

Resumen del CROI 2023 sobre hepatitis víricas



Cristina Gómez Ayerbe
Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)

Escala PAGE-B para estimar el riesgo de carcinoma hepatocelular en personas coinfectadas por VIH/VHB - Comunicación 117

Bernard Surial¹, Adrià Ramírez Mena¹, Marie Roumet², Andreas Limacher², Colette Smit³, Olivier Leleux⁴, Amanda Mocroft⁵, Marc van Der Valk³, Fabrice Bonnet⁴, Lars Peters⁵, Jürgen K. Rockstroh⁶, Huldrych F. F. Günthard⁷, Annalisa Berzigotti¹, Andri Rauch^{2,2}, Gilles Wandeler². Swiss HIV Cohort Study, EuroSIDA, ATHENA and Aquitaine

1. University Hospital of Bern, Bern, Switzerland, 2. University of Bern, Bern, Switzerland, 3. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, Netherlands, 4. University of Bordeaux, Bordeaux, France, 5. Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, 6. University Hospital Bonn, Bonn, Germany, 7. University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Antecedentes: la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) es común entre las personas con VIH (PVVIH) y la causa más importante de carcinoma hepatocelular (CHC) en todo el mundo. Mientras que la escala PAGE-B, basada en edad, sexo y plaquetas, se recomienda para evaluar el riesgo de CHC entre individuos monoinfectados por VHB, no se ha evaluado en PVVIH.

Objetivo: validación externa de PAGE-B en personas con coinfección por VIH/VHB en Europa.

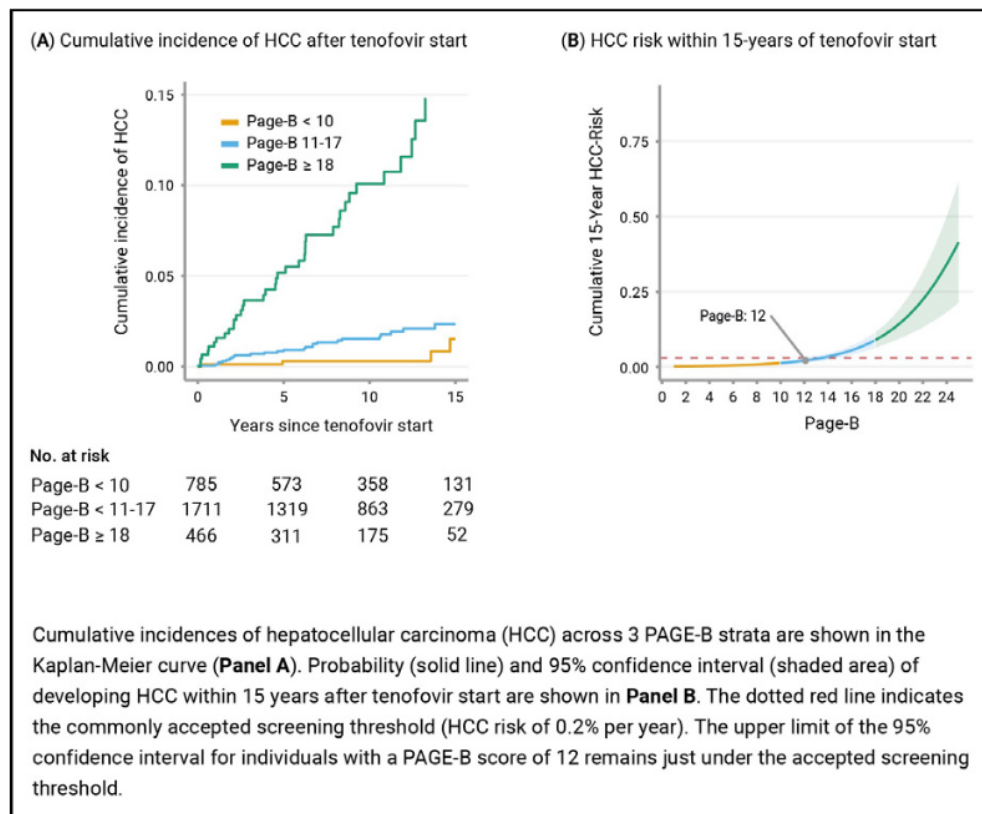
Métodos: utilizando datos de cuatro cohortes europeas (Swiss HIV Cohort Study, EuroSIDA, ATHENA y Aquitaine), incluimos PVVIH con HBsAg positivo y sin CHC antes de iniciar tenofovir. Estimamos el rendimiento predictivo de la puntuación PAGE-B en la aparición de CHC dentro de los 15 años posteriores al inicio de tenofovir. La discriminación del modelo se evaluó después de la imputación múltiple utilizando la regresión de Cox con el índice de pronóstico como covariable y calculando el índice c de Harrell. La calibración del modelo se evaluó comparando

las estimaciones de incidencia acumulada mediante el método de Kaplan-Meier con el estudio de derivación PAGE-B original.

Resultados: se incluyeron 2.963 personas con coinfección VIH/VHB. La mediana de edad fue de 41 años (IQR 35-47), 466 (16%) eran mujeres, 2.023 (68%) eran caucásicos y 314 (11%) tenían cirrosis hepática. El PAGE-B fue < 10 en el 26,5%, entre 10 y 17 en el 57,7% y ≥ 18 en el 15,7% de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 9,6 años, 68 personas desarrollaron CHC (2,58/1000 personas-año, IC 95%: 2,03–3,27). La pendiente de regresión del índice de pronóstico para el desarrollo de CHC dentro de los 15 años fue de 0,93 (IC 95%: 0,61 a 1,25) y el índice c combinado fue de 0,77 (rango de 0,73 a 0,80), lo que indica una buena discriminación del modelo comparable con el modelo original de estudio de derivación. La incidencia acumulada de CHC durante cinco años fue del 5,6% en individuos con una puntuación de PAGE-B ≥ 18 en nuestro estudio (Fig. A) en comparación con el 17% en el estudio de derivación, lo que indica diferencias en la calibración del modelo. Un punto de corte de PAGE-B de < 10 tuvo un valor predictivo negativo del 99,4 % para CHC en 5 años, y el riesgo de CHC de una puntuación < 12 se mantuvo por debajo del umbral de screening comúnmente aceptado (Fig. B).

Conclusión: para las personas con coinfección por el VIH/VHB, el PAGE-B proporciona una herramienta válida y precisa para evaluar el riesgo de desarrollar CHC. Individuos con una puntuación PAGE-B < 10 tienen un riesgo muy bajo de desarrollar CHC. La predicción del riesgo tiene el potencial de aumentar la vigilancia en personas de alto riesgo, así como disminuir el coste de la atención médica al evitar cribado de personas con un riesgo muy bajo de CHC.

Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular (grafica)



Comentario: el cribado del CHC en sujetos con infección crónica por VHB ha ido cambiando a lo largo de los años. La escala PAGE-B (única escala validada en sujetos caucasianos) con tres sencillos parámetros (edad, sexo y plaquetas) identifica bien la población caucasiana en tratamiento con análogos que tiene muy bajo riesgo, por lo que podría evitarse realizar cribado de CHC. Este trabajo presentado en el CROI y ya publicado (*J Hepatol* 2023; Jan 21; S0168-8278(23)00011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.029) es un estudio de validación externa en el cual la puntuación de PAGE-B muestra una excelente precisión en la predicción del riesgo de CHC en pacientes coinfectados VIH/VHB, realizado en una

gran colaboración de cohortes europeas. Al igual que en el estudio original (*J Hepatol* 2016; 64: 800-806), los individuos con una puntuación <10 tenían un riesgo muy bajo de CHC, con un valor predictivo negativo por encima del 99%, lo que confirma la utilidad de PAGE-B en personas con coinfección por VIH/VHB. Aunque el riesgo no es del 0% (si se excluyen los pacientes de origen africano el VPN sería del 99,8%) está por debajo del 0,2%, umbral por encima del cual se recomienda el cribado. Incluso si el límite se fijara en una puntuación <12 el riesgo anual estaría aún por debajo del 0,2%. Las limitaciones del estudio son una cohorte de validación pequeña (se aconseja que la cohorte de validación tenga más de 100 eventos), población que recibió TDF/TAF independientemente de la viremia del VHB o del estado de inflamación hepática, desconocimiento de la infección por VHD y un sesgo de detección por ser sujetos que se perciben como con más riesgo. En cualquier caso, este estudio valida una herramienta útil para la estratificación del riesgo del CHC en población coinfectada por VIH/VHB, que, de confirmarse en otras cohortes, seguro avalarán las recomendaciones de las próximas Guías Europeas de VIH/SIDA, si bien son necesarios mejores modelos predictores de riesgo en africanos para estrategias de cribado.

Predictores de descompensación hepática tras RVS en pacientes con infección crónica por VHC (de GEHEP) Estudio-011 – Comunicación 606

Anaïs Corma-Gómez¹, Francisco Tellez², Luis Morano³, Mario Frías⁴, Miriam Serrano-Fuentes⁵, Maria José Ríos⁶, Isabel Barroso⁷, Francisco J. Vera Méndez⁸, Rosario Palacios⁹, Paloma Geijo¹⁰, Dolores Merino¹¹, Ignacio De Los Santos¹², Arkaitz Imaz¹³, Juan A. Pineda¹⁴, Juan Macías¹⁴, Carlos Galera¹⁵

¹Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain, ²Hospital Universitario de Puerto Real, Cadiz, Spain, ³Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Galicia, Spain, ⁴Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain, ⁵Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin, Las Palmas, Spain, ⁶Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain, ⁷Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez, Spain, ⁸Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Spain, ⁹Hospital Virgen de la Victoria, Malaga, Spain, ¹⁰Hospital Virgen De La Luz, Cuenca, Spain, ¹¹Hospital Juan Ramon Jimenez, Huelva, Spain, ¹²Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, ¹³Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain, ¹⁴Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain, ¹⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Spain.

Antecedentes: en pacientes con infección crónica por VHC, las estrategias basadas en la rigidez hepática (RH) identifican pacientes con bajo riesgo de desarrollar descompensación hepática (DH) después de la RVS. Recientemente, se ha propuesto que en individuos con cirrosis compensada que tienen criterios favorables de Baveno VII (RH < 12 KPa y recuento de plaquetas > 150.000 x 10⁶/mL) después de la RVS, las medidas de vigilancia de la DH relacionadas con la hipertensión portal (HTP) podrían suspenderse en ausencia de otras causas de enfermedad hepática. Sin embargo, estos criterios no han sido validados en individuos coinfectados por VHC/VIH.

Métodos: estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. Pacientes en la cohorte GEHEP-011 que: 1) RH previa al tratamiento ≥ 14 KPa; 2) no DH antes de SVR. Evaluamos la precisión diagnóstica de RH < 14 kPa y los criterios de Baveno VII (estado favorable RH < 12 KPa y plaquetas $> 150.000 \times 10^6/\text{mL}$) en el momento de la RVS para predecir la DH relacionada con la HTP. Se evaluó específicamente la DH no prevista, los valores predictivos negativos (VPN) y el número de pacientes en los que se suspendería el cribado de dicha DH (elastografía hepática y endoscopia digestiva alta).

Resultados: se incluyeron 675 pacientes, 422 (62%) vivían con VIH. 36 (5,3%) individuos desarrollaron una DH después de la RVS: 20 (2,9%) descompensación hidrópica, 10 (1,5%) hemorragia digestiva, 6 (0,9%) encefalopatía hepática y 1 (0,2%) síndrome hepatorenal. El nuevo criterio de Baveno VII y RH < 14 KPa en el momento de la RVS lograron VPN del 100% (96,5%-100%) y 100% (98,4%-100%), evitando el 16% y el 35% de las medidas de vigilancia de DH, respectivamente. Teniendo en cuenta la coinfección por el VIH, la aplicación de los dos criterios fue similar. En pacientes mono infectados por VHC, los criterios de Baveno VII y RH < 14 KPa mantuvieron el VPN en el 100%. Entre las personas coinfectadas por el VIH/VHC, el VPN para estos eventos también fue del 100 % (94,0 %-100 %) y del 100 % (907,5 %-100 %) para Baveno VII y RH < 14 KPa, respectivamente. En ambos entornos, su uso resultó en evitar el 15% y el 36% de las medidas de vigilancia de DH.

Conclusión: entre las personas coinfectadas por el VIH/VHC, el criterio de Baveno VII también identifica pacientes con bajo riesgo de desarrollar DH después de SVR. El criterio de RH ≤ 14 KPa presenta un mejor rendimiento diagnóstico que Baveno

VII, ya que identifica un mayor número de pacientes con probabilidad de desarrollar DH. Si se considerara este criterio, las medidas de vigilancia de la DH podrían ahorrarse en más de un tercio de los pacientes cirróticos con RVS, sin error en la predicción de estos eventos.

Comentario: En octubre de 2021, la conferencia de consenso de Baveno VII titulada *“Personalized Care for Portal Hypertension”* avaló los métodos indirectos para predecir la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). Así en sujetos monoinfectados por VHC que presentan una RVS tras tratamiento, el tener una rigidez hepática medida por elastografía <12 Kpa y un recuento de plaquetas $>150.000/\text{mm}^3$ identificaba una población de escaso riesgo de descompensación hepática (DH) con lo que haría innecesaria la realización de pruebas de cribado. Este nuevo trabajo del grupo GEHEP tiene por objeto validar el consenso de Baveno VII en población coinfectada por VIH/VHC. Para ello utilizan la Cohorte GEHEP 011, constituida por sujetos mono y coinfectados, todos sin descompensaciones previas y con rigidez hepática medida por FibroScan ≥ 14 Kpa. Aplicando los criterios de Baveno VII ningún paciente presentó DH (ni mono ni coinfectado) tras la RVS. Pero lo relevante es que cuando se aplicaba solamente el criterio de la rigidez hepática <14 Kpa se identificaba un mayor porcentaje de población VIH sin riesgo de DH. Si se confirman estos resultados en otras cohortes, tendríamos una herramienta muy útil y selectiva para identificar una población que abandona el riesgo de DH. Los autores estiman una reducción del 36% de los recursos necesarios para el manejo de esta población.

Farmacocinética de Sofosbuvir/Velpatasvir en mujeres embarazadas con VHC - Comunicación LB597

Catherine Chappell¹, Jennifer Kiser², Riley Randolph³, Ingrid Macio⁴, Leslie Meyn⁴, Sam Mawhinney³, Anne-Marie Rick¹, Gysella Muniz¹, Kyung-Min Kwon⁵, Cathleen Letterio⁵, Sarjita Naik⁵, Bruce Kreter⁵, Sharon L. Hillier¹

1.University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA, 2.University of Colorado, Boulder, CO, USA, 3.University of Colorado, Denver, CO, USA, 4.Magee–Womens Research Institute, Pittsburgh, PA, USA, 5.Gilead Sciences, Inc, Foster City, CA, USA

Antecedentes: el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) durante el embarazo podría curar el VHC de la mujer embarazada durante la atención prenatal y prevenir la transmisión perinatal del VHC. Un estudio anterior de ledipasvir/sofosbuvir en el embarazo (NCT02683005) mostró una buena eficacia y una farmacocinética (PK) favorable, pero es necesario conocer los resultados con un régimen pangenotípico. Nuestros **objetivos** fueron comparar los parámetros farmacocinéticos de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en mujeres embarazadas frente a no embarazadas, y evaluar los resultados en el parto y la respuesta viral.

Métodos: estudio abierto en fase 1, participaron mujeres embarazadas VIH negativas con infección crónica por VHC entre las semanas 23 y 25 de gestación. Al entrar en el estudio, las participantes comenzaron con SOF-400 mg/VEL-100 mg diariamente durante 12 semanas. Se realizaron visitas farmacocinéticas intensivas de 24 horas a las 3 y 9 semanas de tratamiento. Se midieron niveles plasmáticos de VEL, SOF y GS-331007 (el metabolito inactivo de SOF) mediante ensayos UPLC-MS/MS validados. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante métodos no compartimentales (Phoenix v8.3) y proporciones medias geométricas

e IC del 90 % comparados con los datos farmacocinéticos históricos en mujeres no embarazadas de los ensayos de registro. También se determinaron los eventos adversos en la mujer, los resultados del parto y la respuesta virológica sostenida 12 semanas después del tratamiento (RVS12).

Resultados: 14 participantes fueron seleccionadas, 3 fueron excluidas, 1 por rechazar su participación, 1 debido a una anomalía fetal y 1 por aclaramiento espontáneo del VHC; 11 participantes finalmente fueron incluidas en el estudio. Una participante interrumpió el tratamiento después de dos dosis debido al empeoramiento de la hiperémesis. La exposición a VEL y la concentración máxima de SOF (C_{max}) fueron similares a los datos históricos, pero el área bajo la curva (AUC) de SOF fue un 38 % más alta y el AUC y la C_{max} de GS-331007 fueron un 38 % y un 43 % más bajos, respectivamente (Tabla). Las 10 participantes que completaron el tratamiento tenían RNA del VHC indetectable en el momento del parto. Todas las participantes que completaron la visita de RVS12 se curaron (n=8) y todos los bebés que se evaluaron tenían un RNA del VHC indetectable (n=7). Nueve madres participantes experimentaron eventos adversos relacionados con SOF/VEL; sin embargo, solo uno fue superior al grado 2 (vómitos) y resultó en la suspensión de SOF/VEL. Dos bebés nacieron pretérmino en semana 35 y 36 de gestación.

Conclusión: las exposiciones a SOF/VEL no fueron clínicamente diferentes durante el embarazo. De acuerdo con SOF/LPV en mujeres embarazadas, se observaron exposiciones más bajas a GS-331007 y posiblemente debido a una mayor tasa de filtración glomerular durante el embarazo. Se está realizando un estudio multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de SOF/VEL en el embarazo (NCT05140941).

Parámetros PK de SOF/VEL durante el embarazo vs no embarazadas

PK Parameter Geomean (%CV)		Pregnant Women (N=10) ^a	Non-Pregnant Women in Registrational Trials (N=25) ^b	%GMR (90%CI)
SOF	AUC _{tau} (hr*ng/mL)	2039.62 (29.75)	1483.83 (66.43)	1.38 (1.06, 1.78)
	C _{max} (ng/mL)	1455.09 (43.92)	1226.16 (59.46)	1.19 (0.88, 1.60)
GS-331007	AUC _{tau} (hr*ng/mL)	9588.94 (18.75)	15361.31 (22.35)	0.62 (0.55, 0.71)
	C _{max} (ng/mL)	752.66 (21.85)	1312.17 (32.55)	0.57 (0.49, 0.67)
VEL	AUC _{tau} (hr*ng/mL)	3244.45 (39.89)	3570.65 (72.04)	0.91 (0.67, 1.23)
	C _{max} (ng/mL)	381.93 (38.35)	449.39 (77.12)	0.85 (0.63, 1.15)
	C _{tau} (ng/mL)	40.56 (49.00)	49.77 (66.37)	0.82 (0.59, 1.13)

All data are presented to 2 significant digits. Abbreviations: AUC_{tau}, area under the concentration-time curve of the dosing interval; C_{max}, maximum concentration; C_{tau}, concentration at the end of the dosing interval; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; GMR, geometric mean ratio

a Geometric mean of individual participants PK parameters from 2 PK visits were used for summarization.

b Subset of non-pregnant women from registrational trials administered SOF/VEL with intensive PK assessments.

Comentario: el cribado de la infección por el VHC y posterior tratamiento durante el embarazo con AAD supone beneficios a varios niveles: una oportunidad para curar el VHC debido al seguimiento estrecho durante el embarazo (*enganche en los cuidados*), prevenir la transmisión al bebé o reducir la morbilidad asociada, entre otros. En el momento actual no existen recomendaciones para el tratamiento del virus de la hepatitis C en el embarazo ni en la lactancia, ni intervenciones para prevenir la transmisión vertical. Y la razón es obvia: la falta de datos. Es bien conocida la farmacocinética peculiar que tienen algunos antivirales en el embarazo (ABC/3TC, TDF o TAF/FTC, DTG, RAL, DRV/r...). Este estudio realizado con un régimen pangenotípico estándar en el momento actual como es SOF/VEL aporta información muy relevante sobre la farmacocinética de dichos fármacos. Las noticias son buenas y los resultados muy alentadores y avalan la realización de un estudio ya en marcha en fase IV (Estudio **STORC**, *Sofosbuvir/Velpatasvir Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy*) que reclutará a 100 mujeres en Estados

Unidos (Ohio, Utah y Pensilvania) y que responderá a preguntas sobre eficacia y seguridad. Todos los escenarios son buenos para detectar y tratar el virus de la hepatitis C y éste en concreto de la mujer embarazada es doblemente bueno por beneficios en la madre e hijo.

Bulevirtide +/- IFN-peg en pacientes coinfectados por VIH/VHB/VHD en vida real – Comunicación 589

Victor de Ledinghen¹, Anne Gervais², Marie-Noelle Hilleret³, Karine Lacombe⁴, Patrick Mialhes⁵, Bruno Roche², Louis D'Alteroche⁶, Jean-Pierre Arpurt⁷, Isabelle Rosa⁸, Antonia Le Gruyer⁹, Marc-Antoine Valantin², Helene Regnault¹⁰, Christiane Stern², Tarik Asselah², Stanislas Pol² CATU Study Team

1.Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France, 2.Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France, 3.Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France, 4.Saint-Antoine Hospital, Paris, France, 5.Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse, Bourg en Bresse, France, 6.Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Tours, France, 7.Centre Hospitalier d'Avignon, Avignon, France, 8.Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France, 9.Centre Hospitalier de Saint Brieuc, Saint Brieuc, France, 10.Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Créteil, France

Antecedentes: bulevirtide (BLV) es un lipopéptido que inhibe la entrada de HBV/HDV en los hepatocitos. Se observó una disminución significativa del ARN del VHD en pacientes con VHB/VHD que recibieron BLV durante 48 semanas en monoterapia o en combinación con PEG-interferón α 2a (PEG-IFN α). Hasta el momento, no se han presentado datos en pacientes coinfectados por VIH/VHB/VHD tratados con BLV. El objetivo de este análisis fue evaluar la eficacia y seguridad de 2 mg diarios de BLV con o sin PEG-IFN α 2a durante 12 meses en pacientes coinfectados con VIH tratados en el programa francés de acceso temprano de BLV.

Métodos: 21 pacientes con VIH (71 % hombres, edad media 48 años, cirrosis 52 %, mediana de ARN-VHD 6,09 log₁₀ UI/mL, mediana de ARN-VIH 0 cp/mL (tres pacientes tenían ARN-VIH detectable el día 0, todos < 100 cp/mL), mediana de CD4 558/mm³) con infección crónica por VIH/VHB/VHD, con cirrosis

compensada/fibrosis severa o fibrosis moderada con niveles elevados de ALT, se incluyeron en el programa francés de acceso anticipado. Los pacientes recibieron BLV 2 mg QD SC solo (N = 13) o en combinación con PEG-IFN α una vez por semana (N = 8) según la elección del médico. El régimen del tratamiento antirretroviral para VIH (TAR) fue TAF/FTC (en el 100 % de los pacientes) e IP, ISTI o NNRTI.

Resultados: no se informaron eventos adversos específicos y no fue necesario modificar el fármaco para el VIH (mediana de CD4 en M12: 540/mm³). Solo un paciente tenía ARN de VIH detectable en M12 (31 cp/mL al inicio y 54 cp/mL en M12). Se observó una interrupción temprana (antes de M12) en 8 (38%) pacientes: 2 eventos adversos (hemorragia varicosa, cáncer de recto), 3 pérdidas de seguimiento o decisión del paciente, 3 otras razones). Desde el inicio, el ARN del VHD (log₁₀ UI/ml) disminuyó con el tiempo: M3 -2,25, M6 -4,09, M9 -3,37 y M12 -4,19. Los resultados principales en M12 se indican en la Tabla.

Conclusión: en esta primera cohorte del mundo real de pacientes con VIH/VHB/VHD, la administración diaria de 2 mg de BLV durante 12 meses fue segura y bien tolerada sin impacto en la supresión viral de VIH ni en los CD4. Se observaron una fuerte respuesta antiviral y bioquímicas de HDV en la vida real, independientemente del régimen de BLV administrado.

Respuesta virológica y bioquímica en M12

Results at M12	BLV monotherapy	BLV + PEG-IFN
Normal ALT level (< 40 IU/L)	5/8 (62.5%)	3/7 (42.9%)
2 log decrease from baseline or undetectable HDV-RNA (%)	7/9 (77.7%)	5/7 (71.4%)
Undetectable HDV-RNA (%)	6/9 (66.7%)	5/7 (71.4%)

Comentario: BLV bloquea la captación del VHD en los hepatocitos a través del cotransportador de sodio/ácido biliar. Ha sido aprobado condicionalmente por la EMA, pero de momento los datos en vida real sobre su eficacia son limitados. En el congreso de la AASLD de 2021 se presentó un estudio en vida real, con muy pocos pacientes (17), por lo que probablemente no ofrecía datos extrapolables a otras poblaciones, aunque sus resultados fueron similares a los de los ensayos clínicos, con casi la mitad de los pacientes con respuesta viral a las 24 semanas, con dosis de 2 o 10 mg al día, y en monoterapia con BLV. En el congreso de la EASL de 2022 se presentó otro trabajo de la cohorte BuleDelta, un ANRS multicéntrico francés, de 98 pacientes tratados con 2 mg al día, y el 45% en combinación con Peg-IFN, donde se observó respuesta virológica en S24 en el 56%, que aumentó al 80% en los pacientes tratados en combinación con Peg-IFN. Estos datos ya indicaban que probablemente la combinación de BLV y Peg-IFN era la más conveniente, siendo el tiempo de tratamiento al menos de 24 semanas para poder tomar una decisión posterior. En este trabajo con una n muy limitada (21) no hubo efectos adversos relacionados con el BLV ni fue necesario modificar el TAR en ningún paciente. Hubo buena respuesta en ambas ramas tanto bioquímica como de reducción de la carga viral. Al contrario de lo que ocurre en pacientes sin infección por el VIH, el añadir Peg-IFN no mejora la respuesta. Identificar a los VHD entre los pacientes coinfectados VIH/VHB debe ser rutinario, y además del

tratamiento con 2 análogos se debería valorar el añadir BLV o incluir al paciente en estudios con dicho fármaco que nos permitan responder preguntas aún sin contestar. Con BLV se abre un camino para el control de la infección por VHD, también en las personas que viven con VIH.

Empeoramiento del CAP y del perfil metabólico tras RVS en personas coinfectadas VIH/VHC como signos de esteatosis – Comunicación 615

Alessia Siribelli¹, Daniele Ceccarelli¹, Laura Galli², Giulia Morsica¹, Riccardo Lolatto², Costanza Bertoni³, Antonella Castagna³, Caterina Uberti Foppa¹, Hamid Hasson³

1.Ospedale San Raffaele, Milan, Italy, 2. San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, 3. San Raffaele Vita-Salute University, Milan, Italy

Antecedentes: El objetivo de este estudio es investigar la trayectoria del parámetro de atenuación controlada (CAP), como indicador de esteatosis hepática (EH), y de los parámetros metabólicos después de la respuesta viral sostenida (RVS) post-AAD en personas con VIH/VHC. También exploramos el riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM).

Métodos: estudio observacional que incluye personas con VIH/VHC, seguidas en el Hospital San Raffaele, Italia, sin diabetes, que alcanzaron la RVS. Los datos de CAP y de parámetros metabólicos (peso, IMC, glucosa, colesterol total (CT), HDL, LDL-colesterol, triglicéridos) se recogieron desde el inicio de los AAD (basal, BL) hasta la última visita disponible. Los cambios porcentuales anuales medios (trayectorias) se estimaron mediante un modelo mixto lineal uni y multivariable con intersección aleatoria y pendiente para todos los parámetros considerados en la muestra total y según el genotipo del VHC.

Resultados: se incluyeron 598 individuos: en BL, mediana de edad 53 años (IQR 49-56), 441 (74%) hombres, tratados con TAR desde 18.3 (IQR 11-22) años, 49% en INSTI y 25% con TAF. Los regímenes de AAD más comunes fueron SOF/VEL (48%) y G/P (20%). Los genotipos (GT) del VHC se distribuyeron así: GT1a (47 %), GT3 (22 %), GT4 (20%), GT1b (7%), GT2 (4%). Los valores CAP en BL y de seguimiento

estaban disponibles en 225 personas, mientras que los parámetros metabólicos en BL y de seguimiento (FU) estaban disponibles en 598 personas. Durante una mediana de FU de 3,3 (IQR 1,8-4,2) años (número medio de valores de CAP = 2,5; rango 2-6), se estimó un aumento significativo de CAP en la muestra total (SO) y en GT4, GT1a, GT1b (Tabla 1). En general, se observó un aumento significativo de CT, HDL, triglicéridos, glucosa, peso e IMC, mientras que la rigidez disminuyó significativamente; se encontraron diferentes trayectorias entre los genotipos del VHC para LDL (p 0.041, Tabla 1). En el análisis multivariable, la dislipidemia influyó significativamente en las trayectorias de la CAP (Sí: +2,6 (IC 95 %: 1,2-3,9), $p=0,0002$; No: +3,3 (IC 95 %: 1,8-4,7), $p< 0,0001$) después del ajuste por años de TSR, genotipo VHC, tipo de TAR actual y TAF, CV-VIH actual, CD4 e IMC. Durante la FU se observaron 20/598 (3,3%) nuevos diagnósticos de DM; 7 (3,1%) nuevos diagnósticos de DM ocurrieron entre 225 personas con datos CAP. La mediana de las trayectorias de CAP entre las personas que desarrollaron DM fue de 7,3 (IQR 4,9-11,2) frente a 3,3 (IQR 0,06-5,8) entre las personas sin DM; Las trayectorias de CAP mostraron un efecto marginal sobre el riesgo de DM (OR 1,08 (IC 95% 0,97-1,18), p 0,095).

Conclusión: en personas VIH/VHC, se observó un empeoramiento significativo del CAP y el perfil metabólico tras la RVS. Encontramos un modesto aumento en el riesgo de DM entre las personas con un mayor aumento en la CAP.

Table 1: Mean annual percent changes (95% Confidence Interval) of CAP and metabolic parameters

Parameter	Overall	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	Pvalue difference between groups
Total Cholesterol	1.0180 (0.5629;1.4731) pvalue< .0001 N=540	0.79 (0.12;1.46) pvalue=0.0203 N=253	1.46 (-0.13;3.05) pvalue=0.0728 N=40	0.59 (-1.67;2.86) pvalue=0.6085 N=21	1.9 (0.96;2.84) pvalue<.0001 N=120	0.75 (-0.3;1.81) pvalue=0.1606 N=106	0.3533
LDL	-0.2604 (-1.3412;0.8203) pvalue=0.6360 N=376	-1.5 (-3.04;0.03) pvalue=0.0547 N=181	0.36 (-3.35;4.06) pvalue=0.8503 N=25	-0.55 (-5.6;4.51) pvalue=0.8322 N=15	2.84 (0.59;5.1) pvalue=0.0136 N=86	0.47 (-2.16;3.1) pvalue=0.7252 N=69	0.0408
HDL	1.0004 (0.3938;1.6070) pvalue=0.0013 N=397	0.51 (-0.38;1.39) pvalue=0.2603 N=189	2.02 (0.03;4) pvalue=0.0467 N=28	1.75 (-1.22;4.73) pvalue=0.2482 N=15	1.9 (0.64;3.16) pvalue=0.0031 N=90	0.53 (-0.89;1.95) pvalue=0.4650 N=75	0.3076
Triglycerides	3.0519 (1.8669;4.2370) pvalue< .0001 N=537	2.79 (1.03;4.54) pvalue=0.0019 N=250	4.87 (0.91;8.84) pvalue=0.0160 N=40	2.07 (-3.59;7.73) pvalue=0.4731 N=21	1.88 (-0.51;4.28) pvalue=0.1238 N=120	4.41 (1.63;7.19) pvalue=0.0019 N=106	0.5852
Weight	0.7883 (0.5895;0.9871) pvalue< .0001 N=545	1.01 (0.72;1.29) pvalue< .0001 N=255	0.73 (-0.01;1.47) pvalue=0.0529 N=39	0.09 (-0.83;1.02) pvalue=0.8414 N=22	0.43 (0.02;0.84) pvalue=0.0406 N=118	0.88 (0.42;1.33) pvalue=0.0002 N=111	0.1137
Stiffness	-4.2850 (-7.1623;-1.4077) pvalue=0.0036 N=287	-6.91 (-11.19;-2.62) pvalue=0.0017 N=126	-2.01 (-13.22;9.19) pvalue=0.7736 N=19	-2.25 (-15.49;11) pvalue=0.7384 N=10	0.67 (-5.09;6.42) pvalue=0.8197 N=70	-5.5 (-11.95;0.95) pvalue=0.0940 N=62	0.3203
BMI	0.8239 (0.6126;1.0353) pvalue< .0001 N=541	1.02 (0.71;1.32) pvalue< .0001 N=252	0.72 (-0.07;1.5) pvalue=0.0739 N=39	0.09 (-0.89;1.08) pvalue=0.8518 N=22	0.49 (0.05;0.93) pvalue=0.0280 N=117	0.97 (0.48;1.45) pvalue< .0001 N=111	0.1816
Glucose	3.4023 (3.0413;3.7632) pvalue< .0001 N=574	3.36 (2.83;3.88) pvalue< .0001 N=268	4.14 (2.92;5.36) pvalue< .0001 N=42	1.38 (0.35;3.10) pvalue=0.1181 N=23	3.43 (2.69;4.18) pvalue< .0001 N=126	3.62 (2.77;4.48) pvalue< .0001 N=115	0.1381
CAP	2.8606 (1.7580;3.9632) pvalue< .0001 N=225	2.15 (0.52;3.77) pvalue=0.0101 N=100	5.27 (0.63;9.92) pvalue=0.0265 N=12	1.49 (-3.54;6.52) pvalue=0.5576 N=7	1.84 (-0.33;4) pvalue=0.0956 N=53	5.22 (2.85;7.59) pvalue< .0001 N=53	0.1509

Comentario: la infección crónica por VHC se ha relacionado con EH y cambios en el metabolismo, que además pueden verse exacerbados por la exposición a tratamiento antirretroviral en paciente coinfectados. Por otro lado, la enfermedad hepática metabólica, es decir la presencia de EH asociada con uno de los siguientes factores: sobrepeso u obesidad (definida como IMC ≥ 25 kg/m² en caucásicos o IMC ≥ 23 kg/m² en asiáticos), presencia de diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de al menos 2 alteraciones metabólicas, es especialmente frecuente en PVVIH y cada vez hay más trabajos que relacionan hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con el riesgo de desarrollar DM en PVVIH. El impacto metabólico a largo plazo tras la curación del VHC no está claro, y este trabajo de 598 individuos coinfectados pone de manifiesto, lejos de una mejoría en parámetros metabólicos tras la curación del VHC, un aumento significativo del CAP que sugiere alto riesgo de desarrollar EH post RVS además de un modesto aumento de riesgo de DM en aquellos con mayor aumento de CAP. En este estudio la mediana de edad de los participantes fue de 53 años y la de IMC 23. La limitación fundamental del estudio es que el valor de CAP en el seguimiento estaba

disponible en menos de la mitad de los sujetos, con lo que las conclusiones no dejan de ser endeble. De todas formas, el estudio apunta que a pesar de la curación de la VHC en PVVIH, la EH y las alteraciones metabólicas asociadas sigue presentes. Se necesitan estudios longitudinales bien diseñados para comprobar estos datos iniciales.