



Resumen del congreso del CROI 2021

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

Dr. M^a José Galindo Puerto

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Clínico Universitario de Valencia

El CROI es siempre un congreso muy innovador e interesante cuyo foco está puesto en el VIH/SIDA. Pero también aborda aspectos relacionados las coinfecciones, especialmente las hepatitis víricas, cuya incidencia y prevalencia son elevadas en la población con VIH y son responsables de una elevada morbilidad. A esto hay que añadir otras comorbilidades como la esteatosis hepática, un problema emergente a nivel mundial y que está adquiriendo una importancia creciente en nuestros pacientes.

Este año, como en otros congresos, todos los contenidos han sido matizados por la COVID-19, y, además, en el caso de las hepatitis, por el éxito obtenido con la generalización del tratamiento con AAD. Ha habido muy pocos aspectos relacionados directamente con los tratamientos, pero sí muchos en los que se abordan aspectos epidemiológicos, prevención, vacunas o evaluación del grado de afectación hepática en distintos escenarios.

El número de presentaciones relacionadas con hepatitis virales ha sido elevado, muchas de ellas elaboradas por grupos de investigadores españoles. La selección de solo cinco ha sido realmente difícil. He elegido comunicaciones relacionadas con problemas clínicos o diagnósticos importantes: VHB y carcinoma hepatocelular, impacto del tratamiento con AAD en la incidencia y prevalencia de coinfección VIH/VHC en España, la importancia de la vacunación frente a VHA para evitar nuevas infecciones, la necesidad de tener scores validados para diagnosticar esteatosis hepática, y valorar la necesidad de realizar gastroscopias para despistaje de sangrado por varices esofágicas en pacientes que han alcanzado la RVS tras tratamiento con AAD. Pero hay un trabajo que también tiene mucho interés por el reto que supone la eliminación de VHC en este mundo global y es el MINMON en el que se pauta tratamiento con

un seguimiento y contacto mínimos, demostrando que la eficacia es la misma que con el seguimiento tradicional. Por este motivo he decidido añadirlo.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HBV VIREMIA IN HIV/HBV- COINFECTED PERSONS IN NA-ACCOR

Referencia: Kim HN, Newcomb CW, Carbonari DM, et al. Hepatocellular carcinoma and HBV viremia in HIV/HBV-coinfected persons in NA-ACCORD. Abstract 136.

Objetivo: Identificar la incidencia y los determinantes de aparición de HCC en los pacientes coinfectados VIH/VHB de la cohorte NA-ACCORD. Los potenciales factores de riesgo que se contemplan son: aspectos relacionados con el VIH (viremia y porcentaje de CD4), con el VHB (DNA por valor cuantitativo y detectable o no) y los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, raza, obesidad, consumo de alcohol o coinfección VHC)

Material y métodos: Los autores revisaron los datos de todas las personas coinfectadas VIH/VHB (HBsAg, HBeAg o DNA VHB positivos) de las 22 cohortes que forman parte de la North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) de las que se disponía de determinaciones de RNA de VIH y CD4 entre enero de 1995 y diciembre de 2016. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de HCC en el momento de entrada en la cohorte o con signos de daño hepático severo: ALT/AST>1000 UI/l en los 30 días previos al primer test de VHB (hepatitis aguda).

Como ya hemos mencionado, el objetivo primario fue el diagnóstico de HCC durante el seguimiento que continuó hasta el fallecimiento del paciente, la pérdida de seguimiento, final de comunicación del diagnóstico de hepatocarcinoma en la cohorte o 31 de diciembre de 2016.

Para identificar los factores de riesgo independientes de HCC, los investigadores utilizaron para realizar el análisis multivariante la regresión de Cox. En este análisis incluyeron las variables que aparecen en la tabla siguiente y que recogen tanto aspectos valorados a la entrada de la cohorte (edad, sexo, raza, IMC), como durante el seguimiento (coinfección VHC; consumo de alcohol...) o aquellas que se actualizan periódicamente (RNA de VIH, % CD4, diabetes mellitus, DNA VHB, tratamiento antirretroviral activo frente a VHB).

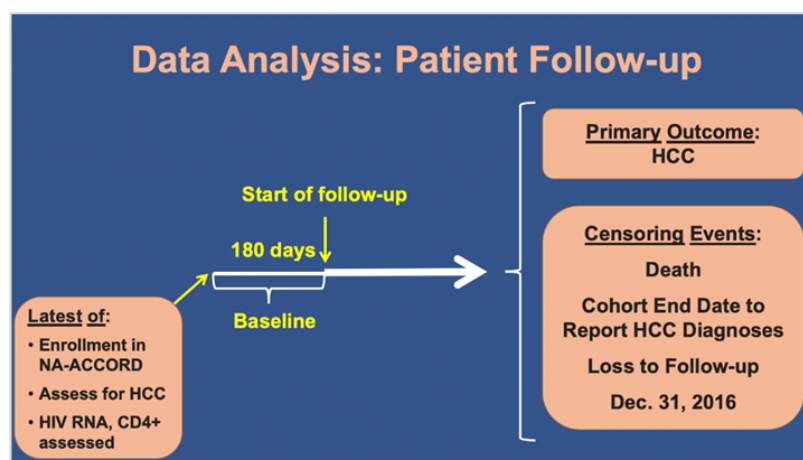
Tabla 1: datos recogidos de los pacientes incluidos en el estudio. Factores de riesgo y definición

Datos recogidos	
Factor de riesgo	Definición
Edad	≥40 años; <40 años
Sexo	Hombre; mujer
Raza	Blanca; no blanca
Obesidad	IMC ≥ 30 Kg/m ²
Diabetes mellitus	1) HbA1c ≥ 6.5%, 2) antidiabéticos ó 3) diagnóstico + antidiabéticos
Consumo de alcohol	Algún registro de 1) diagnóstico de abuso de alcohol ó 2) ≥7 bebidas/semana en mujeres o ≥14 bebidas/semana para hombres en el cuestionario AUDIT-C
VHC crónica	RNA de VHC detectable o genotipo
RNA de VIH	≤500 cp/ml; >500 cp/ml

Porcentaje de CD4	<14%, 14-28%, >28%
Año de calendario	Año de inicio del seguimiento
DNA VHB	≤200 UI/ml; >200 UI/ml

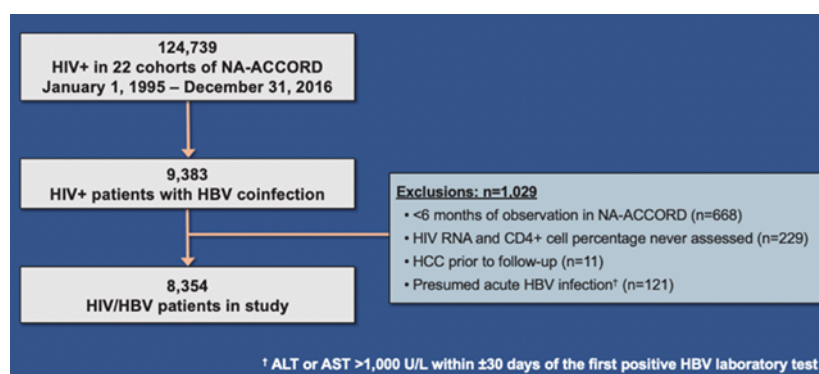
En la siguiente figura aparece resumido el seguimiento de los pacientes:

Figura 1: seguimiento de los pacientes:



Resultados: De 124.739 pacientes analizados, 9383 tenían coinfección VIH/VHB, pero al final se incluyeron 8354 en el estudio. El diagrama de flujo de los pacientes aparece reflejado en la *Figura 2*.

Figura 2: resultados. Selección de los pacientes



Los 8354 pacientes analizados tenían una mediana de edad de 43 años (IQR 36-49), el 93.1% eran hombres, 41% de raza negra, 12.1% obesos; un 6.3% tenían diabetes mellitus, 35.3% consumían alcohol, 21.6% tenía infección crónica por VHC, un 45.3% RNA de VIH>500 cp/ml y un 28.3% un porcentaje de CD4<14%. El 76% tomaban un TAR que incluía fármacos activos frente a VHB: lamivudina, emtricitabina o Tenofovir disoproxil fumarato. Los aspectos relacionados con la hepatitis B están resumidos en la [Tabla 2](#).

[Tabla 2](#).- Características basales relacionadas con el VHB

Características	N=8354
Determinación de DNA VHB	64.2%
Mediana (IQR) log ₁₀ UI/ml	2.0 (1.3-5.0)
≤200 UI/ml	55.3%
201-2000 UI/ml	7%
<2000 UI/ml	37.7%
Valoración solo por DNA VHB cualitativo	27.6%
Test HBeAg (n, %)	46.9%
Positivo	26%
TAR activo frente a VHB*	76.2%
Cifra de plaquetas<150.000/mcl	19%

*lamivudina, emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato

Con un seguimiento de 65392 personas/año, se diagnosticaron 115 casos de HCC, lo que se traduce en una incidencia de 1.8 (IC 95%, 1.5-2.1) casos por 1000 personas/año.

Tras el análisis multivariante, se mantienen como factores de riesgo tradicionales independientes de desarrollo de HCC, *la edad*: 40-49 años vs <40 (aHR(Hazard ratio ajustada) 1.97, IC 95% 1.22-3.17) y >50 años vs 40 (aHR 2.55, IC 95% 1.49-4.35); el *consumo importante de alcohol* (aHR 1.52, IC 95% 1.04- 2.23), y la *coinfección VHC crónica* (aHR 1.61, IC 95% 1.07 - 2.40). Los aspectos relacionados con el VIH no alcanzan la significación estadística: CV>500 cp>/ml (aHR 0.88, IC 95% 0.55-1.41) y CD4<14%)aHR 1.03, IC 95% 0.56-1.9) .

Además, se realizó un análisis específico de los 3054 pacientes de los que se disponían determinaciones cuantitativas de DNA de VHB, objetivándose un incremento de riesgo creciente de HCC en relación con la viremia positiva: con DNA VIH>200 UI/l el riesgo es 2.7 mayor (aHR 2.7, IC 95% 1.23-5.93) y especialmente con niveles >200.000 UI/l en que es 4.34 veces mayor (aHR 4.34, IC 95% 1.72-10.94). Todos estos datos están resumidos en la Tabla siguiente.

Table. Risk of incident hepatocellular carcinoma associated with different categories of time-updated hepatitis B virus (HBV) DNA among HIV/HBV-coinfected persons who had quantitative HBV DNA measured prior to follow-up in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (1995-2016; n=3,054; 30 incident hepatocellular carcinoma events identified).

Characteristic	No. Exposed	No. Events	Person-Time	Incidence Rate (95% CI), Events/1,000 Person-Years	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR* (95% CI)
Time-updated HBV DNA, 200 IU/mL cut-off						
≤200 IU/mL	2,355	17	15,844.9	1.1 (0.6-1.7)	Reference	Reference
>200 IU/mL	1,468	13	5,031.4	2.6 (1.4-4.4)	2.60 (1.25-5.41)	2.70 (1.23-5.93)
Time-updated HBV DNA, 2,000 IU/mL cut-off						
≤200 IU/mL	2,355	17	15,844.9	1.1 (0.6-1.7)	Reference	Reference
201-2,000 IU/mL	596	2	973.1	2.1 (0.2-7.4)	2.11 (0.48-9.17)	2.20 (0.50-9.59)
>2,000 IU/mL	1,232	11	4,058.3	2.7 (1.4-4.8)	2.72 (1.26-5.86)	2.85 (1.24-6.57)
Time-updated HBV DNA, 200,000 IU/mL cut-off						
≤200 IU/mL	2,355	17	15,844.9	1.1 (0.6-1.7)	Reference	Reference
201-200,000 IU/mL	1,122	5	2,924.0	1.7 (0.6-4.0)	1.71 (0.63-4.67)	1.77 (0.63-4.94)
>200,000 IU/mL	774	8	2,107.4	3.8 (1.6-7.5)	3.87 (1.66-9.06)	4.34 (1.72-10.94)

Abbreviations: CI=confidence interval; HBV=hepatitis B virus; HIV=human immunodeficiency virus; HR=hazard ratio; RNA=ribonucleic acid

* Hazard ratios adjusted for age and calendar year at start of follow-up.

Además, el riesgo de HCC fue también mayor por cada incremento de 1.0 log10 UI/l de DNA VHB (aHR 1.18; IC 95% 1.05-1.34).

Por último, se realiza otro análisis en el que se incluye a los 4891 paciente que están recibiendo TAR que incluye fármacos activos frente a VHB y de los que se disponen determinaciones seriadas de DNA de VIH. Si se compara las personas con DNA detectable con las que están indetectables menos de un año, no se observan diferencias en cuanto al riesgo. Pero cuando se analiza las personas que están más de un año indetectables, se observa una diferencia significativa de reducción significativa del 66 de riesgo de desarrollar HCC (aHR 0.34, IC 95% 0.17-0.67). El análisis está resumido en la [Tabla 4](#):

[Tabla 4](#).- riesgo de HCC según la duración de la supresión de DNA de VHB: (n=4891; 78 eventos HCC)

Características (time-updated)	HR ajustada [£] (IC 95%)
Duración de la supresión de VHB [¥]	
Detectable	Referencia
Indetectable <1 año	1.12 (0.55-2.28)
Indetectable ≥ 1 año	0.42 (0.24-0.73)
Duración de la supresión de VHB ^{&}	
Detectable	Referencia
Indetectable<1 año	1.14 (0.56-2.31)
Indetectable 1-4 años	0.55 (0.28-1.07)
indetectable ≥ 4 años	0.34 (0.17-0.67)

[£] ajustado por edad, sexo, raza, diabetes mellitus, RNA de VIH, % CD4, consumo de alcohol y año de seguimiento

¥ p-value test for trend=0.002

&p-value test for trend=0.001

Conclusiones: Los autores concluyen que en esta gran cohorte de pacientes con VIH y VHB en tratamiento antirretroviral, los fármacos frente al VHB disminuyen, pero no eliminan el riesgo de HCC. Los pacientes coinfectados con DNA de VHB >200 UI/ml, siguen con riesgo elevado de HCC. El consumo de alcohol y la coinfección VHC tienen una prevalencia elevada en la cohorte y también son factores de riesgo importantes de HCC. Para conseguir el mayor beneficio del TAR en prevención del HCC es fundamental la supresión viral sostenida.

Comentario: Este es un trabajo importante porque es la primera cohorte que aporta información sobre un aspecto tan relevante como la caracterización de los factores de riesgo de aparición de HCC en una cohorte de pacientes coinfectados VIH/VHB que reciben tratamiento antirretroviral que incluye fármacos activos frente a VHB. Como aparecía en la introducción, los datos disponibles hasta ahora eran muy limitados, ya que en nuestro medio la prevalencia de VHB crónica es baja gracias a las campañas vacunales y nuestro foco estaba más puesto en la VHC por su mayor incidencia y prevalencia.

El análisis realizado es muy completo, recoge los distintos factores de riesgo de HCC tanto los clásicos como los relacionados con el VHB e incluye un número de pacientes elevado.

El hallazgo más importante del estudio es el hecho de que el tratamiento de la hepatitis B reduce, pero no elimina el riesgo de hepatocarcinoma. Los autores subrayan la importancia de determinar regularmente el DNA de VHB con

el objetivo de conseguir que esté lo más baja posible durante el mayor tiempo posible. De hecho, los datos ponen de manifiesto que el riesgo de HCC se reduce de forma significativa a partir de los 4 años de alcanzar la indetectabilidad.

Pero, además, hay que tener en cuenta que los factores de riesgo clásicos también son importantes, de ahí la necesidad de detectar el abuso de alcohol y si es posible incluir a los pacientes en programas de deshabituación, así como realizar despistaje de otras hepatitis, especialmente VHC cuyo tratamiento es sencillo y permite la curación de la mayoría de los pacientes.

En este caso, se recogen datos de una cohorte con un número importante de pacientes, aunque con limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo en el que no se incluyen datos sobre hepatitis delta, genotipo VHB, esteatosis hepática, o cirrosis; además, la monitorización del DNA de VHB no es adecuada en muchos pacientes. La cohorte es americana, por lo que representa su realidad y probablemente los datos no se puedan extrapolar a la nuestra. Pese a todo, la información obtenida va a tener un impacto claro en nuestra práctica clínica diaria.

Los autores concluyen con la siguiente frase: “para conseguir el máximo beneficio protector de la terapia antiviral en la prevención del HCC, puede ser necesaria la supresión virológica del VHB de forma mantenida y sin interrupciones durante años”. Mientras tanto, deberíamos identificar los factores que contribuyen a la aparición de HCC en esta población clave para realizar diagnóstico precoz y poner en marcha las medidas de prevención más adecuadas.

HIV/HCV coinfection trends in Spain (2015-2019)

Referencia: Fanciulli C, Berenguer J, Busca Arenzana C et al HIV/HCV coinfection trends in Spain (2015-2019). Abstract 441.

Objetivo: Conocer la prevalencia de anticuerpos anti VHC y de infección por VHC activa (RNA de VHC positiva) en las personas que viven con VIH en España en 2019 y comparar los resultados con otros cuatro estudios similares realizados anualmente desde 2015 hasta 2018.

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional, de corte transversal en el que se incluyó a pacientes de 41 hospitales españoles cuyos datos se recogieron entre octubre y noviembre de 2019 (GESIDA 8514). La población de referencia estaba formada por todos los pacientes en seguimiento en ese momento en los hospitales que participaron en el mismo.

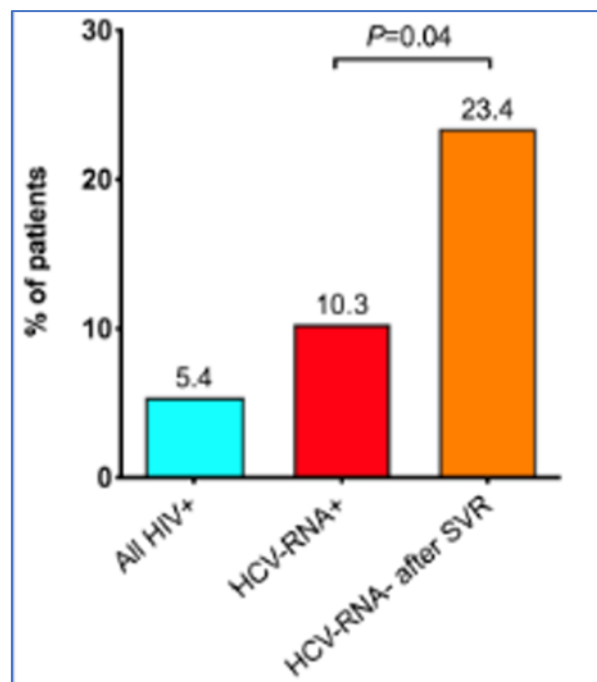
El tamaño muestral se estimó para tener una precisión del 1%. El número de pacientes de cada hospital fue determinado por asignación proporcional y los pacientes se seleccionaron utilizando un muestreo aleatorio simple.

Los AAD están disponibles en España desde el tercer trimestre de 2014, aunque inicialmente con limitaciones, que desaparecen en junio de 2017, momento a partir del cual se puede tratar a todos los pacientes con VHC.

Resultados: La población de referencia estaba formada por 41973 personas con VIH, y el tamaño de la muestra fue de 1325. El 99.3% (1316 personas) tenían una serología VHC realizada, y 376 (28,6%) tenían ac positivos (78,7% inyectores de drogas y 7,7% HSH).

La prevalencia global de cirrosis hepática fue del 5.4% (71/1316 pacientes); en los pacientes con RNA positivo fue del 10.3% (3/29) y en aquellos con RNA negativo tras RVS fue de 23.4% (68/291). (Figura 3)

Figura 3: porcentaje de pacientes con VHC y cirrosis hepática en 2019



De los 376 pacientes con ac positivos, 291 alcanzaron la RVS tras tratamiento con AAD, 55 presentaron un aclaramiento espontáneo, 29 tenían RNA de VHC positivo y 1 no sabía su resultado. Por tanto, con estos datos, la prevalencia de RNA positivo para VHC era del 2.2%. Como 11 de los 29 pacientes con RNA positivo estaban en tratamiento con AAD, asumiendo que la eficacia del tratamiento es de un 95%, podemos considerar que la prevalencia final podría ser del 1.4%.

Si revisamos los motivos por los que 18 pacientes no habían iniciado tratamiento con AAD: 5 fue por decisión del clínico, 3 por pérdida de seguimiento,

2 por decisión del paciente, 4 estaban pendientes de iniciarlo y de 4 no había datos.

Las características de los 29 pacientes con RNA de VHC positivo, aparecen en la [Tabla 5](#).

[Tabla 5](#).- características de los pacientes coinfectados con RNA de VHC positivo

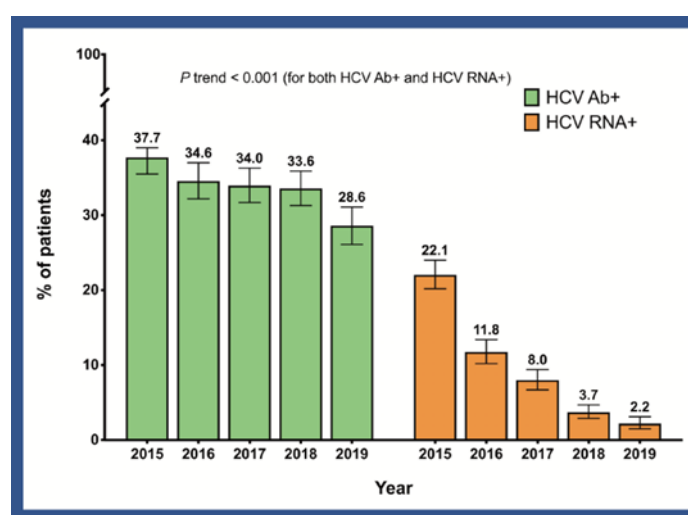
Characteristic	N = 29
Time since diagnosis of HCV infection	
• Less than 1 year	1 (3.4)
More than 1 year	24 (82.8)
Unknown	4 (13.8)
Anti-HCV therapy, n (%)	
Ongoing	11
Never treated	16
Previously treated	2
Reason for not on therapy (N=18)	
Physician decision	5 (27.8)
Patient refusal	2 (11.1)
Loss to follow-up	3 (16.7)
Pending treatment initiation	4 (22.2)
Unknown reason	4 (22.2)
HCV genotype, n (%)	
Unknown	5 (17.2)
Known	24 (82.8)
1a	8 (33.3)
4	7 (29.2)
3	3 (12.5)
1b	4 (16.7)
Mixed	2 (8.3)

Esta es la situación de 2019, pero si la comparamos con lo que ha sucedido desde 2015, podemos observar un descenso marcado de la prevalencia de VHC, coincidiendo con el incremento progresivo de pacientes a los que se les ha administrado tratamiento antiviral. La prevalencia de ac positivos frente a VHC pasa de 37.7% en 2015 a 28.6% en 2019 y la de pacientes con RNA positivo de 22.1% en 2015 a 2.2% en 2019 ($p<0.001$ en los dos casos). El tratamiento con AAD pasa del 59.3% en 2015 al 95% en 2019 ($p<0.001$). Los datos están recogidos en la tabla 6 y en la [Figura 4](#).

Tabla 6.- evolución de la coinfección VIH/VHC en España, 2015-2019

	2015	2016	2017	2018	2019	P trend
Centers	41	43	43	43	41	
Reference population	35,791	38,904	40,322	40,650	41,973	
Sample size	1,867	1,588	1,690	1,733	1,325	
Tested for HCV Ab	98.7%	99.8%	99.1%	99.3%	99.3%	
HCV Ab-positive	37.7%	34.6%	34.0%	33,6%	28.6%	<.001
HCV-RNA-positive	22.1%	11.8%	8.0%	3.7%	2.2%	<.001
Anti-HCV treatment uptake	59.3%	74.7%	82.4%	92.2%	95.0%	<.001

Figura 4.- prevalencia de VHC en España 2015-2019



Conclusiones: La prevalencia de VHC activa en pacientes con VIH en España al final de 2019 fue del 2.2%, lo que es un 90% menor que en 2015. Esto significa que la eliminación de la hepatitis C en personas con VIH en España es un objetivo que se puede conseguir muy pronto. La principal causa de este descenso es la administración creciente de AAD. A pesar de la alta cobertura y eficacia de los AAD, la cirrosis relacionada con VHC en aquellos pacientes tratados de forma adecuada y exitosa sigue siendo un problema importante en esta población.

Comentario: Los AAD han cambiado la historia de la hepatitis C especialmente en los pacientes coinfectados con VIH. Su eficacia es máxima y desde su generalización, se ha conseguido una reducción muy marcada de las nuevas infecciones y podemos hablar de posible erradicación. En nuestro país es una realidad, como demuestra este estudio en el que solo un 2.2% de los pacientes que seguimos en nuestras consultas tenían RNA de VHC en 2019, y ahora probablemente sean menos aún. Es importante seguir realizando serologías, y tratando a los pacientes lo antes posible, para reducir aún más el número de nuevos casos y evitar la progresión a cirrosis.

LOW RATE OF VACCINATION AND RISK OF INCIDENT HEPATITIS A AMONG HIV-INFECTED MSM

Referencia: Fernández-Fuertes M, Corma-Gómez A, Rincón P et al. Low rate of vaccination and risk of incident hepatitis A among HIV-infected MSM. Abstract 466.

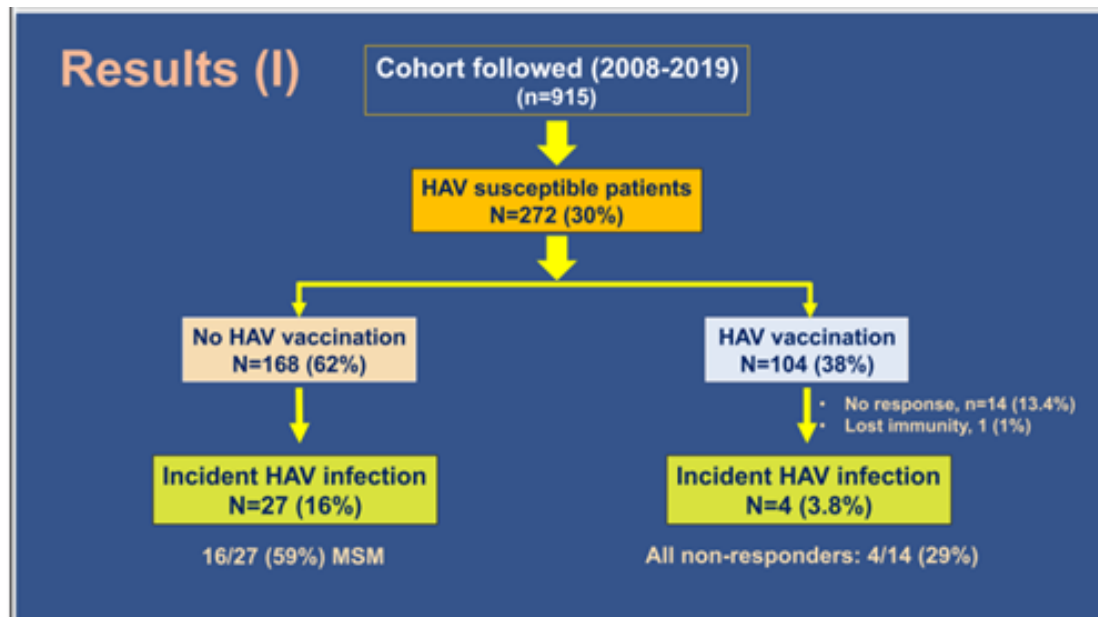
Objetivo: conocer la incidencia y los factores de riesgo de infección de VHA en pacientes con VIH atendidos en un hospital, además de conocer las tasas de vacunación frente a VHA en esta población.

Material y Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron todos los pacientes seguidos en la Unidad de VIH del Hospital Virgen de Valme de Sevilla desde enero de 2008 hasta diciembre de 2019. Se incluyó a todos los pacientes que tenían al menos dos muestras congeladas recogidas con al menos 12 meses de diferencia.

Se definen como casos incidentes aquellos con serología basal negativa y una prueba positiva posterior sin vacunación previa. El año de la seroconversión se pudo determinar gracias a las muestras recogidas anualmente.

Resultados: Se incluyó a 915 pacientes, 272 de los cuales (29.7%) eran seronegativos basalmente. Se infectaron durante este periodo 27 (9.9%): 16 (59.3%) de ellos eran HSH.

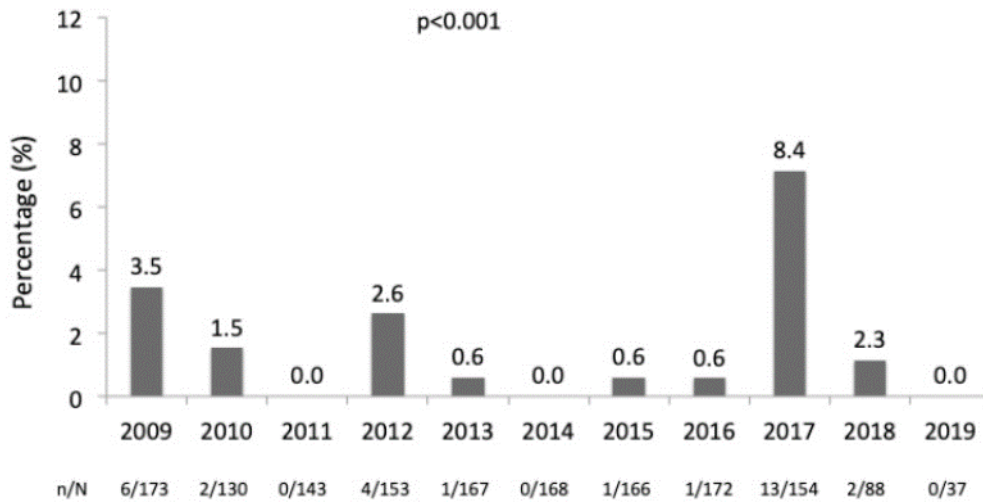
El diagrama de flujo de los pacientes es el siguiente:



En cuanto a la vacunación, 104 (38%) de los pacientes basalmente seronegativos, fueron vacunados en el periodo de estudio. Diez de ellos (9.6% no seroconvirtieron y uno (1%) perdió la inmunidad a los 4 años de la vacunación. Cuatro (3.8%) de los no respondedores a la vacunación, seroconvirtieron 5-12 años después de la misma.

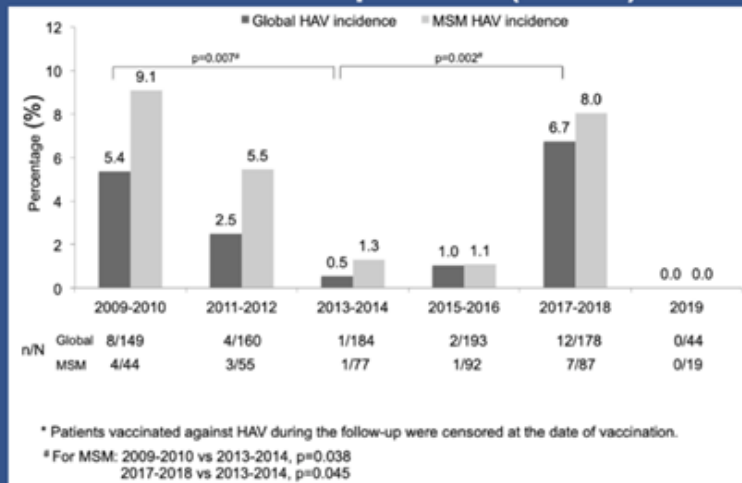
La incidencia a lo largo de los años aparece resumida en la figura siguiente (*Figura 5*):

Figure. Annual HAV incidence in susceptible patients



En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, grupo de riesgo y estadio CDC, se observó una asociación independiente entre infección incidente por VHA y HSH [OR ajustada IC 95% 4.71 (1.49-14.83), $p=0.008$]

Results (II) Biannual HAV incidence in susceptible patients (n=272)*



Conclusiones: La incidencia de hepatitis por VHA en pacientes con VIH del área sanitaria del hospital de Valme es baja y permanece estable, con brotes periódicos que afectan básicamente a HSH no inmunizados. Una proporción

significativa de pacientes con VIH son susceptibles a la infección por VHA por no vacunarse o responder de forma limitada a la vacunación. Es importante tener en cuenta que pacientes que no responden a la vacuna siguen en riesgo de desarrollar la infección.

Comentario: Una de las sesiones spotlight de este CROI ha revisado distintos aspectos relacionados con la vacunación frente a VHA en pacientes con VIH. Como ya hemos mencionado, este es un tema relevante ya que se han observado en los últimos años múltiples brotes de VHA en distintos países, especialmente en HSH. En todas las guías de manejo de los pacientes con VIH se recomienda la realización de un despistaje de VHA; VHB y VHC en la visita basal, y la vacunación frente a VHA y VHB si la serología es negativa. Pese a esta recomendación, estos datos y los presentados de otra cohorte de Houston en este mismo congreso, ponen de manifiesto la baja tasa de vacunación.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con VIH tienen menor respuesta serológica y es más fácil que pierdan los anticuerpos durante el seguimiento que las personas sin VIH. No está claro cómo se debe realizar la revacunación en estos casos.

Pese a todo, es fundamental seguir las recomendaciones de las guías, especialmente en los pacientes VIH HSH por el elevado riesgo de desarrollar hepatitis A si no tienen anticuerpos, ya que las complicaciones aumentan con la edad de los pacientes.

LIVER STIFFNESS-BASED STRATEGIES FOR VARICEAL BLEEDING PREDICTION AFTER HCV CURE

Referencia: Corma Gómez A, Macías J, Morano L et al. Liver stiffness-based strategies for variceal bleeding prediction after HCV cure. Abstract 469

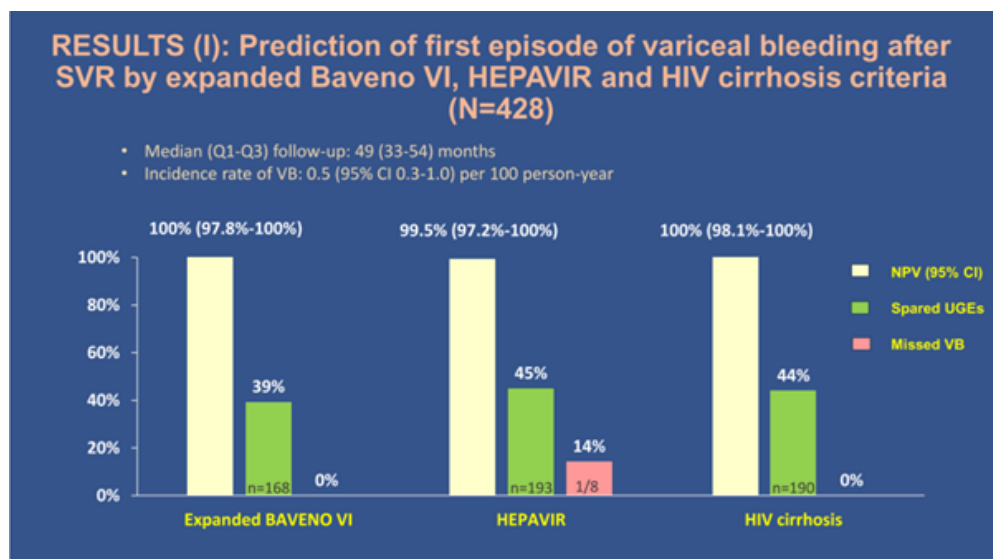
Objetivo: validar los scores actuales para determinar la rigidez hepática, realizados en el momento en que se alcanza la RVS, para predecir el sangrado por varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática, con y sin infección por VIH, tras alcanzar la RVS con AAD.

Material y métodos: Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico (18 Unidades de Infecciosas en España). Se incluye a pacientes con VHC mono y coinfectados con VIH de la cohorte GEHEP -011 que presentaba: 1) RVS tras tratamiento con AAD; 2) $LS \geq 9.5$ Kpa previa al tratamiento; 3) Determinación de LS al alcanzar la $RVS \geq 14$ Kpa. Se excluyó a los pacientes que habían presentado un episodio de sangrado por varices antes de alcanzar la RVS.

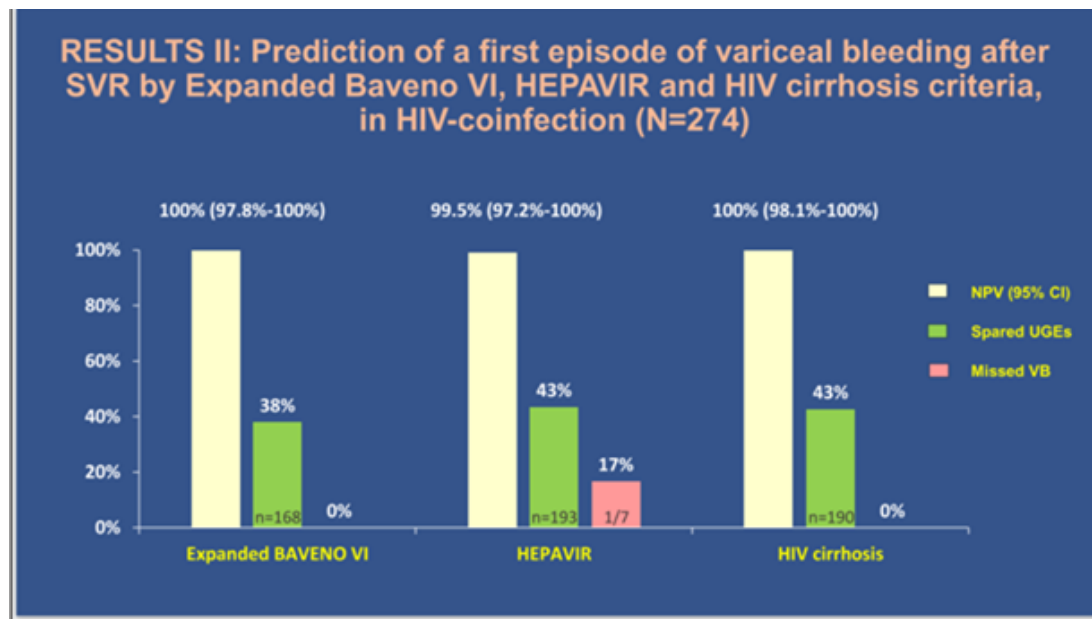
En cuanto al análisis, el objetivo primario era valorar el primer episodio de sangrado por varices esofágicas tras alcanzar la RVS. Se analizó la precisión del diagnóstico de tres scores: Hepavir (status favorable si $LS < 21$ Kpa), Baveno VI expandido (status favorable si $LS < 25$ Kpa y $Plaquetas > 110.000/mm^3$) y cirrosis VIH ($LS < 30$ Kpa y $plaquetas > 110.000/mm^3$) al alcanzar la RVS. Se realizó un análisis de sensibilidad por coinfección VIH.

Resultados: Se incluyó a 441 pacientes, 286 (65%) de ellos coinfectados. 11 (2.5%) presentaron un episodio de sangrado por varices tras alcanzar la RVS 3 (0.7%) de ellos habían presentado un episodio de sangrado previo a la misma.

La tasa de incidencia de este evento en pacientes sin sangrado previo fue de 0.5 (IC 95%; 0.3-1 x100 personas año. En pacientes sin episodio previo de sangrado, HEPAVIR, Baveno VI expandido y criterio de cirrosis VIH tienen un Valor predictivo negativo para el primer episodio de sangrado tras RVS de 99.5% (97.2%-100%), 100% (97.8%-100%) y 100% (98.1-100%) con un ahorro del 45%, 39% y 44% de gastroscopias respectivamente.



En los pacientes coinfectados, sucede lo mismo. En pacientes monoinfectados, HEPAVIR, Baveno VI expandido y criterios de cirrosis VIH no pierden ningún sangrado, manteniendo el VPN en el 100%, y ahorran el 55%, 39% y 44% de las gastroscopias respectivamente. Entre los coinfectados, el VPN para este evento fue de 99.2% (95.4-100%), 100% (96.5-100%) y 100% (96.9-100%) para HEPAVIR, Baveno VI expandido y criterios de cirrosis VIH respectivamente. En este contexto, el empleo de estos criterios ahorra el 44%, 38% y 43% de las gastroscopias respectivamente. Los datos aparecen en la figura siguiente



Conclusión: En pacientes con cirrosis hepática tras alcanzar la RVS, las estrategias para determinar rigidez hepática por métodos no invasivos (Hepavir, Baveno VI expandido y criterios de cirrosis VIH) y detectar aquellos pacientes con bajo riesgo de sangrado por varices son seguras y eficaces, permitiendo un ahorro importante de gastroscopias, independientemente de que los pacientes estén coinfectados o no.

Los criterios de cirrosis VIH son los que mejor funcionan, ya que utilizándolos no se pierde ningún episodio de sangrado por varices y ahorran un mayor número de gastroscopias.

Comentario: Los AAD han cambiado la historia natural de la infección por VHC, pero tenemos aún muchos aspectos por resolver. Prácticamente todos los pacientes alcanzan la RVS, y aunque mejora la fibrosis hepática, muchos de ellos, tienen criterios de cirrosis. En estos momentos estamos aprendiendo a manejar los pacientes con CH que han alcanzado la RVS y, aunque en general seguimos los mismos criterios que con los pacientes no tratados con AAD necesitamos herramientas para realizar una valoración más adecuada.

Uno de los puntos más importantes en el seguimiento es el screening de sangrado por varices, ya que las gastroscopias son pruebas invasivas, necesitan una preparación y pueden llegar a saturar los servicios, además del coste que suponen. En los últimos años, se están desarrollando distintos scores que nos permiten grado de fibrosis y riesgo de sangrado por varices y que nos permiten, por un lado, no realizar biopsias y por otro no realizar gastroscopias innecesarias. Todo esto agiliza la atención de los pacientes y la toma de decisiones. Pero son necesarios estudios como el que se ha presentado en el CROI para aclarar y confirmar que estos scores utilizados en personas no tratadas con AAD pueden funcionar exactamente igual, y de esta manera, optimizar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes y ahorrar recursos.

A SERIAL COMBINATION OF STEATOSIS NONINVASIVE MARKERS IN HIV MONOINFECTED SUBJECTS

Referencia: Busca C, Sánchez-Conde M, Rosas M et al. A serial combination of steatosis noninvasive markers in HIV monoinfected subjects. Abstract 460

Objetivo: la validación de marcadores no invasivos para el diagnóstico de NAFLD en pacientes con VIH comparándolos con la biopsia hepática.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral estable, con elevación persistente de transaminasas, sin antecedentes de hepatitis ni hepatitis aguda y sin ninguna otra causa conocida de enfermedad hepática. A estos pacientes se les realiza una analítica completa ecografía abdominal, elastografía (incluyendo CAP), y marcadores no invasivos de esteatosis y fibrosis (TyG, HSI, FLI, FIB-4 y APRI). A todos los pacientes se les ofertó una biopsia hepática y se realizó a los que aceptaron. Para estimar la precisión diagnóstica de los métodos no invasivos para determinar esteatosis y fibrosis frente a la biopsia hepática se realizó un análisis AUROC. Se desarrolló un algoritmo con una combinación seriada de pruebas diagnósticas.

Resultados: Se incluyó en el estudio a 146 pacientes, 91 % eran hombres, con una mediana de edad de 49 años (IQR 41.54), IMC 27 (24-30); 14,5% estadio C3 del CDC, el 100% tenían CV <50 cp/ml; CD4 basal 740 cel/mcl (593-930); un 43% fueron diagnosticados de diabetes mellitus o intolerancia hidrocarbonada y un 41% de síndrome metabólico. Los valores medios de las transaminasas fueron: ALT 50 UI/L (41-77), AST 36 UI/L (28-43), GGT 47 UI/L (30.5-98).

Se realizaron 69 biopsias en las que se objetivo: esteatosis en un 90%,
esteatohepatitis en un 61% y fibrosis (F≥3) en un 4% de los pacientes.

Estos datos están resumidos en la tabla siguiente:

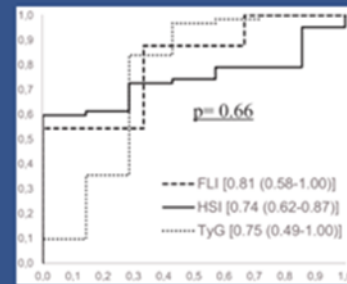
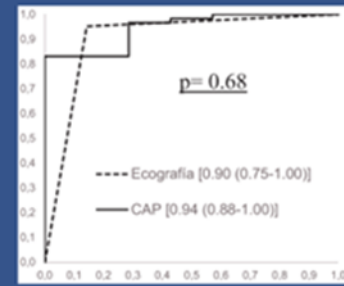
Characteristics of the study population (* Median (percentil ^{25th} - percentil ^{75th})			RESULTS		
		N=69	BMI (kg/ m2)*		29 (25-31)
Age (years) *		50 (44-54)	Waist circumference (cm)		101 (92-110)
Female gender, N (%)		5 (7)	AST (UI/L)*		37 (29-47)
Ethnicity N (%)	Caucasian	55 (87)	ALT (UI/L)*		57 (43-83)
	Black	2 (3)	GGT (UI/L)*		50 (31-118)
	American	6 (10)	Glucose (mg/dl)*		102 (95-109)
C AIDS stage N (%)		11 (20)	Cholesterol (mg/dl)*		177 (156-202)
Transmission route N (%)	MSM	44 (72)	LDL-C (mg/dl)*		106 (92-124)
	MSW	13 (21)	HDL-C (mg/dl)*		38 (33-45)
	IDU	5 (8)	Triglycerides (mg/dl)*		158 (110-227)
	Transffusion/He mophilia	3 (5)	Diabetes Mellitus or AFG, N (%)		45 (65)
	Unkown	2 (3)	Arterial hypertension, N (%)		39 (57)
HIV-viral load < 50 cop/ml, N (%)		69 (100)	Dyslipidemia , N (%)	Hypercholesterolemia	33 (48)
HIV infection time (Years)*		14 (7-21)		Hypertriglyceridaemia	40 (58)
CD4 cell count (cell/ μ L)*		829 (650-980)		Mixed,	33 (65)
Nadir CD4 cell count, (cel/ μ L)*		270 (178-420)	Metabolic syndrome,N (%) [§]		42 (61)
HAART on treatment, N (%)	2 NRTI+ RPV/ NRTI+EFV	21 (30)/ 8(9)	146 patients		
	2 NRTI+ INI	19 (27)	69 accepted (liver biopsy was performed):		
	PI based regimen	10 (14)	90% had liver steatosis, 61% steatohepatitis, 30% had any		
	Others	11 (16)	grade of fibrosis and 4% advanced liver fibrosis(F≥3)		

AUROC para US, CAP, FLI, HSI, TyG fue: 0.90, 0.94, 0.81, 0.74 y 0.75 (p<0.05);
en cuanto a fibrosis hepática elastografía, APRI and FIB-4 fue de 0.95, 0.92 y
0.97 (p<0.05).

RESULTS

Liver steatosis	Test	Score	
	Ultrasound, N (%)		60 (87)
	CAP (dB/m)*		301 (253-350)
	Biomarkers	TyG*	9,0 (8,6-9,3)
		TyG > 8.38 (%)	88
		HSI*	41,5 (38,3-46,9)
		HSI > 36 (%)	90
		FLI*	78,7 (56,6-93,4)
		FLI > 60 (%)	68
Liver fibrosis	Transient elastography (kPa)*		5,8 (4,2-8,7)
	Biomarkers	APRI*	0,4 (0,3-0,6)
		APRI > 0.5	
		FIB4*	1,0 (0,7-1,3)
		FIB4 > 1.3	
		NAFLD score	

AUROC of non-invasive test for liver steatosis



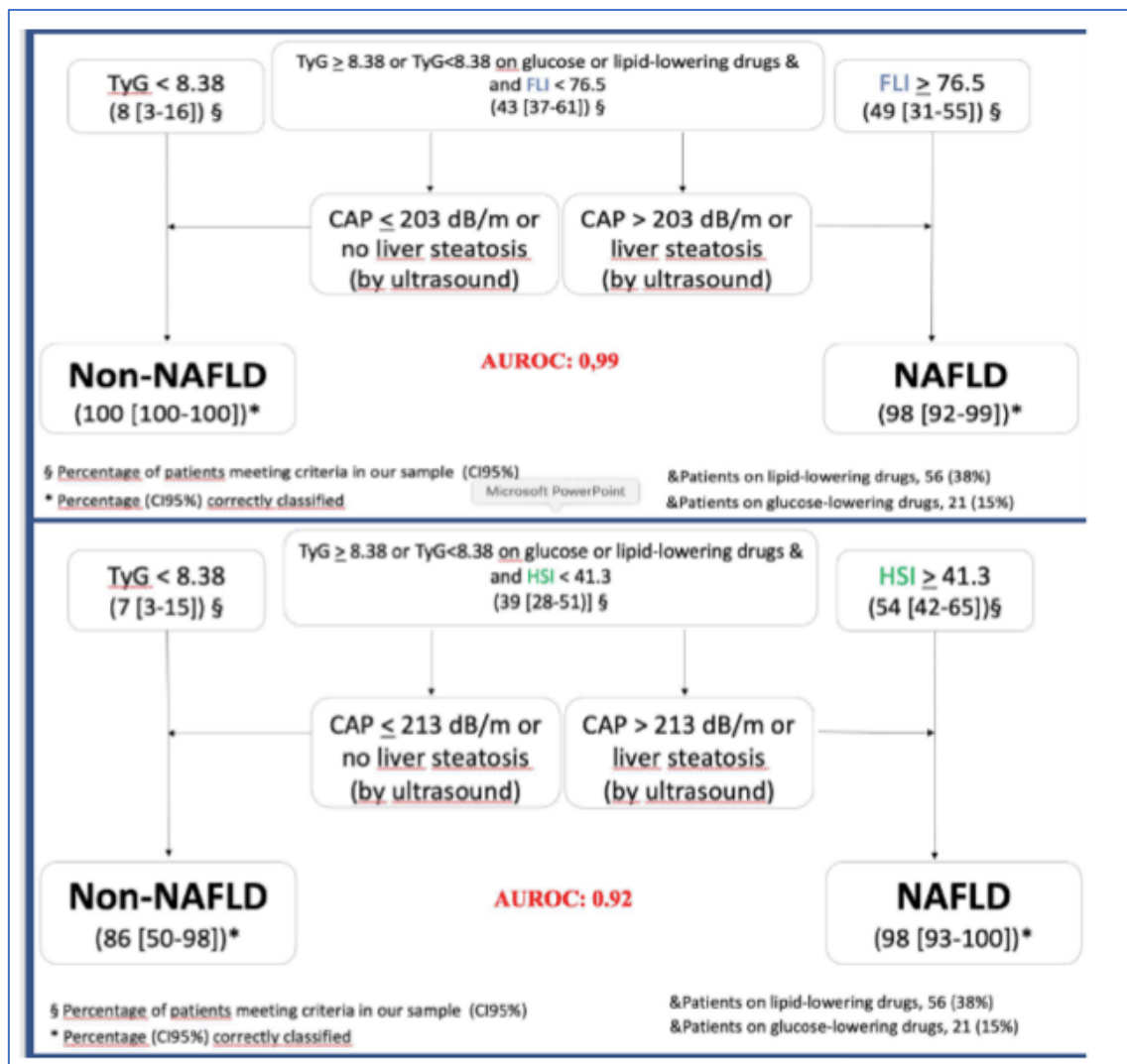
Al elaborar modelos de dos tests no invasivos con TyG y FLI o HSI como primer test y US o CAP como segundo, la detección de esteatosis mejora: AUROC 0.99 (0.97-1 $p < 0.001$), 0.92 (0.77-1 $p < 0.001$). No se desarrolló un modelo para fibrosis hepática por el escaso número de pacientes detectados en la cohorte.

Accuracy of non-invasive markers for the diagnosis of steatosis in comparison to liver biopsy

Non-invasive Tests	AUC (IC95%)	p	Sens %	Spec %	PPV%	NPV%	LH+	LH-
Ultrasound	0.90 (0.75-1.00)	0.002	95	86	98	67	6.66	0.06
CAP > 238 dB/m §	0.94 (0.88-1.00)	0.000	88	71	96	42	3.08	0.17
FLI > 41.3 *	0.81 (0.58-1.00)	0.075	88	67	98	22	2.63	0.18
HSI > 41.3 *	0.74 (0.62-0.87)	0.035	60	100	100	22	∞	0.40
TyG > 8.38 §	0.75 (0.49-1.00)	0.032	94	57	95	50	2.18	0.11
MODELS								
1. TyG/FLI/CAP- ECO	0.99 (0.97-1.00)	0.000	98	100	100	86	∞	0.02
2. TyG/HSI/CAP- ECO	0.92 (0.77-1.00)	0.000	98	86	98	86	6.89	0.02

*Optimum point established by the Youden index § Literature reference point

Este es el algoritmo desarrollado



Conclusión: Los autores concluyen que US y CAP tienen el mejor rendimiento para el diagnóstico de esteatosis hepática de cualquier grado, mientras que FLI, TyG y HSI tienen un AUROC aceptable cuando se comparan con la biopsia hepática.

Además, proponen dos algoritmos sencillos que se implementan con TyG y FLI o HIS como primeras pruebas diagnósticas y US o CAP como segundas permiten diagnosticar o excluir de una forma precisa la presencia de NAFLD.

Todo esto puede evitar la realización de pruebas invasivas como la biopsia hepática.

Comentario: La esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica constituyen un problema importante de salud a nivel mundial, por su incidencia y prevalencia, que son crecientes, la evolución rápida en algunos casos a cirrosis hepática, y la falta de herramientas diagnósticas y de tratamiento, excepto cambios en hábitos de vida, algo muy complicado. El diagnóstico es complejo, de hecho, es una de las pocas patologías en las que la biopsia hepática es la prueba más indicada.

En la población con VIH cuya edad media está aumentando por su mayor supervivencia y el riesgo de comorbilidades, especialmente NAFLD, es cada vez mayor, la validación de pruebas diagnósticas y algoritmos no invasivos para diagnosticar de forma más precisa patologías muy prevalentes es fundamental.

Este estudio es muy pertinente ya que su objetivo es validar marcadores no invasivos de NAFLD en pacientes VIH con resultados prometedores e incluso con un algoritmo con el que se consiguen AUROC >0.9. Estos datos nos permiten la no realización de biopsias hepáticas, que hasta ahora son el gold standard diagnóstico de la esteatosis hepática. Se necesitan más datos de forma urgente para confirmar estos resultados y mejorar el diagnóstico y el manejo de pacientes con acúmulo de grasa hepática.

A SIMPLE AND SAFE APPROACH TO HCV TREATMENT: FINDINGS FROM THE A5360 (MINMON) TRIAL

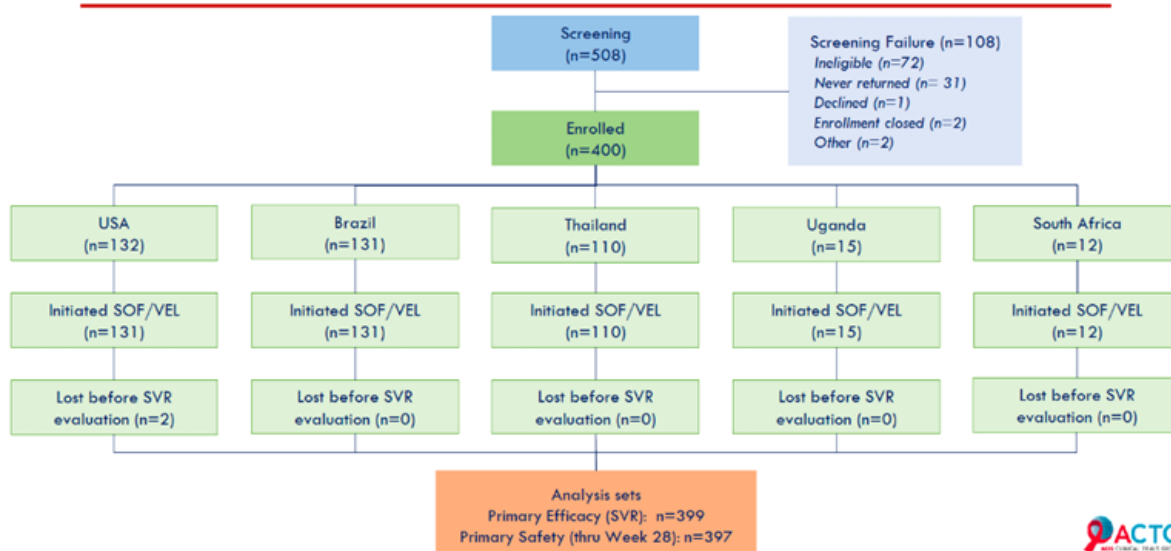
Referencia: Solomon S, Wagner-Cardoso S, Smeaton LM et al. A simple and safe approach to HCV treatment: Findings from the A5360 (MINMON) trial. (abstract 135)

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia de una estrategia de tratamiento en pacientes naïve con una mínima monitorización (MINMON).

Material y métodos: Se trata de un ensayo clínico abierto con un solo brazo, en el que se incluye a pacientes naïve sin criterios de cirrosis hepática se tratan con 1 comp al día de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Los pacientes reciben todo el tratamiento completo al inicio, no se dispone de genotipo, no realizan visitas ni analíticas durante el seguimiento, pero sí se establecen dos contactos remotos en semana 4 (valoración de adherencia) y 22 (para programar la visita en la que se valorará la RVS.). Se permiten visitas no planificadas para valorar efectos adversos. Se define RVS como RNA de VHC < límite menor de cuantificación al menos 22 semanas tras el inicio de tratamiento.

Resultados: Se incluyó a 400 pacientes desde octubre de 2018 hasta julio de 2019 de 5 países de 4 continentes. De ellos 399 iniciaron tratamiento. En la siguiente gráfica aparece el diagrama de flujo con todos los pacientes.

CONSORT Diagram



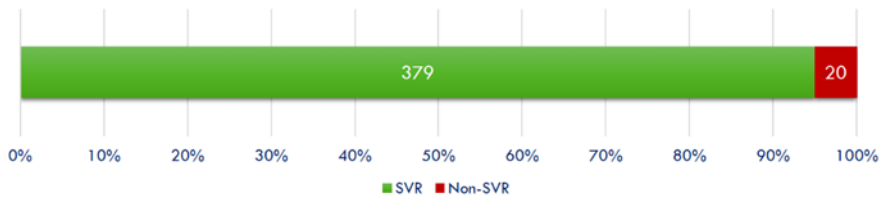
La mediana de edad fue de 47 años, 138 (35%) mujeres cis, 166 (42%) de raza blanca; a la entrada 34 (9%) tenían cirrosis compensada (FIB-4 $\geq$ 3.25) y 166 (42%) coinfección VIH; 249 (62%) tenían genotipo 1 y 80 (20%) genotipo 2. Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla:

Baseline Characteristic	N=399
Median age in years (Range)	47 (20 – 82)
Female sex at birth, n (%)	139 (35)
Identity across transgender spectrum, n (%)	22 (6)
Race/Ethnicity, n(%)	
Non-Hispanic White	99 (25)
Non-Hispanic Black	57 (14)
Non-Hispanic Asian	113 (28)
Hispanic, any race	95 (24)
History of substance use*, n (%)	
Current	56 (14)
Previous	170 (43)
Never	171 (43)
Cirrhosis (FIB-4 $\geq$ 3.25), n (%)	34 (9)
Median HCV RNA in log10 IU/ml (IQR)	6.1 (5.6 – 6.6)
HCV Genotype**, n(%)	
Genotype 1	249 (62)
Genotype 2	26 (7)
Genotype 3	80 (20)
Genotypes 4, 5, 6, 7	41 (10)
HIV co-infection, n(%)	166 (42)
On cART, HIV RNA<400 copies/ml, n (%)***	164 (99)

El contacto remoto se realizó con éxito en las semanas 4 y 22 con 394 (99%) y 335(84%) de los participantes, respectivamente. Se realizó RNA de VHC para valorar RVS en 396 pacientes. El 95% (379/399) alcanzaron la RVS (IC 95%, 92.4%-96.7%).

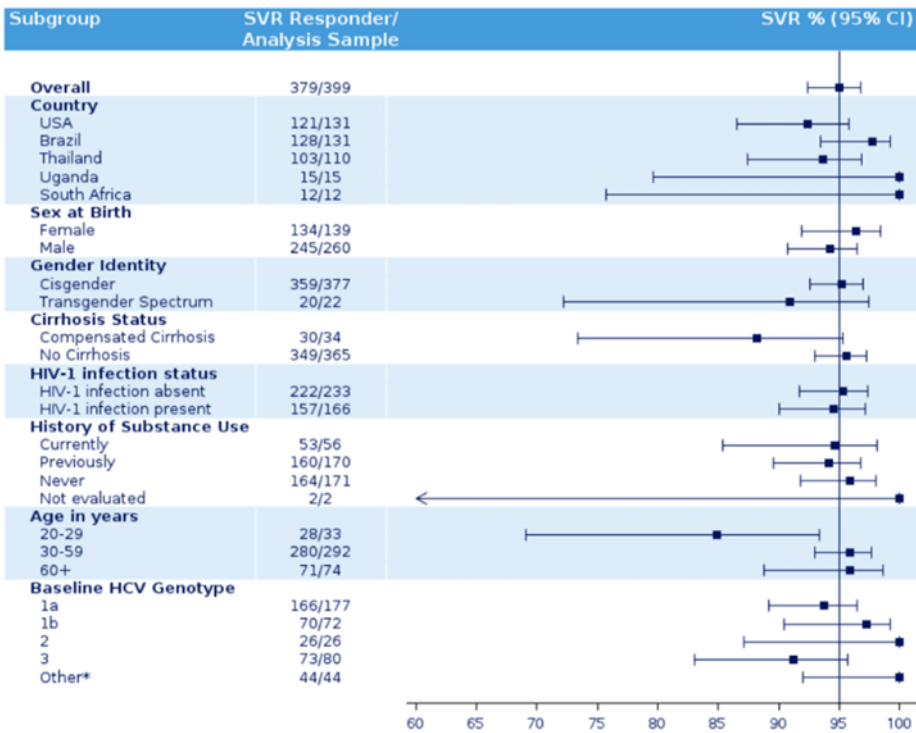
Efficacy: Sustained Virologic Response

- HCV RNA data at SVR were available for 396/399 participants
 - 383 samples collected at Week 24 (-2/+4 weeks)



Sustained virologic response: 95% (95% CI: 92.4, 96.7)

El análisis multivariante de la RVS por país de origen, sexo, cirrosis, coinfección, abuso de sustancias, genotipo y edad aparece en la figura siguiente:



Quince pacientes (3.8%) realizaron visita no planificadas: 3 relacionadas con efectos adversos. Solo 14 pacientes (3.5%) presentaron efectos adversos serios, ninguno de los cuales acabó con el fallecimiento del paciente.

En cuanto a los 20 pacientes no respondedores, sus características aparecen descritas en la tabla siguiente y están en marcha los análisis de las muestras obtenidas para determinar si se trata de falta de respuesta o reinfección.

Non-responders

N=20	
Sample availability for SVR assessment, n (%)	
Lost to follow-up	2 (10)
Sample before Week 24/SVR visit window	1 (5)
Sample included in analyses	17 (85)
Non-SVR due to HCV RNA $\geq$ LLoQ at/after wk 24 visit, n (%)	17 (85)
HCV RNA meeting non-response in $\log_{10}$ IU/ml (median, IQR)	5.6 (5.4 – 6.5)
HCV genotype	
Genotype 1	13 (65)
Genotype 3	7 (35)
Self reported adherence at Week 24/SVR visit, n (%)*	
<75% adherence	3 (17)
75 – 99% adherence	3 (17)
100% adherence	12 (67)
Self Reported time to treatment completion, n (%)*	
<77 days	2 (11)
77 – 91 days	13 (72)
>91 days	3 (17)

* Data from 18 participants who had at least one follow-up included



Conclusiones: En un mundo diverso y global, la estrategia de tratamiento de VHC con monitorización y contacto mínimos demuestra una seguridad y eficacia similares a la de los estándares de tratamiento. El uso más amplio de esta estrategia junto con la búsqueda de nuevos casos puede facilitar la microeliminación de VHC minimizando las citas personales y el uso de recursos.

Comentarios: Las estrategias de eliminación del VHC se basan en dos puntos: mejorar el diagnóstico y tratar lo antes posible a todos los pacientes. En nuestro medio se ha conseguido tratar a la mayoría de los pacientes con hepatitis C, y se está trabajando para mejorar el diagnóstico y detectar las personas con

hepatitis C crónica. Todo ha sido posible gracias a la organización de nuestro sistema sanitario.

Pero la pandemia de COVID que ha reducido los contactos y dificultado el acceso al sistema sanitario por lo que se han desarrollado nuevas formas de atención; además, en muchos países el sistema sanitario es muy deficitario. Por estos motivos se hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias que permitan diagnosticar y tratar a los pacientes con seguridad y eficacia.

Los nuevos AAD son seguros y eficaces, tenemos una experiencia muy amplia que corrobora los resultados de los ensayos clínicos, y hemos aprendido que, a diferencia de los tratamientos con interferón y ribavirina o con los AAD de primera generación, el seguimiento es mucho más sencillo. Esta experiencia junto con la adopción de nuevos sistemas de contacto-telemedicina, ha hecho que nos sintamos seguros con estrategias como la desarrollada en este ensayo clínico.

En un mundo en el que el acceso al sistema sanitario no es igual para todos los pacientes, son necesarias iniciativas para acercarlo, y enfermedades como la VHC que se puede curar con un tratamiento sencillo, corto y seguro, son el ejemplo claro de que con poco esfuerzo podemos obtener un beneficio muy importante.

El ensayo MINMON tiene sus limitaciones, pero ha demostrado más fortalezas y creo que va a ser clave para ampliar y facilitar el tratamiento de VHC a muchos pacientes, especialmente en países con pocos recursos, pero también a personas que están fuera del sistema en los países desarrollados.