

Introducción

- La pérdida de HBsAg es el objetivo ideal del tratamiento de HCB y se asocia con una remisión completa de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, es difícil de conseguir en pacientes tratados con AN, sobre todo en HBeAg negativo. Se especula que para conseguir este objetivo se requeriría el uso de antivirales potentes durante casi dos décadas¹⁻⁶.
- Se recomienda suspender AN después de la pérdida de HBsAg pero hay poca información sobre si el pronóstico depende del desarrollo de antiHBs antes de dicha suspensión^{1,2}.
- Hasta ahora no se conocen completamente las características de los pacientes que pierden HBsAg con AN y su evolución tras la suspensión del tratamiento

Objetivo

- Investigar las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, serológicas, virológicas y histológicas de los pacientes tratados con AN que perdieron HBsAg
- En caso de suspender el tratamiento, evaluar el pronóstico clínico, bioquímico, serológico y virológico

Métodos

- Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con HCB tratados con AN que perdieron HBsAg, basado en el análisis de un registro de datos anónimos
- Criterios de inclusión:
 - Edad ≥18 años
 - Pacientes HCB (HBeAg + y HBeAg -) que perdieron HBsAg durante tratamiento con AN (con o sin uso previo de IFN o PEG-IFN)
 - Pérdida de HBsAg después del año 2006
 - Pacientes inmunocompetentes
- Criterios de exclusión:
 - Pérdida espontánea de HBsAg
 - Pérdida de HBsAg durante o en los 12 meses posteriores al tratamiento con IFN o PEG-IFN, en monoterapia o en combinación con AN
 - Coinfección VHD, VHC, VIH
 - Trasplante hepático
 - Reactivación VHB por tratamientos inmunosupresores
- Las variables primarias evaluadas fueron:
 - Características basales (epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, serológicas, virológicas y histológicas cuando estaban disponibles)
 - Parámetros bioquímicos (ALT), serológicos (estado HBeAg y seroconversión HBeAg) y virológicos (carga viral) en la pérdida de HBsAg
 - Duración del tratamiento y tratamientos administrados hasta la pérdida de HBsAg
 - Parámetros serológicos (HBsAg/antiHBs) y evolución clínica tras la suspensión del tratamiento
- El estudio fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el CREC "Sevilla Sur" del Hospital de Valme de Sevilla en Marzo 2013, con el objetivo de incluir 75 pacientes de diferentes hospitales

Resultados cont.

Tabla 2. Tiempo hasta la pérdida de HBsAg

	HBeAg +	HBeAg -	p
Desde el diagnóstico, años (mediana, rango)	3,09 (0,4-14,9)	10,5 (0,8-27,8)	<0,0001
Desde el inicio de AN, años (mediana, rango)	1,89 (0,3-9,3)	3,32 (0,3-10,9)	0,085

Tabla 3. Tratamiento en la pérdida de HBsAg

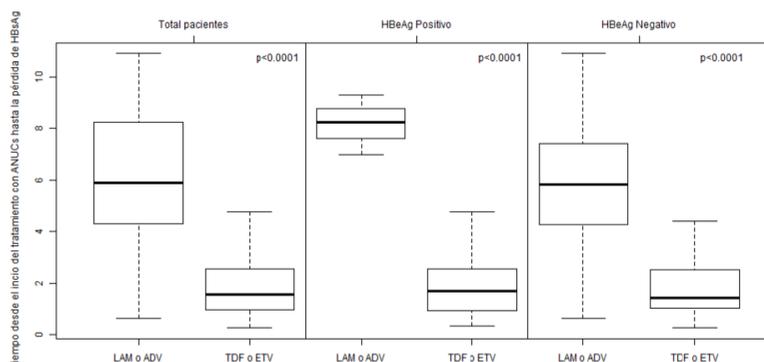
AN	n (%)
Tenofovir	34 (39,5)
Entecavir	20 (23,3)
Lamivudina	13 (15,1)
Adefovir	8 (9,3)
Adefovir+Lamivudina	4 (4,7)
Tenofovir+Entecavir	2 (2,3)
Tenofovir+Lamivudina	2 (2,3)
Otros	3 (3,6)

Tabla 4. Tratamiento previo

Tratamiento	n (%)
Ningún tratamiento	48 (55,8)
Lamivudina	20 (23,3)
Adefovir	13 (15,1)
IFN/PEG-IFN	12 (14,0)
Adefovir+Lamivudina	7 (8,1)
Entecavir	5 (5,8)
Entecavir+Tenofovir	2 (2,3)
Otros	2 (2,3)

Los pacientes podían tener más de un tratamiento previo. Sólo 15 pacientes cambiaron de tratamiento por resistencia; el resto por no respuesta óptima, seguridad, razones económicas o causa desconocida

Fig 1. Box plot de tiempo desde inicio de AN a pérdida de HBsAg



- Tras la pérdida de HBsAg, se suspendió el tratamiento en 75,6% (65/86) de los pacientes: mediana 8,71 (0-53,1) meses.

- En la suspensión del tratamiento:
 - ADN VHB indetectable en todos los pacientes
 - ALT media: 22,76 ± 10,13 UI/L
 - AntiHBs positivo: 59% (36/61) con valor mediano de 447 (10-100.000) UI/mL

- Después de la suspensión del tratamiento durante una mediana de 10,5 (2-55) meses de seguimiento
 - No ocurrió ninguna seroreversión a HBsAg
 - Sólo 3% (1/33) perdieron antiHBs
 - Ningún paciente presentó descompensación hepática o carcinoma hepatocelular

Conclusiones

Estos datos sugieren que:

- El tiempo entre el diagnóstico de HCB y la pérdida de HBsAg es más largo en pacientes HBeAg negativo que en HBeAg positivo.
- La pérdida de HBsAg ocurrió más rápido con TDF/ETV que con LAM/ADV
- La pérdida de HBsAg se mantuvo en todos los pacientes tras la suspensión del tratamiento

Referencias:

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;57:167-185.
- Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, et al. Documento de Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol 2012; 35(7):512-28.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-2455.
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51:422-430.
- Marcellin P, Gane E, Buti M, 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;381:468-475.
- Boglione L, D'Avolio A, Carlli G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. Liver Int 2013;33(4):580-5.

En este estudio la Fundación Pública "Progreso y Salud (FPS)" actúa como promotor del estudio, existiendo un Acuerdo de Colaboración entre FPS, el investigador principal (Dr. Suárez) y Gilead, ya que este estudio recibió ayuda de financiación de Gilead Sciences, Spain. Los investigadores desean dar las gracias a la CRO responsable del estudio (Bioclever), y a las Fundaciones implicadas en este proyecto: FPS y la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación Sanitaria

Resultados

Número de pacientes incluidos: 86 de 17 hospitales

Tabla 1. Características de los pacientes

Edad, años (media ± DE)	51,7 ± 12,1
Sexo masculino	77 (90,6%)
Raza caucásica	81 (94,2%)
HBeAg positivo (n=85)	45 (52,9%)
Genotipo (n=32)	
D	14 (43,8%)
A	11 (34,4%)
F/C	7 (21,9%)
ADN VHB, UI/mL (mediana, rango)	1,78x10 ⁶ (111-4,9x10 ⁹)
ALT, UI/L (mediana, rango)	78 (12-4.340)
Fibrosis F3-F4 (n=42)	13 (29,5%)

Edad en la pérdida de HBsAg.
HBeAg, ADN VHB, ALT y fibrosis hepática al inicio del tratamiento.

- Antes de la pérdida de HBsAg, ADN VHB fue persistentemente indetectable en 68,6% (59/86) de los pacientes con una duración mediana diferente en HBeAg positivo y HBeAg negativo (p=0,014)
 - HBeAg positivo: 1,19 (0,4-7,9) años
 - HBeAg negativo: 2,97 (0,3-10,1) años

- En la pérdida de HBsAg
 - ADN VHB fue detectable (52 UI/ml) sólo en un paciente
 - ALT media: 25,6 ± 17,2 UI/L
 - Ningún paciente HBeAg positivo y 62,9% (22/35) antiHBe positivo
 - AntiHBs positivo: 34,2% (25/73)

