



MANEJO Y OPCIONES TERAPÉUTICAS FRENTE AL VIRUS HEPATITIS B/DELTA

SANTIAGO PINTOS MARTÍNEZ

13 ENERO 2022

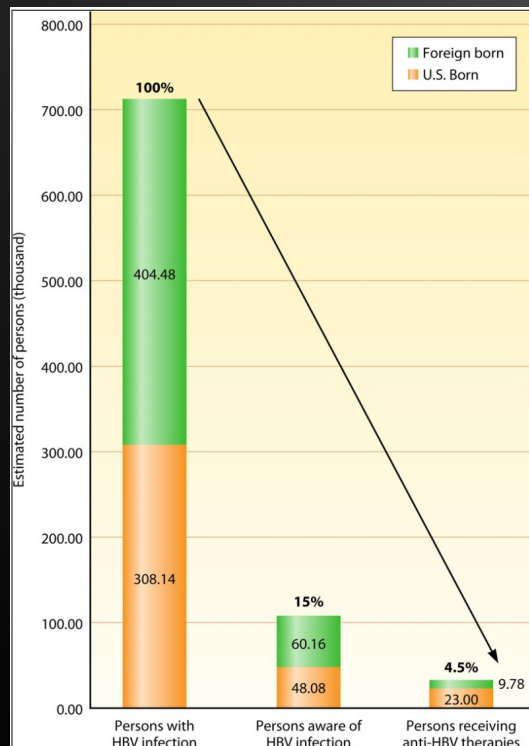
292 millones de personas en todo el mundo

HEPATOLOGY

Artículo original

Prevalencia de hepatitis B crónica entre adultos nacidos en el extranjero y nacidos en los Estados Unidos en los Estados Unidos, 1999-2016

Michael H. Le, Yee Hui Yeo, Ramsey Cheung, Linda Henry, Anna S. Lok, Mindie H. Nguyen 



Original Article | [Published: 25 July 2014](#)

Low Treatment Rates in Patients Meeting Guideline Criteria in Diverse Practice Settings

[Lily H. Kim](#), [Vincent G. Nguyen](#), [Huy N. Trinh](#), [Jiayi Li](#), [Jian Q. Zhang](#) & [Mindie H. Nguyen](#) 

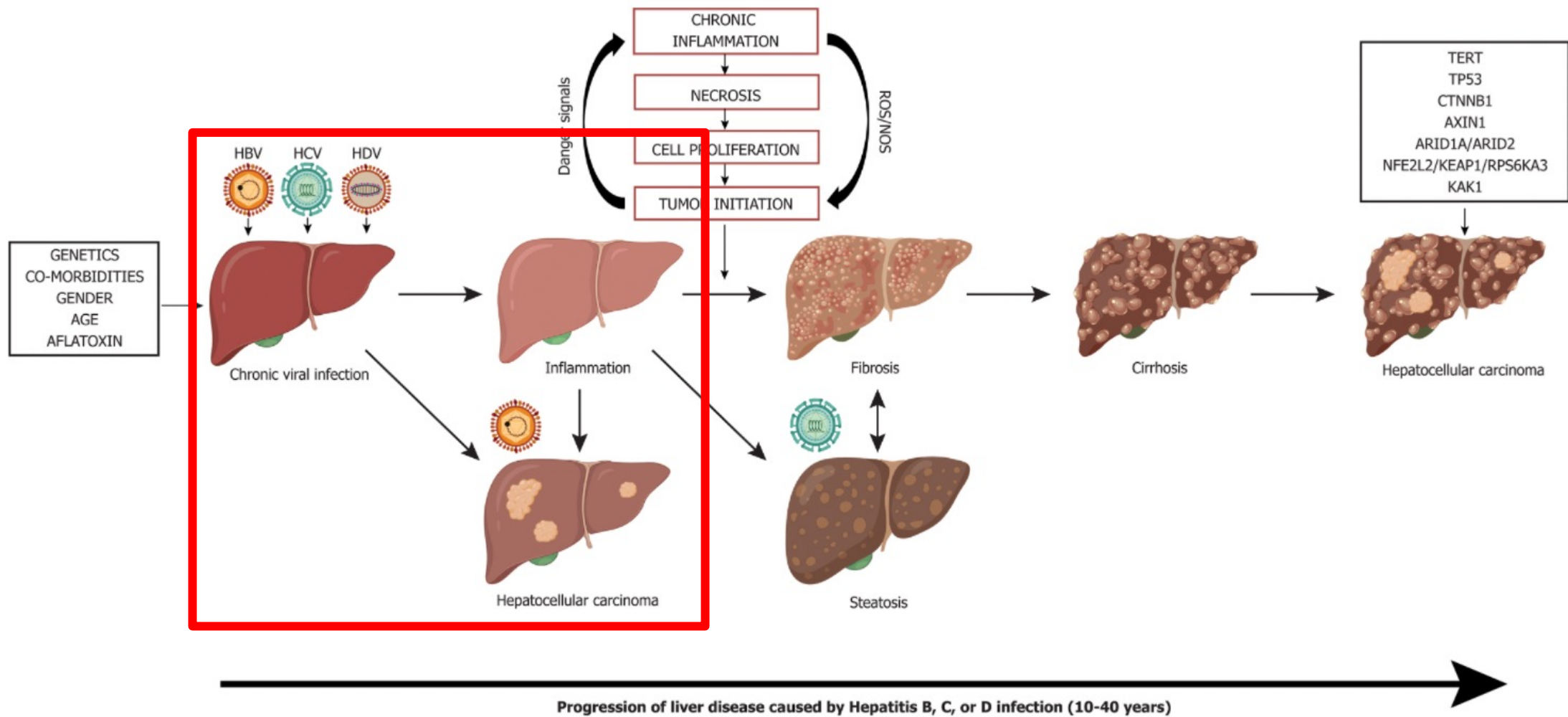
[Digestive Diseases and Sciences](#) **59**, 2091–2099 (2014) | [Cite this article](#)

> [Dig Dis Sci.](#) 2011 Aug;56(8):2423–31. doi: 10.1007/s10620-011-1610-5. Epub 2011 Feb 17.

Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B

[Nghiem B Ha](#) ¹, [Nghie B Ha](#), [Ruel T Garcia](#), [Huy N Trinh](#), [Kevin T Chaung](#), [Huy A Nguyen](#), [Khanh K Nguyen](#), [Brian S Levitt](#), [Mindie H Nguyen](#)

En madres con ADN del VHB en suero > 200.000 UI / mL fracasa la inmunización en 10-30%.



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2020 October 14; 26(38): 5759-5783

DOI: [10.3748/wjg.v26.i38.5759](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5759)

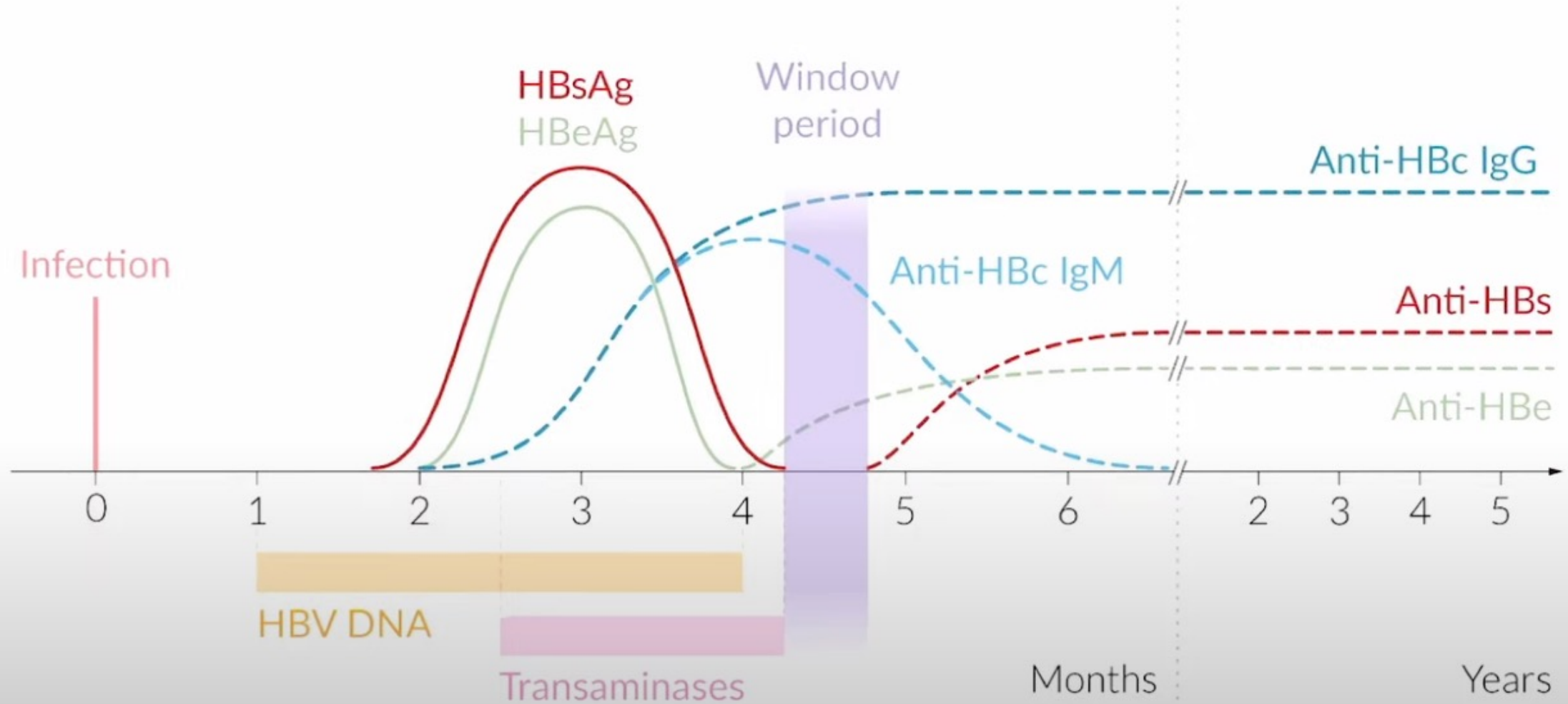
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

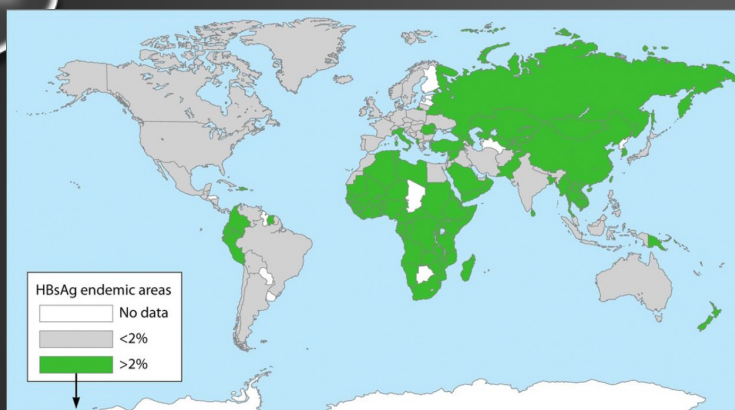
REVIEW

Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma

Simmone D'souza, Keith CK Lau, Carla S Coffin, Trushar R Patel

para 2030 se espera que haya 17 millones de muertes atribuibles a HBC.



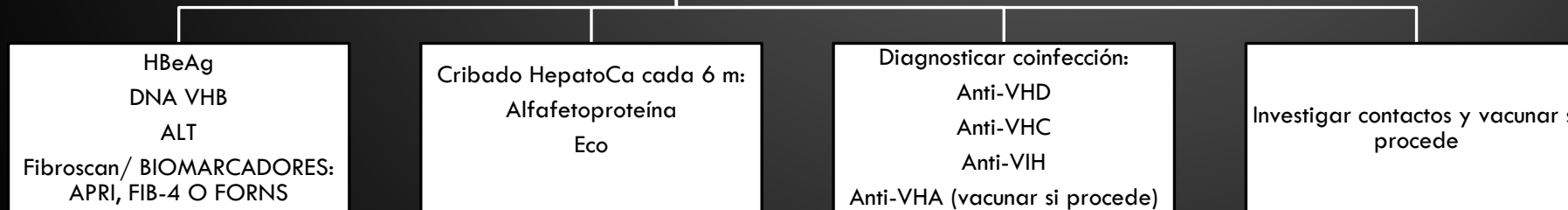


HBsAg

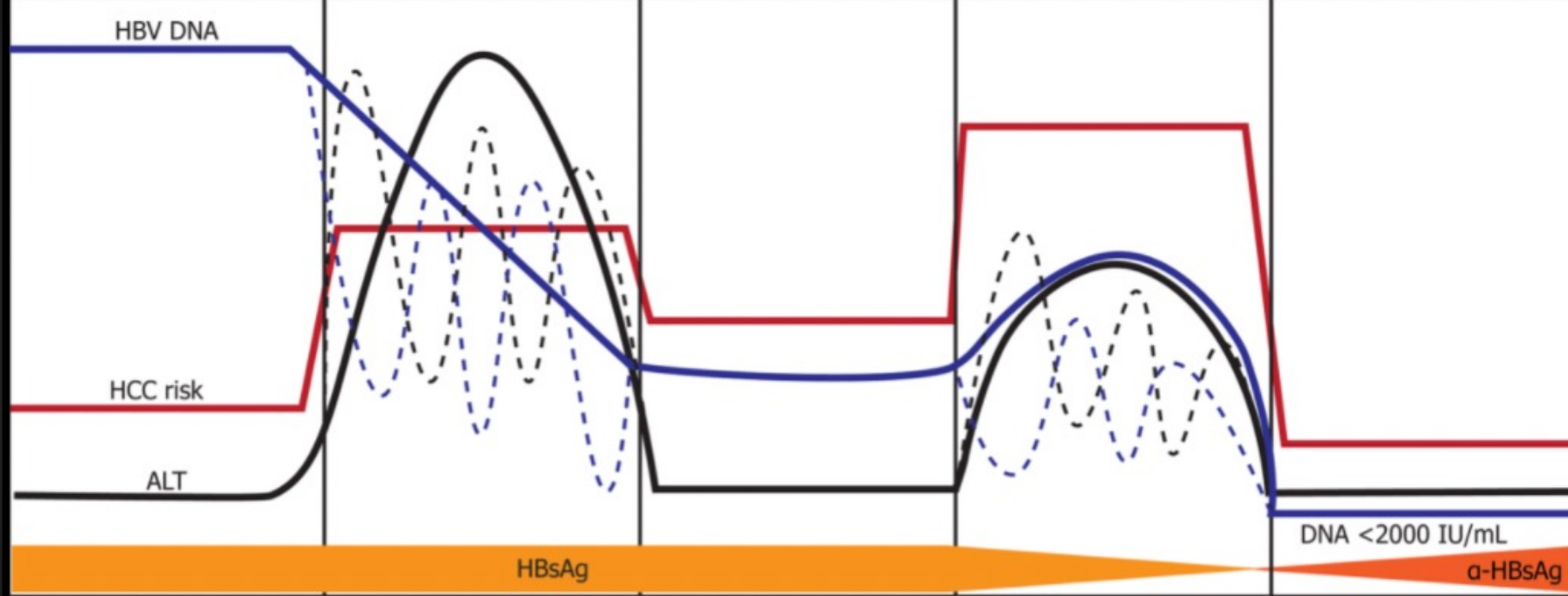
Anti HBc (identificar infección pasada pero que podría reactivarse)

Anti HBs (comprobar inmunidad si vacunado)

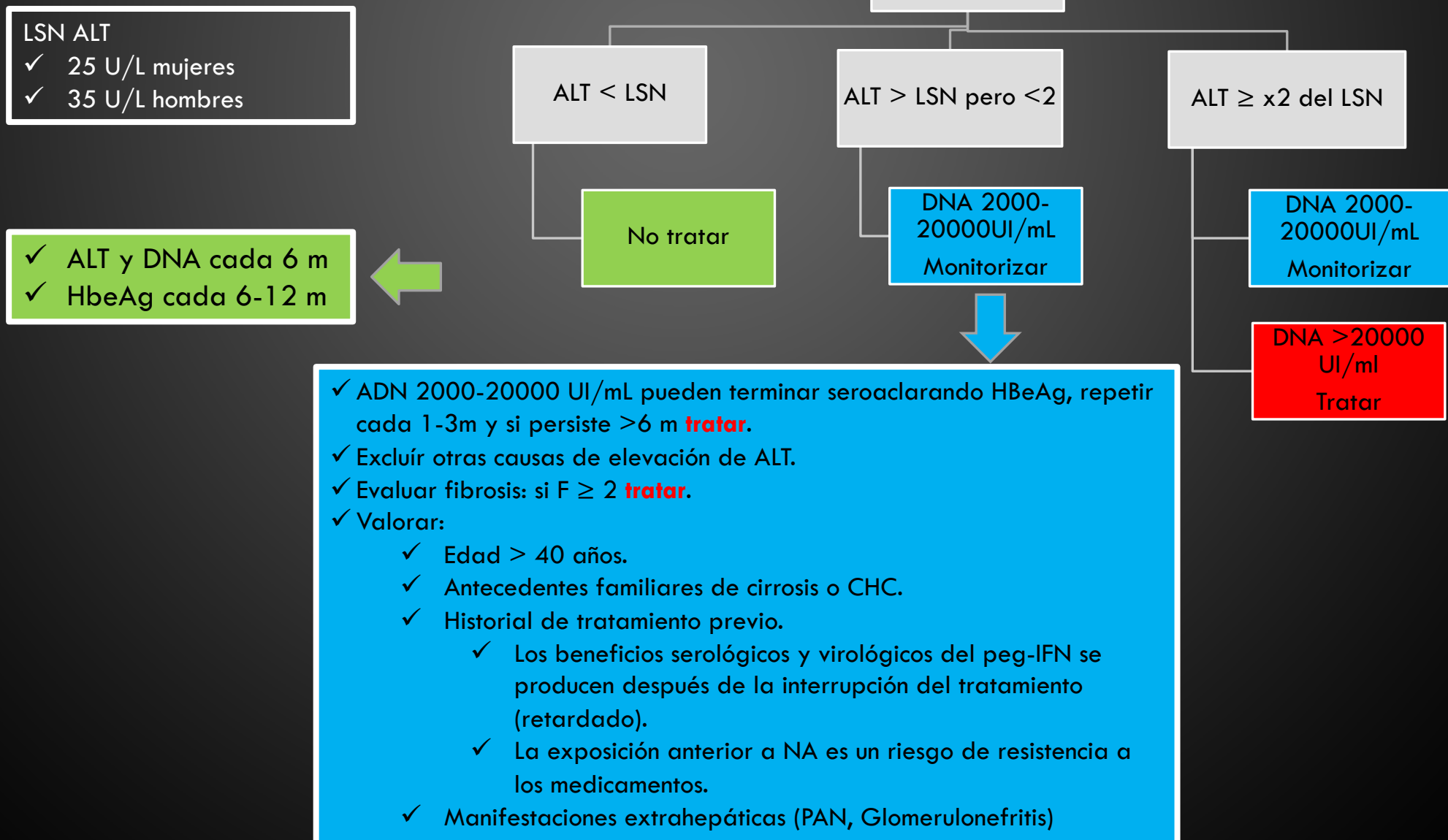
Resultados de la prueba de detección			Interpretación	Gestión	¿Vacunar?
HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs			
+	+	-	Hepatitis B crónica	Se necesitan pruebas y manejo adicionales	No
-	+	+	Infección anterior por VHB, resuelta	Sin tratamiento adicional a menos que esté inmunodeprimido o esté recibiendo quimioterapia o terapia inmunosupresora	No
-	-	+	Inmune	No más pruebas	No
-	-	-	No infectado y no inmune	No más pruebas	sí



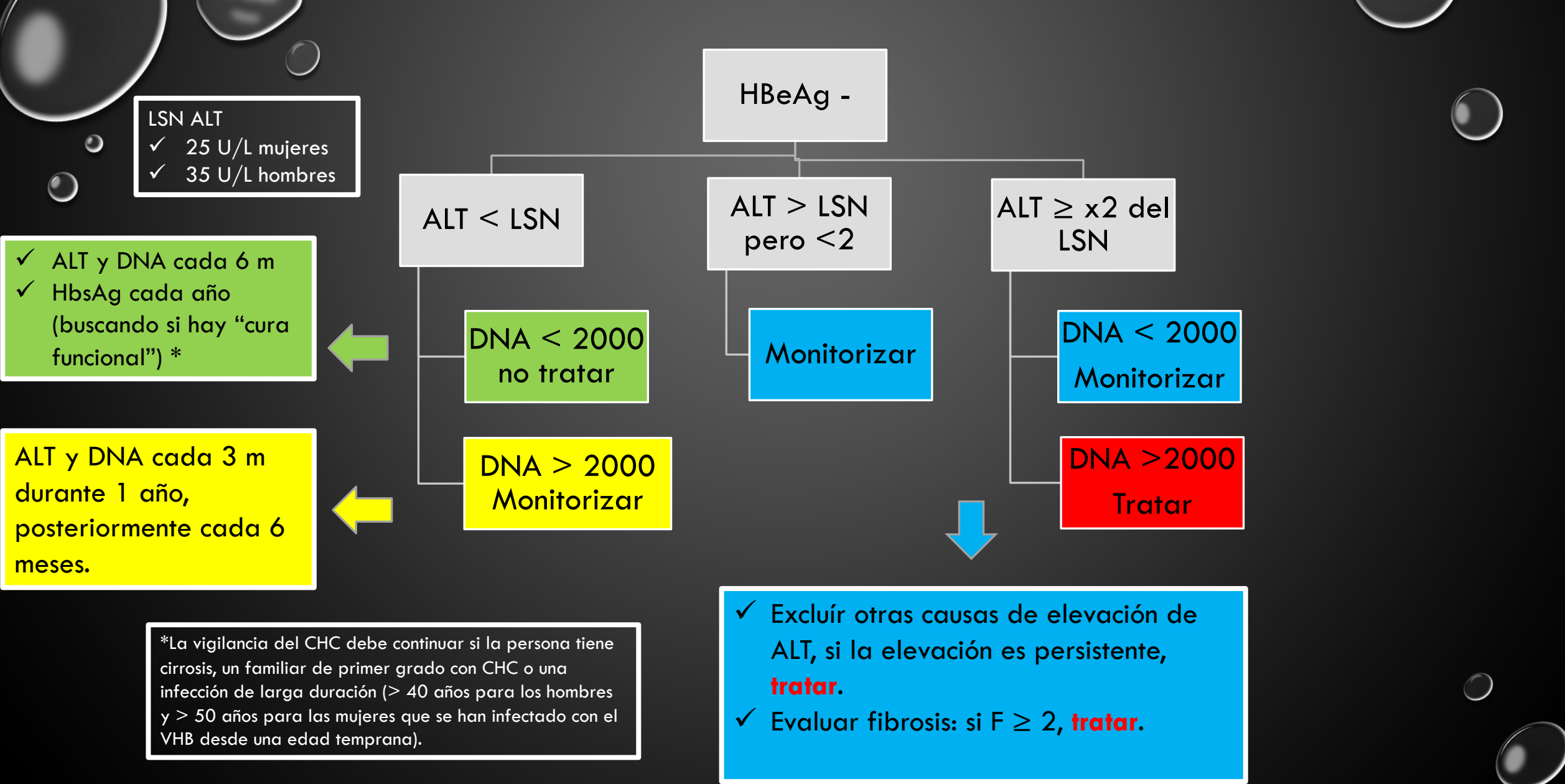
Tratar?



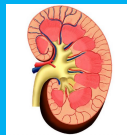
Immunotolerancia (infección perinatal)	Activación inmunológica	Baja replicación ("Portador inactivo")	Reactivación	Remisión
Infección crónica HBeAg +	Hepatitis crónica HBeAg +	Infección crónica HBeAg -	Hepatitis crónica HBeAg -	Cura "funcional" HBsAg -
ALT normal	ALT alta/fluctuante	ALT normal	ALT fluctuante	ALT normal
ADN VHB alto	ADN alto/fluctuante	ADN bajo/indetectable	ADN fluctuante	ADN indetectable pero ADNccc en hígado
HBeAg positivo HBsAg positivo	HBeAg positivo ➔ negativo y AntiHBe positivo HBsAg positivo	HBeAg negativo HBsAg positivo	HBeAg negativo (mutante precore) AntiHBe positivo HBsAg positivo	HBeAg negativo AntiHBe positivo HBsAg negativo



En cirrosis si el ADN del VHB es detectable, tratar independientemente del nivel de ALT.



En cirrosis si el ADN del VHB es detectable, tratar independientemente del nivel de ALT.

peg-IFN	Entecavir	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Tenofovir alafenamida (no financiado para VHB)
Duración finita 48 sem. (interrumpir si HBsAg > 20000UI a las 12 sem)	3 años si seroaclaración HBsAg. - Si HBeAg + el tratamiento puede ser interrumpido antes de la negativización del HBsAg si seroconversión del HBeAg confirmada en 2 determinaciones con intervalo entre ellas de 3 a 6 meses y tras un tratamiento de consolidación de al menos 12 meses. - En cirrosis monitorización muy estrecha de HepatoCa.		
Más probable seroaclaración HBsAg	Más probable conseguir ADN indetectable		
		Osteomalacia 	Menor toxicidad ósea.
Citopenia, efermedad autoinmune, psiquiátrica, cardíaca grave, convulsiones y cirrosis descompensada 	Evidencia de resistencia a Lamivudina 	Ajustar dosis en insuficiencia renal 	Menos toxicidad renal: sólo ajustar dosis si FG <15 mL/min
		 	
	Riesgo de acidosis láctica en contexto de cirrosis.		

Resistencia a lamivudina	Tenofovir ^a (TDF o TAF)	Continúe con lamivudina; añadir tenofovir (TDF o TAF) (o emtricitabina-tenofovir alternativo)
Resistencia a la telbivudina	Tenofovir ^a (TDF o TAF)	Continúe con telbivudina; añadir tenofovir (TDF o TAF)
Resistencia al adefovir	Entecavir o Tenofovir ^a (TDF o TAF)	Continúe con adefovir; añadir entecavir
Resistencia a entecavir	Tenofovir ^a (TDF o TAF)	Continúe con entecavir; añadir tenofovir (TDF o TAF) o emtricitabina-tenofovir alternativo
Resistencia al tenofovir	Entecavir ^a	Continúe con tenofovir (TDF o TAF) y agregue entecavir
Resistencia a múltiples fármacos	Tenofovir	Tenofovir (TDF o TAF) y entecavir

^a Eficacia similar entre cambiar a un antiviral con alta barrera genética a la resistencia y añadir 2 fármacos sin resistencia cruzada con un seguimiento de 5 años. Por tanto, el cambio es la estrategia preferida, excepto si el VHB es multirresistente.

Tests de resistencia viral indicados si:

- ✓ Viremia persistente: meseta en la disminución del ADN del VHB y / o la imposibilidad de alcanzar un nivel indetectable de ADN del VHB después de 96 semanas.
- ✓ Avance virológico (aumento $> 1 \log_{10}$ (10 veces) en el ADN del VHB después de la respuesta virológica inicial)

MUJERES EMBARAZADAS

- ✓ Siempre someterlas a determinación de HBsAg.
- ✓ Vacunar si procede.
- ✓ <12 horas después del parto debe administrarse al recién nacido:
 - ✓ Inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB).
 - ✓ Vacuna contra el VHB.
- ✓ Con ADN del VHB en suero > 200.000 UI / ml fracasa la inmunización en 10-30%.
 - ➔ Se recomienda la terapia antiviral en el tercer trimestre (TDF.....TAF no está probado) hasta el parto o 4 semanas después.
- ✓ Los estudios de fármacos en lactancia realizados hasta la fecha demuestran seguridad.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE JUNE 16, 2016

ORIGINAL ARTICLE

Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load

Calvin Q. Pan, M.D., Zhongping Duan, M.D., Erhei Dai, M.D., Shuqin Zhang, M.D.,

PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA INMUNOSUPRESORA O CITOTÓXICA

- ✓ Realizar pruebas de HBsAg y anti-HBc. Los HBsAg positivos y anti-HBc positivos deben iniciar profilaxis (Entecavir, TDF o TAF).
- ✓ Los pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivos pueden ser monitoreados cuidadosamente con ALT, ADN del VHB y HBsAg con la intención de recibir una terapia a demanda, excepto en los pacientes que reciben terapia con anticuerpos anti-CD20 (p. Ej., Rituximab) o que se someten a un trasplante de células madre.
- ✓ Debe iniciarse lo antes posible, a más tardar, simultáneamente con el inicio de la terapia inmunosupresora.
- ✓ Mantener hasta 6 meses después de completar la terapia inmunosupresora (12 meses para terapias anti-CD20).
- ✓ Para los que no reciben tratamiento: niveles de ADN del VHB cada 1-3 meses hasta 12 meses después de la interrupción del tratamiento.



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology
Reviews®

Hepatitis B Virus: Advances in
Prevention, Diagnosis, and Therapy

Mindie H. Nguyen, Grace Wong, [...], and Geoffrey

Dusheiko

[Clin Microbiol Rev. 2020 Apr; 33\(2\): e00046-19.](#)

Tabla 4 Tasas de respuesta virológica, bioquímica y serológica obtenidas con los fármacos actualmente recomendados

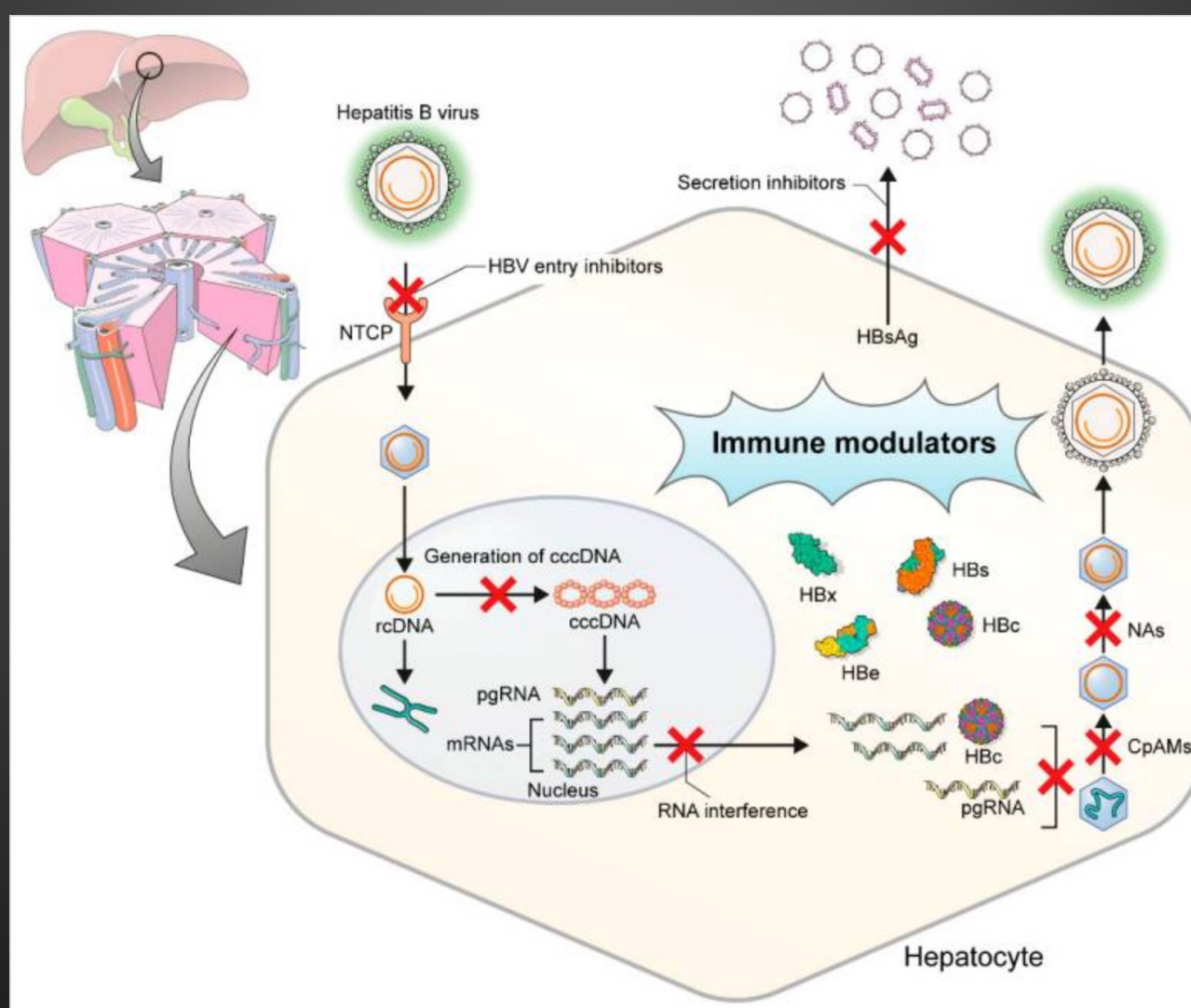
	ETV	TDF	TAF	IFN-PEG
Hepatitis crónica con HBeAg positivo				
<i>Semana 48 o 52</i>				
ADN-VHB indetectable	67	76	64	25
Normalización ALT	68	68	72	
Seroconversión de HBeAg	21	21	10	27
Negativización de HBsAg	2	3	1	3
<i>Durante el tratamiento extendido o el seguimiento</i>				
ADN-VHB indetectable	94 (5)	96 (5)	73 (2)	13 (4,5)
Normalización de ALT	80 (5)	73 (5)	75 (2)	
Seroconversión de HBeAg	41 (5)	40 (5)	18 (2)	37 (4,5)
Negativización de HBsAg	5 (5)	10 (5)	1 (2)	8 (4,5)
Hepatitis crónica con HBeAg negativo				
<i>Semana 48 o 52</i>				
ADN-VHB indetectable	90	93	94	63
Normalización de ALT	78	76	83	59
Negativización de HBsAg	0	0	0	4
<i>Durante el tratamiento extendido o el seguimiento</i>				
ADN-VHB indetectable	98 (5)	99 (5)	90 (2)	18 (4)
Normalización de ALT	95 (5)	85 (5)	81 (2)	31 (4)
Negativización de HBsAg	NA	<1 (5)	<1 (2)	8 (4)

Datos expresados en %. Entre paréntesis años de tratamiento o seguimiento.

Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020)

Manuel Rodríguez^{a,*}, María Buti^b, Rafael Esteban^b, Sabela Lens^c, Martín Prieto^d, Emilio Suárez^e y Javier García-Samaniego^{f,*}





Dianas de la replicación del virus de la hepatitis B en hepatocitos. VHB, virus de la hepatitis B; NTCP, polipéptido cotransportador de taurocolato de Na (sodio); ADNr, ADN circular relajado; cccDNA, ADN circular cerrado covalentemente; pgRNA, ARN pregenómico; CpAM, moduladores del ensamblaje de proteínas centrales; NA, análogos de nucleos (t) ide.



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies

Hye Won Lee ^{1,2,3}, Jae Seung Lee ^{1,2,3} and Sang Hoon Ahn ^{1,2,3,*}

Int. J. Mol. Sci. 2021,

FUTUROS BIOMARCADORES

- ✓ ADN intrahepático (ccc): marcador ideal, necesitamos una biopsia para medirlo.
- ✓ En estudio:
 - ✓ HBsAg cuantitativo (qHBsAg).
 - ✓ También mide el HBsAg que surge del ADN integrado, lo que reduce su especificidad como biomarcador para ADNccc.
 - ✓ ARN (pregenómico) del VHB (pgRNA):
 - ✓ Puede ser útil para predecir la seroconversión de HBeAg en pacientes en terapia con análogos de nucleós(t)idos.
 - ✓ HBcr-Ag (core related):
 - ✓ Secuencia de aminoácidos común a HBeAg y HBcAg.
 - ✓ Se correlaciona con los niveles de ADNccc y pgRNA.
 - ✓ Cuanto mayor sea el nivel de HBcrAg antes de interrumpir el tratamiento con NA, mayor será el riesgo de reactivación de la hepatitis.

Objetivo	Fase	Nombre de la droga	Modo de acción	Empresa	Administración	Número NCT
Inhibidores de entrada	II	Bulevirtida	Inhibición de la entrada del VHB	Hepateral Ltd	CAROLINA DEL SUR	NCT03852433
Moduladores alostéricos de proteínas centrales	I	NVR 3–778	Modulador de montaje	Novira Therapeutics, Inc.	Oral	NCT02401737
	II	GLS4	Unión a proteínas centrales	Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.	Oral	NCT04147208
	I	RO7049389	Unión a proteínas centrales	Hoffmann-La Roche	Oral	NCT02952924
	II	JNJ-56136379 (JNJ-6379)	Modulador de montaje	Janssen, Escocia	Oral	NCT03982186
	II	ABI-H0731 (Vebicorvir)	Unión a proteínas centrales	Montaje de biociencias	Oral	NCT03780543
	II	ABI-H2158	Unión a proteínas centrales	Montaje de biociencias	Oral	NCT04398134
	I	JNJ-64530440 (JNJ-0440)	Modulador de montaje	Alios Biopharma Inc.	Oral	NCT03439488
	II	QL-007	Modulador de montaje	Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.	Oral	NCT04157699
Interferencia de ARN	II	ARC-520	Interferencia de ARN	Productos farmacéuticos Arrowhead	IV	NCT02577029
	II	INOIS-HBVRx (GSK3228836)	Oligonucleótidos antisentido	GlaxoSmithKline	CAROLINA DEL SUR	NCT02981602
	Preclínico	INOIS-HBVLRx (GSK33389404)	Oligonucleótidos antisentido	GlaxoSmithKline	-	-
	II	VIR-2218	Interferencia de ARN	Vir Biotechnology, Inc.	CAROLINA DEL SUR	NCT04412863
	II	ARO-HBV (JNJ-3989)	Interferencia de ARN	Productos farmacéuticos Arrowhead	CAROLINA DEL SUR	NCT03365947
	I	DCR-HBVS	Interferencia de ARN	Dicerna Pharmaceuticals, Inc.	CAROLINA DEL SUR	NCT03772249
Inhibición de la liberación de HBsAg	II	REP 2139-Ca	Inhibición de la liberación de HBsAg	Replicor Inc.	IV	NCT02726789
	II	REP 2139-Mg	Inhibición de la liberación de HBsAg	Replicor Inc.	IV	NCT02565719
Neutralización de HBsAg	II	GC 1102 (Lenvervimab)	Neutralización e inhibición de la reentrada.	Corporación Green Cross	IV	NCT03801798
Inhibidores de cccDNA	Preclínico	TALENs	interrupción del cccDNA	-	-	-
	Preclínico	CRISPR-Cas9	interrupción del cccDNA	-	-	-
Agonistas de receptores de tipo Toll	II	GS-9620 (vesatolimod)	Agonista de TLR7	Ciencias de Galaad	Oral	NCT02166047
	II	GS-9688 (selgantolimod)	Agonista de TLR8	Galaad, Estados Unidos	Oral	NCT03615066
	I	RO7020531	Agonista de TLR7	Hoffmann-La Roche	Oral	NCT02956850
Inhibidores de puntos de control inmunológico	I	Nivolumab	Anti-PD-1	PharmaEssentia	IV	NCT04638439
	I / II	REGN2810 (cemiplimab)	Anti-PD-1	Regeneron Pharmaceuticals	IV	NCT03772249
Vacunas terapéuticas	I	INO-1800	Plásmidos de ADN	Inovio Pharmaceuticals	E-IM	NCT03772249
	I	TG1050	Proteínas del VHB	Transgén	CAROLINA DEL SUR	NCT03772249
	I	ChAdOx1 VHB	ChAd adyuvante y vectorizado de MVA	Vaccitech Limited	SOY	NCT03772249
	I	JNJ-64300535	Vacunas de ADN	Janssen Sciences Irlanda UC	E-IM	NCT03772249
	II	GS-4774	Vacunas de ADN	Ciencias de Galaad	CAROLINA DEL SUR	NCT03772249



TERAPIAS FUTURAS FRENTE AL VHB

✓ Antivirales de acción directa:

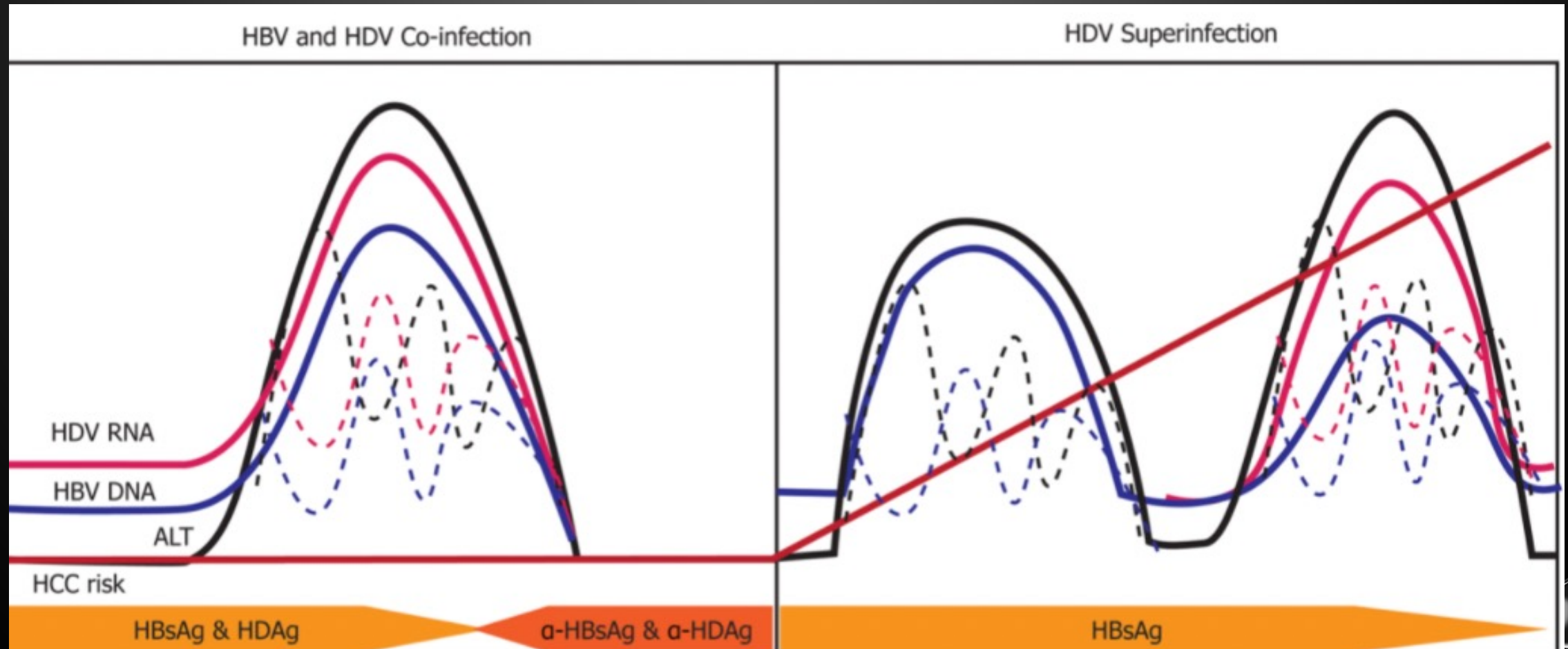
- ✓ BULEVIRTIDE (anteriormente Myrcludex B) se une al receptor NTCP, por sí sólo logra poco frecuentemente seroaclaración HBs, por lo que hay ensayos en combinación con AN y pegIFN.
- ✓ LENVERBIMAB: Ac monoclonal neutralizante del HBsAg.

✓ Terapias inmunomoduladoras: se basa en corregir la disfunción de las células T citotóxicas ("agotamiento") que ocurre en la infección por VHB.

- ✓ SELGANTOLIMOD: Agonistas de receptores "Tipo Toll" (peaje), un estudio en Fase II mostró disminución en los niveles de HBsAg a $\geq 0,3 \log_{10}$ UI / ml combinado con TAF.
- ✓ Células T diseñadas: transferencia de genes del receptor de células T (TCR) o uso de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) para eliminar los hepatocitos infectados, estudios in vitro han demostrado la eliminación selectiva de las líneas celulares infectadas por el VHB y el control de la replicación del VHB con sólo daño hepático transitorio.
- ✓ NIVOLUMAB: inhibe la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y el ligando de muerte programada 1 (PD-L1): en un estudio en Fase I, en la semana 24, el 14% (3/22) de los pacientes tenían reducción $> 0,5 \log_{10}$ en los niveles de HBsAg.
- ✓ Vacunas terapéuticas: interactúan con células presentadoras de antígeno que inducen a las células T específicas del VHB a liberar citoquinas antivirales como IFN-gamma.

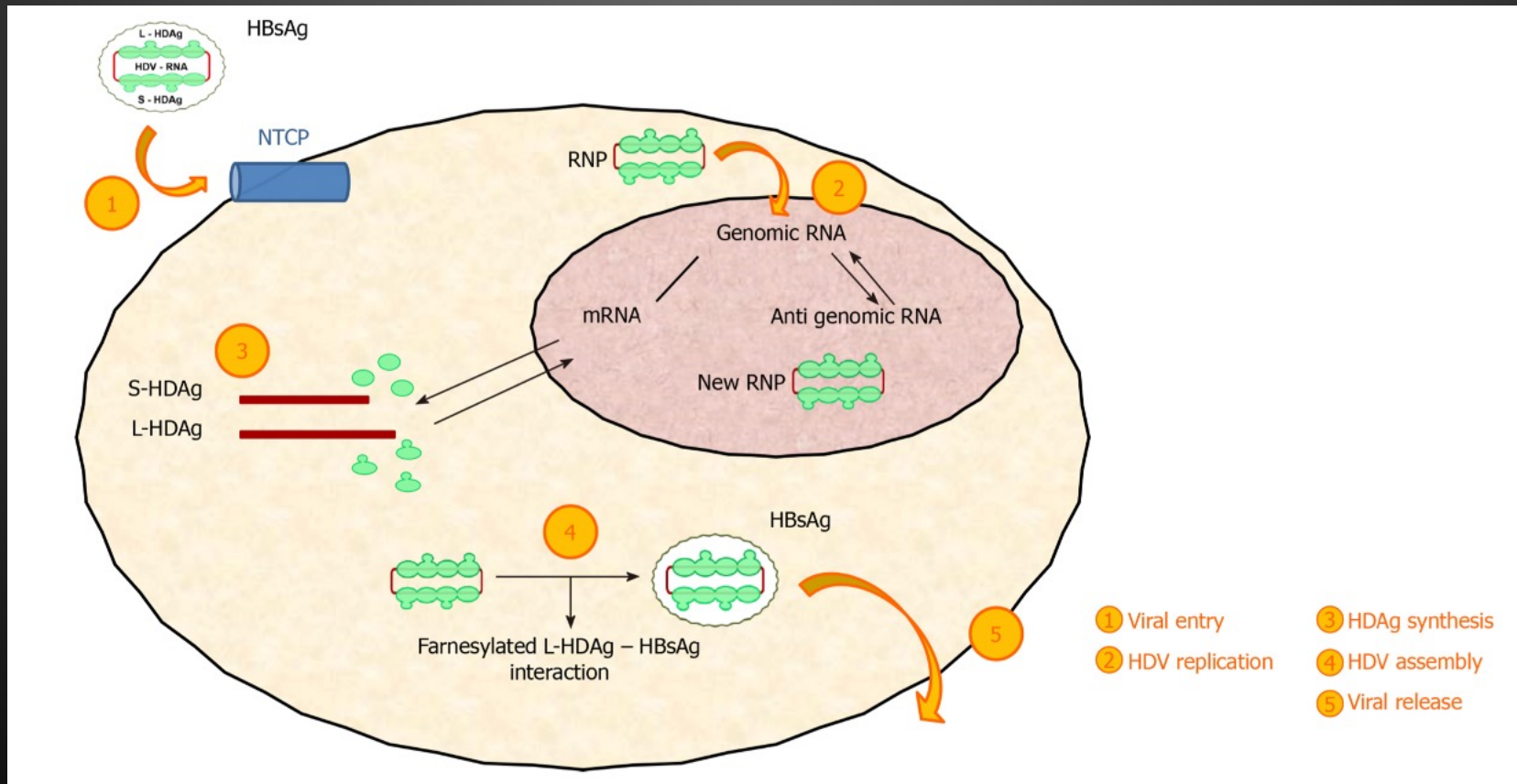
COINFECCIÓN B/DELTA

- ✓ Causa una alta tasa de hepatitis fulminante, cronicidad y cirrosis.



TRATAMIENTO COINFECCIÓN VHB/DELTA

- ✓ Peg-IFN- α durante 48 sem. es la terapia recomendada para aquellos con niveles elevados de HDV-RNA y elevación de ALT.
 - ✓ +tratamiento del VHB cuando esté indicado.
- ✓ Interrumpir tratamiento si indetectabilidad duradera del ARN del HDV:
 - ✓ La curación pasa por la pérdida del HBsAg de VHB.
 - ✓ El ARN del HDV puede ser indetectable en suero después de 6 meses de terapia en casi el 25% de los pacientes, pero es probable que el HDV recaiga en pacientes que siguen siendo HBsAg positivos.



An official website of the European Union How do you know? ▼

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Hepcludex [Share](#) [RSS](#)

bulevirtide

Table of contents

- Overview
- Authorisation details
- Product information
- Assessment history

AUTHORISED
This medicine is authorised for use in the European Union.

BULEVIRTIDE

Indicación:

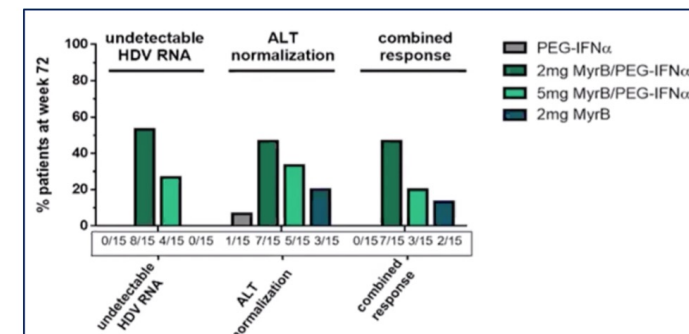
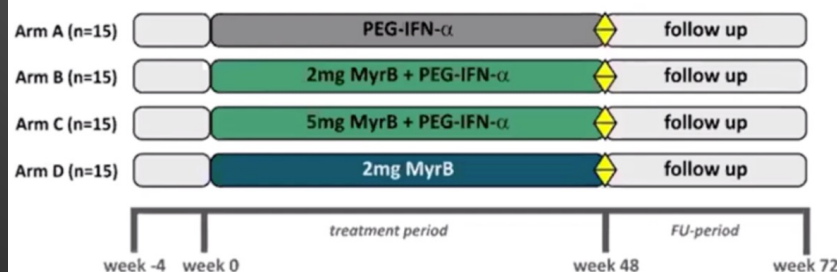
Hepatitis Crónica Delta

- ARN VHD +
- Enfermedad hepática compensada

Posología:

2mg sc +/- NAs

- 24 semanas.
- ARN del VHD de 4,81 log al final.
 - 4,04 log en control a las 24 semanas postratamiento.
- 50 % ARN del VHD indetectable.
- 40 % reducción de 1 log de HBsAg.
- 47 % normalización de ALT.



GS-13-Resultados finales de un ensayo clínico de fase 2 abierto y multicéntrico (MYR203) para evaluar la seguridad y la eficacia de myrcludex B en combinación con PEG-interferón alfa 2a en pacientes con coinfección crónica por VHB/VHD

heiner wedemeyer • katrin schöneweis • Pavel O. Bogomolov • ... ulf dittmer • Alejandro Alexandrov •
Stephan Urbano • Mostrar todos los autores



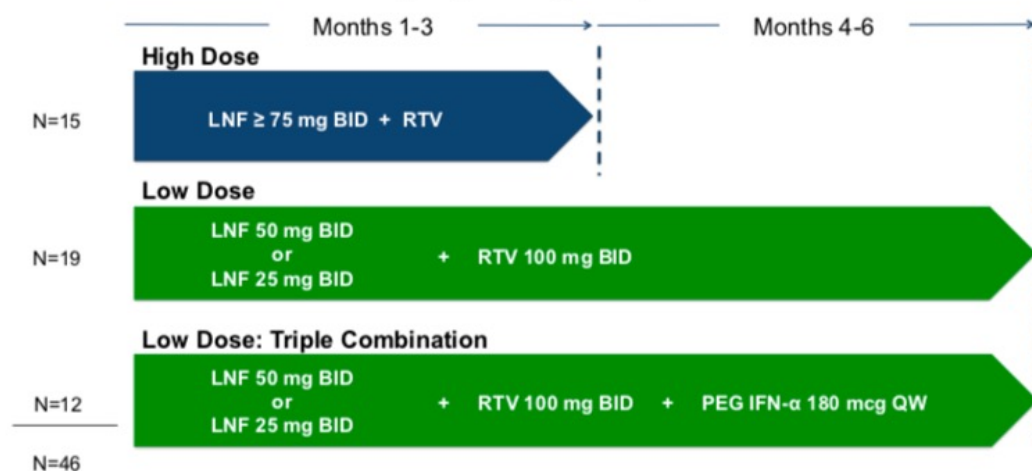
- APROVADO POR LA FDA.
- INHIBE LA PRENILACIÓN (FARNESILTRANSFERASA).

> [hepatología](#). 3 de diciembre de 2021. doi: 10.1002/hep.32259. En línea antes de la impresión.

Un estudio de búsqueda de dosis de fase 2 de lonafarnib y ritonavir con o sin interferón alfa para la hepatitis delta crónica

Cihan Yurdaydin ^{1 2 3}, Onur Keskin ¹, Esra Yurdcu ², Aysun Çalışkan ¹, Soner önem ¹, fatih karakaya ¹, Çağdaş Kalkan ¹, Ersin Karataylı ^{2 4}, Senem Karataylı ^{2 4}, ingrid chong ⁵, David Apelian ⁵, cristobal koh ⁶, Teo Heller ⁶, Ramazán Idilman ¹, A Mithat Bozdayi ², jeffrey s glenn ^{7 8}

LOWR HDV – 2: “Dose Finding” Study Tolerability, Longer Dosing, and Triple Combination



- 60 % ARN del VHD indetectable.
- 60 % normalización de ALT.