

AVANCES EN HEPATITIS VIRALES B Y C: HACIA SU ERRADICACIÓN MUNDIAL^a

DR. FABIEN ZOULIM^b

INTRODUCCIÓN

Como todos ustedes sabrán, las hepatitis B y C representan importantes retos para la salud pública. En el caso de la hepatitis B, la OMS estima que hay 254 millones de portadores crónicos en todo el mundo. Y en cuanto a la hepatitis C, se estima que son 50 millones de portadores crónicos con una prevalencia muy variada a través del mundo. Y esto a pesar de que existen medicamentos muy eficaces contra la hepatitis C y una eficaz vacuna profiláctica contra la hepatitis B. En cuanto a la carga para la salud pública, la mortalidad asociada a la hepatitis B y la hepatitis C es muy alta. En el caso de la hepatitis B, se registran 1,1 millones de muertes al año, y en el de la hepatitis C, más de 240.000 muertes al año.

ANALICEMOS EL CASO ESPECÍFICO DE LA HEPATITIS C

En cuanto a la vinculación a la atención, aún hay mucho trabajo por hacer en todo el mundo, ya que la cobertura mundial del diagnóstico de la hepatitis C es de, aproximadamente, 36%, y la cobertura del tratamiento es de solo 20% de los casos diagnosticados. Para ahondar en nuestro conocimiento de la enfermedad, el VHC se descubrió hace más de 30 años. Es un virus RNA que pertenece a la familia de los Hepacivirus, que infecta a los hepatocitos y se replica en dichas células sin que haya una etapa de replicación en el núcleo. Por lo tanto, no hay registro genómico del virus en la célula. Es un virus de replicación rápida, y el esfuerzo de investigación realizado tras su descubrimiento y el sistema de cultivo celular para cultivar el virus permitió identificar inhibidores de replicación viral, de la proteasa viral, de la polimerasa viral y de la proteína NS5A. Esto demostró que, efectivamente, la infección es curable.

^a Conferencia pronunciada en el *webinar* « Tópicos en Hepatología », organizada por la Academia Chilena de Medicina con la Academia Nacional de Medicina de Francia. 17 de junio de 2024.

^b Profesor, Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon, Francia.

La historia natural de la infección crónica a largo plazo por el VHC es muy variable. La infección crónica por VHC conlleva complicaciones extrahepáticas en hasta el 75% de los pacientes. Se acompaña de un rápido desarrollo de fibrosis hepática y un aceleramiento del tiempo hacia la cirrosis, lo que puede facilitar el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. Además, se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y mortalidad asociada al hígado. Durante muchos años, la estadificación de la enfermedad hepática se ha basado en el uso de la biopsia hepática central y el análisis histológico del hígado. Pero desde hace 25 años, el desarrollo de pruebas no invasivas para etapificar la enfermedad ha permitido mejorar el tratamiento de los pacientes. De modo que ahora es posible realizar una evaluación de la rigidez hepática o emplear análisis de sangre no invasivos para evaluar el estadio de la enfermedad hepática. Y esto ha ayudado mucho con el manejo de los pacientes.

Una guía de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, que muestra la diversidad de las distintas pruebas no invasivas que permiten diagnosticar o pronosticar fibrosis avanzada F3 o cirrosis F4, con una alta sensibilidad y especificidad. Muchos estudios clínicos y estudios de cohortes a gran escala han demostrado que la sobrevida de los pacientes con infección crónica por el VHC depende del mantenimiento o no de la replicación viral.

La mortalidad o la sobrevida pacientes sin respuesta virológica sostenida, sin tratamiento, o con enfermedad hepática descompensada, tiene una disminución drástica de la sobrevida. Mientras que en los pacientes que logran una respuesta virológica sostenida con el tratamiento, se observa que la sobrevida es similar a la de una población pareada. De modo que, claramente, los objetivos de la terapia son curar las infecciones, obtener una respuesta biológica sostenida, prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática y extrahepática relacionada con el VHC, mejorar la calidad de vida, eliminar el estigma y prevenir la transmisión del VHC en el futuro.

Para lograrlo, disponemos de antivirales de acción directa, que actúan sobre la proteasa NS3 del virus, sobre la proteína NS5A o sobre la polimerasa NS5B del virus. Estas diferentes clases de fármacos han sido desarrolladas y, actualmente, son usadas con éxito para tratar la hepatitis C.

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (EASL)

Existen dos tipos de recomendaciones:

- 1) Un enfoque más simple, que utiliza una combinación pangotípica de fármacos, Sofosbuvir y Velpatasvir, que son inhibidores de la NS5B y la NS5A, o Glecaprevir y Pibrentasvir, que son inhibidores de la proteasa e inhibidores de la NS5A, que se administran durante 12 u 8 semanas, dependiendo del estado clínico del paciente. Y

esto funciona para cualquier genotipo del VHC, sea cual sea el historial de tratamiento del paciente. Se trata entonces de un tratamiento combinado bastante simple, fácil de usar y de manejar, disponible por vía oral y sin efectos secundarios.

- 2) Un enfoque más sofisticado en pacientes con genotipos o subtipos poco frecuentes, o genotipos más difíciles de tratar, como el genotipo 3, o variantes resistentes a los fármacos de acción directa. Para esto, la EASL ha hecho recomendaciones con los diferentes tipos de fármacos que mencioné antes a modo de combinación doble, o incluso combinación triple de los tres fármacos inhibidores de la NS5B, NS5A y NS3, para tratar a los pacientes más complejos con las variantes más difíciles. Con esto, logramos una respuesta biológica sostenida en la mayoría de los pacientes. Hace 30 años, cuando empezamos con el interferón, solo un 5% de los pacientes respondían, y después, con la ribavirina, llegamos al 50%, y con un antiviral de acción directa sin interferón, alcanzamos ya un porcentaje de respuesta del 100%. Así que se trata de una verdadera revolución terapéutica. Se trata de un tratamiento oral de corta duración, de 8 a 12 semanas, sin efectos secundarios.

Con todo esto, podemos llegar a un algoritmo bastante simple para la estrategia en cuanto a prueba y tratamiento. Es decir, hacemos un *screening* (o tamizaje) de la población con anticuerpos del VHC; también hay pruebas rápidas para las poblaciones vulnerables. Si el resultado de los anticuerpos es positivo, se hace un PCR del RNA del VHC. Si no se detecta, quiere decir que se trata de una infección resuelta. Si es positivo, hay que tomar en cuenta el tratamiento antiviral previo, las comorbilidades y la presencia de una fibrosis avanzada. Si nada de esto está presente en el paciente, entonces se puede realizar una atención simplificada con un tratamiento pangenotípico incluso por un médico general. Si alguno de estos factores está presente en el paciente, entonces el paciente tiene que ser referido a un centro especializado.

PASEMOS AHORA A LA HEPATITIS B

En términos de vinculación a la atención, estamos muy lejos de tratar a todos los pacientes. La cobertura del diagnóstico es solo del 13%. La cobertura del tratamiento de todas las personas con hepatitis B es solo del 2,6%. Y entre los diagnosticados, solo es del 19,5%. Queda mucho trabajo por hacer. Y eso que ya contamos con muy buenos fármacos para tratar la enfermedad. Disponemos de análogos de nucleósidos que inhiben la polimerasa viral: Tenofovir y Entecavir, que se utilizan para la supresión viral, lo que se asocia a una disminución de la inflamación y de la fibrosis, a una disminución de la progresión de la enfermedad hepática, y a la disminución de la incidencia del cáncer de hígado- el carcinoma hepatocelular que, sin embargo, no desaparece.

En términos de respuesta biológica, el problema es que la pérdida del antígeno HBs,

que determinaría la curación de la infección, se logra en menos del 10% de los pacientes tras 10 años de tratamiento. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes es necesaria una terapia de por vida. Es por esta razón que la comunidad científica y médica está haciendo un gran esfuerzo de investigación para desarrollar nuevas estrategias hacia una cura funcional de la infección por VHB.

El objetivo es conseguir un tratamiento de duración definida que permita la negatividad del antígeno HBs en suero, así como del ADN del VPH en suero, lo que determinaría una cura funcional para la infección. Este es el principal objetivo que persigue, actualmente, la comunidad de investigadores. Por tanto, con respecto a los objetivos de los nuevos tratamientos, hay que recordar que el VHB es un virus con ADN que infecta los hepatocitos con una etapa de replicación nuclear, con mini cromosoma viral, el ADNccc, que es responsable del mantenimiento del virus, y con alguna forma del ADN del VPH integrada en esos cromosomas. Por eso, los análogos de nucleósidos inhiben la síntesis de ADN viral y la polimerasa viral.

Existen muchos fármacos que inhiben diferentes etapas de la replicación viral, que se encuentran en fase preclínica y clínica de evaluación. Estos son antivirales de acción directa, pero también existen fármacos que estimulan la inmunidad innata, como los agonistas del TLR7 y TLR8. También contamos con estrategias para estimular las respuestas inmunitarias específicas del VHB, a fin de combatir los hepatocitos infectados. En total, contamos con numerosos fármacos en desarrollo, lo cual es muy prometedor. Son fármacos que inhiben la replicación viral, o disminuyen la expresión de antígenos virales, o estimulan la respuesta inmunitaria a través de la inmunidad innata o mediante la estimulación de los linfocitos T o B.

También hay enfoques aún más prometedores mediante la edición de genes y del epigenoma, así como la ingeniería de células T. Así que ahora se trata de saber cómo combinar todos estos enfoques para curar la infección. Quiero mostrarles un caso en que esperamos que resulte un éxito con el uso de un oligonucleótido anti sentido dirigido al ARN viral para reducir su replicación, pero también para estimular la inmunidad innata.

Los resultados de un estudio de fase II se publicaron hace poco más de un año en el *New England Journal of Medicine*, y mostraron que administrando el oligonucleótido anti sentido Bepirovirsen durante 24 semanas, alrededor del 12 al 14% de los pacientes pueden registrar una pérdida del antígeno HBs, incluso 24 semanas después de interrumpir el tratamiento. La conclusión para el VHB es que la pérdida del antígeno HBs es factible.

Disponemos de diferentes grupos de fármacos, moduladores de ensamblaje de la cápside, SiRNA, un oligonucleótido anti sentido: Bepirovirsen, que ya ha pasado a la fase III con ensayos clínicos a gran escala. Estos fármacos pueden combinarse con interferón pegilado para mejorar y mantener la respuesta virológica. En general, se están viendo avances significativos en los ensayos clínicos. Una cura funcional ya se empieza a vislumbrar. Y ya veremos con el desarrollo actual de los nuevos fármacos y con los

estudios clínicos, cuál será la mejor estrategia en cuanto a la combinación de las diferentes clases de fármacos que acabo de mencionar, los inhibidores de la replicación, la reducción de la expresión de antígenos, el refuerzo de la respuesta inmunitaria y la estimulación inmunitaria. Pero tenemos la esperanza de lograr una cura funcional en un alto porcentaje de pacientes en un futuro próximo.

HEPATITIS D O HEPATITIS DELTA

Se observa siempre en coinfección con el virus de la hepatitis B. Está presente en unos 12 millones de personas, y se observa en, aproximadamente, el 5% de pacientes positivos al antígeno HBs. Es la forma más extrema de hepatitis viral crónica, con un mayor riesgo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular. Hasta hace muy poco, solo disponíamos de un fármaco, el interferón pegilado, que se utilizaba *off-label* en esta indicación. Ahora tenemos un inhibidor de entrada, el Bulevirtide. El HDV puede infectar los hepatocitos a través de la interacción con el receptor NTCP, que es común en el HBV y el HDV y Bulevirtide puede actuar sobre este receptor a través de la administración subcutánea y así prevenir la infección de los hepatocitos.

Fue aprobado por primera vez para la hepatitis crónica Delta en Europa, hace un par de años. Un estudio de fase II muy prometedor con Bulevirtide en combinación con Peginterferón alfa-2^a en el cual los pacientes recibieron pegIFN, o una combinación de Bulevirtide e interferón, o Bulevirtide solo. Lo interesante fue que la combinación de Bulevirtide 10 miligramos más interferón pudo lograr un RNA del VHD indetectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento en el 50% de los pacientes. Además, los resultados a las 48 semanas después de interrumpir el tratamiento serán presentados muy pronto en el Congreso Europeo y publicados en una revista de gran prestigio.

CONCLUSIONES

En conclusión, la hepatitis C es la primera infección viral crónica curable. Nos permite aplicar una estrategia de detección y tratamiento, y ahora tenemos que evaluar a las poblaciones vulnerables ya las zonas marginadas.

En cuanto a la hepatitis B, podemos lograr la supresión total con NUCs, y podemos vacunar a las personas que no están infectadas, lo cual es muy importante.

Se está investigando intensamente la cura del VHB, para poder disponer de un tratamiento de duración definida y poder tratar a todos los portadores crónicos.

Con respecto a la hepatitis Delta, una combinación de interferón con Bulevirtide se muestra prometedora en ofrecer la cura al VHD. Y lo que es muy importante es

que tenemos que evaluar a todos los pacientes infectados con el VHB en busca de hepatitis Delta, ya que ahora contamos con un tratamiento antiviral para la hepatitis Delta.

Con toda esta información creo que ahora nos sentimos más optimistas en cuanto a la posibilidad de eliminar la hepatitis a escala mundial dentro de los próximos 10 años. Para terminar, me gustaría agradecer su atención y dar las gracias a mis colaboradores del Instituto de Hepatología de Lyon.

Nota

Este artículo es la traducción al español de una conferencia pronunciada en francés por el Prof. Zoulin, cuyo video está disponible en:

<https://www.academiachilenademedicina.cl/2024/06/04/webinar-de-las-academias-de-medicina-chilena-y-francesa-temas-en-hepatologia/>

