



Limitada respuesta sostenida tras la retirada de los análogos de nucleós(t)idos en pacientes con hepatitis B crónica: resultados de un estudio aleatorizado y controlado (estudio Toronto STOP).

Referencia original:

Liem KS, Fung S, Wong DK, Yim C, Noureldin S, Chen J, Feld JJ, Hansen BE, Janssen HLA. Limited sustained response after stopping nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study). *Gut*. 2019 Dec;68(12):2206-2213. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318981. Epub 2019 Aug 28.

Resumen:

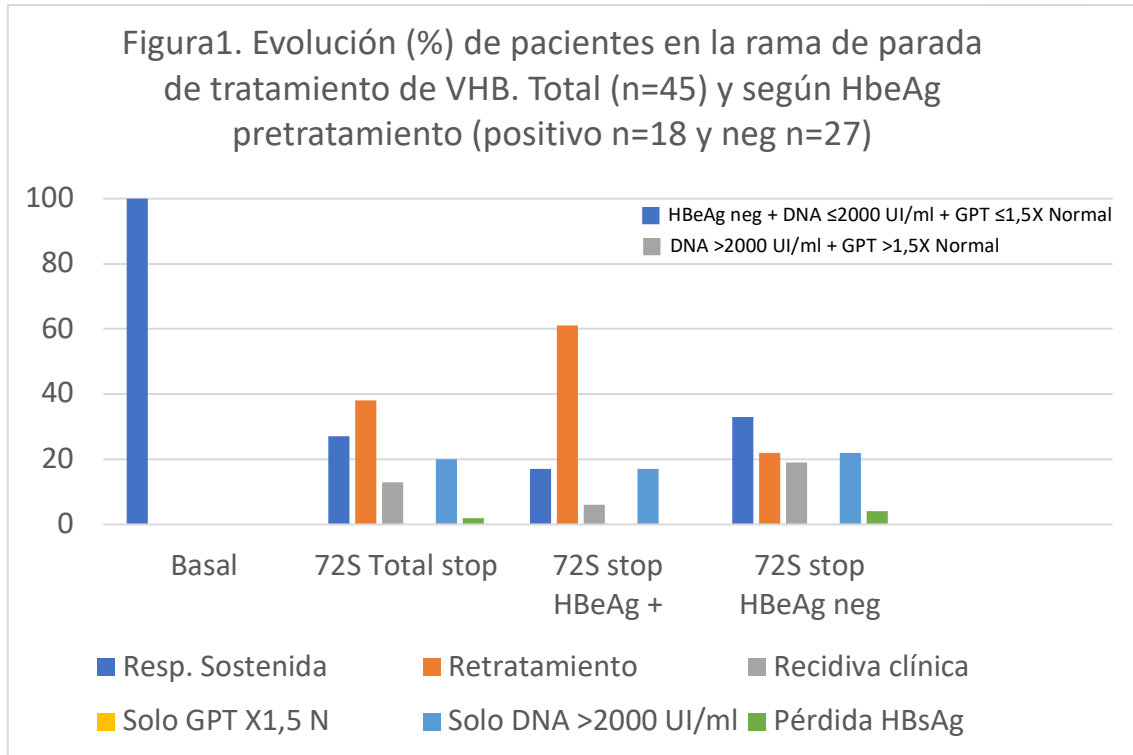
El objetivo de este trabajo fue evaluar la evolución de pacientes con hepatitis B crónica tras la retirada del tratamiento con análogos de nucleós(t)idos, siendo el “endpoint” primario la respuesta sostenida (HBV DNA <2000 UI/ml 48 semanas después). El estudio fue un unicéntrico (Toronto Centre for Liver Disease), fase IV, prospectivo, abierto y aleatorizado 2:1 (parada vs continuar tratamiento), con seguimiento de 72 semanas. La rama de parada tuvo controles estrechos (semanas 4,6,12,18,24,36,48,60 y 72), mientras que en la de continuación el seguimiento fue estándar (semanas 24, 48 y 72).

Se aleatorizaron 67 pacientes, 45 a parada y 22 a continuación. Se incluyeron:
1) pacientes HBeAg+ pretratamiento con seroconversión posterior y HBV DNA

indetectable, ambos criterios al menos los 12 meses previos y, 2) pacientes HBeAg negativo pretratamiento con HBV DNA indetectable al menos los 36 meses previos. Se excluyeron pacientes con cirrosis previa o fibrosis avanzada (firboscan >9 KPa o Fibrotest >0,48), los coinfectados por virus de la hepatitis (VHC, VHD) y/o VIH y los tratados con inmunosupresores en los últimos 6 meses.

Las características basales más reseñables fueron (brazos parada-continuación): edad media: 49-50 años; hombres: 58%-64%; raza asiática 98%-95%; genotipo HBV (solo disponible en el 46%) B/C/D 18%/27%/2%-14%/32%/0%; duración media del tratamiento 7,6-6,8 años; tenofovir/entecavir (n) 41/4-21/1; duración media de la seroconversión HBeAg 3,8-4,1 años; HBV DNA indetectable durante 6-5,1 años; cuantificación media de HBsAg 3,1-3 log UI/ml; rigidez hepática 4,9-5,2 KPa.

Solo el 27% de pacientes en la rama parada vs el 95% en continuación ($p < 0,005$) presentaron respuesta sostenida. No hubo diferencias en la disminución del HBsAg cuantitativo entre las dos ramas. Dos pacientes perdieron el HBsAg, uno en cada rama, ambos HBeAg negativo pretratamiento. A las 72 semanas (Figura 1), el 38% pacientes había requerido retratamiento y el 13% había presentado recidiva clínica sin reinicio. El HBeAg positivo/negativo pretratamiento se asoció significativamente al retratamiento (61% vs 22%). El tiempo mediano al reinicio fue similar en ambos grupos (12,3 vs 12,7 semanas). El único predictor independiente de recidiva fue el HBeAg+ pretratamiento.



En la rama de parada (no ocurrió en la de continuación), se observó una elevación de GPT>10 veces en el 31% de los pacientes, >5 veces en otro 16% y 1 paciente presentó elevación de bilirrubina, sin descompensaciones hepáticas.

Los autores concluyen que, en esta cohorte, mayoritariamente de asiáticos, la parada del tratamiento tiene beneficios limitados, especialmente para los pacientes HBeAg+ pretratamiento.

Comentario:

Este trabajo es sin duda un “jarro de agua fría” a las expectativas que los clínicos y los pacientes podríamos tener de parar el tratamiento de la hepatitis B antes

de la pérdida del HBsAg, y prácticamente nos obliga a seguirlo de manera indefinida, con la estrategia clásica de esperar al pequeño porcentaje que lo aclaran durante el tratamiento y pararlo 6-12 meses después.

El estudio tiene importantes limitaciones, al tratarse casi exclusivamente de una cohorte de pacientes asiáticos y prácticamente solo con genotipos B y C (disponible en el 46%). También que se han incluido muy pocos pacientes con HBsAg de bajo nivel (7,5% <100 UI/ml), lo que quizás podría haber mejorado los datos, que son discordantes con estudios previos tanto de pacientes HBeAg negativo como positivo (Berg T, et al. J Hepatol 2017; 67:677 y Chem C, et al. Clin Microbiol Infect 2018;24:997, respectivamente).

El estudio sí que aclara, al menos a mi modo de ver, que la elección de pacientes solo por tiempo de tratamiento no parece la mejor posible. Así, los HBeAg+ pretratamiento llevaban una media de 3,8 años desde la seroconversión (1 año sugieren las principales guías) y los HBeAg negativos 6 años desde la indetectabilidad (3 años para las guías). Algo se nos escapa en la predicción de las recidivas y, quizás, aparte de cuantificar el HBsAg, necesitamos de los nuevos marcadores como el antígeno relacionado del core (HBcrAg) o el RNA pregenómico circulante del HBV. Se deberían plantear nuevos ensayos clínicos amplios y multicéntricos, que incluyeran variedad de razas, genotipos y suficiente número de pacientes para estratificar al menos por valores basales cuantitativos de HBsAg.

En definitiva, creo que en la actualidad la parada del tratamiento con nucleós(t)idos antes de la pérdida del HBsAg hay que reservarla para pacientes muy seleccionados, preferiblemente HBeAg negativo pretratamiento, con un



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VIRICAS - SEIMC

seguimiento muy estrecho, e idealmente en el contexto de un ensayo clínico. Sin más datos, estamos obligados a esperar futuros fármacos que actúen en etapas precoces del ciclo replicativo viral y que hagan de la cura funcional una realidad para la mayoría de nuestros pacientes.

Miguel García Deltoro

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia