



Resumen del congreso del CROI 2021

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

Dr. Gabriel Reina González

Servicio de Microbiología Clínica

Clínica Universidad de Navarra

Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA)

El congreso del CROI 2021 celebrado de forma virtual ha contado con una intensa actividad científica centrada en COVID-19 (23% de las comunicaciones) y VIH/SIDA. El número de trabajos presentados ha disminuido con respecto a ediciones previas, 698 trabajos de investigación en total, 34 de los cuales (3 orales y 31 pósters) trataban sobre la enfermedad hepática, además de otras 4 presentaciones sobre hepatitis dentro del simposio-11. En cuanto a la autoría de estas comunicaciones, se ha incrementado el número de trabajos presentados por grupos europeos y un número importante procedían de trabajos españoles (6), segundo país en número de comunicaciones sobre patología hepática, únicamente por detrás de EEUU.

Para el comentario he seleccionado tres trabajos sobre hepatitis C, uno sobre variantes de escape a la vacuna de hepatitis B y un último trabajo sobre hepatitis delta en Europa. Además, enumero otros trabajos interesantes no incluidos en los 5 seleccionados y comentados:

- A simple and safe approach to HCV treatment: findings from the A5360 (MINMON) Trial (OR-135).
- SARS-CoV-2 replication in hepatocyte cell lines (P-462).
- HAV revaccination in seronegative or seroreverted PLWH after primary vaccination (P-465).

UPRISING CIRCULATION OF HBV-COMPLEX PROFILES WITH HBsAg VACCINE-ESCAPE MUTATIONS

Referencia: Piermatteo L, Alkhatib M, Bertoli A, et al. Uprising circulation of HBV-complex profiles with HBsAg vaccine-escape mutations. OR-137

Objetivo: Las mutaciones de escape a la vacuna de VHB pueden alterar el reconocimiento del antígeno HBs por los anticuerpos, lo que disminuye la eficacia de la vacuna, promueve la reactivación de la infección relacionada con la inmunosupresión y compromete la detección del AgHBs mediante inmunoensayos. Se dispone de información limitada sobre la circulación de mutantes de escape a la vacuna, únicas o en perfiles mutacionales complejos, a lo largo del tiempo y su impacto en los parámetros serológicos en un contexto de presencia mayoritaria del genotipo D.

Material y Métodos: Este estudio incluye secuencias del gen codificante de AgHBs de 947 pacientes infectados por VHB genotipo D estudiados entre 2005 y 2019. Se realizó secuenciación poblacional en todos los pacientes y en un subgrupo de 21 pacientes se aplicaron métodos de secuenciación masiva (NGS). Se estudió la presencia de 21 mutaciones de escape a la vacuna presentes en 12 posiciones de aminoácidos, descritos por Lazarevic, et al. 2014 (T116N, P120E/S, T126A/I/N/S, Q129H/R, T131I/N, M133I/L, C139S, K141E, P142S, D144A/E, G145A/R, A159G). La presencia de 2 o más mutaciones se designó como variante con perfil mutacional complejo.

[Tabla 1.](#) Descripción de la población estudiada.

Característica de los pacientes		N=947
Hombres, N (%)		591 (64,7)
Año de recogida muestra, mediana (RIC)		2013 (2010-2015)
Edad, mediana (RIC) años		57 (44-68)
ALT, mediana (RIC) U/L		39 (26-73)
ADN VHB, mediana (RIC) log UI/mL		3,4 (2,5-5,0)
AgHBs, mediana (RIC) UI/mL		1872 (402-6504)
Perfil serológico atípico A (AgHBs - / ADN VHB +), N(%)		26 (2,7)
Perfil serológico atípico B (AgHBs + / Anti-HBs +), N(%)		28 (3,0)
Sub-genotipos VHB genotipo D		N (%)
D1		246 (26,0)
D2		218 (23,0)
D3		424 (44,8)
D4-D8		20 (2,0)
D9		39 (4,1)

Resultados: La mediana (rango intercuartílico) de ADN-VHB y ALT fueron 3,5 (2,6-5,0) log UI/mL y 39 (26-73) U/L, respectivamente (*Tabla 1*). El 4,2% de los pacientes no mostraba AgHBs detectable a pesar de la positividad del ADN-VHB. En general, el 17,8% (168/947) de los pacientes portaba una o más mutaciones de escape a la vacuna (14,7% 1 mutación y el 3,1% 2 o más mutaciones) con mayor prevalencia para el sub-genotipo D3 (23% para D3 frente a 13,6% de otros sub-genotipos, $p<0,001$). Entre estas 168

cepas, el 17,3% (29/168) mostraba perfiles complejos caracterizados por más de 2 mutaciones de escape a la vacuna. Las mutaciones más frecuentes fueron P120S, T131N y D144E (*Figura 1*).

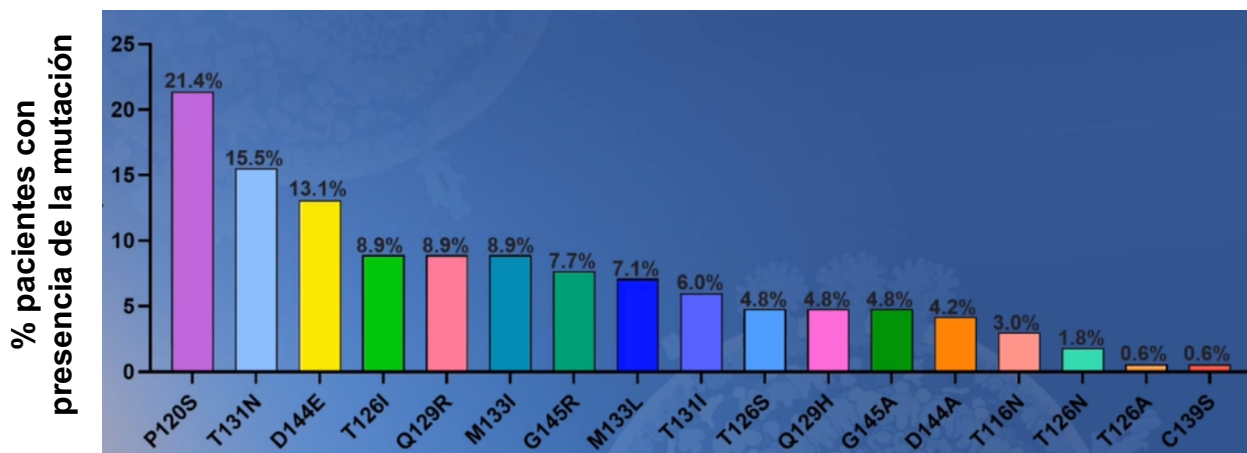


Figura 1. Mutaciones de escape a la vacuna VHB más frecuentemente detectadas. Los porcentajes fueron calculados a partir de 168 pacientes que mostraban al menos 1 mutación de escape a la vacuna.

En un 76% de pacientes en los que se realizó análisis mediante NGS (N=21), se observó una prevalencia intra-paciente de mutaciones de escape (únicas o en perfiles complejos) superior al 90% (*Figura 2*).

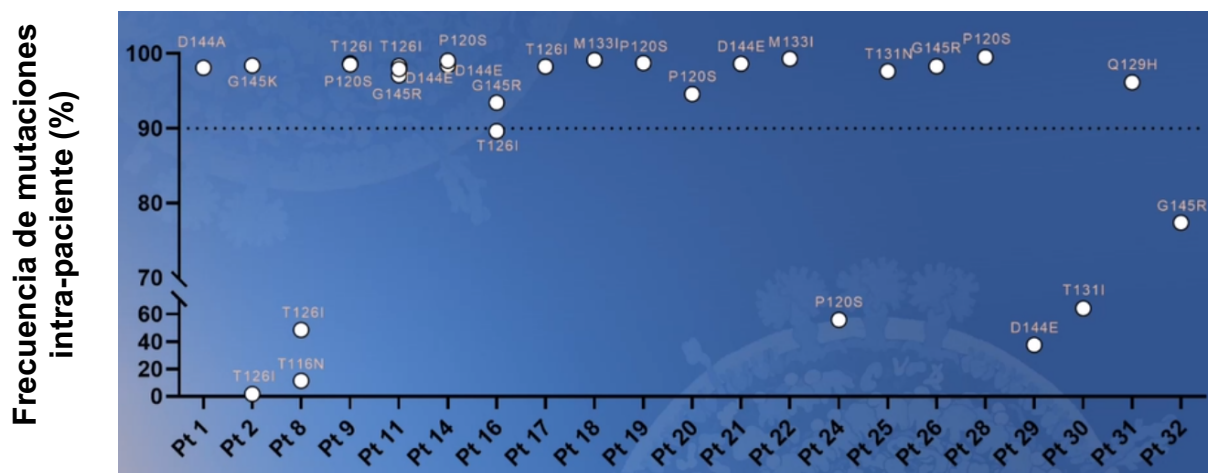


Figura 2. Frecuencia de mutaciones de escape a la vacuna VHB (únicas o en perfiles complejos) de un subgrupo de 21 pacientes estudiados mediante NGS.

En particular, la proporción de pacientes con perfiles complejos de mutaciones de escape de la vacuna aumentó con el tiempo: del 0,4% (1/237) en 2005-2009 al 3,0% (12/396) en 2010-2014 y al 5,1% (16/314) en 2015-2019 ($p=0,007$), lo que sugiere un progresivo aumento en la circulación de cepas virales con mayor capacidad para evadir la respuesta humoral.

Además, la presencia de perfiles complejos se correlacionaba con niveles más bajos de AgHBs. La mediana (RIC) de cuantificación del AgHBs observada fue: 40 (0-2905) UI/mL para pacientes con perfil mutacional complejo vs 1688 (348-6090) sin este ($p=0,0007$), lo que sugería el papel potencial de las mutaciones en afectar a la cuantificación del AgHBs.

Estudiando aquellos casos con AgHBs negativo, los autores pudieron observar que la presencia de perfiles complejos también se correlacionaba con la negatividad de AgHBs, a pesar de ser pacientes virémicos con ADN-VHB detectable. Concretamente el

34,8% de pacientes infectados por cepas de VHB con más de 2 mutaciones de escape a la vacuna fueron AgHBs negativo, frente al 6,7% y 2,3% con una o ninguna mutación de escape, respectivamente ($p=0,007$ y $p<0,0001$). Cabe destacar que la negatividad del AgHBs estaba fuertemente asociada con la presencia de T126I/A en combinación con una o más mutaciones adicionales (50% de cepas con la mutación T126I/A fueron AgHBs negativas, frente al 3.3% que no contenían esta mutación en su genoma ($p <0,0001$).

Tabla 2. Estado serológico y mutaciones presentes en 8 pacientes con perfil de mutaciones complejo.

Paciente	Estado serológico		T116N	P120S	T126A	T126I	Q129H	T131I	T131N	M133I	C139S	D144E	G145A	G145R	Número de mutaciones
	HBsAg	anti HBs													
1	Neg	NA													2
2	Neg	Pos													2
3	Neg	Neg													3
4	Neg	Pos													2
5	Neg	Neg													2
6	Neg	NA													3
7	Neg	Neg													2
8	Neg	Neg													3

Conclusión: Se detectaron perfiles complejos de mutantes de escape a la vacuna en una fracción no despreciable de pacientes infectados con el genotipo D del VHB, y se correlacionaban con cuantificación de AgHBs y negatividad de AgHBs a pesar de la replicación viral en curso. Estas mutaciones deben conocerse para una interpretación clínica adecuada de los resultados de AgHBs y su circulación debe tenerse en cuenta para el desarrollo de nuevas formulaciones de la vacuna.

Comentarios: El trabajo describe la creciente presencia de mutaciones de escape a la vacuna de hepatitis B en una cohorte italiana de genotipo D. En particular, 3 mutaciones aparecen muy representadas (P120S, T131N y D144E) entre los participantes con alguna mutación (aproximadamente 1 de cada 5 pacientes estudiados). El genotipo D es el más frecuente en nuestra área, representando un 56% de infecciones crónicas por VHB según el estudio GEHEP-010 (A. Aguilera, *J. Infection* 2020), aunque su presencia ha descendido en los últimos años. A diferencia de Italia, el sub-genotipo D3 no es predominante en España, donde se detectan más habitualmente D4 (en menores de 70 años) y D2 (en mayores de 70 años), además del sub-genotipo A2 (Trastoy R, Tesis Doctoral 2019).

Estas mutaciones pueden tener un papel relevante en el diagnóstico serológico ya que, con mayor frecuencia dan lugar a perfiles serológicos anómalos (5,7% mostraban AgHBs(-) /ADN-VHB(+) ó AgHBs(+) /Anti-HBs(+)). Por ello, los pacientes con enfermedad hepática y diagnóstico serológico no concluyente podrían beneficiarse de la detección del ADN VHB. Además, será necesario dilucidar en un futuro la capacidad de los distintos sistemas comerciales para detectar adecuadamente el AgHBs de estas variantes.

Además, la creciente presencia de estas variantes puede ser problemático en la efectividad de la vacuna y de las inmunoglobulinas de donantes frente a hepatitis B administradas para prevenir la infección. Es preocupante el incremento observado en la detección de perfiles mutacionales complejos de 2005 (0,4%) a 2019 (5,1%) por lo que se debe continuar monitorizando esta situación y estudiar el papel que podría jugar la estrategia de vacunación en la selección de estas variantes. En este sentido, el desarrollo de nuevas vacunas que generen inmunización también a las regiones pre-S1 y pre-S2

podría ser necesario para el control de la infección por VHB. También se ha propuesto el uso de IgG recombinante como el Lenvervimab, activa frente a los diferentes genotipos y mutantes, pero no evaluado frente a sub-genotipo D3 o las mutaciones más prevalentes de este trabajo (Jeong *et al*, *PLoS One* 2020).

FAILURE TO ACHIEVE HCV MICROELIMINATION AMONG PLWH IN SPAIN

Referencia: Gonzalez-Serna A, Macias J, Palacios R, et al. Failure to achieve HCV microelimination among PLWH in Spain. P-445

Objetivo: España está cerca de la microeliminación del VHC, por lo que las tasas de infección reciente de VHC (IRHC) deberían disminuir. Actualmente, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) tienen el mayor riesgo de adquirir la infección por VHC. El objetivo de este trabajo fue estimar, dentro de una población de pacientes infectados por VIH a través de relaciones sexuales, la incidencia de IRHC, los factores asociados y las tasas de reinfección.

Material y Métodos: Se trata de un estudio de cohortes prospectivo realizado en cuatro hospitales españoles (Hospital Universitario de Valme - Sevilla-, Hospital Virgen de la Victoria - Málaga -, Hospital de Puerto Real - Cádiz - y Hospital Universitario Reina Sofía, - Córdoba -). Se incluyeron personas infectadas por VIH vía sexual (tanto HSH, como no HSH) que asistían periódicamente a sus visitas de seguimiento en estos hospitales. La infección primaria por VHC se diagnosticó cuando se documentó una seroconversión de anticuerpos anti-VHC. En pacientes anti-VHC positivos, inicialmente sin viremia, se consideró reinfección cuando se documentó la detección de ARN VHC en plasma.

Resultados: Al inicio del estudio 350 pacientes dieron negativo para anti-VHC y tuvieron al menos una visita de seguimiento. Entre ellos, hubo 16 casos de IRHC entre 2016 y 2019. Las tasas de incidencia de IRHC [RI (IC del 95%)] por 100 años-persona (py) fueron 3,77 (0,5-12,9) en 2016; 1,85 (0,6-4,3) en 2017; 1,49 (0,4-3,8) en 2018 y 1,98 (0,6-4,5) en 2019 (Figura 1A). En el análisis de regresión, únicamente las infecciones de

transmisión sexual previas (TIR: 18,23; IC del 95%: 1,93 a 172,1; $p=0,011$), sexo masculino (TIR: 8,33; IC del 95%: 1,38 a 54,15; $p = 0,026$) y el uso compartido de drogas (TIR: 4,93; IC 95% 1,17-20,76; $p = 0,030$), se asociaron de forma independiente con IRHC. Cuatro de 42 (9,5%) pacientes previamente positivos se reinfectaron por VHC (*Figura 1B*).

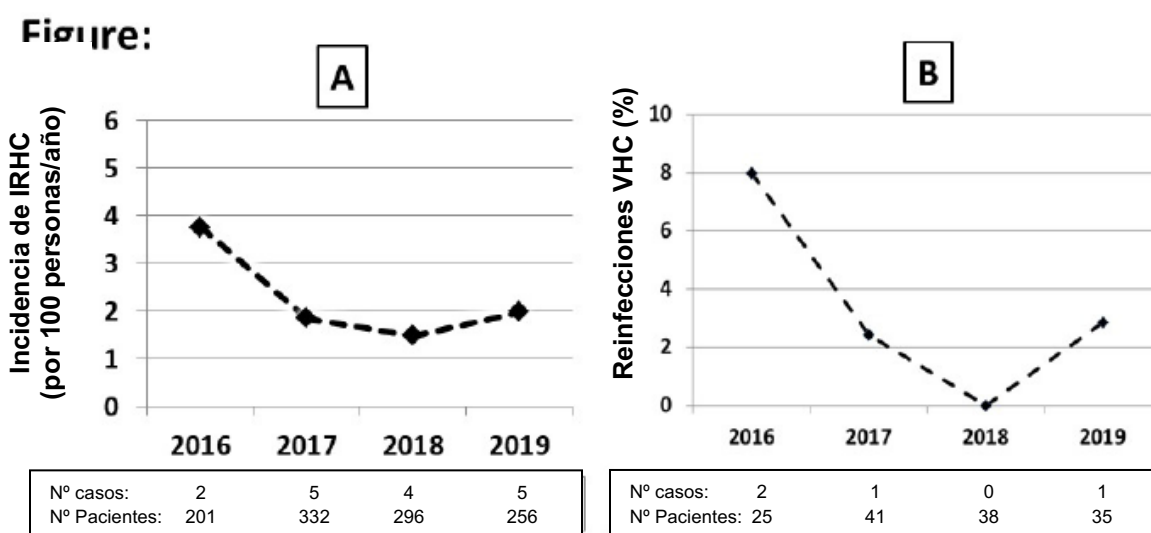


Figura 1. Incidencia de infección reciente por VHC (IRHC) durante el periodo 2016-2019 (A) y porcentaje de reinfecciones por VHC (B).

Conclusión: La incidencia de IRHC entre los pacientes infectados por VIH mostró una disminución después de 2016, aunque aún se observa una incidencia más baja pero constante de casos residuales. Las reinfecciones por VHC mostraron un patrón similar. Las nuevas infecciones se asociaron con compartir drogas durante las relaciones sexuales entre HSH. Esto sugiere que la eliminación de la infección por el VHC en pacientes infectados por VIH a través de las relaciones sexuales se ralentizó desde 2017,

probablemente debido a los contactos sexuales con HSH infectados por VHC sin infección por VIH que permanecen sin diagnosticar.

Comentario: El empleo de los AAD de forma extensa en España en los pacientes VIH coinfectados ha permitido avanzar enormemente dentro del objetivo de microeliminación de VHC en esta población. Sin embargo, el marcado descenso de incidencia observado durante los primeros años de uso se ha ralentizado. Además, como se ha observado también en otros países como Francia (Cotte *et al*, *Clin Infect Dis* 2021) o Reino Unido (Garvey *et al*, *Clin Infect Dis* 2021), los HSH han desplazado a los usuarios de drogas inyectables como principal factor de riesgo para la adquisición de nuevas infecciones.

La disponibilidad universal en España del tratamiento, hace de nuestro país una de las regiones que podría conseguir la eliminación de la infección VHC para 2030 según el objetivo planteado por la OMS. Sin embargo, es necesario conocer la fracción de personas con infección VHC no diagnosticada (aproximadamente el 30% según el Ministerio de Sanidad) y gracias a la estrategia de tratamiento o retratamiento universal avanzar en este objetivo. Por otro lado, el origen de las nuevas transmisiones pueden ser no sólo pacientes nacionales, sino también redes internacionales de HSH como ya se ha demostrado en Cataluña (Caro-Perez *et al*, *J Clin Virol* 2017). El empleo de drogas inyectables en el contexto de las prácticas sexuales (chem-sex) constituye un importante factor de riesgo para adquirir la infección por VHC. Sin embargo, muchas de las personas que llevan a cabo esta práctica no se identifican como usuarios de drogas, por lo que las intervenciones para reducir el riesgo de esta exposición parenteral no consiguen tener gran efecto.

La eliminación de la hepatitis C será posible en España aprovechando todas las oportunidades de diagnóstico, simplificando los procesos asistenciales y vigilando la situación con los indicadores adecuados (Crespo *et al*, *Gastroenterol Hepatol* 2019). Es fundamental llevar a cabo una detección temprana de los casos de infección VHC no diagnosticados (infecciones o reinfecciones) en HSH mediante un cribado masivo y diagnóstico en un sólo paso, estrategia que ya llevaban a cabo el 89% de hospitales en España en 2019 (Crespo *et al*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019). Esto, junto con el acceso inmediato a AAD para iniciar tratamiento o retratamiento durante la infección crónica o aguda es crítico para prevenir la transmisión, junto con intervenciones a nivel de comportamientos de riesgo (González Serna *et al*, *HIV Med* 2020).

SELF-TESTING FOR HCV: MULTICOUNTRY EVIDENCE ON USABILITY AND ACCEPTABILITY

Referencia: Reipold EI, van Nguyen TT, Shiha G, et al. Self-testing for HCV: multicountry evidence on usability and acceptability. P-446

Objetivos: A nivel mundial menos del 20% de todas las personas infectadas por hepatitis C (VHC) se han sometido a pruebas diagnósticas y solo se ha tratado a una cuarta parte de las personas diagnosticadas. El test de autodiagnóstico de anticuerpos VHC (VHCAT) puede ser una estrategia adicional que permita ampliar el acceso al diagnóstico de VHC y contribuir a los esfuerzos de eliminación. En este trabajo se evaluó la facilidad de uso y la aceptación del VHCAT en la población general, así como en poblaciones clave: hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas que se inyectan drogas (PID).

Material y Métodos: Se realizaron estudios observacionales en cinco países: Egipto (población general); China (HSH); Kenia (PID); Vietnam y Georgia (PID y HSH). La prueba rápida de anticuerpos contra VHC a partir de fluido oral (OraQuick® HCV) con instrucciones de uso adaptadas para autotest se utilizó como kit prototipo de VHCAT. Los participantes recibían las instrucciones de uso escritas e ilustradas, y luego se realizaban el autotest en una sala privada con un observador del equipo investigador. En Egipto, además de suministrar las instrucciones de uso, el personal del estudio realizaba una demostración personalizada sobre cómo utilizar la prueba. La facilidad de uso se evaluó a través de la evaluación del observador de los errores y dificultades del participante durante la realización del autotest, utilizando para ello una rúbrica estandarizada; y la aceptación del autotest se evaluó mediante un cuestionario. Los

participantes leyeron e interpretaron los resultados del VHCAT y luego el observador realizó una segunda lectura. A todos los participantes se les repitió la prueba con un nuevo test de OraQuick® HCV realizado por un profesional entrenado.

Resultados: Se reclutaron un total de 775 participantes en las 5 sedes del estudio. Los participantes que completaron todos los pasos de la prueba sin errores fue mayor en Egipto y Georgia (>70%), e inferior en PID de Kenia (30%) y Vietnam (46%). El error más común fue la recogida incorrecta de muestra. La concordancia entre lecturas usuario-observador osciló entre el 86% y el 99%, y la concordancia entre operadores entre 85% y 99%. La mayoría de las PID de Vietnam y Kenia requirieron asistencia para realizarse el VHCAT.

La proporción de participantes que consideraron que el kit era fácil o muy fácil de realizar osciló entre el 55% en Egipto, el 66% en Kenia y más del 80% en otros países. La aceptación del autotest fue alta con un porcentaje superior al 90% de participantes en cuatro países dispuestos a usar nuevamente el VHCAT y que lo recomendarían a familia y amigos.

Tabla 1. Evaluación sobre la facilidad de uso y aceptabilidad del autotest de VHC.

	Egipto	China	Vietnam		Georgia		Kenia
	Población general	HSH	PID	HSH	PID	HSH	PID
AUTODIAGNÓSTICO OBSERVADO	N=116	N=100	N=105	N=104	N=90	N=100	N=150
Completó todos los pasos del test correctamente sin errores	102 (88 %)	55 (55%)	48 (46%)	70 (67%)	64 (71%)	84 (84%)	44 (30%)
Completó todos los pasos del test correctamente sin dificultad	54 (47%)	43 (43%)	30 (29%)	56 (54%)	61 (68%)	82 (82%)	26 (17%)
Ayuda proporcionada	14 (12%)	4 (4%)	70 (67%)	18 (17%)	20 (22%)	8 (8%)	115 (77%)
Concordancia entre lecturas	86 %	97 %	88 %	99 %	97 %	99 %	97 %
Concordancia entre realizadores	93 %	98 %	85 %	100 %	94 %	99 %	97 %
OPINIÓN DEL PARTICIPANTE	N= 116	N=100	N=105	N=104	N= 100	N=100	N=150
Procedimiento autotest fácil/muy fácil	55 (46 %)	94 (94 %)	100 (96 %)	98 (94 %)	80 (80 %)	89 (89 %)	99 (66 %)
Considera autotest correcto	64 (57 %)	54 (54 %)	102 (97 %)	101 (97 %)	81 (81 %)	80 (80 %)	141 (94 %)
Usaría autotest nuevamente	112 (97 %)	76 (76 %)	96 (91 %)	102 (98 %)	91 (91 %)	99 (99 %)	143 (95 %)
Recomendaría autotest a amigos/familiares	109 (94 %)	74 (74 %)	104 (99 %)	101 (97 %)	95 (95 %)	94 (94 %)	144 (96 %)

Conclusión: Estos son los primeros estudios a nivel mundial que demuestran una alta facilidad de uso y aceptación de VHCAT tanto en grupos de población general como en poblaciones clave. Si bien la mayoría de usuarios se realizaban el autotest con facilidad, se requieren modelos de autotest asistido para algunas poblaciones, como las PID. El autotest VHC podría ser una herramienta prometedora para aumentar el porcentaje de población diagnosticada y alcanzar los objetivos de eliminación.

Comentarios: La disponibilidad de tratamientos altamente efectivos contra el virus de la hepatitis C permite pensar en una eventual eliminación de esta infección. Sin embargo, para ello hay que diagnosticar a los casi 60 millones de personas con infección crónica a nivel global que desconocen su estado de infección. Esta labor requiere llevar a cabo un cribado diagnóstico en la población donde el autotest podría ser una alternativa para mejorar estas cifras.

Sin embargo, esta metodología no permite conocer al paciente virémico (aquel que podría beneficiarse del tratamiento) ya que sólo detecta anticuerpos, y requeriría una posterior visita al centro sanitario para poder realizar una prueba de diagnóstico directo, para detectar ARN o antígeno del virus. Este proceso podría dar lugar a pérdidas en la cascada de cuidados del VHC, donde el diagnóstico en un solo paso ha demostrado ser el arma más eficiente para detectar los nuevos casos de infección no diagnosticados (F. García *et al*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019).

Por último, una prevalencia elevada como la que pueden tener determinados grupos de riesgo como PID o HSH pueden asegurar un valor predictivo positivo de la técnica elevado. Sin embargo, una utilización generalizada de este autotest en entornos de baja prevalencia podría generar numerosos resultados falsos positivos. Este hecho junto a corroborar que el autotest no haya mostrado una facilidad de uso suficiente para poder ser empleado de forma eficaz por grupos tan relevantes como los PID, ya que menos de la mitad de los participantes conseguían completar su uso de forma correcta en algunos centros participantes, hace plantear dudas sobre la idoneidad del autotest frente al diagnóstico en un solo paso en un centro sanitario o el empleo de otras estrategias basadas en sangre seca (DBS) o técnica *point-of-care* asistido por un

profesional sanitario. De cara a progresar en los objetivos de eliminación de la OMS se podría avanzar de forma significativa llevando a cabo un cribado serológico masivo durante la campaña de vacunación frente a COVID-19 como han planteado Crespo y colaboradores (*J Hepatol* 2021); este tipo de propuestas innovadoras en materia de salud pública durante la pandemia han dado ya frutos, por ejemplo en Italia se realizó un cribado mixto de VHC y SARS-CoV-2 sobre 2505 personas, detectando un 2,9% de individuos con anticuerpos anti-VHC, la mayoría de los cuales desconocía su estado serológico.(Giacomelli *et al*, *J Hepatol* 2021).

MITOCHONDRIAL DNA HAPLOGROUPS AND SPONTANEOUS HCV CLEARANCE: A MULTI-COHORT ANALYSIS

Referencia: Hulgán T, Vergara C, Samuels D, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and spontaneous HCV clearance: a multi-cohort analysis. P-459

Objetivo: Se estima que los polimorfismos genéticos humanos presentes en el gen del interferón lambda y otros genes explican aproximadamente el 15% de diferencias en el aclaramiento espontáneo (AE) del VHC. Dado que las mitocondrias pueden regular la activación, diferenciación y supervivencia de las células inmunes, este estudio evaluó si los haplogrupos de ADN mitocondrial (ADNmt) podían estar asociados con el aclaramiento espontáneo en personas mono infectadas y coinfectadas por VIH.

Material y Métodos: Los datos evaluados pertenecían al *HCV Genetics Consortium*, un consorcio de múltiples cohortes que incluye individuos de ascendencia genética europea (EU) y africana (AF) de 15 cohortes en América del Norte y Europa. El aclaramiento espontáneo se definió como la presencia de anticuerpos del VHC sin detección de ARN VHC en plasma en personas que no habían recibido tratamiento antiviral. El genotipado se realizó utilizando *Illumina Omni1-Quad array* y se utilizaron 24 variantes de ADNmt y HaploGrep para definir los haplogrupos. En cada grupo de ascendencia, se realizó análisis de regresión logística de haplogrupos de ADNmt y AE, ambos estratificando por estado VIH e incluyendo el estado VIH como una covariable en modelos separados. Los modelos de regresión también se ajustaron para sexo y el polimorfismo rs368234815.

Resultados: La muestra total incluyó 2028 personas (1581 EU; 447 AF) con VHC. Dentro de los grupos de ascendencia (EU y AF), 68% y 48% eran hombres, 16% y 50%

tenían coinfección por VIH, y 37% y 38% tuvieron AE, respectivamente. La distribución general de haplogrupos fue la esperada para las poblaciones de EU y AF. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre haplogrupos y AE entre personas monoinfectadas por VHC. Entre las personas de ascendencia europea con coinfección VHC/VIH, el haplogrupo de ADNmt I fue más frecuente en personas con AE independientemente del polimorfismo rs368234815 y del sexo (6,8% frente a 1,9%; OR ajustado 4,3; IC 95%: 1,1-21,3; $p=0,04$). En modelos que incluían a todas las personas EU con VHC y ajustados por coinfección por VIH y sexo, el haplogrupo I permaneció asociado con aclaramiento espontáneo (3,9% frente a 2,0%; OR ajustado 2,0; IC 95%: 1,1-3,7; $p=0,03$).

Conclusión: En personas de ascendencia europea con coinfección VHC/VIH, un haplogrupo raro de ADNmt (~3%) se asoció con el aclaramiento espontáneo del VHC. Las limitaciones del estudio fueron unos tamaños de muestra pequeños para los análisis de no-EU o coinfección por VIH, un número limitado de variantes de ADNmt y pocas covariables. Si bien este hallazgo no puede explicar una variación sustancial de AE a nivel poblacional, sí sugiere mecanismos mitocondriales de AE que pueden estar influenciados por la co-infección por VIH. Esta asociación debe validarse en otras cohortes y explorar los mecanismos en estudios traslacionales.

Comentario: Los estudios realizados sobre polimorfismos genéticos humanos (SNPs) han confirmado una asociación entre variantes de interferón lambda ($IFN-\lambda$), concretamente $IFN-\lambda 3$ e $IFN-\lambda 4$, y el aclaramiento espontáneo, la respuesta al tratamiento con peg- IFN /ribavirina y AAD, la inflamación y la fibrosis (O'Brien & Jackson, *J Interferon Cytokine Res* 2019). Inicialmente, el alelo rs12979860-T mostró asociación

con AE en población asiática y europea, pero en africana la asociación era más débil. Posteriormente, se comprobó que los alelos IFN- λ 4- Δ G/TT o IFN- λ 4-TT/TT (rs368234815), que inhiben la producción de IFN- λ 4, mostraban mayor fuerza de asociación con AE o respuesta al tratamiento (Sakr *et al*, *Infect Genet Evol* 2020), así como constituir un factor protector frente a VIH-1 (Jaimes-Bernal *et al*, *J Infect Dis* 2019). Otros polimorfismos (rs117648444 IFN- λ 4 P70S; rs4803217-T IFN- λ 3; rs8099917) también podrían contribuir a este efecto. Por contra, estos alelos que mejoran el AE se asocian con mayor tasa de inflamación y fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica, y también peor evolución de enfermedades hepáticas (hepatitis B, hígado graso) (Petta *et al*, *Hepatology* 2018) o de otro origen (CMV en trasplantado, VHH-8).

El estudio de otros mecanismos implicados en la diferente respuesta de cada individuo, como el haplogrupo de ADNmt, puede ayudar a entender mejor la acción del virus o la evolución de la enfermedad. En población europea se han descrito haplogrupos de ADNmt (H y T) que pueden tener influencia en la historia natural de la hepatitis C crónica (Aldámiz-Echevarría *et al*, *J Transl Med* 2019). De esta manera, se podrían plantear intervenciones o tratamientos preventivos de la cirrosis, así como estratificar según el riesgo de falta de respuesta o progresión de la fibrosis, o acortar la duración del tratamiento con AAD en determinadas personas con genotipo favorable.

Los SNPs no explican de forma completa las diferencias entre individuos y particularmente en población africana existen más lagunas de conocimiento, ya que ni los SNPs, ni los resultados de este trabajo consiguen explicar bien las diferencias con el comportamiento de la población europea o asiática frente al virus de la hepatitis C. Por ello, nuevos estudios que aborden estas diferencias con mayor representación de

población africana son necesarios para dilucidar los factores determinantes de estas diferencias.

HEPATITIS DELTA INFECTIONS AMONG PERSONS WITH HIV IN EUROPE

Autores: Béguélin C, Atkinson A, Boyd A, et al. Hepatitis Delta infections among persons with HIV in Europe (P-452).

Objetivo: Se ha comunicado una alta prevalencia de infección por virus de la hepatitis delta (VHD) entre personas viviendo con infección por VIH (PVV) y virus de la hepatitis B (VHB) en cohortes europeas. En este trabajo se analizaron los datos de dos grandes cohortes de VIH para caracterizar la tendencia epidemiológica actual de las infecciones por VHD en Europa.

Material y Métodos: Todas las PVV pertenecientes a la cohorte suiza de VIH y EuroSIDA con una prueba de antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) positiva fueron reclutadas y se les realizó una prueba de detección de anticuerpos anti-VHD. Además, se realizó detección del ARN del VHD a los pacientes anti-VHD positivos. Se realizó análisis estadístico descriptivo de las características demográficas y clínicas al inicio de la terapia antirretroviral entre individuos VHD positivos y VHD negativos. Se estudió la asociación entre la infección por VHD y la mortalidad general, la mortalidad relacionada con enfermedad hepática y el carcinoma hepatocelular (CHC) mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox multivariable ajustada por edad, sexo, grupo de transmisión del VIH, CD4 basal y cohorte.

Resultados: De 2793 pacientes con AgHBs positivo, 1556 (56%) tenían suero almacenado disponible y fueron incluidos en el estudio. La prevalencia de coinfección VHB-VHD fue del 15,2% (237/1556, IC del 95%: 13,5%-17,1%), de los cuales el 66% (132/200) tenía replicación activa de VHD. La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHD

osciló entre el 32,8% (IC del 95%: 24,7%-41,7%) en Europa del Este, el 29,7% (IC del 95%: 21,4%-39,1%) en el Sur de Europa y el 14,9% (IC del 95%: 12,7%-17,4%) en el Noroeste de Europa. En comparación con las personas sin infección por VHD, aquellos VHD positivos tenían más probabilidad de ser personas que se inyectan drogas (PID) (76,8% frente a 14,3%, $p < 0,001$) y de tener serología de hepatitis C positiva (75,5% frente a 24,3%, $p < 0,001$). Entre las PID, la prevalencia de coinfección por VHD fue del 49,2%, con estimaciones similares en las tres regiones. Durante una mediana de seguimiento de 9,8 años [RIC 4-4-16,6], murieron setenta y cinco (31,6%) pacientes VHD positivos y 261 (19,8%) VHD negativos. El 43% (32/75) de las muertes en los pacientes VHD positivo se relacionaron con enfermedad hepática en comparación con el 18% (46/261) en los individuos VHD negativo. La infección por VHD se asoció con mortalidad general (HR ajustado 1,4; IC del 95% 1,1-1,95, $p=0,03$), con muerte relacionada con enfermedad hepática (HR ajustado 2,9; IC95: 1,6-5,1; $p<0,001$) y con carcinoma hepatocelular (HR ajustado 6,5; 2,6-16,6; $p < 0,001$).

Conclusión: La prevalencia de la hepatitis delta entre las personas con VIH en Europa varía mucho de una región a otra y es particularmente alta en PID. Esto podría estar relacionado con una disponibilidad diferente de programas de reducción de daños. La coinfección por VHD se asocia con un aumento de la mortalidad y eventos relacionados con el hígado, incluido el CHC.

Comentario: Según recientes estimaciones, la hepatitis delta afecta globalmente al 13% de personas infectadas por VHB (Miao *et al*, *J Infect Dis* 2020), unos 50 millones de personas en el mundo, y constituye la forma más grave de hepatitis viral crónica. Los autores de esta comunicación actualizan la información sobre la prevalencia de hepatitis

delta en pacientes VIH de Europa (15%) con alta frecuencia de viremia. Se observa diferente prevalencia en 3 regiones europeas, Este (33%), Noroeste (15%) y Sur (30%) probablemente ligado al factor de riesgo principal de adquisición del VIH en cada zona. En una revisión reciente se comunicaba una prevalencia global de VHD en población VIH del 1,2-25% en distintas regiones del mundo (3-6 millones de personas): 6-14% en Norteamérica/Europa, 10-20% en Asia/África (Ferrante & Lo Re, *Curr HIV/AIDS Rep* 2020).

Datos de nuestro país indican una prevalencia de hepatitis delta en población general infectada por VHB del 2-4% (Aguilera *et al*, *J Infect* 2020; Aguilera *et al*, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018). Mientras que en la población VIH española se ha comunicado una prevalencia del 45-61% en 2005, por González-García *et al* (*Enferm Infecc Microbiol Clin*) a partir de datos nacionales, y del 20% en 2014, por Fernández-Montero *et al* (*Clin Infect Dis*) en un estudio realizado en Madrid.

Las altas tasas de prevalencia comunicadas en Europa en esta comunicación no han variado sustancialmente con datos previos, probablemente debido al descenso drástico desde el año 2000 de nuevas infecciones asociadas al uso de drogas inyectables (Aguilera *et al*, *Antivir Ther* 2018), aunque la inmigración y el uso de chemsex podría provocar un aumento de casos. Se han realizado poco estudios de seroprevalencia VHD en población VIH-VHB, por ejemplo son escasos los datos de EEUU, por lo que conocer el impacto y los factores de riesgo asociados es fundamental para poder llevar a cabo programas de cribado dirigidos y sacar a la luz a los pacientes no diagnosticados.

Este trabajo pone de relieve que la coinfección VIH-VHB-VHD incrementa el riesgo de mortalidad y CHC, con respecto al paciente VIH-VHB. La infección por virus delta presenta numerosas lagunas de conocimiento a pesar del fuerte impacto clínico y baja efectividad del tratamiento actual, por lo que son necesarios estudios que permitan profundizar en el conocimiento de la patogénesis y así entender las interacciones huésped-virus en la población VIH que permitan identificar nuevas dianas terapéuticas. No se conocen adecuadamente cómo y cuánto influyen los factores virales (genotipos, viremias), del huésped o relacionados con hepatopatía en la progresión de la enfermedad (Ferrante & Lo Re, 2020). Por ello, identificar el impacto de los distintos determinantes podría permitir actuar sobre estos factores para atenuar la progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes.