pacientes con VHD de la vida real, TE mostró un buen rendimiento diagnóstico para determinar fibrosis y cirrosis graves, superior al de APRI, FIB-4 y D4FS. La alta probabilidad de fibrosis grave, cuando LSM >10,4 kPa, y cirrosis, cuando LSM $\geq$ 11,1 kPa, justifica un tratamiento rápido. En el caso de LSM <10,4 kPa, todavía se recomienda LB.

Comentario: La histología sigue siendo el estándar de oro para obtener los resultados más precisos en la hepatitis crónica delta, permitiendo la caracterización de la enfermedad hepática, la clasificación y estadificación de la necroinflamación y la fibrosis. En pacientes con enfermedad hepática crónica, se puede realizar una biopsia hepática cuando la definición del grado y estadio de la enfermedad puede ayudar a modificar el manejo clínico/terapéutico de un paciente de manera individual, por ejemplo, cuando las imágenes y los análisis de sangre son contradictorios, o cuando, en pacientes con múltiples cofactores,

es necesario investigar el impacto relativo del VHD en la carga general de enfermedad hepática. Hay pocos datos hasta ahora que permitan validar la TE en el diagnóstico y estadiaje de la fibrosis hepática en el VHD, y este estudio aporta algún dato más. Las técnicas no invasivas de medición de la fibrosis hepática en el VHD se pueden utilizar para evaluar la enfermedad hepática avanzada, pero los valores de corte específicos todavía no están bien establecidos.