



ORIGINAL

¿Es posible suspender el tratamiento con antivirales orales en los pacientes con hepatitis crónica B antígeno e negativa? Experiencia y nuevas expectativas



Rosa M. Martín Mateos^{a,*}, Víctor F. Moreira Vicente^{b,c}, Eduardo Tavío Hernández^b, Jose Luis Cuño Roldán^b, Luis Téllez Villajos^b, Marta Aicart Ramos^b, Julia Arribas Anta^b, Celia Zaera de la Fuente^b y Agustín Albillos Martínez^{a,c,d}

^a Servicio de gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

^b Servicio de gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Departamento de medicina. Universidad de Alcalá, Madrid, España

^d CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 24 de septiembre de 2014; aceptado el 1 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 27 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Hepatitis crónica B;
Antivirales orales;
Rebote virológico

Resumen

Introducción: El tratamiento de la hepatitis crónica B antígeno e negativa (HCB HBeAg negativa) con antiviricos orales (AO) suele prolongarse de forma indefinida debido a que la pérdida del antígeno de superficie como objetivo para su suspensión es un hecho infrecuente. Recientemente han aparecido las primeras evidencias que sugieren finalizar la terapia con AO en casos seleccionados.

Objetivos: Analizar la tasa de rebote virológico en pacientes con HCB Age negativa que suspendieron el tratamiento con AO.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional que incluyó 140 casos de HCB HBeAg negativa. Veintidós pacientes, que recibieron exclusivamente AO, los suspendieron por diversos motivos realizándose un seguimiento posterior. Todos presentaban transaminasas normales, ADN indetectable y ausencia de cirrosis o comorbilidades importantes al finalizar el tratamiento.

Resultados: Doce pacientes presentaron rebote virológico (54,54%), transcurriendo una media de 6,38 meses ($\pm 1,9$) desde la suspensión hasta el rebote (el 75% dentro de los 12 primeros meses tras la suspensión). Cinco recibieron adefovir, uno lamivudina más adefovir, uno tenofovir y 5 lamivudina. La duración media del tratamiento, desde el inicio hasta la suspensión, fue de 38,5 meses ($\pm 4,5$). El grupo con respuesta sostenida presentaba una edad media y duración del tratamiento superior a los sujetos con rebote, si bien estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosam.martinma@salud.madrid.org (R.M. Martín Mateos).

Conclusiones: Los resultados sugieren que es posible suspender la terapia con AO en casos seleccionados de HCB Age negativa, siempre que no exista cirrosis, se cumpla un tiempo mínimo de tratamiento, las transaminasas sean normales y el ADN indetectable de forma mantenida. En estos casos, se debe realizar un seguimiento estrecho durante el primer año y posteriormente de forma indefinida.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HBeAg-negative chronic hepatitis B; Nucleos(t)ide analogues; virological relapse

Is it possible to stop treatment with nucleos(t)ide analogs in patients with e-antigen negative chronic hepatitis B? Experience and new expectations

Abstract

Background: Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) with nucleos(t)ide analogues (NA) is usually indefinite, since the loss of HBeAg, as a criterion for its discontinuation, is a rare event. Recent evidence suggests that discontinuing NA therapy may be feasible in selected patients.

Objectives: To analyze the rate of virological relapse in patients with HBeAg-negative CHB who discontinued treatment with NAs.

Methods: We performed a single-center observational study that included 140 patients with HBeAg-negative CHB. Twenty-two patients, who received only NAs, discontinued treatment for different reasons and were subsequently monitored. All had normal ALT and AST, undetectable DNA and absence of cirrhosis or significant comorbidities before stopping treatment.

Results: Twelve patients showed virologic relapse (54.54%). The mean interval between discontinuation and relapse was 6.38 months (± 1.9) (75% relapsed during the first 12 months after discontinuation). Five received adefovir, 1 lamivudine and adefovir, 1 tenofovir and 5 lamivudine alone. The mean treatment duration in this group was 38.5 months (± 4.5). The sustained response group had a higher mean age and longer treatment duration than patients with virologic relapse but these differences were not statistically significant.

Conclusions: The results suggest that NA treatment can be stopped in selected patients with CHB as long as they are not cirrhotic, have completed a minimum period of treatment, have normal ALT and sustained undetectable DNA. These patients should be closely monitored during the first year and then indefinitely.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El conocimiento de la historia natural de la hepatitis crónica B (HCB) y su respuesta al tratamiento evolucionan conforme aumenta la experiencia con los distintos fármacos antivirales. Las guías actuales de práctica clínica recomiendan el uso de tenofovir, entecavir o interferón en monoterapia como primera opción terapéutica^{1,2}. Los antivirales orales (AO) son mejor tolerados que el interferón, presentando además una potente acción antiviral y bajas tasas de resistencia. No obstante, dado que la pérdida del antígeno de superficie (HBsAg) es un hecho infrecuente (sobre todo en los pacientes con HCB HBeAg negativa), en la mayoría de los casos el tratamiento se mantiene de forma indefinida.

Recientemente han aparecido las primeras evidencias que cuestionan la utilización a largo plazo de los AO en determinados grupos de pacientes³⁻⁷. Su elevado coste y la aparición de potenciales efectos adversos, hacen que la posibilidad de suspender el tratamiento cobre cada día mayor interés. No obstante, en la actualidad no existe información suficiente para establecer los requisitos mínimos necesarios para adoptar esta medida, por lo que sería

conveniente disponer de mayor evidencia científica a este respecto.

El objetivo principal de nuestro trabajo es determinar la tasa de rebote virológico en los pacientes con HCB HBeAg negativa en los que por diversos motivos se suspendió el tratamiento con AO. Secundariamente se realizó un análisis comparativo de las características clínicas y la respuesta al tratamiento recibido en estos pacientes.

Material y métodos

Diseño y población de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo que incluyó 506 casos de HCB diagnosticados entre 1990 y junio de 2014. Todos los pacientes fueron valorados y seguidos en una consulta monográfica perteneciente al servicio de Gastroenterología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Ciento cuarenta pacientes con HCB HBeAg negativa fueron tratados con interferón o AO durante este periodo. Se excluyeron los casos de coinfección por el virus Delta, virus C

y VIH, así como aquellos en los que el tratamiento se inició en el contexto de la administración de fármacos inmunosupresores o quimioterapia durante un periodo de tiempo limitado. Finalmente se analizó la evolución de 22 pacientes con HCB HBeAg negativa que recibieron exclusivamente AO, y en los que la terapia fue suspendida por diversas razones: deseo de gestación (2 casos), decisión propia (2 casos) o intolerancia a fármacos (2 casos: uno a lamivudina y posteriormente a adefovir, y otro a tenofovir) entre otros motivos.

En el momento de suspender la medicación, debían cumplirse los siguientes requisitos: transaminasas normales, ADN VHB indetectable y ausencia de datos de cirrosis o comorbilidades importantes. Además, los pacientes tenían que estar de acuerdo en realizar un seguimiento estrecho tras suspender el tratamiento y debían haber recibido AO durante al menos 3 años (este último requisito no se cumplió en los 2 casos de intolerancia a fármacos, ni en el de una paciente que lo suspendió al quedarse embarazada).

Se realizó un control periódico cada 4-6 meses, que incluía, entre otros parámetros, la determinación de transaminasas, ADN VHB y HBSAg.

Variables

Se analizaron variables demográficas (sexo, fecha de nacimiento y comorbilidades principales), clínicas (tratamientos recibidos, fecha de inicio y discontinuación, rebote virológico, parámetros analíticos, resultado de biopsia y elastografía) y virológicas (genotipo si estaba disponible, serología y carga viral).

Los marcadores del virus B: HBsAg, HBeAg y anticuerpos HBc, HBs, y HBe, se determinaron mediante inmunoanálisis automatizado (ELISA) AXSYM y posteriormente mediante Architect I-2000 (Abbott Diagnostics, Chicago, EE. UU.).

El ADN del VHB se cuantificó mediante PCR en tiempo real con un rango de sensibilidad de 0-170.000.000 UI/ml (Taqman, Roche Diagnostics, New Jersey, EE. UU.). El genotipo (A-H) y el estudio de mutaciones se llevó a cabo por hibridación inversa (INNO-LIPA HBV DR v2 y INNO-LIPA HBV DR v3, Innogenetics, N.V. Gante, Bélgica).

Análisis estadístico

Se realizó con el programa STATA versión 13. Las variables continuas de distribución normal se representaron con la media \pm desviación estándar; en caso contrario, con la mediana y el rango. Las diferencias entre medias se analizaron con la prueba bilatearal de t-de Student o Mann-Whitney según la distribución. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes, y las pruebas de significación se realizaron con el test de χ^2 y exacto de Fisher.

Definiciones⁴

Remisión virológica: descenso del ADN-VHB hasta valores indetectables o < 2.000 IU/mL (mediante PCR en tiempo real).

Rebote virológico: aumento del ADN viral superior a 2.000 UI/mL $\geq 1 \log_{10}$ desde el nadir, en 2 determinaciones consecutivas separadas al menos 3 meses.

Respuesta sostenida: ADN VHB indetectable o < 2.000 IU/mL, y GPT inferior al límite alto de la normalidad (40 U/L) hasta el final del seguimiento.

Rebote bioquímico: aumento de los niveles de GPT por encima de $1,2$ veces el límite alto de la normalidad.

Resultados

El grupo de estudio estaba compuesto por 22 pacientes, 14 de los cuales (63,63%) eran varones. La edad media en el momento de suspender el tratamiento fue de $47,09$ años ($\pm 2,72$).

Los fármacos prescritos inicialmente fueron lamivudina (13 pacientes, 59,10%), adefovir (8, 36,36%) y tenofovir (1, 4,55%). Más tarde se realizaron 8 cambios de tratamiento (7 pacientes) debidos en su mayoría a la aparición de resistencias: se añadió adefovir a lamivudina en 2 pacientes, se cambió lamivudina por adefovir en 4, y por tenofovir en 2. Nueve (40,9%) recibieron AO durante más de 4 años.

En el momento de su suspensión, 11 pacientes tomaban adefovir, 2 lamivudina más adefovir, 3 tenofovir y 6 lamivudina.

La mediana de duración del tratamiento desde su inicio hasta la suspensión fue de $46,5$ meses (rango 5-108).

Las principales comorbilidades asociadas a la HCB fueron: hipotiroidismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, prolapso mitral, obesidad, colitis ulcerosa, hiperuricemia, epiteloma basocelular y glomerulopatía IgA.

Grupo de pacientes que presentaron rebote virológico (tabla 1)

En total, se objetivaron 12 casos de rebote virológico (54,54%), transcurriendo una media de $6,83$ meses ($\pm 1,922$) desde la suspensión hasta el rebote (rango 1-22 meses). El 75% lo hicieron durante los 12 primeros meses tras la suspensión y el 100% en los 2 primeros años.

La duración media del tratamiento en este grupo fue de $38,5$ meses ($\pm 4,5$). Nueve eran hombres (75%) y la edad media resultó de $42,83$ años ($\pm 3,5$).

Tras la reactivación se inició tratamiento con tenofovir en 7 casos, entecavir en 2, y adefovir en 3. En estos últimos, se cambió posteriormente adefovir por tenofovir por seguridad. Todos los pacientes respondieron rápidamente a la reintroducción del fármaco y en ningún caso el rebote tuvo consecuencias clínicas (ictericia, coagulopatía ni otros datos de insuficiencia hepática).

Solo una de las biopsias hepáticas realizadas presentaba datos compatibles con cirrosis. Se trataba de una paciente que recibió tratamiento con lamivudina y posteriormente con tenofovir durante 3 años antes de decidir suspenderlo por voluntad propia. No obstante, otra biopsia realizada poco antes de la suspensión mostró únicamente fibrosis portal leve sin actividad citolítica significativa, y una elastografía reciente fue compatible con F0-F1 ($3,5$ KPa). En este caso, el rebote virológico se produjo a los 4 meses de la suspensión y desde entonces recibe tratamiento con tenofovir.

Tabla 1 Características de los pacientes que presentaron rebote virológico

Tratamiento recibido	Sexo y edad (años)*	Duración (meses)	Genotipo	Biopsia inicial (ISHAK score)	DNA-VHB (U/mL)**	GOT/GPT (U/L)**
1. 1.º Lamivudina 2.º Tenofovir	Mujer 58	15 37	-	1.º- Compatible con cirrosis 2.º- Fibrosis 1; IAH: 0***	390.850	283/370
2. Lamivudina	Varón 23	57	-	Fibrosis 2-3 IAH: 6	626.441	272/578
3. 1.º Lamivudina 2.º Lamivudina + Adefovir	Varón 65	25 32	D	Fibrosis 3 IAH 6	20.615	78/113
4. Lamivudina	Varón 52	47	D	-	2.000.000	285/767
5. Adefovir	Varón 31	37	-	Fibrosis 1 IAH: 6	12.739	43/130
6. Adefovir	Mujer 35	24	D	Fibrosis 1 IAH: 1	185.914	387/1.106
7. Lamivudina	Varón 36	35	F	Fibrosis 2 IAH: 3	4.344	24/37
8. 1.º Lamivudina 2.º Adefovir	Varón 36	3 1	E	Fibrosis 2 IAH: 5	11.186	38/80
9. Lamivudina	Mujer 55	46	D	-	637.280	97/65
10. Adefovir	Varón 43	47	-	Fibrosis 2 IAH: 4	2.577	36/65
11. Adefovir	Varón 46	42	D	Fibrosis 2 IAH: 4	78.578	39/62
12. Lamivudina	Varón 43	43	A	-	22.419.000	29/153

* Edad en el momento del rebote virológico.

** Valores en el momento de producirse el rebote virológico.

*** Un fibroscán reciente mostró un grado de fibrosis compatible con F0-F1 (3,9 KPa).

Grupo de pacientes con respuesta sostenida (tabla 2)

Los 10 sujetos (45,5%) con respuesta sostenida, mantuvieron un ADN VHB indetectable o <2.000 IU/mL y GPT inferior al límite alto de la normalidad (40 U/L) hasta el final del seguimiento. No se objetivó en ningún caso la pérdida del HBsAg. En el último control, se realizó una elastografía a 8 de estos pacientes, mostrando 2 de ellos un grado de fibrosis compatible con F2 y el resto (80%) F0-F1.

El tiempo medio de seguimiento tras la suspensión fue de 60 meses ($\pm 9,4$) y durante el mismo fueron reevaluados de forma semestral o cuatrimestral (el 70% han sido seguidos durante más de 4 años desde la suspensión). La duración media del tratamiento en este grupo fue 56,9 meses (5-108).

Aunque los pacientes con respuesta sostenida presentaban una edad media y un tiempo de tratamiento mayor que los sujetos con rebote virológico, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas (tabla 3).

Uno de los pacientes tratado inicialmente con lamivudina recidivó a los 7 meses de suspenderla por iniciativa propia. Tras el rebote virológico se reinició de nuevo lamivudina y posteriormente se cambió a adefovir por aparición de resistencias. Tras 52 meses con adefovir se suspendió el

tratamiento y actualmente se encuentra en remisión completa (respuesta sostenida).

Discusión

El objetivo del tratamiento en la HCB es la pérdida del antígeno de superficie, sin embargo este hecho es infrecuente, sobre todo en los pacientes con HCB HBeAg negativa (0,12-2,38% al año)⁸⁻⁹.

La pérdida del HBsAg mejora significativamente el pronóstico de los pacientes y disminuye además el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. No obstante este riesgo, aunque bajo, es superior al de la población no infectada¹⁰.

Las guías clínicas actuales establecen que la suspensión del tratamiento con AO es posible en los siguientes supuestos^{1,2,11,12}:

- Pacientes HBeAg positivos que logran la seroconversión ante y tienen unos niveles de DNA indetectables 6 o 12 meses tras la seroconversión.
- Pacientes HBeAg positivos o HBeAg negativos que eliminan el antígeno de superficie.

Tabla 2 Características de los pacientes con respuesta sostenida

Tratamiento recibido	Sexo y edad (años)*	Duración (meses)	Genotipo	Biopsia inicial (ISHAK score)	Fibroscán (último control)
1. 1.º Lamivudina	Varón	45	D	-	F2
2.º Adefovir	61	52			
2. 1.º Lamivudina	Varón	60	A	Fibrosis 1-2	F0-F1
2.º Lamivudina + Adefovir	50	23		IAH: 4	
3. Lamivudina	Varón	5	-	-	-
	51				
4. 1.º Lamivudina	Mujer	39	D	Fibrosis 1	F0-F1
2.º Adefovir	32	69		IAH: 3	
3.º Tenofovir		33			
5. Adefovir	Varón	60	-	Fibrosis 1	F0-F1
	60			IAH: 4	
6. 1.º Lamivudina	Varón	11	D	Fibrosis 3	F0-F1
2.º Adefovir	61	48		IAH: 7	
7. Adefovir	Varón	43	D	Fibrosis 2	-
	66			IAH: 5	
8. Adefovir	Mujer	48	-	-	F0-F1
	51				
9. Adefovir	Mujer	42	-	-	F1-F2
	59				
10. Tenofovir	Mujer	24	D	-	F0-F1
	31				

* Edad en el momento de suspender el fármaco.

En el resto de los casos, se recomienda continuar el tratamiento farmacológico de forma indefinida. Únicamente la Guía de la asociación Asia-Pacífico¹¹ sugiere considerar la suspensión de los antivirales en pacientes HBeAg negativos que hayan sido tratados durante más de 2 años y mantengan unos niveles indetectables de ADN VHB en al menos 3 determinaciones consecutivas separadas 6 meses.

La evidencia científica disponible hasta la fecha es limitada en cuanto a los resultados a largo plazo de la suspensión de los AO en la HCB HBeAg negativa. No obstante, en los últimos años ha aumentado de forma significativa el número de estudios centrados en este tema^{3-6,13-17} (tabla 4). Hadziyannis et al. realizaron un estudio prospectivo observacional en el que siguieron durante 5,5 años a 33 pacientes HBeAg negativos que suspendieron el tratamiento

con adefovir transcurridos 4-5 años desde su inicio. Todos presentaban transaminasas normales y ADN-VHB negativo. Durante los primeros meses, se produjo un rebote virológico en todos los casos y bioquímico en el 76%. No obstante, durante el seguimiento, 18 pacientes (55%) alcanzaron una respuesta viral sostenida (ADN-VHB < 2.000 IU/L y GPT persistentemente normal), y entre ellos, 13 (72,2%) eliminaron el antígeno de superficie³.

El trabajo más reciente ha sido presentado por Patwardhan et al.³ quienes durante 3 años siguieron a 33 pacientes que suspendieron el tratamiento con lamivudina, adefovir, entecavir y tenofovir (3, 14, 4 y 12 pacientes respectivamente). La duración media de la terapia antiviral fue de $5,28 \pm 2,73$ años, y al finalizar el estudio se constató reactivación virológica (ADN VHB > 2.000 UI/L) en 21 casos (63%)

Tabla 3 Análisis comparativo entre los grupos con y sin respuesta sostenida

	Rebote virológico	Respuesta sostenida	Significación
Edad media (años)	42,83	52,2	p = 0,086
Sexo (% hombres)	75	50	p = 0,378
Duración del tratamiento (meses)	38,5	56,9	p = 0,093
Resistencias (%)	4 (40)	3 (25)	p = 0,652
Fármaco al finalizar el tratamiento:			p = 0,417
Lamivudina (%)	5 (41,66)	1 (10)	
Adefovir (%)	5 (41,66)	7 (70)	
Lamivudina + Adefovir (%)	1 (8,3)	1 (10)	
Tenofovir (%)	1 (8,3)	1 (10)	

Tabla 4 Resumen comparativo de los estudios realizados acerca de la suspensión del tratamiento en pacientes HBeAg negativos

Autor	N.º pacientes	Tratamiento	Criterios	Duración del tratamiento	Recidiva (%)
Chan et al. 2007 ¹³	89	Lamivudina	Respuesta: ADN < 10.000 copias/ml y ALT < LAN*	24 meses	60 (67)
Liu et al. 2011 ¹⁴	61	Lamivudina	Reactivación: ADN VHB ≥ 10 ⁴ copias/mL	24 meses	31 (50,8)
Ha et al. 2012 ¹⁵	145	Adefovir	Reactivación: ADN VHB ≥ 10 ⁴ copias/mL	24 meses	95 (65,5)
Santantonio et al. 2000 ¹⁶	15	Lamivudina	Respuesta: ALT < 40 IU/l y DNA < 5 pg/ml	12 meses	11 (74)
Fung et al. 2004 ¹⁷	50	Lamivudina	Reactivación: ADN VHB positivo	24 meses	25 (50)
Jeng et al. 2013 ⁶	95	Entecavir	Reactivación clínica: ALT > 2 LAN* y ADN > 2.000 IU/mL	721 días	43 (45)
Patwardhan et al. 2014 ³	33	Lamivudina Adefovir Entecavir Tenofovir	Rebote virológico: ADN > 2.000 IU/mL Rebote bioquímico: ALT > 1,25 LAN* o duplicar valor de ALT desde la suspensión	5,28 ± 2,73 años	11 (33) reactivación bioquímica y virológica
Hadziyannis et al. 2012 ⁴	33	Adefovir	Reactivación: ADN > 2.000 UI/mL o ≥ 1 log ₁₀ con respecto al nadir en 2 mediciones separadas 3 meses	4-5 años	15 (45)
Petersen et al. 2011 ⁵	24	Lamivudina, adefovir telbivudina	Reactivación virológica: ADN > 2.000 UI/mL Reactivación bioquímica: ALT > 2,2-7 LAN	3-7 años	18 (75)

* LAN: Límite alto de la normalidad.

y bioquímica (ALT > 1,25 veces el límite normal o el doble del valor en el momento de suspender la medicación) en 16 (48%). Once pacientes (33%) cumplieron ambos requisitos (reactivación virológica y bioquímica) y 16 (48%) tuvieron que reiniciar el tratamiento.

La [tabla 4](#) muestra cómo los porcentajes de reactivación varían entre el 33 y el 75% según los diversos autores, si bien los diferentes criterios de reactivación, el empleo de distintos antivirales y la duración variable del tratamiento, hacen que los estudios sean difícilmente comparables entre sí.

Nuestro trabajo muestra una tasa de rebote virológico dentro del rango estimado en otras publicaciones, si bien no se produjo la pérdida del HBsAg en ningún paciente. Este dato contrasta con los resultados obtenidos por Hadziyannis, quien muestra un porcentaje de pérdida de dicho antígeno del 39% con una duración y tiempo de seguimiento similares a los nuestros⁴. Chen et al.¹⁸ también objetivaron la pérdida del antígeno de superficie en el 30,3% de sus

pacientes a los 6 años de la suspensión del tratamiento con lamivudina. No obstante, otros autores no han podido contrastar estas elevadas tasas de aclaramiento antigénico¹³, y por nuestra parte, no descartamos que con una mayor duración del seguimiento se produzca en nuestra cohorte algún caso de seroconversión del antígeno de superficie.

Los resultados que obtuvimos sugieren que el rebote virológico es más frecuente en los sujetos más jóvenes, con menor duración del tratamiento y mayores tasas de resistencias. No obstante, estos resultados no alcanzaron significación estadística, en parte debido probablemente al pequeño tamaño de la muestra analizada.

Tampoco encontramos diferencias significativas con respecto a los distintos fármacos utilizados, si bien el porcentaje de rebote virológico en los pacientes tratados con lamivudina fue superior al del resto.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las que se derivan de su diseño retrospectivo y del pequeño tamaño muestral. La utilización de diferentes AO (algunos

no considerados de primera elección en la actualidad) y durante periodos de tiempo variables, limita también la generalización de los resultados. Por otra parte, hubiera sido interesante disponer de los valores del HBsAg a lo largo del seguimiento^{8,18-20}. Este dato podría haber proporcionado información pronóstica relevante para decidir la conveniencia de interrumpir del tratamiento, si bien la mayoría de los pacientes incluidos fueron valorados en los años previos a la aparición de las primeras evidencias sobre el papel de la cuantificación del antígeno de superficie en la monitorización de la HCB²¹⁻²⁵.

La posibilidad de suspender los AO en casos seleccionados de HCB HBeAg negativa, podría convertirse en realidad en los próximos años²⁶. Desde nuestro punto de vista, estos pacientes deberían cumplir unos criterios estrictos de selección que incluyeran: duración mínima del tratamiento 3-5 años, transaminasas normales y DNA VHB indetectable de forma reiterada en varias determinaciones consecutivas, ausencia de cirrosis y de comorbilidades importantes (para evitar una mayor repercusión de la recidiva). Los pacientes deben comprometerse a realizar un seguimiento inicial estrecho para detectar precozmente el rebote (el 100% de las recidivas se produjeron durante los primeros 24 meses), e indefinido, ya que el riesgo de hepatocarcinoma con respecto a la población general sigue siendo mayor en estos casos.

No obstante, la evidencia disponible hasta la fecha, no permite establecer con exactitud el subgrupo de pacientes con mayores probabilidades de éxito. Es necesario, por tanto, disponer de más información procedente de ensayos clínicos aleatorizados y con mayor número de pacientes para determinar los factores predictivos de respuesta viral sostenida tras la suspensión del tratamiento.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Hemos seguido los protocolos de nuestro centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661-2.
- Patwardhan VR, Sengupta N, Bonder A, Lau D, Afdhal NH. Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:804-10.
- Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology.* 2012;143:629-36.
- Petersen J, Buggisch P, Stoehr A, Sabranski M, Hinrichsen H, Mauss S, et al. Stopping long-term nucleos(t)ide analogue therapy before HBsAg loss or seroconversion in HBeAg negative patients: Experience from four referral centers in Germany. *J Hepatol.* 2011;54:S299.
- Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013;58:1888-96.
- Pérez-Cameo C, Pons M, Esteban R. New therapeutic perspectives in HBV: When to stop NAs. *Liver Int.* 2014;34 Suppl 1: 146-53.
- Kim GA, Lim YS, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: Clinical outcomes and durability. *Gut.* 2014;63:1325-32.
- Cornberg M, Höner Zu Siederdisen C. HBsAg seroclearance with NUCs: Rare but important. *Gut.* 2014;63:1208-9.
- Chen CJ, Lloaje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: The REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis.* 2007;11:797-816.
- Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2:263-83.
- Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:512-28.
- Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: A double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2007;12:345-53.
- Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:456-60.
- Ha M, Zhang G, Diao S, Lin M, Sun L, She H, et al. A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with stringent cessation criteria for adefovir. *Arch Virol.* 2012;157:285-90.
- Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol.* 2000;32:300-6.
- Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2004;11:432-8.
- Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol.* 2014;61:515-22.
- Chan HL, Wong GL, Chim AM, Chan HY, Chu SH, Wong VW. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antivir Ther.* 2011;16: 1249-57.
- Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. *J Hepatol.* 2013;58:676-83.
- Buti M, Rodríguez Frías F, Esteban R. Quantification of hepatitis B virus HBsAg: Clinical implications. *Med Clin (Barc).* 2012;138:483-8.
- Romero M, Madejón A, García-Samaniego J. Is quantification of HBsAg levels useful in the follow-up of patients with chronic hepatitis B virus infection? *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:350-3.

23. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol.* 2011;55:1121–31.
24. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: A review. *Hepatology.* 2011;53:2121–9.
25. Chen CH, Chiu YC, Lu SN, Lee CM, Wang JH, Hu TH, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict treatment response to nucleos(t)ide analogues. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7686–95.
26. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:16–26.