

ARTÍCULO DEL MES

(octubre 2026)

Bulevirtida en monoterapia durante 144 semanas para la hepatitis D crónica: Resultados finales y tras la retirada del tratamiento

Dr. Andrés Blanco Di Matteo. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Navarra.



Referencia original: Wedemeyer H, Aleman S, Blank A, et al. 144 Weeks of bulevirtide monotherapy for chronic hepatitis D: Final and post-treatment results from a phase III randomized trial. J Hepatol. 2026;85(3):493-503. doi:10.1016/j.jhep.2026.03.046.

Resumen:

El análisis final de MYR301 evalúa la eficacia y seguridad de bulevirtida durante 144 semanas y la evolución durante las 96 semanas posteriores a su retirada. Este ensayo fase III, abierto y multicéntrico, aleatorizó a 150 pacientes con hepatitis D crónica compensada, aproximadamente la mitad con cirrosis, a bulevirtida subcutánea de 2 o 10 mg/día durante 144 semanas, o a 48 semanas sin tratamiento seguidas de 10 mg/día durante 96 semanas. Se permitieron análogos de nucleós(t)idos frente al VHB.

La respuesta combinada exigía normalización de ALT y respuesta virológica, definida como ARN-VHD indetectable o descenso $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml. Al finalizar el tratamiento, la respuesta combinada fue del 57%, 54% y 56%, respectivamente, y la indetectabilidad del ARN-VHD del 29%, 50% y 52%. A las 96 semanas de seguimiento, estas proporciones disminuyeron al 24% en los tres grupos y al 20%, 22% y 20%, respectivamente.

Entre 64 pacientes con ARN-VHD indetectable al finalizar y datos posteriores, 23 (36%) mantuvieron la indetectabilidad en todas las visitas disponibles; solo 20 completaron las 96 semanas. La duración previa de supresión continua fue el principal predictor: mantuvieron la respuesta 9/10 pacientes con ≥ 96 semanas de indetectabilidad, frente a 11/22 con 48 a < 96 semanas y 3/32 con < 48 semanas. El 93% de las recaídas ocurrió durante las primeras 24 semanas.

Durante el tratamiento no hubo suspensiones por eventos adversos. Tras retirarlo, 57/140 pacientes (41%) presentaron ALT > 5 veces el límite superior de normalidad y 20/142 (14%) acontecimientos adversos hepáticos graves. Los autores concluyen que la monoterapia prolongada es eficaz y bien tolerada, aunque la mayoría pierde respuesta tras suspenderla y solo un subgrupo mantiene el control virológico.



Comentario

La principal aportación es explorar una posible duración finita del tratamiento incluso sin pérdida de HBsAg. La mayor probabilidad de control tras una indetectabilidad prolongada resulta clínicamente relevante, pero el 90% observado procede de apenas diez pacientes seleccionados mediante un análisis post hoc. No permite validar una regla de retirada ni demuestra curación. Además, la respuesta combinada admite viremia residual y no equivale a supresión completa.

El trabajo amplía los resultados previos de MYR301 (Wedemeyer H, et al. N Engl J Med 2023;389:22) y muestra que la indetectabilidad sigue aumentando durante el tercer año. Además, muchos pacientes con respuesta inicial insuficiente mejoraron al prolongar el tratamiento, lo que desaconseja considerarlo ineficaz prematuramente. Aunque 10 mg logró mayor indetectabilidad al finalizar, no mejoró claramente la respuesta combinada ni la respuesta posterior a la retirada; estos datos no justifican por sí solos aumentar la dosis.

Son fortalezas la aleatorización, la estratificación por cirrosis y el seguimiento prolongado con variables virológicas objetivas. Sin embargo, no hubo un grupo aleatorizado a continuar frente a suspender bulevirtida. Además, solo el 57% completó el seguimiento de 96 semanas y algunas pérdidas estuvieron relacionadas con rebote viral y retratamiento. Considerar los datos ausentes como fracaso aporta prudencia a las estimaciones, pero no elimina ese sesgo. Algunas respuestas durante el seguimiento incluyeron pacientes retratados. El predominio del genotipo 1 y la inclusión exclusiva de hepatopatía compensada limitan las extrapolaciones. Tampoco puede afirmarse una reducción de descompensación, hepatocarcinoma o mortalidad a partir de estos resultados.

En nuestra práctica, el estudio respalda mantener bulevirtida en la mayoría de los pacientes y evitar una suspensión automática al cumplir tres años. Si se plantea retirarla de forma individualizada, será esencial distinguir ARN no cuantificable de ARN verdaderamente indetectable y vigilar estrechamente ARN-VHD, ALT y función hepática, especialmente durante los primeros seis meses y en pacientes con cirrosis. Son necesarios ensayos prospectivos de retirada guiada por respuesta, con criterios de reinicio predefinidos, que validen la duración de supresión necesaria y evalúen desenlaces clínicos. También parecen prudentes estudios con seguimiento más largo que permitan descartar recaídas tardías.