

Resumen EASLD 2026 sobre Hepatitis Víricas



Luis Enrique Morano Amado

Unidad Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS)

Vigo

Comunicación 1: Clinically meaningful rates of functional cure in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B infection treated with bepirovirsen: B-Well phase 3 trials (Abst # GS-001).

Autores: Jinlin Hou, Seng Gee Lim, Maria Buti, Man-Fung Yuen, Edward J. Gane, Pietro Lampertico, Norah Terrault, Huy Nguyen, Hyung Joon Yim, Qing Xie, Jianmei Lin, Yunqing Qiu, Rachel Wen-Juei Jeng¹⁴, Jeong Heo, Cheng-Yuan Peng, Chien-Hung Chen, Wan-Long Chuang, Yao Xie, Maria Hlebowicz, Nevin Idriz, Rajiv Mehta, Kosh Agarwal, Monica Gomes da Silva, Alex Franca, Roxana Cernat, Apinya Leerapun, Carla Coffin, Adrian Gadano, Pietro Andreone, Shigetoshi Fujiyama, Vasileios Sevastianos, Yuichiro Suzuki, Vlad Ratziu, Ghassan Riachi, Hartmut Stocker, Tien Huey Lim, Tarik Asselah, Yasuhito Tanaka, Jacinta Holmes, Xieer Liang, Jennifer Cremer, Tamara Lukic, Helene Plein, Geoff Quinn, Yu Tao, Melanie Paff, Dickens Theodore, Robert Elston.

Objetivos:

La curación funcional (CF), definida como la desaparición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y un nivel de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) inferior al límite inferior de cuantificación (LLOQ) 24 semanas después de interrumpir el tratamiento, es el objetivo terapéutico en la infección crónica por el VHB. El bepirovirsen (BPV), un oligonucleótido antisentido, es el primer tratamiento contra el VHB en ensayos clínicos (ECs) globales de fase III con la CF como resultado primario.

Métodos:

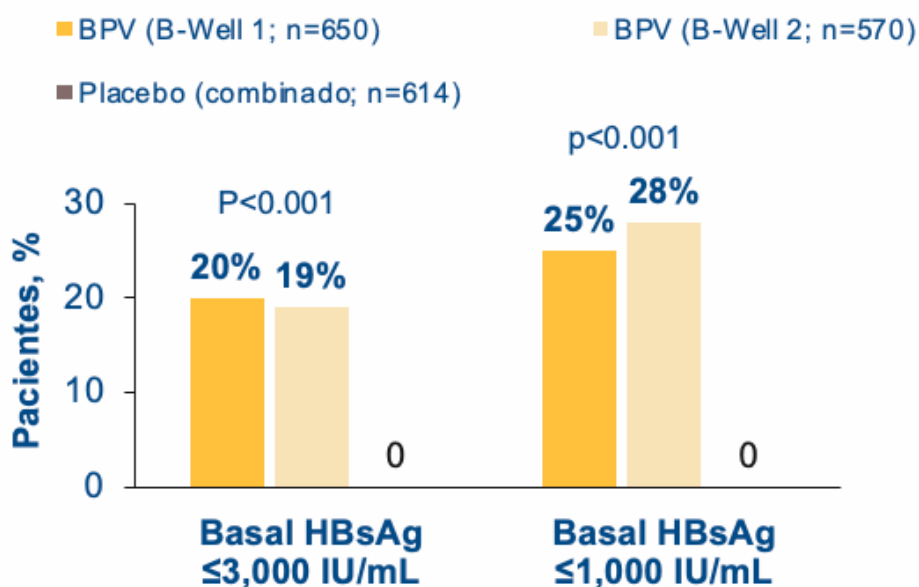
B-Well 1 y 2 son ECs globales de fase III, doble ciego. Adultos no cirróticos con infección crónica por el VHB suprimida con análogos de nucleósidos/nucleótidos (NA) (ADN del VHB <90 UI/ml) y HBsAg >100–≤ 3000 UI/ml fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a recibir 300 mg de BPV o placebo (PBO) semanalmente durante 24 semanas. Los participantes interrumpieron los NA en la semana 48, si eran elegibles. El resultado primario fue la tasa de respuesta FC en la semana 72 para todos los pacientes; definida como HBsAg no detectado (cualitativo; <0,05 UI/ml) y ADN del VHB < LLOQ (<20 UI/ml u objetivo no detectado) 24 semanas después de suspender todo el tratamiento contra el VHB. Los resultados secundarios clave incluyeron la tasa de respuesta CF para los pacientes con HBsAg basal ≤ 1000 UI/ml. La seguridad se evaluó mediante eventos adversos (EA) y seguimiento de laboratorio.

Resultados:

El análisis completo comprendía 650 pacientes del grupo BPV y 328 del grupo PBO en el B-Well 1, y 570 pacientes del grupo BPV y 286 del grupo PBO en el B-Well 2. El 71 % de los pacientes eran hombres, con una edad media de aproximadamente 49 años; el 68 % eran asiáticos, el 8 % eran HBeAg positivos y el 63 % presentaban un HBsAg basal ≤ 1000 UI/ml. Ningún paciente del grupo PBO alcanzó la CF. Entre los pacientes del grupo BPV con un HBsAg basal ≤ 3000 UI/ml, el 20 % y el 19 % alcanzaron la CF en el grupo B-Well 1 y el grupo B-Well 2, respectivamente ($p < 0,001$ frente al grupo PBO). En los pacientes tratados con BPV con un HBsAg basal ≤ 1000 UI/ml, el 25 % en B-Well 1 y el 28 % en B-Well 2 alcanzaron la CF ($p < 0,001$ frente al PBO) (Figura 1). Los EA más frecuentes con BPV (seguridad agrupada: BPV = 1223, PBO = 611) en las semanas 1-72 incluyeron eritema en el lugar de la inyección (31 %; PBO 2 %), dolor en el lugar de la inyección (23 %; PBO 5 %) y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (23 %; PBO 4 %). Los aumentos de la ALT fueron transitorios y se produjeron generalmente entre las semanas 5 y 10; el 6 % de los pacientes del grupo BPV presentaron una ALT ≥ 10 veces el límite superior de lo normal (frente a <1 % en el grupo PBO). No se consideró que ningún caso cumpliera los criterios de lesión hepática inducida por fármacos.

Pocos EA fueron graves (BPV 7 %; PBO 4 %) o condujeron a la interrupción permanente del tratamiento (BPV 3 %; PBO < 1 %). Se produjeron dos muertes no relacionadas con el tratamiento del estudio en el grupo de BPV.

Figura 1. Tasa de curación funcional en la semana 72 (todos los participantes)



Conclusión:

El tratamiento de 24 semanas con BPV indujo tasas de cura CF clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en comparación con el PBO en pacientes con infección crónica por el VHB en supresión virológica, con un perfil de seguridad aceptable, lo que demuestra el potencial del BPV para convertirse en el primer tratamiento de duración limitada de su clase para la curación completa.

Comentario:

Una de cada cinco personas con hepatitis B crónica (de larga duración) que fueron tratadas con el fármaco en fase de investigación BPV alcanzo la CF y ya no necesitó seguir tomando el tratamiento antiviral diario. Los antivirales nucleósidos/nucleótidos, como el tenofovir y el entecavir, pueden controlar la replicación del VHB de forma indefinida, pero rara vez conducen a una CF, que se caracteriza por la supresión sostenida del ADN del VHB y la desaparición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante al menos seis meses tras finalizar el tratamiento. Lograr una curación funcional reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la cirrosis, el cáncer de hígado y la muerte por causas hepáticas. Estos datos del ensayo clínico fase III suponen un gran avance en la búsqueda de un tratamiento definitivo para la hepatitis B crónica. El BPV, es un oligonucleótido antisentido que, por un lado, interfiere en la replicación del VHB al unirse al ARNm viral y, por otro, estimula una respuesta inmunitaria, lo que podría permitir al sistema inmunitario controlar el virus. Sin embargo, el BPV no elimina una forma de ADN del VHB oculta en el núcleo de las células hepáticas (ADNccc), por lo que produce una CF en lugar de la denominada «cura esterilizante».

El estudio contó con algunos criterios de exclusión importantes que podrían impactar en el uso del BPV en la práctica clínica. Los participantes aún no habían desarrollado cirrosis hepática, y más del 90 % presentaba un nivel ALT por debajo del límite superior de lo normal, lo que indica una inflamación hepática mínima. Los niveles de HBsAg al inicio del estudio oscilaban hasta 3000 UI/ml, y casi dos tercios presentaban 1000 UI/ml o menos; no se incluyó a las personas con niveles muy elevados. También se excluyó a las personas con hepatitis C, hepatitis D o coinfección por el VIH.

Estos resultados suponen una mejora considerable con respecto a los observados en un ensayo de fase IIb de menor envergadura publicado en 2022. En ese estudio,

las personas que recibieron diferentes dosis y duraciones de tratamiento con BPV, con o sin antivirales, presentaron una tasa global de curación funcional de alrededor del 10 %.

En general, el BPV resultó seguro y bien tolerado. Aunque la mayoría de los participantes notificaron algunos EAs tanto en el grupo de tratamiento como en el de placebo, las tasas de EA graves fueron bajas (7 % y 4 %, respectivamente). Sin embargo, los efectos adversos graves (grado 3 o superior) fueron considerablemente más frecuentes en los grupos combinados de BPV en comparación con los grupos de PBO (16 % vs 3 %). Las reacciones en el lugar de la inyección fueron el efecto secundario más común en general, mientras que el aumento de la ALT fue el evento grave más frecuente entre los receptores de BPV (6 %).

El tratamiento estándar actual para la hepatitis B crónica supone una pesada carga para los pacientes y los sistemas sanitarios, y rara vez alcanza una CF. Dado que las directrices recientes dan prioridad a la CF, estos nuevos datos podrían suponer un avance importante. En combinación con la mejora de las pruebas y el diagnóstico, esta innovación tiene el potencial de mejorar la vida de millones de personas que viven con hepatitis B crónica.

Dadas las bajas tasas de curación funcional que se obtienen con los antivirales solos (alrededor del 3 % tras una década de tratamiento) y con el interferón pegilado (alrededor del 10 % tras tres años), los resultados de este EC B-Well son muy notables, representan un paso importante hacia la CF de la infección por el VHB, y el BPV es una opción atractiva para determinados pacientes.

Sin embargo, se necesita un seguimiento más prolongado para comprobar si la CF es duradera, siguen siendo necesarias terapias alternativas para las personas excluidas de estos ECs, incluidas aquellas con cirrosis o con niveles basales muy elevados de HBsAg, las terapias curativas deben ser sencillas, seguras, accesibles y asequibles para beneficiar a los 240 millones de personas que viven con una infección crónica por el VHB.

Comunicación 2: Efficacy and safety of tobevibart (VIR-3434) alone or in combination with elebsiran (VIR-2218) in participants with chronic hepatitis delta virus infection: week 96 endpoint results from the phase 2 SOLSTICE trial (Abst # GS-012)

Autores: Tarik Asselah, Anca Streinu-Cercel, Alina Jucov, Edward J. Gane, Heiner Wedemeyer, Pietro Lampertico, Patrick Kennedy, Michael A. Chattergoon, Bria Bullard, Cheng Huang, Rima Acosta, Cara Pilowa, Todd Correll, Kosh Agarwal.

Objetivos:

La infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) es la forma más grave de hepatitis viral y cuenta con opciones terapéuticas limitadas. El estudio SOLSTICE, actualmente en fase II, está investigando la actividad antiviral y la seguridad del anticuerpo monoclonal tobevibart, tanto en monoterapia como en combinación con el ARN pequeño de interferencia elebsiran, en participantes con infección crónica por el VHD, con o sin cirrosis compensada, que reciben tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) (NCT05461170).

Métodos:

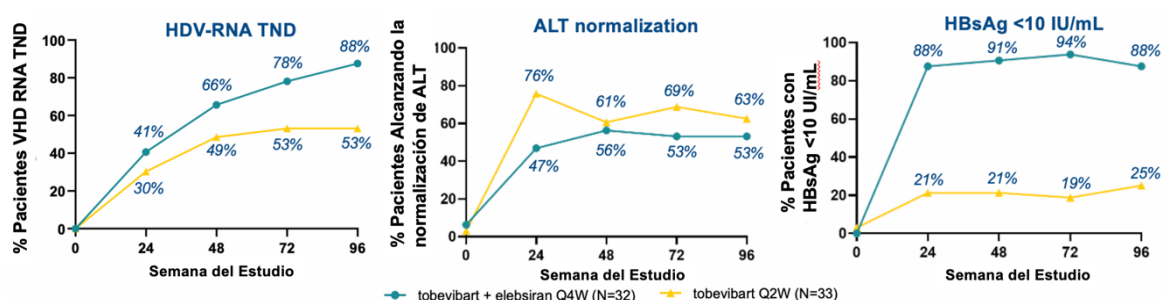
Se evaluó la seguridad y la eficacia, incluidas las tendencias en la actividad antiviral contra el VHD y el VHB y los marcadores bioquímicos, en los participantes que recibieron bien 300 mg de tobevibart más 200 mg de elebsiran por vía subcutánea (SC) cada 4 semanas (tobevibart+elebsiran cada 4 semanas) o 300 mg de tobevibart por vía subcutánea cada 2 semanas (tobevibart cada 2 semanas) durante 96 semanas.

Resultados:

Se resumen los datos de todos los participantes en la semana 72 y de aproximadamente el 75 % de la cohorte en la semana 96. En la semana 72, se logró un TND del ARN del VHD (no detectado, sin amplificación en la PCR) en el 77 % (24/31) y el 53 % (17/32) de los pacientes que recibieron tobevibart + elebsiran cada cuatro semanas y tobevibart cada dos semanas, respectivamente. En la semana 96, las tasas de TND del ARN del VHD fueron del 88 % (21/24) y del 46 % (11/24) en las cohortes de tobevibart + elebsiran cada 4 semanas y tobevibart cada 2 semanas, respectivamente. La ALT se normalizó en el 55 % (17/31) y el 69% (22/32) de los participantes que recibieron tobevibart + elebsiran cada 4 semanas y tobevibart cada 2 semanas en la semana 72, y en la semana 96, las

tasas fueron del 54 % (13/24) y el 58 % (14/24), respectivamente. En la semana 72, el 94 % de los participantes que recibieron tobevibart + elebsiran cada 4 semanas y el 19 % de los que recibieron tobevibart cada 2 semanas presentaban un HBsAg <10 UI/ml, y las tasas se mantuvieron similares en la semana 96 (Figura 1). Los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento fueron principalmente de grado 1-2, transitorios, siendo el más frecuente un síndrome similar a la gripe que se produjo con la primera dosis y que, en general, se resolvió en un plazo de 24-48 horas en ambos grupos de tratamiento. No se produjeron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento. Siete participantes que recibieron tobevibart + elebsiran cada 4 semanas y ocho participantes que recibieron tobevibart cada 2 semanas aún no han acudido a la visita de la semana 96, pero siguen en tratamiento. Se presentarán los datos completos de la cohorte hasta la semana 96.

Figura 1. Respuesta virológica y bioquímica.



Conclusión:

Los participantes que recibieron tobevibart+elebsiran cada cuatro semanas mostraron tasas numéricamente mayores de TND del ARN del VHD y de HBsAg <10 UI/ml en las semanas 72 y 96, en comparación con los que recibieron tobevibart cada dos semanas. Las tasas de TND aumentaron con el tiempo con el tratamiento combinado, mientras que se estabilizaron con la monoterapia. Los acontecimientos adversos fueron, en general, de leves a moderados y transitorios. Estos resultados respaldan el desarrollo ulterior de tobevibart+elebsiran cada cuatro semanas, que actualmente se está evaluando en el programa ECLIPSE de fase III para la infección crónica por el VHD.

Comentario:

La infección crónica por el virus de la hepatitis D (VHD) sigue siendo una de las formas más graves y difíciles de tratar de la hepatitis viral, ya que a menudo acelera la progresión hacia la cirrosis, la descompensación hepática y el carcinoma

hepatocelular. Aunque en los últimos años se han producido avances terapéuticos, las opciones de tratamiento siguen siendo limitadas, y la supresión viral duradera sigue representando una importante necesidad no cubierta.

El estudio de fase II evalúa la seguridad y la actividad antiviral del anticuerpo monoclonal tobevibart, administrado solo o en combinación con el agente de RNA de interferencia elebsiran, en adultos con infección crónica por el VHD, ambos fármacos están en fase de investigación. Entre los participantes se seleccionaron personas con o sin cirrosis compensada que recibían tratamiento con inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa. Alcanzar el objetivo de RNA del VHD no detectable (TND) podría estar asociado a una mejora de los resultados clínicos a largo plazo y a un menor riesgo de recaída tras la interrupción del tratamiento. Los resultados de la semana 48, comunicados anteriormente, del estudio SOLSTICE de fase II, actualmente en curso, mostraron altas tasas de TND del ARN del VHD y reducciones de la ALT y el HBsAg con el tratamiento con tobevibart+elebsiran. El objetivo de la comunicación fue presentar los datos de SOLSTICE hasta la semana 96, que en el brazo de combinación alcanzaron un 88% de TND (21 de 24). Los investigadores señalaron que el aumento de las tasas de TND a lo largo del tiempo con la terapia combinada podría indicar un beneficio antiviral continuado con un tratamiento de duración prolongada.

Además de la supresión del ARN del VHD, los investigadores también informaron de reducciones sustanciales en los niveles de HBsAg entre los pacientes que recibían el tratamiento combinado. En la semana 72, el 94 % de los participantes tratados con tobevibart más elebsiran alcanzaron niveles de HBsAg inferiores a 10 UI/ml, en comparación con solo el 19 % en el grupo de monoterapia. Estas tasas se mantuvieron prácticamente constantes hasta la semana 96. Dado que el VHD depende del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB) para su ensamblaje y propagación viral, las reducciones del HBsAg se consideran un objetivo terapéutico importante en la infección crónica por el VHD. Los investigadores se han centrado cada vez más en terapias capaces de suprimir simultáneamente la replicación del VHD y reducir la producción de HBsAg. El enfoque combinado evaluado en SOLSTICE se dirige a ambas vías. Tobevibart está diseñado para bloquear la entrada del VHB y el VHD en los hepatocitos, mientras que elebsiran suprime los transcritos del VHB (moléculas de RNA mensajero que el virus produce una vez que infecta los hepatocitos) a través de

mecanismos de interferencia del RNA. Los investigadores sugirieron que la estrategia de doble diana podría explicar las mejores respuestas virológicas observadas con la terapia combinada en comparación con el tratamiento con anticuerpos monoclonales en monoterapia.

En ambos análisis, los investigadores señalaron la buena tolerancia del tratamiento con efectos adversos, en general, de leves a moderados, transitorios y controlables, el más frecuente fue un síndrome similar a la gripe que se produjo tras la primera dosis y que, por lo general, se resolvió en un plazo de 24 a 48 horas. Los investigadores también señalaron que no surgieron nuevas señales de seguridad durante las 96 semanas de seguimiento. Estos hallazgos pueden ser especialmente importantes, dado el limitado panorama terapéutico para el VHD y las preocupaciones en torno a la tolerabilidad de los enfoques basados en interferón.

Los datos del estudio SOLSTICE llegan en un momento de creciente impulso en el desarrollo terapéutico contra el VHD. Históricamente, el interferón alfa pegilado ha ofrecido una eficacia limitada y una mala tolerabilidad en muchos pacientes con infección crónica por el VHD. Más recientemente, el inhibidor de la entrada bulevirtida se convirtió en el primer tratamiento aprobado específicamente indicado para el VHD en Europa. Las estrategias de investigación emergentes incluyen ahora terapias con RNAi, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la prenilación y regímenes combinados dirigidos a múltiples etapas del ciclo de vida del virus. Las tasas de supresión viral a largo plazo observadas con tobevibart+elebsiran puede, por lo tanto, representar un paso importante hacia paradigmas de tratamiento más duraderos y eficaces. El régimen se está evaluando actualmente en el programa clínico de fase III ECLIPSE para la infección crónica por el VHD.

Comunicación 3: AHB-137 monotherapy elicits high functional cure rates and sustained DNA suppression in treatment-naïve chronic hepatitis B participants: results from an ongoing Phase II study. (Abst #LBP-031).

Autores: Yunqing Qiu, Haibing Gao, Dazhi Zhang, Youwen Tan, Meihong Yu, xiaowei xu, Xiangmei Wang, Shan Zhong, Xingbei Zhou, Mingyue Chen, Kaili Zhang, Chen Yang, Yeming Pan, Di Zhao, Miao Wang, Cheng Yong Yang, Guofeng Cheng, Hao Wang.

Objetivos:

El AHB-137 ha demostrado una eficacia prometedora y un perfil de seguridad favorable en pacientes con hepatitis B crónica (HBC) HBeAg-negativa tratados con análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN). El estudio de fase II actualmente en curso (NCT06829329) evalúa el AHB-137 en pacientes con HBC que no han recibido tratamiento previo. A continuación, presentamos los resultados al final del estudio (EOS) de la Parte A.

Métodos:

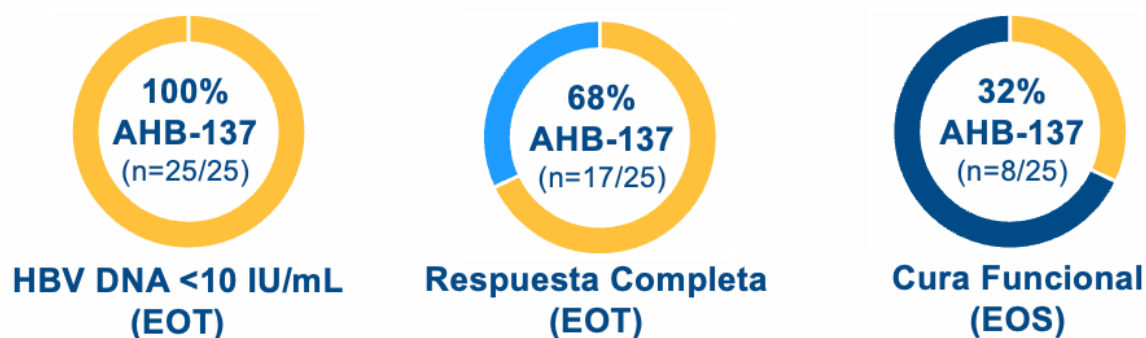
La Parte A es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en participantes con HBC sin tratamiento previo (niveles basales [BL] de HBsAg de 100 a 10,000 UI/ml y de ADN del VHB de 20 a 2000 UI/ml). Los participantes recibieron AHB-137 (300 mg) o placebo (4:1) semanalmente durante 16 semanas como monoterapia (sin NA), seguido de un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. El criterio de valoración principal fue la respuesta completa (RC; HBsAg < 0,05 UI/ml y ADN del VHB < 10 UI/ml) al final del tratamiento (EOT). La curación funcional (CF; RC sostenida) se evaluó al EOS (24 semanas sin ningún tratamiento). La eficacia y la seguridad se evaluaron utilizando el conjunto por protocolo (PPS) y el conjunto de seguridad (SS), respectivamente.

Resultados:

El PPS incluyó a 31 participantes (AHB-137, n= 25; placebo, n= 6). La monoterapia con AHB-137 demostró una supresión rápida y potente del ADN del VHB, y el 100 % de los participantes alcanzó un nivel de ADN del VHB < 10 UI/ml en la semana 16 (fin del tratamiento). También se observó una reducción profunda del HBsAg: el 84 % (16/19) de los participantes con HBsAg al inicio del estudio ≤ 3000 UI/ml alcanzaron la pérdida del HBsAg al final del tratamiento; los 6 participantes con HBsAg al inicio del estudio > 3000 UI/ml mostraron una reducción del HBsAg $\geq 4,5$ log₁₀ UI/ml, y 3 alcanzaron la pérdida del HBsAg. En general, el 68 % (17/25)

alcanzó la CF al final del tratamiento. La seguridad fue coherente con estudios previos en pacientes con supresión de la NA, y la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1-2, incluyendo elevaciones reversibles de ALT/AST asociadas a una rápida disminución del HBsAg. Se notificó un acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento, caracterizado por una elevación de la ALT con aumentos concomitantes de bilirrubina y ADN del VHB. No se notificaron síntomas clínicos y el evento se resolvió completamente sin secuelas. Al final del estudio (EOS), el 32 % (8/25) alcanzó la CF. Las respuestas fueron especialmente favorables en los participantes con HBsAg basal ≤ 1000 UI/ml, de los cuales el 70 % (7/10) alcanzó la curación completa. Entre aquellos con HBsAg basal > 1000 UI/ml, el 33 % (5/15) alcanzó la curación parcial al EOS, con supresión sostenida del ADN del VHB y HBsAg < 10 UI/ml.

Figura 1. Resultados al final del tratamiento (EOT) y al final del Estudio



Conclusión:

En los participantes con hepatitis B crónica (HBC) sin tratamiento previo, la monoterapia con AHB-137 demostró una potente inhibición de la replicación del ADN del VHB y una reducción significativa del HBsAg, lo que se tradujo en una elevada tasa de respuesta completa. En general, el AHB-137 fue bien tolerado y se asoció a una supresión duradera del ADN del VHB tras la interrupción del tratamiento. Estos datos respaldan el desarrollo ulterior del AHB-137 en una población más amplia de pacientes con HBC.

Comentario:

Se estima que la HBC afecta a 254 millones de personas en todo el mundo, sigue siendo una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad relacionada con el hígado. A pesar de la disponibilidad de análogos de nucleósidos y nucleótidos (NA) que inhiben el ADN del VHB, la curación funcional

(definida como la desaparición sostenida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) tras el cese del tratamiento) sigue siendo difícil de alcanzar para la gran mayoría de los pacientes. El AHB-137, un oligonucleótido antisentido no conjugado, se ha revelado como un candidato capaz de actuar simultáneamente sobre la replicación viral y provocar reducciones profundas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

El estudio de fase II actualmente en curso (NCT06829329) evalúa la monoterapia con AHB-137 en participantes con hepatitis B crónica (HBC) sin tratamiento previo, una población distinta de los pacientes con supresión de la NA en los que se ha evaluado previamente este fármaco. La parte A, de la que proceden los datos al final del estudio, se diseñó como un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 4:1 para recibir AHB-137 (300 mg) subcutáneo semanalmente o placebo durante 16 semanas como monoterapia, sin tratamiento concomitante con inhibidores de la nucleósidos, seguido de un periodo de seguimiento de 24 semanas sin tratamiento. El criterio de valoración principal fue la respuesta completa (RC), definida como un nivel de HBsAg inferior a 0,05 UI/ml y de ADN del VHB inferior a 10 UI/ml al final del tratamiento (EOT). La CF, definida como una RC sostenida 24 semanas después de la interrupción de todo el tratamiento, se evaluó al final del estudio (EOS).

El estudio PPS contó con 31 participantes: 25 en el grupo de AHB-137 y 6 que recibieron placebo. Los resultados demostraron una actividad antiviral rápida y potente. Los 25 participantes (100 %) del grupo de AHB-137 alcanzaron un nivel de ADN del VHB inferior a 10 UI/ml en la semana EOT, un hallazgo que subraya la capacidad del fármaco para lograr una supresión viral completa incluso sin tratamiento concomitante con inhibidores de los nucleósidos.

En el momento de la evaluación final (EOS), 24 semanas después de la interrupción de todo el tratamiento, el 32 % de los participantes (8 de 25) había alcanzado la curación funcional, manteniendo tanto la desaparición del HBsAg como la supresión del ADN del VHB. Los resultados fueron especialmente favorables para los participantes con niveles basales más bajos de HBsAg: entre aquellos con un nivel basal de HBsAg igual o inferior a 1000 UI/ml, el 70 % (7 de 10) alcanzó la curación funcional (FC) en el momento de la evaluación final (EOS).

Entre los participantes con un HBsAg basal superior a 1000 UI/ml, el 33 % (5 de 15) alcanzó lo que los investigadores denominaron «curación parcial» al final del estudio, caracterizada por una supresión sostenida del ADN del VHB y un HBsAg inferior a 10 UI/ml, lo que sugiere un beneficio antiviral duradero incluso en aquellos que no cumplían la definición completa de curación funcional.

Además, el perfil de seguridad de AHB-137 en esta cohorte sin tratamiento previo fue, en general, coherente con las observaciones de estudios previos realizados en pacientes con supresión de la NA. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1 o 2, siendo las elevaciones reversibles de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) los acontecimientos observados con mayor frecuencia; los investigadores señalaron que estos parecían estar asociados con la rápida disminución del HBsAg más que con la toxicidad directa del fármaco.

Se notificó un evento adverso grave (EAG) relacionado con el tratamiento: una elevación de la ALT acompañada de aumentos concurrentes de la bilirrubina y el ADN del VHB. No se observaron síntomas clínicos y el evento se resolvió por completo sin secuelas. No se atribuyeron más EAG al tratamiento del estudio.

En general, los autores concluyeron que la monoterapia con AHB-137 demostró una potente inhibición de la replicación del ADN del VHB y una profunda reducción del HBsAg en los participantes con HBC sin tratamiento previo, lo que dio lugar a una alta tasa de curación funcional junto con una supresión viral duradera tras la interrupción del tratamiento.

Durante el congreso se presentó un poster (Tingling Lu, et al. Abst# THU-605) con resultados preclínicos del modelo murino AAV-VHB en el que se evaluó la administración secuencial de AHB-137 y una vacuna del VHB recombinante con la finalidad de comprobar si esta estrategia podía mantener la desaparición del HBsAg e inducir una inmunidad protectora. La justificación científica se basa en una opinión ampliamente aceptada: el control viral duradero requiere no solo una potente supresión del antígeno para romper la tolerancia inmunológica, sino también la activación de respuestas inmunitarias antivirales eficaces. Los investigadores concluyeron que la combinación secuencial de AHB-137 con la vacuna contra el VHB logró mantener de forma eficaz la desaparición del HBsAg mediante la activación de células B específicas contra el HBsAg capaces de producir anticuerpos neutralizantes de alto título. Plantearon que este hallazgo

preclínico ofrece una base racional para la terapia combinada clínica, lo que podría suponer una estrategia para alcanzar tasas más elevadas de curación funcional en pacientes con hepatitis B crónica que con cualquiera de los agentes por separado.

Comunicación 4: Management of chronic hepatitis B in people with human immunodeficiency virus infection in Europe: real-world evidence from Spain and Germany. (Abst # SAT-564).

Autores: Juan Berenguer, Pablo Ryan, Thomas Lutz, Luz Martín Carbonero, Leire Perez Latorre, María Jesus Vivancos-Gallego, Jordi Navarro, Roser Navarro, Oscar Ferrero, Rosario Palacios Muñoz, Christoph Wyen, Pere Domingo, Malte Monin, Xavier Camin, Marta Montero, Alexander Killer, Jakob Malin, Ignacio De Los Santos, Stefan Esser, Luis Enrique Morano Amado, Ian López, Roger Vogelmann, Stefan Mauss, Antonio Rivero, Fauzi Elamouri, Carmen Hidalgo-Tenorio, Kathrin van Bremen, Juncal Pérez-Somarriba, José Sanz, Daniel Beer, Axel Baumgarten, Annette Haberl, Maria José Galindo, Carmen Fariñas, Florian Voit, Nazifa Qurishi, Sebastian Noe, Sergio Reus Bañuls, Pavel Khaykin, Stephan M Schneeweiß, Anders Boyd, Marta De Miguel, José Bellón, Jürgen Rockstroh.

Objetivos:

En entornos con acceso a antivirales de acción directa contra el VHC, el VHB es la principal causa de hepatitis viral crónica entre las personas que viven con el VIH (PVVIH). El cumplimiento de las guías de tratamiento del VHB en esta población sigue sin estar bien caracterizado. Nuestro objetivo fue evaluar el cumplimiento de las guías actuales de tratamiento del VHB entre las PVVIH en España (ES) y Alemania (DE).

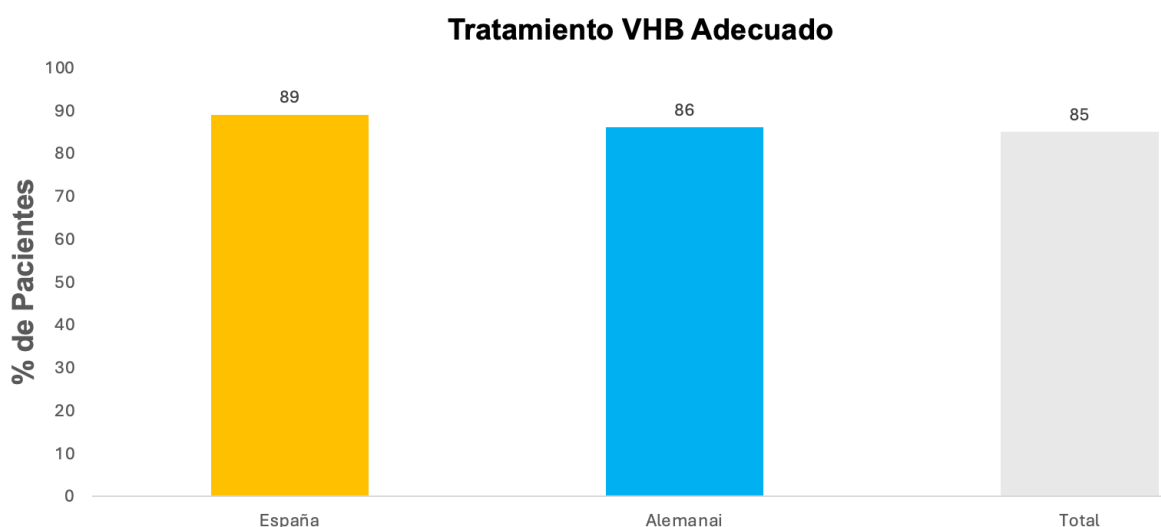
Métodos:

Estudio transversal realizado en 42 centros (21 en España; 21 en Alemania) entre junio de 2024 y marzo de 2025. Se incluyó a personas con VIH e infección crónica por el VHB (≥ 2 pruebas positivas para el HBsAg con un intervalo ≥ 6 meses entre ellas). Se evaluó el cumplimiento de las Directrices de 2024 de la Sociedad Europea del SIDA: tratamiento activo contra el VHB (TAF, TDF o entecavir); seguimiento analítico (ALT/AST y ADN del VHB en un plazo de 12 meses); pruebas de anti-VHD; pruebas de ARN del VHD en individuos anti-VHD positivos; y vigilancia del carcinoma hepatocelular (CHC), definida como una ecografía hepática cada 6 meses en pacientes con cirrosis o ≥ 1 factor de riesgo (edad >45 años, origen asiático/africano, VHD activo o PAGE-B ≥ 10 en caucásicos). No se evaluó la historia familiar; se excluyó a los pacientes con HCC previo del análisis de vigilancia del HCC.

Resultados:

Se incluyó a un total de 1.235 personas con VIH y VHB crónico (SP: 771; GE: 464). Edad media: 56 años; 85 % hombres; 36 % de origen no europeo. Las relaciones sexuales entre hombres representaron el 48 % de los contagios por VIH. El ARN del VIH fue indetectable en el 88 %; mediana de CD4: 623 células/ μ L. Cirrosis: 10 %; CHC: 1 %. Se prescribió un tratamiento activo adecuado contra el VHB en el 88 % (SP: 89 %; GE: 86 %) (Figura 1).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con tratamiento adecuado para la infección VHB



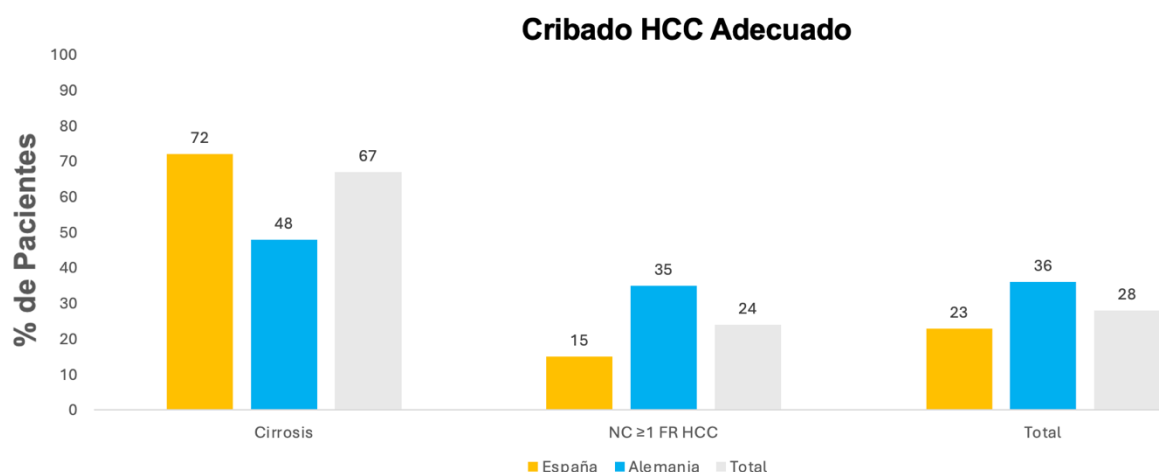
Se documentó la realización de pruebas de ALT/AST en los 12 meses siguientes en el 94 % (SP: 95 %; EG 92 %) y pruebas de ADN del VHB en el 71 % (SP 68 %; EG 76 %). Se realizaron pruebas de anti-VHD en el 82 % (SP 83 %; EG 81 %); entre las personas positivas para anti-VHD, se documentaron pruebas de ARN del VHD en el 66 % (SP 62 %; EG 89 %). Se llevó a cabo la vigilancia del CHC en pacientes con cirrosis en el 67 % del total (77/115 [SP 66/92, 72 %; GE 11/23, 48 %]), en pacientes no cirróticos con ≥ 1 factor de riesgo en el 24 % del total (228/969 [SP 88/571, 15 %; GE 140/398, 35 %]), y en todos los pacientes que cumplían los criterios de vigilancia del CHC en el 28 % del total (305/1084 [SP 154/663, 23 %; GE 151/421, 36 %]) (Figura 2).

Conclusión:

La mayoría de las personas con VIH y VHB crónico recibieron un tratamiento activo adecuado contra el VHB; sin embargo, se detectaron deficiencias en la adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas. La vigilancia del carcinoma hepatocelular (CHC) fue el aspecto con menor grado de cumplimiento, ya que

menos de un tercio de los individuos con indicación de cribado fueron monitorizados de forma adecuada. La mejora de los programas de vigilancia del CHC y el refuerzo de la monitorización del ADN del VHB, así como de los circuitos diagnósticos para la infección por el virus de la hepatitis D (VHD), constituyen componentes esenciales de las estrategias dirigidas a optimizar los resultados hepáticos en esta población.

Figura 2. Porcentaje de pacientes con cribado adecuado de hepatocarcinoma



Comentario:

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un grave problema de salud pública, ya que provoca 820.000 muertes en todo el mundo a causa de la cirrosis y el carcinoma hepático. La prevalencia mundial estimada de la infección crónica por el VHB es del 3,61 %. En 2016, la OMS propuso lograr la eliminación de la hepatitis viral para 2030. Los indicadores de eliminación de la infección por el VHB incluyen alcanzar una incidencia anual de nuevos casos de 11 por cada 100 000 para 2025 y, finalmente, un objetivo de 2 por cada 100 000 para 2030. La eliminación del VHB requeriría el diagnóstico de la mayoría de las infecciones activas, el tratamiento de los casos diagnosticados y, principalmente, la vacunación generalizada de las personas susceptibles. Es probable que el objetivo de la OMS sea difícil de alcanzar. En la actualidad, los datos sobre el progreso de la eliminación del VHB son limitados y se basan principalmente en estudios de modelización.

Se estima que la prevalencia mundial de la infección por el VHB entre las personas que viven con el VIH (PVVIH) es del 7,6 %. Sin embargo, varias características de las PVVIH sugieren que la microeliminación del VHB podría ser más fácil de lograr en dicha población: (1) las PVVIH son sometidas a un seguimiento clínico más

estrecho que la población general, por lo que una mayor proporción de PVVIH tiene un diagnóstico del estado serológico del VHB; (2) existen recomendaciones de muchos servicios sanitarios para la vacunación de las PVVIH contra el VHB10; (3) ciertos fármacos antirretrovirales, como el tenofovir (TFV), emtricitabina (FTC) y lamivudina (3TC), poseen actividad anti-VHB y pueden conferir protección contra las infecciones incidentes por el VHB en las personas que viven con el VIH. Por las razones expuestas, estas personas pueden representar una oportunidad única para explorar la evolución de la microeliminación del VHB. Sin embargo, una vez más, los datos sobre cómo está evolucionando la incidencia de la infección por el VHB entre las PVVIH en todo el mundo son muy escasos.

Algunos estudios realizados en España y también en Alemania, señalan que la incidencia y la prevalencia de infección por VHB en PVVIH está bajando en España (2,5% en el año 2021), fundamentalmente por las tres razones siguientes: el amplio uso de antirretrovirales con actividad frente al VHB que protege frente a la aparición de nuevas infecciones, la vacunación y la disminución de la adicción a drogas por vía intravenosa.

Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la infección VIH y los que están en fase de desarrollo incluyen regímenes que carecen de actividad contra el VHB. Entre ellos se encuentran combinaciones, como el dolutegravir/rilpivirina, islatravir/doravirina, o formulaciones long acting de administración intramuscular o subcutánea como cabotegravir/rilpivirina o lenacapavir, y otros en investigación como anticuerpos monoclonales, inmunoterapia, por lo que cada vez será mas necesario personalizar estos tratamientos teniendo en cuenta su actividad frente al VHB, además de valorar la necesidad de vacunar frente al VHB a los pacientes que lo precisen.

Una debilidad de este estudio es que no analiza la situación vacunal de los pacientes incluidos ni en España ni en Alemania, lo que además nos hubiese permitido detectar si existen diferencias significativas en el manejo preventivo de la infección VHB entre ambos países.

El estudio pone de relieve que a pesar de la existencia de guías de práctica clínica nacionales y europeas, existe áreas de mejora en los diferentes aspectos analizados en el estudio, como la implementación del diagnóstico reflejo de la infección por VHD y la mejora del cribado de hepatocarcinoma en las PVVIH infectados por el VHB.

Si pretendemos alcanzar la microeliminación del VHB en esta población de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, es importante además de expandir la vacunación frente al VHB, una correcta selección de la terapia antirretroviral, la monitorización del control del VHB (serología y DNA del VHB), el despistaje en todos estos pacientes mediante test reflejo de la infección por VHD y por supuesto un elevado cumplimiento de las directrices de cribado del hepatocarcinoma.

Comunicación 5: Treatment of hepatitis C in pregnancy with Sofosbuvir/Velpatasvir: interim results from the STORC study. (Abst #239).

Autores: Catherine Chappell, Jasmin Charles, Marcela Smid, Kara Rood, Tatyana Kushner, Mia Biondi, Jordan J. Feld, Mark Yudin, Genevieve Eastabrook, Sarah Osmundson, Todd Davies, John Cafardi, Leslie Meyn, Stacey Scherbakovsky, Kyung Min Kwon, Cathleen Letterio, Sharon Hillier.

Objetivos:

El embarazo representa una oportunidad clave para tratar la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), mejorando los resultados maternos y reduciendo la transmisión perinatal. Sin embargo, los datos sobre la seguridad de los antivirales de acción directa durante el embarazo siguen siendo limitados. El estudio STORC es un estudio internacional y multicéntrico que evalúa el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) en personas embarazadas con infección por VHC.

Métodos:

En este estudio fase 4, abierto y de un solo grupo, se incluyó a mujeres embarazadas con infección crónica por el VHC sin coinfección por el VHB, entre las semanas 20 y 30 de gestación, a las que se trató con un ciclo de 12 semanas de SOF/VEL. Los criterios de exclusión fueron: 1) tratamiento previo con antivirales de acción directa (AAD) sin documentación de la RVS, 2) evidencia clínica o antecedentes de cirrosis, 3) anomalía cromosómica fetal, 4) consumo de drogas clínicamente significativo, 5) VIH positivo con recuento de CD4 <200. Se realizaron pruebas de ARN del VHC en la selección, en el momento de la inclusión, en el parto y 12 semanas después de finalizar el tratamiento con SOF/VEL (SVR12). Los resultados principales fueron la edad gestacional en el momento del parto y la RVS12. Se realizó un seguimiento de los recién nacidos durante 12 meses.

Resultados:

Entre julio de 2022 y marzo de 2026, se evaluó a 100 mujeres embarazadas con VHC y se incluyó a 83 en el estudio. Las participantes tenían una edad media de 33 años (rango: 18-44). 79 (95,2 %) participantes obtuvieron puntuaciones FIB-4 <1,45; 4 (4,8 %) tenían puntuaciones de 1,45 a <3,25, incluidas dos con niveles elevados de AST/ALT y dos con recuento plaquetario bajo. Ninguna de las participantes presentaba cirrosis descompensada. En el momento de la inclusión, las participantes tenían una mediana de ARN del VHC de 4,59 (rango 2,61-6,18)

log copias/ml. Tres participantes interrumpieron el tratamiento tras una dosis debido a vómitos (n = 2) y al rechazo a continuar el tratamiento (n = 1). Tras el inicio de SOF/VEL, 51/52 (98,0 %) presentaban un ARN del VHC indetectable en el momento del parto. Hasta la fecha, 61 participantes han completado la visita de SVR12 y, de ellas, 59 (96,7 %) se curaron. De las dos participantes con fracaso del tratamiento, una omitió 20 dosis y tuvo una reexposición al VHC a través de su pareja sexual, y la otra omitió 28 dosis y tuvo una reexposición al VHC debido a que volvió a consumir drogas inyectables. Entre las 52 participantes con resultados de ARN del VHC en el momento del parto, 12 se encontraban dentro de la ventana de RVS4; 11 (91,7 %) presentaron resultados concordantes en la RVS12, y el caso discordante fue un fracaso del tratamiento con reexposición al VHC. De las 73 participantes que dieron a luz, la mediana de la edad gestacional fue de 38+5 semanas (rango 30+1, 42+0), 8 (10,9 %) tuvieron un parto prematuro antes de las 37 semanas con una tasa de nacimiento pretérmino inferior a la reportada en mujeres embarazadas con infección VHC no tratadas, ninguna presentó colestasis del embarazo (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los resultados del parto con los observados en una cohorte observacional publicada.

Resultados	N (%) o Mediana (Rango)	Estudios de Cohorte Americanos VHC no tratado en el embarazo ^{1,2}
Edad gestacional en el parto	38+1 (33+5, 42+0)	No comunicado
Parto prematuro	9/79 (11.4%)	40/249 (16.1%)
ICP	0/79 (0%)	17/249 (6.8%)
Transmisión perinatal VHC	0/61 (0%)	26/314 (8%)

1.-Hughes SL, et al. *Obstet Gynecol* 2024;144(4): 501-506. 2.-Prasad M, et al. *Obstet Gynecol* 2023;142(3): 449-456.

Todos los acontecimientos adversos relacionados con SOF/VEL fueron de grado inferior a 2, excepto una participante que presentó náuseas de grado 3. Ninguno de los recién nacidos presente efectos adversos relacionados con SOF/VEL (Tabla 2). De los 59 lactantes a los que se les realizó la prueba de ARN del VHC, en todos se observó un nivel indetectable entre los 2 y los 12 meses de edad.

Conclusión:

Los datos provisionales del estudio STORC respaldan la seguridad del SOF/VEL a partir de las 20 semanas de gestación, con altas tasas de curación del VHC y la posible prevención de la colestasis y la transmisión perinatal del VHC.

Tabla 2. Efectos adversos en la madre y en el recién nacido.

	Número total	Relacionados SOF/VEL	Notas
Efectos adversos madre	386	62 (16%)	Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron las náuseas/vómitos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se registraron 2 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 (náuseas y ERGE)
Efectos adversos recién nacido	329	0 (0%)	Se notificaron cuatro anomalías congénitas, entre ellas retrognatia, enfermedad de Hirschsprung, apéndice (o mamelón) preauricular cutáneo y estenosis pilórica.

Una participante presentó una muerte fetal intrauterina a las 33 semanas de gestación, asociada a la reanudación del consumo de drogas por vía intravenosa

Comentario:

El tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) durante el embarazo con antivirales de acción directa podría ofrecer varias ventajas: (1) Un tratamiento curativo contra el VHC administrado durante un periodo de intensa interacción con el sistema sanitario, (2) Prevención de la transmisión perinatal del VHC, (3) Reducción de la morbilidad actualmente asociada a las dificultades del tratamiento de la hepatitis C en el período posparto, (4) Reducción de la morbilidad del embarazo asociada al VHC, como la colestasis intrahepática del embarazo (ICP). Los estudios farmacocinéticos disponibles del uso de SOF/VEL durante el embarazo no mostraron cambios farmacocinéticos clínicamente significativos ni problemas de seguridad.

En las mujeres en edad fértil, la prevalencia del VHC sigue aumentando. Los datos realizados en diferentes áreas geográficas mostraron que la incidencia se duplicó entre 2006 y 2014, pero la incidencia global real es difícil de determinar, ya que muchos casos siguen sin diagnosticarse. En la mayoría de las regiones, no se lleva a cabo un cribado universal del VHC en las mujeres embarazadas.

El cribado prenatal universal del VHC mejora los resultados de salud en las mujeres con infección por el VHC, mejora la identificación del VHC en los recién nacidos en riesgo y es coste-efectivo incluso con una prevalencia del 0,07 %, lo que lo hace extrapolable a la población europea. Por ello, se recomienda el cribado universal de la infección por el VHC en todas las mujeres embarazadas como parte de la estrategia para la eliminación global de la hepatitis C. El cribado debe realizarse preferentemente en las fases tempranas de la gestación, junto con otras pruebas prenatales, para facilitar una derivación y seguimiento adecuados, aunque puede llevarse a cabo en cualquier momento del embarazo.

La infección por el VHC puede influir en la evolución del embarazo, asociándose a una mayor incidencia de parto pretérmino, muerte fetal intrauterina, nacimiento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y otras complicaciones obstétricas. También se han descrito tasas más elevadas de hemorragia anteparto y posparto, diabetes gestacional y rotura prematura de membranas. Además, la infección crónica por el VHC se ha relacionado con una mayor frecuencia de colestasis intrahepática del embarazo. Las mujeres diagnosticadas de infección por el VHC durante la gestación deberían, siempre que sea posible, ser atendidas por un equipo multidisciplinar que incluya especialistas en hepatología/infecciosas, obstetricia y pediatría.

Actualmente no hay datos publicados a gran escala sobre la seguridad y eficacia de los AAD contra el VHC en mujeres embarazadas y ninguno está autorizado para su uso durante el embarazo. Aunque los tratamientos antivirales se utilizan en la infección por el VIH y por el virus de la hepatitis B (VHB) para prevenir la transmisión maternoinfantil, actualmente no existen datos suficientes sobre el uso de los antivirales de acción directa (AAD) para prevenir la transmisión vertical del virus de la hepatitis C (VHC). La guía de la EASL concluye que en la actualidad no puede recomendarse de forma general el tratamiento del VHC durante el embarazo. No obstante, el tratamiento podría considerarse durante la gestación, o en caso de que se produzca una concepción accidental mientras la paciente está en tratamiento, de manera individualizada y caso por caso, tras una evaluación exhaustiva de los posibles riesgos y beneficios junto con la paciente y mediante una actuación coordinada entre los equipos de hepatología/infecciosas y obstetricia. Las recomendaciones de la AASLD concluyen que el tratamiento con AAD puede considerarse durante el embarazo de forma individualizada, tras una discusión entre la persona embarazada y su médico sobre los posibles riesgos y beneficios.

Por todo lo anterior los buenos resultados provisionales del estudio STORC, pueden ayudar en la toma de decisiones cuando tenemos que tomar la decisión de tratar con SOF/VEL durante el embarazo a una mujer con infección crónica por VHC, siempre teniendo en cuenta que este estudio no incluya a mujeres con infección aguda ni con cirrosis hepática.

La red IMPAACT tiene previsto iniciar en el año 2026, un estudio de fase I/II sobre farmacocinética y seguridad de glecaprevir/pibrentasvir administrado durante el

embarazo en mujeres con o sin infección VIH (NCT#07040319). TiP-HepC es un registro de VHC en el embarazo que se estableció para recopilar y compartir todos los datos disponibles sobre los resultados clínicos del tratamiento de la infección por VHC durante la gestación, tanto dentro como fuera de ensayos clínicos (<https://www.globalhep.org/projects-research/treatment-pregnancy-hepatitis-c>).