

NUEVAS GUÍAS TERAPÉUTICAS EN HEPATITIS B Y HEPATITIS D

New therapeutic approaches in Hepatitis B and Hepatitis D

Estévez Escobar M

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

El virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis D ocasionan un espectro variable de enfermedades hepáticas, desde cuadros asintomáticos hasta hepatitis fulminante o hepatitis crónica. Debido a que, en su forma crónica, la enfermedad puede tener consecuencias fatales sobre el huésped por desarrollo de cirrosis, disfunción hepática y desarrollo de hepatocarcinoma, es importante el diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento que cambie la historia natural de la enfermedad, mejorando así el pronóstico del sujeto. En la actual revisión, se recorren las opciones disponibles de tratamiento en hepatitis B así como las novedades terapéuticas que persiguen obtener, no solo

la supresión viral, sino la curación funcional. Además, se describe el actual escenario terapéutico en hepatitis D y el impacto que podrán tener sobre su manejo las nuevas moléculas en investigación, especialmente, Bulevirtide.

Palabras clave: hepatitis, delta, cirrosis, bulevirtide, interferon.

Abstract

The hepatitis B virus and the hepatitis D virus are the cause of a variable spectrum of liver diseases, from asymptomatic conditions to fulminant hepatitis or chronic hepatitis. Since this disease, in its chronic form, can have fatal consequences on the host due to the development of cirrhosis, liver dysfunction, and the development of



Matías Estévez Escobar
Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.
matiasesteveze@gmail.com
@CastroAlAparato

hepatocellular carcinoma, early diagnosis is important to start a treatment that changes the natural history of the disease, thus improving individual's prognosis. In the current review, the available treatment options for hepatitis B are covered, as well as the therapeutic novelties that attempt to obtain, not only viral suppression, but also functional cure. In addition, the current therapeutic scenario in hepatitis D is also described, and the impact that the new molecules under investigation, especially Bulevirtide, may have on its management.

Keywords: hepatitis, delta, cirrhosis, bulevirtide, interferon.

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus que pertenece a la familia Hepadnaviridae, con un DNA parcialmente bicatenario, circular, que codifica 7 proteínas¹. Una vez en el núcleo hepatocitario, el DNA en su forma relajada se replica mediante una transcriptasa inversa, y en su forma circular covalente cerrada (cccDNA), servirá de patrón para la síntesis de proteínas virales. Las nuevas partículas se liberan del hepatocito mediante un mecanismo no citolítico².

Por su parte, el virus de la hepatitis D (VHD), de la familia Kolmioviridae, posee una cadena única RNA, y es el virus humano más pequeño, considerado defectuoso porque precisa de la presencia del VHB (concretamente del antígeno S, HBsAg) para pasar a infectar al huésped, dado que no codifica proteínas estructurales. Por mecanismos poco conocidos, es característico que exista una supresión de la replicación VHB en estas circunstancias. El VHD, a través del HBsAg que lo envuelve, puede entrar en el hepatocito, donde codificará una proteína única, el antígeno Delta, con dos isoformas: una pequeña esencial para la replicación viral, y una grande esencial para el ensamblaje de nuevas partículas virales³. Se sugiere que el daño hepático viene mediado por la respuesta inmune del huésped, con especial participación de los linfocitos T-CD4+, y citoquinas inflamatorias como el interferón gamma, pero también existen dudas sobre una posible actividad citopática directa del virus en el hepatocito⁴.

Se estima que 296 millones de personas a nivel mundial tienen hepatitis crónica B, y que el número de nuevas infecciones por año es de 1,5 millones⁵ (82%

de casos incidentes en población pediátrica), con una incidencia decreciente en especial en países desarrollados fundamentalmente por la vacunación en neonatos⁶.

La prevalencia estimada de VHD entre pacientes HBsAg+ es de 4,5% con diferente distribución mundial⁷ y diferentes implicaciones clínicas, siendo el genotipo 1 el más frecuente, el 3 el más implicado en casos fulminantes, y el 5 el menos agresivo y con mejor respuesta a tratamiento⁸. En España, el perfil epidemiológico del VHD ha cambiado en las últimas décadas⁹, ya que se pasó de un número mayor de formas clínicas agudas en los años 80s (sobre todo en usuarios de drogas inyectables), a un descenso de éstas manteniéndose no obstante el número de diagnósticos de formas crónicas estable en los años subsiguientes, y experimentándose incluso una tendencia al aumento de casos, en relación con población inmigrante de áreas endémicas.

Existen discrepancias con respecto a la estimación real de prevalencia de VHD entre infectados por VHB, debido a que, aunque las recomendaciones generales en las últimas guías son el cribado universal a todos los HBsAg+^{1,10-12} (EASL, APASL y AEEH, siendo la AASLD la única que lo recomienda solo en determinados perfiles), estudios retrospectivos que analizan grandes cohortes de pacientes en seguimiento, arrojan tasas de cribado en vida real de 19-30%¹³.

La infección por VHB cursa de forma asintomática en la mitad de casos, pero puede ser fulminante en un 1% de cursos con ictericia especialmente en adultos. La persistencia del virus en forma crónica sucede en un 5% de adultos inmunocompetentes, pero hasta en un 90% en casos perinatales¹¹. Una vez en fase crónica, la progresión a cirrosis es de un 2-10% anual¹⁴ y, dentro de éstos, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma, de un 2-5% anual¹⁵.

La historia natural del VHD viene influenciada por la cronología de la infección respecto al VHB, con dos escenarios diferentes. En la coinfección, definida como la infección simultánea de ambos agentes, la cronicidad es menor del 5% aclarándose ambos virus generalmente de forma espontánea, pero los casos fulminantes alcanzan un 39%, con mayor mortalidad por hepatitis aguda que en VHB. En la sobreinfección, definida como infección VHD sobre paciente con VHB crónica conocida o no, la cronicidad se produce hasta en un 70-90% de pacientes, con un curso

rápidamente progresivo que conduce a la cirrosis hepática a un 80% de pacientes en 5-10 años¹⁶. En este curso más agresivo, se ha comprobado que a mayor replicación viral, más rápida evolución a cirrosis. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es también mayor, concretamente el doble en VHB-VHD que en mono infectados VHB, y hasta 6 veces mayor en triple infectados por VHB, VHD y virus de la inmunodeficiencia humana¹⁷.

Recientes observaciones, como contrapartida, identifican un curso más leve en pacientes con VHD crónica en los últimos años, con negativización espontánea del virus hasta en un 20% en un seguimiento a 3 años, algo que se atribuye al perfil actual de paciente VHD, generalmente procedente de países endémicos¹⁸.

Tratamiento VHB

El objetivo del tratamiento VHB es el descenso de la carga viral con el fin de disminuir los eventos y la mortalidad a largo plazo, disminuir el riesgo acumulado de hepatocarcinoma, y permitir que revierta la fibrosis en algunos casos. A pesar de dicha supresión de replicación, se sabe que el DNA viral en su forma cccDNA persiste por tiempo indeterminado en el interior del hepatocito.

Previo a conocer las opciones terapéuticas, es importante definir conceptos relacionados con la respuesta, subdividida en cuatro tipos¹¹:

- **Respuesta virológica:** Se obtiene con la indetectabilidad del DNA viral durante la terapia con análogos de nucleós(t)idos (ANs), o con el descenso por debajo de 2000 UI/ml en semanas 24 y 48 de terapia con interferón pegilado alfa (IFN-a). La respuesta se considerará parcial si tras un año con ANs, el DNA sigue detectable pero ha descendido >1log. El rebrote virológico es el aumento de DNA >1log con respecto al mínimo registrado, en dos determinaciones. Por último, si el DNA es <2000 UI/ml durante un año tras la suspensión de terapia (ANs o IFN-a), se considera que hay respuesta sostenida.

- **Respuesta serológica:** La respuesta serológica HBe viene definida por la desaparición del HBeAg y desarrollo de HBeAc. La respuesta serológica HBs es la desaparición del HBsAg en dos determinaciones separadas en el tiempo.
- **Respuesta bioquímica:** Es la normalización de las cifras de GPT.
- **Respuesta histológica:** Es descender al menos 2 puntos la actividad necroinflamatoria en la clasificación de Ishack.

La indicación de tratamiento varía entre las guías de práctica clínica pero, en general, el resumen de escenarios en los que se recomienda es^{1,10-12}:

Pacientes VHB con cirrosis hepática (si es compensada, algunos autores lo consideran opcional si viremia indetectable o baja).

Pacientes con actividad necroinflamatoria evidente, manifestada por GPT > 2xVN y viremia elevada (>20.000 UI/ml).

Pacientes que no presentan actividad necroinflamatoria evidente pero presentan viremia >2000 UI/ml, si cumplen alguno de los siguientes: GPT elevada, Actividad grado 2, Fibrosis estadio 2 (Scheuer), o Elastografía >9kPa con GPT normal.

Pacientes inmunotolerantes (infección AgE+ con GPT normal) si son mayores de 30 años.

Pacientes con viremia detectable y alguna de las siguientes: antecedentes familiares de hepatocarcinoma, manifestaciones extrahepáticas de VHB, o elevado riesgo de transmisión (por conductas de riesgo o motivos laborales).

Opciones actuales de tratamiento VHB

Interferón pegilado alfa

El tratamiento con IFN-a obtiene una respuesta basada en la actividad antiviral e inmunorreguladora de esta citoquina; es de administración subcutánea, durante 48 semanas, y presenta una elevada tasa de efectos adversos.

Tras su suspensión, se obtiene DNA <60-80 UI/ml en un 7-19% de pacientes y normalización de GPT en un 32-59%, que por lo general es transitoria. La pérdida de HBsAg se produce en un 3-7% de pacientes, y la seroconversión HBe en un 29-32% de los HBeAg+, siendo ésta duradera a largo plazo (>80% a 5 años)¹. Estos modestos resultados, sumados a su complejidad posológica que se resume en **Figura 1**, hacen que el IFN-α haya caído en desuso en favor de los ANs.

Análogos de los nucleósidos y nucleótidos

Aunque han existido moléculas precedentes, en la actualidad, son tres los fármacos orales utilizados para el tratamiento^{1,11,12}:

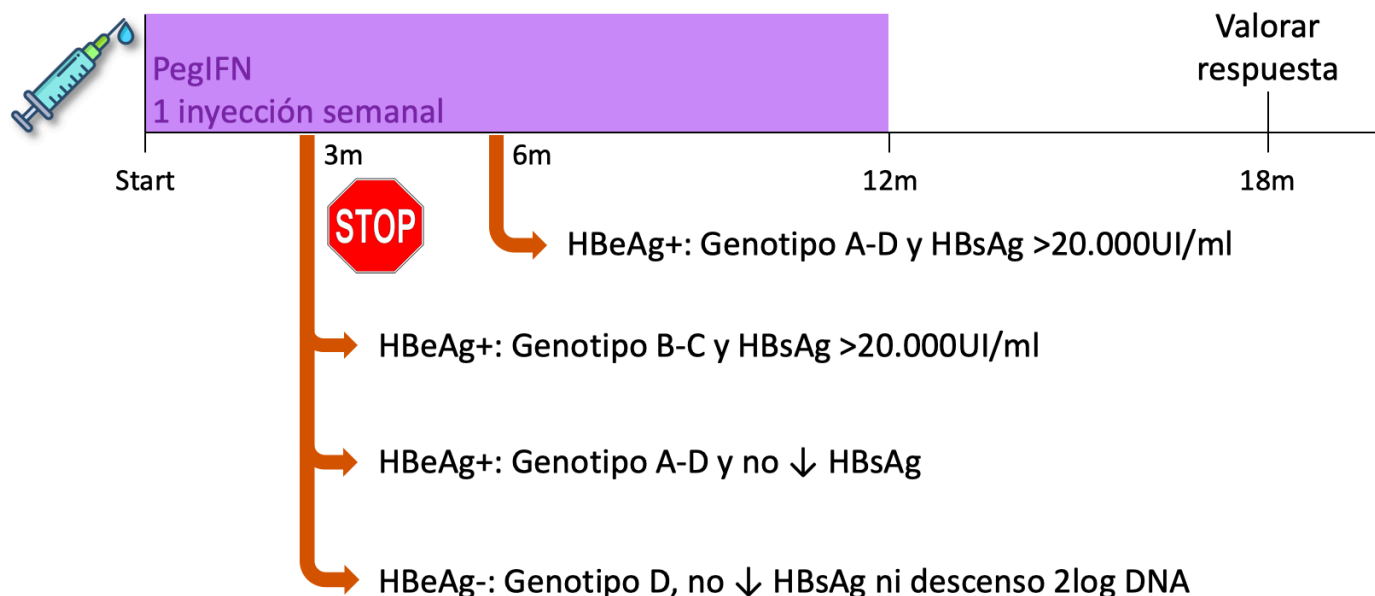
- Entecavir (ETV, análogo nucleósido)
- Tenofovir disoproxil fumarato (TDF, análogo nucleótido)
- Tenofovir alafenamida (TAF, análogo nucleótido)

Los tres son fármacos orales de fácil posología, toma única diaria, y obtienen una supresión mantenida de la replicación viral por su efecto inhibidor de la acción de la

DNA-polimerasa, con el inconveniente de precisar terapia prolongada, en muchos casos por tiempo indefinido. Dicha supresión reduce significativamente el daño necroinflamatorio, así como la fibrosis, pudiendo en algunos casos revertir la cirrosis hepática¹⁹. Debido a su alta barrera de resistencia, la aparición de resistencias es anecdótica, y el perfil de seguridad es excelente incluso en pacientes cirróticos, destacando tan solo la posibilidad de insuficiencia renal y pérdida de densidad ósea con TDF (ambos efectos no se producen con TAF).

La indetectabilidad del DNA se da en 94-96% HBeAg+ y 98-99% HBeAg-, a 5 años. La normalización de transaminasas se produce en un 73-80% HBeAg+ y 85-95% HBeAg-, a 5 años. La seroconversión HBe se registra en un 40-41% de pacientes HBeAg+, a 5 años, y en este perfil la pérdida de HBsAg se puede dar hasta en un 5-10% de casos. Dicha pérdida de antígeno S es registrada, por el contrario, en <1% de pacientes HBeAg- a 5 años²⁰.

Nuevas estrategias de tratamiento VHB



Pauta de tratamiento con Interferón pegilado en Hepatitis B, con recomendaciones de parada guiadas por la respuesta.

Figura 1

Ante la eficacia de los ANs, pero su baja tasa de seroconversión HBs, se han estudiado diferentes estrategias alternativas.

Retirada de ANs en HBeAg-

En pacientes HBeAg+, un objetivo secundario del tratamiento es la seroconversión HBe, la cual supone un criterio de suspensión del tratamiento tras un periodo de consolidación de 12 meses una vez desarrollado el HBeAc, en pacientes sin cirrosis.

En pacientes HBeAg-, las guías recogen la opción de retirada de ANs en pacientes sin cirrosis que presentan respuesta virológica de al menos 3 años. En estos pacientes, se indica un seguimiento estrecho en especial el primer año, para detectar posible recaída clínica (definida por DNA>2.000UI/ml y GPT>2xVN) o virológica (DNA>2.000UI/ml). Afortunadamente, solo se han comunicado casos anecdóticos de hepatitis grave tras esta estrategia²¹, siendo en general segura y con una respuesta a retratamiento, en caso de recaída, similar a la del tratamiento en primera línea^{22,23}. El 31,3% de pacientes muestran respuesta virológica en un seguimiento a 3 años²⁴.

Son muchos los trabajos que intentar precedir la respuesta al cese del tratamiento. Liu Y. y cols describieron en un meta-análisis que eran los niveles de HBsAg previos a inicio del tratamiento el elemento independientemente relacionado con la respuesta sostenida tras la retirada²⁵, y en un estudio multicéntrico sobre más de 1.500 pacientes se identificó el punto de corte de 1.000 UI/ml en pacientes caucásicos para la toma de decisiones (los pacientes con >1.000 UI/ml alcanzaban a 4 años hasta un 41% de pérdida de HBsAg, frente a un 5% en los pacientes con >1.000 UI/ml)²⁶.

Combinaciones terapéuticas

Dados el efecto antiviral y el inmunomodulador de ANs e IFN- α , respectivamente, son muchos los estudios que han intentado encontrar la combinación de ambos que obtuviese mayor pérdida de HBs, optimizando así los beneficios del tratamiento. Los resultados se reflejan en la **Figura 2**, y como puede verse, las estrategias se resumen en tres:

Combinación, es decir, ambos fármacos se administran de forma concomitante.

Añadir ("add-on"), es decir, comenzar el segundo tratamiento cuando el paciente ya lleva un tiempo con el primero.

Cambiar ("switch-to"), lo que significa comenzar el segundo tratamiento coincidiendo con la finalización del primero.

De éstas, los resultados más prometedores se obtienen con la combinación, con RR de pérdida de HBsAg de 15,5 frente a la monoterapia con ANs, y también del cambio de ANs a IFN- α , con un RR de pérdida de HBsAg de 12,1, frente a monoterapia con ANs²⁷.

A pesar de estos datos, estas estrategias no han prosperado fundamentalmente por la mala tolerancia clínica a IFN- α .

Nuevos fármacos para VHB

Las moléculas en actual experimentación para el tratamiento del VHB intervienen bien en el ciclo replicativo del virus, o bien en la respuesta inmune del huésped²⁸. La **Tabla 1** resume las características de los fármacos en estudio, y su mecanismo de acción^{29,30}.

De todos ellos, destacan los resultados preliminares con Bepirovirsen y con los polímeros de ácidos nucleicos (NAP).

Bepirovirsen es un oligonucleótido de sentido inverso que actúa sobre el RNA mensajero del VHB disminuyendo los niveles de proteínas virales; se administra de forma semanal, en inyección subcutánea. En el ensayo fase 2b en el que participaron 457 individuos, la mitad recibió el fármaco en monoterapia y la otra mitad, con ANs, durante 24 semanas. Un 10% de los pacientes en monoterapia y un 9% de los pacientes con ANs alcanzaron el objetivo primario de pérdida de HBsAg y DNA indetectable mantenidos en semana 24^a tras fin de tratamiento. Un 3% (n=17) de pacientes tuvo que suspender el protocolo por efectos adversos. Los secundarismos clínicos más comunes fueron locales en zona de inyección, y en laboratorio la hipertransaminasemia, la trombopenia y la insuficiencia renal generalmente leves, presentando efectos adversos graves menos de un 10% de pacientes³¹.

Los NAP inhiben el ensamblaje y liberación de las partículas subvirales. Las moléculas REP-2139 y REP-2165 han demostrado en un ensayo fase 2 incrementar la curación

Inh de la replicación viral	Moduladores del ensamblaje de la cápside	JNJ-6379 ABI-H0731 (Vebicorvir) RG-7907 GLS-4 AB-836	Fase 1/2
	INH DE LA ENTRADA	Bulevirtide	Fase 2
Inh de antígenos virales	Interferencia RNA: • siRNA • Oligonucleótidos de sentido inverso	JNJ-3989 AB-729 VIR-2218 GSK3228836 (Bepirovirsen)	Fase 2/3
	Inh de la liberación HBsag: Polímeros de AcNu- cleicos	REP-2139 REP-2165	Fase 1/2
	Agonistas del receptor toll-like	Vesatolimod Selgantolimod	Fase 2
Immunomoduladores	Vacunas terapéuticas s terapéuticas	JNJ-0535 VTP-300 VBI-2601 GS-4774	Fase 1/2
	Inhibidores del Inhibidores del checkpoint	ASC22 (Envafohimab) Nivolumab	Fase 1/2
	Anticuerpos monoclonales	VIR-3434	Fase 1

Tabla 1

Mecanismo de acción y nombre de los fármacos en actual investigación para VHB.

Meta-análisis, 49 estudios (33 RCT, 16 NRSI)

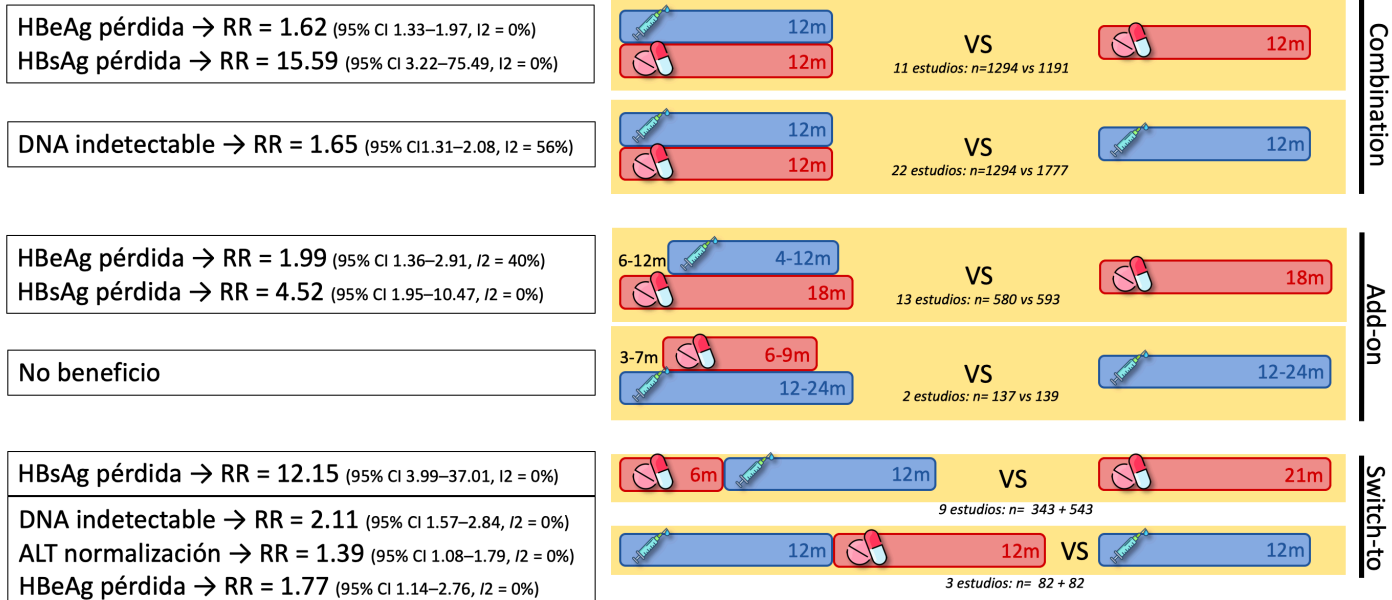


Figura 2

Esquemas terapéuticos que han sido estudiados, empleando Interferón Pegylado y Análogos de Nucleó(s)idos, y sus resultados.

funcional con una buena tolerancia. Su administración es intravenosa, semanal, y se asoció a IFN-a y a TDF durante 48 semanas, en 40 pacientes que habían recibido 24 semanas previas de terapia con TDF (la mitad, de forma inmediata, y la mitad tras otras 24 semanas con IFN-a y TDF). Al final del tratamiento, 24/40 pacientes obtuvieron HBsAg indetectable, siendo esta respuesta duradera (seguimiento 48 semanas) en 13/40, un 32,5%. Los efectos adversos propios del IFN-a (plaquetopenia, leucopenia) no se vieron incrementados al asociar NAP, sí la hipertransaminasemia, que se resolvió espontáneamente en el seguimiento³².

Tratamiento VHD

Opciones actuales de tratamiento VHD

La única molécula aprobada para VHD hasta el pasado año había sido IFN-a, con un perfil de tolerancia bajo, que en monoterapia o en combinación con ANs obtiene un 29% de respuesta (RNA indetectable)³³. Además de ser un fármaco mal tolerado, presenta el inconveniente de que las recaídas del VHD son, a veces, tardías, comprobándose en observaciones posteriores que dicha respuesta viral se mantenía tan solo en un 12% en un seguimiento a 4,3 años³⁴. Su administración es subcutánea, semanal, durante 48 semanas, con una regla de parada en semana 24^a para pacientes que no obtienen un descenso de 3log RNA-VHD, ya que la probabilidad de respuesta en dicho caso se reduce al 5%³⁵.

Por todo ello, su indicación en las guías de práctica clínica es solo en pacientes compensados (1,11), restringiéndose la recomendación de tratamiento en las guías americanas a pacientes que además presenten RNA elevado e hipertransaminasemia¹².

Aunque se sabe que los ANs no tienen eficacia frente al VHD, se recomienda su uso concomitante en pacientes con signos de replicación viral (DNA > 2000UI/ml).

Nuevas dianas terapéuticas para VHD

Bulevirtide

La molécula Bulevirtide (BLV), de administración subcutánea diaria, es el único fármaco aprobado para el

tratamiento VHD tras varios años con IFN-a como única opción terapéutica. Aunque tiene la aprobación de FDA y EMA, no se encuentra aún disponible en España más allá de prescripciones en uso compasivo, a espera de Informe de Posicionamiento Terapéutico, que se espera en los próximos meses. Su mecanismo de acción es la unión a una proteína transportadora de la membrana del hepatocito, el polipéptido cotransportador del taurocolato de sodio (NTCP), inactivándola, impidiendo así la normal entrada del virus mediante la unión del HBsAg al NTCP³⁶.

En los ensayos fase 2, BLV se ha estudiado en combinación con ANs en terapias de 24 semanas, obteniendo respuesta virológica (en adelante, definida como indetectabilidad de RNA del VHD) a fin de tratamiento en porcentaje variable, pero con recidiva en el seguimiento en el 100% de pacientes³⁷.

También se ha estudiado en monoterapia y en diferentes dosis combinado con IFN-a en el ensayo MYR-203, con 4 brazos de 15 pacientes, tratados 48 semanas. A las 24 semanas tras fin de tratamiento, solo en el brazo de BLV a dosis de 2mg con IFN-a se observaron pacientes con respuesta virológica³⁸.

En el MYR-204, un total de 175 pacientes se dividieron en 4 brazos (IFN-a 48s, IFN-a+BLV2mg 48s seguidas de otras 48s con BLV, IFN-a+BLV10mg 48s seguidas de otras 48s con BLV, y BLV10mg 96s). Aunque la respuesta virológica en semana 24^a tras fin de tratamiento fue mayor en los brazos de terapia combinada (24% con BLV2mg y 34% con BLV10mg), la respuesta combinada definida como indetectabilidad de RNA-VHD y normalización de transaminasas, se produjo especialmente en el grupo en monoterapia con BLV (50% frente a 13% en IFN-a, 30% en combinación con BLV2mg y 24% en combinación con BLV10mg).

Los datos pivotaes más recientes provienen del ensayo en fase 3 MYR-301, en el que 150 pacientes VHD (la mitad, con cirrosis hepática) se distribuyen en 3 grupos de tratamiento en monodosis de BLV: 10mg durante 96s, 2mg durante 144s y 10mg durante 144s. Los resultados en semana 48 muestran que la respuesta viral es de un 12% y 20% en dosis de BLV 2mg vs BLV 10mg, respectivamente, y la respuesta combinada, de un 45% y 48%³⁹.

Gracias al acceso precoz disponible en algunos países, contamos con resultados en vida real. Todos ellos están realizados con BLV a dosis de 2mg, única aprobada por EMA.

La cohorte francesa incluye 146 pacientes (64% con fibrosis avanzada o cirrosis), 77 de los cuales recibieron BLV en monoterapia, y 56 tratamiento combinado con IFN- α durante 48 semanas. En semana 48, obtuvieron respuesta virológica el 39% de pacientes con BLV frente a 85% de los pacientes con IFN- α +BLV, mientras que la normalización de transaminasas se produjo en un 49% y 36%, respectivamente⁴⁰.

La cohorte alemana incluye 121 pacientes coinfectados (52% de cirróticos) que recibieron BLV 2mg en monoterapia o bien junto a ANs, realizándose un seguimiento medio de 38 \pm 17 meses. Se produjo un descenso ³log RNA en 87/114 pacientes (76,3%) y, entre éstos, indetectabilidad en 25/114 (21,9%). Sobre un subgrupo de 33 pacientes, se dataron los resultados en semanas 12 y 24, y se vio que en semana 12^a, el 34,6% de los pacientes con hipertransaminasemia, había normalizado GPT (9/26 pacientes), algo que mantuvo en semana 24^a en el 19,2% de estos pacientes (5/26 pacientes)⁴¹.

Tanto en fase 3 como en vida real, BLV fue bien tolerado, sin efectos adversos graves, predominando cefalea, astenia, reacción local en punto de inyección, y prurito (12-16% de casos), sin que se precisaran suspensiones de tratamiento

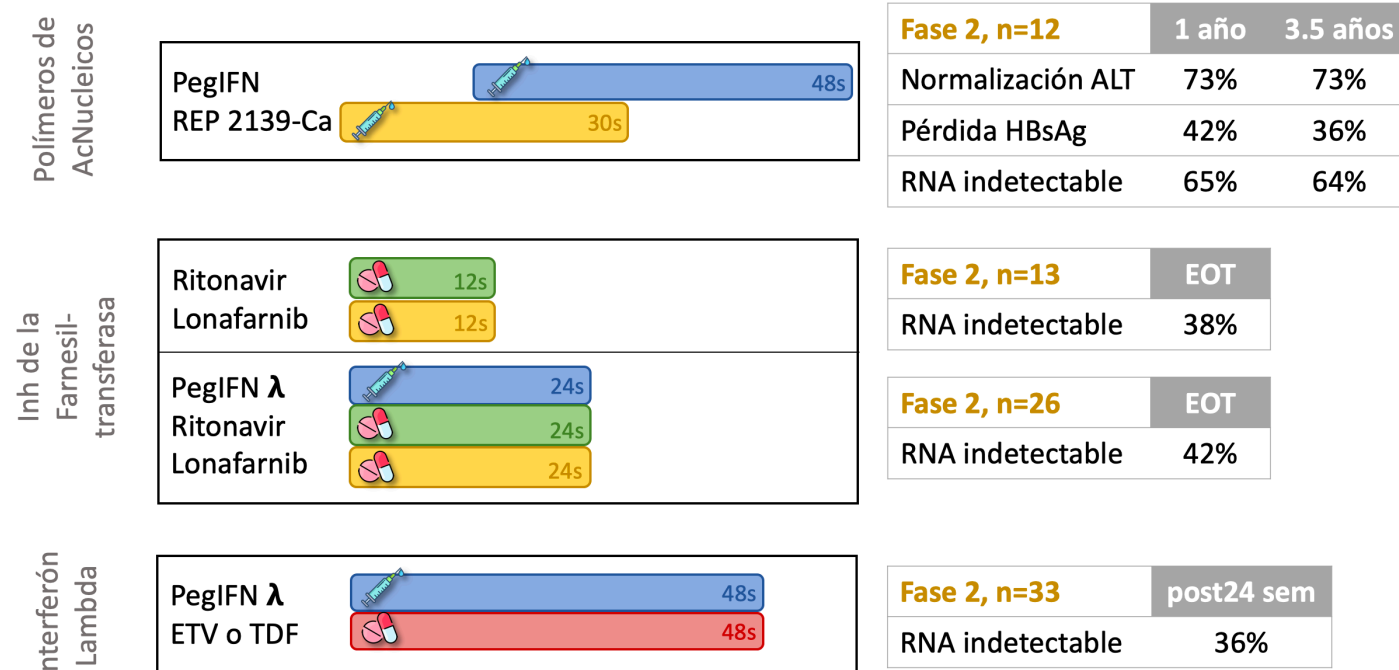
por secundarismos. En laboratorio, el hallazgo más común es el ascenso de ácidos biliares, en >90% de pacientes³⁹⁻⁴¹.

Quedan incertidumbres sobre la duración del tratamiento, predictores de respuesta y posibles reglas de parada, pero a la espera de su aprobación nacional, BLV se dibuja como una terapia segura, apta en cirróticos, y con claros beneficios para el paciente respondedor.

Otros fármacos en desarrollo

Dada la dependencia que el VHD tiene del HBsAg para su ciclo replicativo, muchos de los fármacos en investigación de los mencionados en el apartado de VHB, que obtienen la curación funcional con la pérdida del HBsAg, se están investigando como posibles dianas terapéuticas indirectas para VHD. En la **Figura 3**, se resumen los principales fármacos en desarrollo más allá de Bulevirtide.

Los NAP, de forma similar a como sucedía con el VHB, impiden el ensamblaje viral y la posterior liberación, con resultados prometedores en fase 2, sobre un pequeño número de pacientes. Su perfil de tolerancia es aceptable, con



Mecanismo de acción y datos de eficacia en nueva moléculas en investigación para VHD.

Figura 3

elevaciones de transaminasas que parecen correlacionarse con la posterior respuesta viral de VHB y VHD⁴².

Lonafarnib es un inhibidor de la farnesil-transferasa que impide la prenilación, mecanismo por el cual se une una molécula hidrofóbica a una proteína virica (HDAg en su forma grande), para así poder unirse a la membrana celular para la liberación. En los estudios fase 2, sobre pocos pacientes, se obtienen un 38% y 42% de indetectabilidad de RNA al fin del tratamiento, en combinación con Interferón Lambda (IFN- λ) o no, respectivamente. Se administra con Ritonavir como potenciador, al inhibir a la familia 3 del Citocromo P-450, y su posología es oral, con un elevado número de efectos adversos, en especial gastrointestinales^{43,44}. Actualmente, está en marcha el ensayo en fase 3 para valorar su eficacia y eventos adversos (NCT03719313).

El IFN- λ actúa de modo similar al IFN- α , inhibiendo la replicación viral y especialmente como inmunomodulador, pero sus receptores tienen menor expresión tisular, lo cual orienta el efecto sobre el hepatocito, lo que implica un menor número de efectos adversos, y por tanto, mejor tolerancia. Con similares datos de eficacia, se convierte así en una excelente alternativa al IFN- α ⁴⁵. Hay en marcha un ensayo en fase 3 (NCT05070364), administrado durante 48 semanas junto a ANs.

Conclusiones

En resumen, contamos con excelentes tratamientos para el control virémico del VHB, pero aún no se ha encontrado la estrategia terapéutica que, a la respuesta virológica, añada la curación funcional con pérdida del HBsAg. En VHD, por contra, contaremos en breve con un nuevo tratamiento subcutáneo que, empleado con o sin IFN- α , mejorará la respuesta a la terapia actual, lo que cambiará el manejo y, con suerte, el pronóstico de pacientes coinfectados VHB-VHD.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398.
2. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*. 2020 Oct;182:104925.
3. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4580-4597.
4. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1782-1794.
5. CDA Foundation Polaris Observatory. Prevalence of HBsAg. <https://cdafound.org/premium-dashboard/>. (Acceso Marzo 2023).
6. Razavi-Shearer D. The incidence of chronic HBV by age at the global and regional level, 2022. *The liver meeting, AASLD 2022*. Oral 30.
7. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):523-532.
8. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, Dény P, Gordien E. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1826-1841.
9. Buti M, Homs M, Rodríguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Saulea S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 2011 Jun;18(6):434-42.
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98.
11. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;43(9):559-587.

12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599.
13. Robert J, Wong, Bolin N, Yi Z, Mae T. High prevalence of Hepatitis Delta Virus infection among ethnically diverse, urban, safety-net populations with chronic Hepatitis B infection. AASLD Liver Meeting 2022, Washington DC. Abstract 20, Oral.
14. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.
15. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta- analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-1251.
16. Hercun J, Koh C, Heller T. Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatment Options. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):239-252.
17. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg AS, Brusselsaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2021 Oct;28(10):1431-1442.
18. Palom A, Sopena S, Riveiro-Barciela M, Carvalho-Gomes A, Madejón A, Rodríguez-Tajes S, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):462-469.
19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-75.
20. Roade L, Riveiro-Barciela M, Esteban R, Buti M. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Feb 5;8:2049936120985954.
21. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):635-9.
22. He D, Guo S, Chen W, et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. *BMC Infect Dis*. 2013;13:458.
23. Kranidioti H, Manolakopoulos S, Khakoo SI. Outcome after discontinuation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B: relapse rate and associated factors. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):173-181.
24. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016 May;63(5):1481-92.
25. Liu Y, Jia M, Wu S, Jiang W, Feng Y. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:201-207.
26. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S, et al. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):757-771.e4.
27. Liu J, Wang T, Zhang W, Cheng Y, He Q, Wang FS. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Dec;14(6):958-972.
28. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 2;135(5):571-583.
29. Degasperis E, Anolli MP, Lampertico P. Towards a Functional Cure for Hepatitis B Virus: A 2022 Update on New Antiviral Strategies. *Viruses*. 2022 Oct 29;14(11):2404.
30. Jeng WJ, Lok ASF. What will it take to cure hepatitis B? *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0084.
31. Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, Tsuji K, Janssen HLA, Pojoga C, et al; B-Clear Study Group. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1957-1968.
32. Bazinet M, Păntea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, et al. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2180-2194.

33. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011 Jan 27;364(4):322-31.
34. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):87-97.
35. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;13(13):2342-49.e1-2.
36. Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol*. 2008 Mar;26(3):335-41.
37. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):117-129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.
38. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol*. 2020;73(suppl 1):S52-3.
39. Wedemeyer H., Aleman S., Andreone P., Blank A., Brunetto M., Bogomolov P., et al. Bulevirtide Monotherapy at Low and High Dose in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of the Phase 3 Myr301 Study. *J. Hepatol*. 2021;75:S294-S803.
40. De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, et al. Bulevirtide with or without peginterferon in HDV infected patients in a real-life setting: two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*. 2022;76(Abtract):28.
41. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep*. 2023 Mar 15;5(4):100686. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.
42. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. *Hepatol Commun*. 2020 Nov 13;5(2):189-202.
43. Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E, Çalışkan A, Önem S, Karakaya F, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology*. 2022 Jun;75(6):1551-1565.
44. Koh C, Hercun J, Rahman F, et al. A phase 2 study of peginterferon lambda, lonafarnib and ritonavir for 24 weeks: end-of-treatment results from the LIFT HDV study. *J Hepatol*. 2020;73(suppl):S130.
45. Hamid S, Etzion O, Lurie Y, et al. A phase 2 randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection: interim results from the LIMT HDV Study. *AASLD 2017*; 2017.