

UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

USEFULNESS OF SURFACE ANTIGEN QUANTIFICATION IN HEPATITIS B VIRUS INFECTION

M. Estévez-Escobar, E. Merino-Gallego

APES Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Resumen

La medición de los niveles del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B proporciona una información suplementaria sobre la actividad viral y el control inmune del huésped. Sus niveles se correlacionan con diversos aspectos tanto de la historia natural de la infección como de la respuesta al tratamiento, lo que ha motivado que se establezcan puntos de corte para delimitar la utilidad de su medición en cada escenario clínico.

Las guías de recomendación vigentes resaltan la importancia de la cuantificación del antígeno de superficie al incluirla en la aproximación diagnóstica de los pacientes antígeno E negativos, así como en la terapia guiada por la respuesta con interferón. Pero son muchas más las eventuales indicaciones para su monitorización que las últimas publicaciones investigan y que, probablemente, en los próximos años entrarán a formar parte de los algoritmos de manejo.

En la presente revisión se exponen las actuales evidencias acerca de su interpretación y posibles usos.

Palabras clave: VHB, HBsAg, antígeno superficie, hepatitis B, cuantificación.

Abstract

Measurement of HBV surface antigen levels provides supplementary information on the viral activity and the host immune control. Its levels are correlated with various aspects of both the natural history of the infection and the response to treatment, which has led to establishing cut-off points to limit the usefulness of its measurement in each clinical scenario.

Current recommendation guidelines highlight the importance of surface antigen quantification by including it in the diagnostic approach of E antigen (HBeAg)-negative patients, as well as in interferon-guided therapy. But there are many more possible indications for monitoring that the latest publications are investigating and that, probably, in the coming years, will become part of the management algorithms.

CORRESPONDENCIA

Matías Estévez Escobar
APES Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).
matiasesteveze@gmail.com

Fecha de envío: 31/01/2018
Fecha de aceptación: 01/03/2018

In this review, the current evidences about its interpretation and possible uses are presented.

Keywords: VHB, HBsAg, surface antigen, B hepatitis, cuantificación.

Introducción

La presencia de antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B (VHB) en sangre periférica es la herramienta diagnóstica primordial para discriminar los pacientes infectados de los que no presentan infección, aguda o crónica. En la última década, su cuantificación ha sido diana de múltiples estudios relacionados con actividad, pronóstico y guía al tratamiento de la infección, desde que se descubrió que sus niveles guardaban estrecha relación con los del DNA circular covalente cerrado (cccDNA) en el hepatocito^{1,2}. Dicho DNA, una forma quiescente del material genético del VHB que persiste, incluso, en pacientes que se curan de la infección, se relaciona con aspectos patogénicos del virus y con su respuesta a terapia.

Para la cuantificación del HBsAg existen diferentes kits comercializados, siendo el de Abbott (Architect®, inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas) el más referenciado en las publicaciones. Otras alternativas disponibles (Roche, Diasorin, Bio-Rad) emplean bien el mismo método, o bien enzimo-inmunoanálisis convencional, siendo en cualquier caso la concordancia de resultados entre laboratorios muy elevada (88-93%), con capacidad de detección en límite inferior por debajo de 10 UI/mL en todos ellos³. El coste de la puesta en funcionamiento de la técnica es variable, pero el reactivo consumible en cada determinación es barato (veinte veces menos costoso que los niveles de DNA del VHB).

El HBsAg cuantificado (qHBsAg) guarda correlación, como mencionábamos, con el cccDNA hepatocitario, algo que en posteriores estudios ha sido más manifiesto en HBeAg(+)⁴.

En pacientes HBeAg(-), se han observado niveles menores de qHBsAg que en los AgE(+), diferencias que no parecen relacionarse con el estatus HBe en sí, sino con la mayor replicación viral y también con las diferencias en la concentración de cccDNA².

En cuanto al DNA sérico viral, el estudio de su correlación con qHBsAg ha mostrado cierta concordancia, independientemente del estatus HBe^{5,6}, pero algunas observaciones han presentado datos contradictorios⁷. Para explicar esto, se ha apuntado a diferencias genotípicas, dado que existe una mayor concordancia en genotipo A frente al resto³. Se ha visto también, en infectados por virus tanto HBeAg (+) como (-), que la relación entre qHBsAg y DNA viral es significativamente mayor en pacientes infectados por virus que no presentan mutaciones en región pre S/S, en promotor basal del core, ni en pre C⁸.

Las cifras de transaminasas no guardan relación con los niveles de HBsAg en ninguna de las fases evolutivas de la infección por VHB⁹.

Niveles de HBsAg en la historia natural del VHB

Durante años, los parámetros analíticos empleados para la filiación y seguimiento de las etapas evolutivas de la infección VHB han sido las transaminasas y el DNA viral. Lamentablemente, la tendencia evolutiva fluctuante de ambos parámetros hace que no siempre sea fácil reconocer a los pacientes activos frente a los inactivos. El HBsAg ha demostrado mantenerse en niveles más estables en el tiempo tanto en AgE(+) como AgE(-)¹⁰, con lo que su medición proporciona un parámetro útil que, no obstante, no ha de valorarse de forma aislada sino conjuntamente con los anteriores. La medición de diferentes rangos característicos de qHBsAg en distintas fases evolutivas (y también durante el tratamiento) ha propiciado su estudio en diversos escenarios en los que puede proporcionar información valiosa (Figura 1). Muchas de las observaciones en este aspecto vienen derivadas de la relación inversa entre control inmune del huésped y qHBsAg, de tal modo que, cuanto mayor sea dicho control inmune, menor será la cuantificación¹¹.

Infección crónica AgE+	HBsAg generalmente muy elevado (4,5-5 log ₁₀ UI/ml)		Alta probabilidad F=1 si HBsAg ≥25.000 UI/ml y GPT ≤2xVN	
Hepatitis crónica AgE+	Tras seroconversión espontánea HBe, si HBsAg <1.000 UI/ml al año, mayor probabilidad de pérdida de HBs			
Infección crónica AgE-	DNA <2.000 UI/ml y HBsAg <1.000 UI/ml	Medición Fibrosis y DNA cada 2 o 3 años según HBsAg >o< 1.000 UI/ml	DNA <2.000 UI y HBsAg <10 UI/ml, mayor probabilidad de pérdida de HBs	
Hepatitis crónica AgE-	En tratamiento con ANs, si rápida cinética de descenso HBsAg en 3 años, mayor probabilidad de pérdida de HBs durante el tratamiento	Si HBsAg ≥2 log ₁₀ UI/ml al suspender ANs, menor probabilidad de recidiva tras retirada*	Si HBsAg ≥50 UI/ml al suspender y DNA basal era ≥2x10 ³ UI/ml, mayor probabilidad de recidiva al retirar ANs	Si HBsAg ≥2 log ₁₀ UI/ml al suspender ANs, o descendiendo >1 log ₁₀ , tras suspenderlo, mayor probabilidad de pérdida de HBs

*En especial si ≤50-200 UI/ml. También si DNA basal ≤2x10³ UI/ml, si el paciente era AgE+, si la terapia ANs se consolida ≥3años, edad <35años

Figura 1

Niveles de cuantificación HBsAg en la historia natural y el tratamiento del VHB.

Pacientes HBeAg positivo

En la historia natural del VHB, la fase de inmunotolerancia, ahora denominada “infección crónica AgE(+)”, y caracterizada por elevadas cargas virales en ausencia de hipertransaminasemia, cursa con niveles elevados de HBsAg (4,5-5 log₁₀ UI/mL), por encima incluso que en la fase de “hepatitis crónica AgE(+)”^{9,12}. En dichos pacientes AgE(+), el qHBsAg muestra una relación inversamente proporcional con los estadios avanzados de fibrosis¹³. Esta observación permite incluso predecir que los pacientes AgE(+) con qHBsAg ≥25.000 UI/mL y GPT≤2xVN presentarán, con un VPP 92,7%, un estadio de fibrosis ≤F1¹⁴.

Es bien conocido que la seroconversión espontánea del AgE(-) con desarrollo de AntiHBe se sigue en la mayoría de casos de la fase, inactiva, de infección crónica AgE(-). En este escenario, el descenso de los niveles de HBsAg a <1.000 UI/mL en el primer año predicen una mayor probabilidad de pérdida de HBs¹⁵.

No se ha investigado no obstante, en este perfil de pacientes, la implicación de la titulación HBsAg como eventual parámetro pronóstico (tanto para predecir evolución a fase inmunoactiva como la aparición de hepatocarcinoma) que pueda ser de utilidad para la decisión de tratamiento aun en ausencia de hipertransaminasemia o de fibrosis elevada.

Pacientes HBeAg negativo

En los pacientes AgE(-) en seguimiento, situación predominante en nuestro medio, la cuantificación ayuda en la discriminación entre pacientes con actividad inflamatoria de aquéllos con "infección VHB AgE(-)" (antes denominados "portadores inactivos"), de tal modo que la combinación de DNA ≤ 2.000 UI/mL y HBsAg < 1.000 UI/mL proporciona una sensibilidad de 91,1% y una especificidad de 95,4% para la detección de pacientes sin actividad en Genotipo D¹⁶, y de 71% y 85% en Genotipos B y C¹⁷. Esta evidencia ha conducido a que, en las actuales recomendaciones y en la guía de manejo de 2017 de la European Association for the Study of the Liver, el seguimiento de los "portadores inactivos" se guíe por la titulación de HBsAg en ese punto de corte (transaminasas cada seis meses y DNA+elastografía cada dos años en riesgo alto; transaminasas anuales y DNA+elastografía cada tres años en riesgo bajo)^{18,19}.

Empleando niveles de corte menores, qHBsAg < 100 UI/mL, asociados a carga viral ≤ 2.000 UI/mL, la especificidad se eleva al 98% pero se pierde sensibilidad (35%) como se demostró en un seguimiento retrospectivo de 292 "portadores inactivos" a largo plazo (mediana de seguimiento ocho años) en el que, de forma interesante, ninguno de los pacientes con dichos niveles mostró progresión a fase activa²⁰. Niveles por debajo de 10 UI/mL junto a DNA < 2.000 UI/mL no sólo predicen buena evolución sino que son el mayor predictor de seroaclaramiento espontáneo HBs (incidencia 7,4 pacientes/año)²¹.

Hepatitis aguda VHB

En la hepatitis B aguda, se han identificado niveles elevados de qHBsAg (> 10.000 UI/mL), seguidos de un marcado descenso paralelo al de la carga viral²². Se ha observado que, en este escenario, la correlación entre DNA sérico y qHBsAg es muy estrecha¹², pero no hay datos sobre la posible implicación clínica o pronóstica de los niveles. Esta característica cinética ha hecho sugerir a algunos expertos que los títulos de qHBsAg podrían ser también de utilidad (junto a HbC_{Ac}, carga viral y otros) en la difícil discriminación entre casos de hepatitis aguda frente a las agudizaciones de VHB sobre hepatitis crónica²³.

Utilidad del HBsAg cuantificado en el tratamiento VHB

Con la aparición de los análogos de los nucleós(t)idos (ANs) de tercera generación, bien tolerados y con una altísima barrera genética, la terapia con interferón (Ifn) ha quedado prácticamente en desuso, aunque se sigue recomendando su empleo como alternativa en determinados perfiles de paciente por su duración más limitada y las tasas de seroconversión HBe y HBs que obtiene²⁴.

Mientras se investigan terapias combinadas de Ifn y ANs que obtengan mejores resultados con duración corta, la tendencia actual es evitar tratamientos de duración indefinida en los pacientes que lo permitan. La medición del HBsAg en esta tarea es de conocida importancia en el tratamiento con Ifn guiado por la respuesta y está presente en las guías de recomendación, pero

también ha adquirido en los últimos años progresiva relevancia en la decisión de suspensión de tratamiento con ANs^{19,25,26}.

Tratamiento con Interferón

De acuerdo a las guías europeas más recientes, el tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) podría ser considerado en pacientes con hepatitis crónica B leve-moderada (HBeAg positivo y negativo) y en algunos casos muy seleccionados de cirrosis compensada, sin datos de hipertensión portal¹⁹.

PEG-IFN ha mostrado eficacia en dos grandes estudios, observándose seroconversión anti-HBe en el 32% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo, y una reducción del ADN-VHB (< 2.000 UI/mL) en el 19% de los pacientes HBeAg negativo^{27,28}. No obstante, cabe destacar que la respuesta al tratamiento con PEG-IFN es peor en los pacientes HBeAg negativo y la tolerancia al fármaco es muy mala, por la elevada frecuencia de efectos adversos.

Se ha observado la existencia de factores predictores de respuesta previos al tratamiento con PEG-IFN, como son:

- **En pacientes HBeAg positivo:** niveles elevados de transaminasas (2-5 veces el límite superior de la normalidad), niveles bajos de ADN-VHB, la elevada actividad inflamatoria en biopsia hepática así como el genotipo (mayores tasas de seroconversión anti-HBe en genotipos A y B respecto a C y D).

- **En pacientes HBeAg negativo:** edad joven, sexo femenino, niveles elevados de transaminasas, baja carga viral y genotipo (mejor respuesta en genotipos A y B)¹⁹.

Además de lo anteriormente descrito, en los últimos años diversos trabajos han sugerido que la cuantificación de los niveles de HBsAg podría ser una herramienta útil y sencilla para la monitorización del tratamiento así como la predicción de respuesta al tratamiento con PEG-IFN, facilitando la identificación de los pacientes con una elevada probabilidad de respuesta al tratamiento frente a los no respondedores.

Pacientes HBeAg positivo

Sonneveld *et al.* analizaron los niveles de HBsAg en 803 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo procedentes de tres ensayos clínicos con PEG-IFN (en monoterapia y en combinación con lamivudina). Se obtuvieron los niveles de HBsAg basales y en semana 12 y/o semana 24. Se observó que la reducción de los niveles de HBsAg durante el tratamiento variaba en función de la terapia, con una mayor disminución de los niveles en los pacientes tratados con PEG-IFN en monoterapia. Los niveles de HBsAg también fueron distintos según el genotipo, con una mayor reducción de niveles en los genotipos A y B frente a C y D. En este estudio, se definió respuesta como la seroconversión anti-HBe junto a la reducción del ADN-VHB < 2.000 UI/mL a los seis meses post-tratamiento. En semana 12, los pacientes con niveles de HBsAg < 1.500 UI/mL tuvieron una probabilidad de respuesta del 45%, respecto a un 6% en los que tenían niveles de HBsAg > 20.000 UI/mL. En semana 24, sólo 4 de 162 pacientes con HBsAg > 20.000 UI/mL alcanzaron respuesta, independientemente del genotipo.

No obstante, se observó que los pacientes genotipo A, B y C con niveles de HBsAg <1.500 UI/mL en semana 12 tenían una elevada tasa de respuesta (42-86%), respecto al genotipo D. Finalmente, los autores incluyen el genotipo en el algoritmo de tratamiento, recomendándose la suspensión de PEG-IFN en semana 12 si no hay disminución de los niveles de HBsAg en los genotipos A y D, y si el HBsAg es mayor de 20.000 UI/mL en los genotipos B y C²⁹.

Por otro lado, Chan *et al.* estudiaron los niveles de HBsAg en 92 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo en tratamiento con PEG-IFN en monoterapia y combinado con lamivudina. En este estudio se definió RVS como la presencia de seroconversión anti-HBe y DNA-VHB <10.000 UI/mL a los doce meses post-tratamiento. En semana 24, se obtuvo RVS en el 62% de los pacientes con < 300 UI/mL de HBsAg y en el 11% de pacientes con >300 UI/mL. Además, la respuesta combinada en semana 24 (<300 UI/mL de HBsAg y disminución de $\geq 1 \log_{10}$ del ADN-VHB) se asoció a mayores tasas de RVS frente a la respuesta no combinada (75% y 15%, respectivamente)³⁰.

Pacientes HBeAg negativo

En los pacientes con HBeAg negativo, la tasa de respuesta es muy baja (<20%) y son pacientes difíciles de monitorizar. La mayoría alcanzan respuesta virológica al finalizar el tratamiento con PEG-IFN; no obstante, la recaída con su suspensión es muy frecuente. Por ello, como es bien conocido, los pacientes HBeAg negativo reciben preferentemente tratamiento de forma indefinida con ANs³¹.

Brunetto *et al.* analizaron 127 pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo tratados con PEG-IFN durante 48 semanas, observando que la presencia de niveles de HBsAg <10 UI/mL, o bien la disminución de los mismos $\geq 1 \log_{10}$ al final del tratamiento, se asociaban a una elevada tasa de RVS en semana 24. Se definió respuesta tras seis meses de tratamiento a la presencia de ALT ≤ 30 U/L o DNA-VHB ≤ 2.000 UI/mL. Además, a los tres años de seguimiento, se produjo la pérdida del HBsAg en el 52% de los pacientes que presentaban niveles de HBsAg <10 UI/mL en semana 48 de tratamiento frente al 2% de los pacientes con niveles de HBsAg >10 UI/mL. En este estudio, no se observó asociación entre los niveles de ADN-VHB al final del tratamiento (<2.000 UI/mL) y la pérdida del HBsAg a los tres años de seguimiento³².

Reglas de parada

Como ya ha sido comentado anteriormente, los pacientes HBeAg negativo se asocian a muy bajas tasas de respuesta a la terapia con PEG-IFN, por lo que resulta de especial interés el establecimiento de reglas de parada en estos pacientes. El qHBsAg nos ayudará en la identificación precoz de los pacientes no respondedores y en la toma de decisiones sobre el seguimiento o suspensión del tratamiento, evitando así efectos adversos innecesarios y permitiendo la modificación de la estrategia de tratamiento (Figura 2).

En el caso de los HbeAg positivo, las guías europeas recomiendan la suspensión de la terapia con PEG-IFN en semana 12 en aquéllos con niveles de HBsAg >20.000 UI/mL (genotipo B

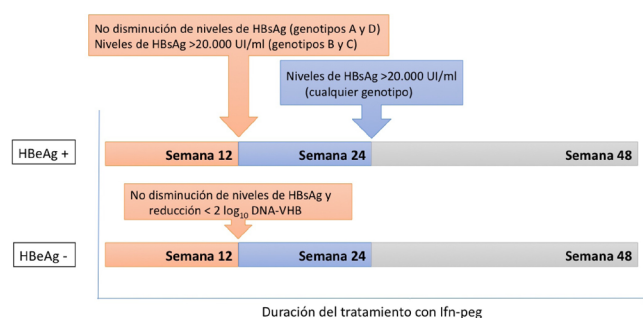


Figura 2 Reglas de parada en los pacientes tratados con PEG-IFN (semanas 12 y 24 de tratamiento).

y C) o ante la no disminución de los niveles de HBsAg (genotipos A y D). También debe suspenderse en semana 24 en los pacientes genotipos A y D con niveles de HBsAg >20.000 UI.

Por otro lado, recomiendan frenar el tratamiento con PEG-IFN en los pacientes HBeAg negativo (genotipo D) en los que no se produce una disminución de los niveles de HBsAg en semana 12 o bien no disminuye la carga viral al menos $2 \log_{10}$ UI/ml^{19,33}.

De forma combinada, e independientemente del genotipo, la ausencia de reducción de los niveles de HBsAg y la disminución del ADN-VHB $< 2 \log_{10}$ UI/mL en semana 12 o 24 de tratamiento con PEG-IFN han de orientarnos hacia la suspensión ya que predicen la ausencia de RVS con un VPN del 84-100%^{31,34}.

Tratamiento con Análogos de Nucleós(t)idos

Constituyen la terapia predominante en la actualidad, pero su mantenimiento sigue siendo indefinido en muchos casos, en especial en los pacientes AgE(-), dado que los "end-points" se consiguen en la minoría de casos: pacientes que sufren seroconversión AgE o que pierden HBsAg.

El seroaclaramiento HBs, objetivo ideal del tratamiento, que puede darse hasta en un 14% de pacientes AgE(+) tras la seroconversión AntiHBe, solo se produce en cambio en <1% de los AgE(-) en un seguimiento a cinco años³⁵. En estos últimos, un reciente trabajo español identifica la curva de descenso de niveles de HBsAg en los primeros 3 años de tratamiento como predictor de dicha pérdida HBs durante la terapia³⁶.

Pero es la retirada del tratamiento con ANs el campo más investigado y en el que el qHBsAg podría tener un valor de mayor interés (Figura 1). Las guías de manejo vigentes contemplan dicha suspensión en pacientes no cirróticos muy seleccionados, basando esta decisión en la duración de la respuesta virológica en el caso de la EASL¹⁹, y en el riesgo de eventual reactivación en el caso de la AASLD, haciendo referencia esta segunda guía en su última actualización también al valor predictivo del qHBsAg en la pérdida de AgS (si HBsAg disminuye $> 1 \log_{10}$) y en la respuesta sostenida tras retirada (si qHBsAg <100UI/mL)²⁵.

A pesar de que se sabe que hay un porcentaje variable de pacientes que, tras suspensión del tratamiento, no presentarán

recidiva a medio-largo plazo³⁷, es a día de hoy un reto conocer cuáles son las variables asociadas a la predicción de dicha “remisión virológica” al retirar la terapia oral.

En 2011, en una de las primeras observaciones que relacionó qHBsAg y respuesta mantenida, sobre 84 pacientes VHB en quienes se retiró tratamiento con un 42-47% de recidiva virológica al año, los niveles de HBsAg $\leq 2 \log_{10}$ fueron los factores asociados a menor fracaso³⁸. Desde entonces, son muchos los estudios que han analizado la relación de este parámetro con la respuesta sostenida tras retirar ANs.

En una amplia revisión que Papatheodoridis *et al.* realizaron sobre los 25 estudios más relevantes que acerca de la retirada de tratamiento se habían publicado hasta 2014, se analizaron los datos de 1.726 pacientes con seguimiento durante no menos de un año (12-69 meses) tras retirarles el tratamiento. Eran pacientes con una distribución homogénea AgE(+)/AgE(-) en quienes se observó una respuesta a los tres años, es decir DNA <2.000-20.000 UI/mL con transaminasas normales o <2 xVN, en el 38,2%, siendo los inicialmente AgE(+) mejores respondedores tras suspensión que los AgE(-): 51,5% vs. 30,1%.

En relación con los niveles de HBs, se evidenció mayor pérdida de HBsAg (hasta 72-79% a los 4-5 años) en el seguimiento de los pacientes con menor qHBsAg a fin de tratamiento ($\leq 2 \log_{10}$ UI/mL) o con descenso de $>1 \log_{10}$ UI/mL de éste a fin de tratamiento.

Los resultados en cuanto a la respuesta sostenida fueron, en cambio, poco consistentes, dado que de los ocho trabajos incluidos que analizaron los niveles, la mitad relacionó el qHBsAg en el momento de finalizar tratamiento con respuesta tras retirada (incluían 298 pacientes) mientras que la otra mitad no lo hizo (incluían 402 pacientes). Entre los que encontraron relación demostrable, el punto de corte favorable de qHBsAg fue $\leq 2 \log_{10}$ UI/mL (salvo un estudio que lo delimitó en ≤ 200 UI/mL)³⁷. Cabe puntualizar, en este aspecto, que se consideraron, en dichos estudios, $\leq 2 \log_{10}$ UI/mL todas las cuantificaciones <1.000 UI/mL (expresan los cálculos logarítmicos como números enteros), lo que sería matemáticamente mejor expresado como $<3 \log_{10}$ UI/mL.

En un ensayo posterior, Lee *et al.* estratificaron más en detalle la cuantificación HBsAg al observar que la recidiva clínica al año (ALT >2 xVN) acontecía en un 0%, 28% o 55% según niveles de HBsAg fin de tratamiento con Entecavir: $\leq 2 \log_{10}$, entre 2 y $3 \log_{10}$ o $>3 \log_{10}$, respectivamente³⁹.

Además del estatus HBe y el qHBsAg, la duración de la terapia con ANs guarda una importante relación con la posibilidad de retirada de tratamiento. Es de especial relevancia el trabajo de Chi y cols que, sobre una cohorte de 94 pacientes seguidos prospectivamente, demostró que era la duración de la terapia de consolidación (es decir, años de mantenimiento desde la obtención de primer DNA indetectable) el elemento más relacionado con la respuesta sostenida (DNA <2.000 UI/mL). Así, los pacientes que mantenían el tratamiento un año hasta su retirada presentaban recidiva al año en 54-57% mientras que los que lo mantenían tres años, la presentaban en un 24-25%. Además, se obtenía una

mayor tasa de pérdida de HBs en el seguimiento de tres años post-suspensión en el grupo con consolidación prolongada que en el de consolidación de un año (HR 1,34, $p=0,035$)⁴⁰.

Si se traslada esta observación a la recopilación de Papatheodoridis, se comprueba que sólo 2 de los 25 estudios analizados tienen una mediana de tratamiento de consolidación de, al menos, tres años³⁷, y en efecto ambos obtenían respuesta virológica y bioquímica tras la retirada en algo más del 50% de los pacientes en un seguimiento prolongado (superior a los tres años). Llama la atención que, en contraposición a la concordancia de respuesta virológica, la tasa de pérdida de HBs en ambos estudios fue muy dispar (42% en el trabajo de Hadziyannis, 0% en el de Patwardhan), quizá explicable porque la mediana de seguimiento del primero era muy superior (69 meses)^{41,42}.

En el sumatorio de variables relacionadas con el riesgo de recidiva tras retirada de ANs, también se han identificado características del huésped, como la edad <35 años que, junto al qHBsAg, demostró ir ligada a un menor riesgo de recidiva⁴³. Basándonos en estas y otras observaciones, probablemente no sean los niveles HBsAg ni el resto de parámetros, de forma aislada, los que determinen un menor fracaso tras la retirada de tratamiento oral en los pacientes VHB, sino combinaciones de éstos. Una reciente publicación de Yao *et al.* analiza prospectivamente 119 pacientes HBeAg negativos en los que, con qHBsAg ≤ 200 UI/mL, se retiró tratamiento (lamivudina o entecavir). Hubo, a los cinco años, recidiva virológica en el 39%, recidiva clínica en el 27% y pérdida del HBsAg en el 45%. Como dato más relevante, aquéllos que presentaban tanto HBsAg <50 IU/ml (fin de tratamiento) como HBV-DNA $<2 \times 10^5$ IU/mL (inicio de tratamiento) experimentaron las menores tasas de recidiva clínica y virológica (0% y 5%, respectivamente), mientras que la combinación de HBsAg ≥ 50 UI/mL y DNA $\geq 2 \times 10^5$ UI/mL se relacionó con recidiva clínica y virológica de 71% y 80%, respectivamente⁴⁴.

Un parámetro crucial en la interpretación de todos los resultados descritos y, probablemente, un punto en el que trabajar en el futuro para alcanzar un consenso, es la definición de recidiva. La disparidad de criterios para su determinación explica, en parte, las diferencias entre estudios, y se pone excelentemente de manifiesto en un reciente trabajo multicéntrico sobre 130 pacientes AgE(-) en quienes se suspenden ANs, viéndose cómo en función de la definición aplicada, las recidivas, por ejemplo, a un año, llegan a oscilar entre un 11% (con criterios combinados DNA >2.000 UI/mL e hipertransaminasemia $2 \times \text{VN}$ en ≥ 2 determinaciones) y un 82% (con criterios solo virológicos DNA >200 UI/mL)⁴⁵.

Es un importante dato a tener en cuenta que, en la mayoría de las publicaciones, no se produjeron muertes tras la retirada, y los casos de descompensación no llegaron al 1%^{37,41,44}.

Conclusiones

- La cuantificación del HBsAg es una determinación de laboratorio sencilla y económica cuya utilidad en la práctica clínica muestra una tendencia al alza a tenor del volumen creciente de publicaciones que la relacionan con determinados aspectos del manejo del VHB, en los últimos diez años.

- Sus niveles en diferentes fases de la infección varían ayudando en el diagnóstico y aportando algunos datos pronósticos en determinados perfiles.
- El valor del qHBsAg para el diagnóstico diferencial entre pacientes AgE(-) con ausencia de actividad, frente a aquellos con hepatitis crónica activa, está demostrado y figura en las principales guías de manejo clínico. Constituye, además, el parámetro que determina la frecuencia de seguimiento en los pacientes con infección crónica AgE(-).
- De forma similar, su monitorización en el tratamiento guiado por la respuesta con IFN pegilado determina, junto al DNA, las reglas de parada aceptadas a día de hoy.
- En el tratamiento a largo plazo con ANs, la retirada del tratamiento en pacientes con un perfil muy concreto (consolidación de respuesta de al menos tres años, HBsAg ≤ 200 UI/mL, no cirrosis) va ligada a una aceptable respuesta sostenida, con mayores tasas de seroaclaramiento HBs a menores niveles de HBsAg (fin de tratamiento), lo que puede ser una práctica razonable y segura si se hace una estrecha monitorización posterior.
- Estudios futuros determinarán de forma más concreta qué pacientes se benefician de la suspensión del tratamiento antiviral, y habrán de definir los criterios de recidiva que determinen en quiénes reintroducir tratamiento.
- Del mismo modo, futuras observaciones podrían revelar nuevas utilidades de la cuantificación HBs en otros aspectos clínicos, como la decisión de tratamiento en hepatitis aguda o en fase de inmunotolerancia.

Bibliografía

1. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462–1468.
2. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, Jacob A, Quaas A, et al. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007; 133: 843–852.
3. Tuailon E, Mondain AM, Nagot M, et al. Comparison of Serum HBsAg Quantitation by Four Immunoassays, and Relationships of HBsAg Level with HBV Replication and HBV Genotypes. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32143.
4. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933–1944.
5. Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, et al. Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;19:252–257.
6. Su TH, Hsu CS, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2010;15: 1133–1139.
7. Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. *Antivir Ther*. 2008;13:547–554.
8. Liu MH, Chen QY, Harrison TJ, et al. The correlation between serum HBsAg levels and viral loads depends upon wild-type and mutated HBV sequences rather than the HBeAg/anti-HBe status. *J Med Virol*. 2015 Aug;87(8):1351–60.
9. Zeng LY, Lian JS, Chen JY, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9178–9184.
10. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:1232–1241.
11. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):398–411.
12. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):514–22.
13. Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, et al. HBsAg Level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep;5(3):213–20.
14. Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7:e43087.
15. Fung J, Wong DK, Seto WK, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Relationship to hepatitis B e-antigen seroclearance and hepatitis B e-antigen-negative hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1764–1770.
16. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 483–90.
17. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology* 2016;64:381–389.
18. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021.

20. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, et al. Repeated measurements of hepatitis B surface antigen identify carriers of inactive HBV during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1481-1489.
21. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76.
22. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2006 Nov;37(3):206-12.
23. Pankaj Puri. Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: The Dilemma of Differentiation from Acute Viral Hepatitis B. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec;3(4):301-312.
24. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2016 Nov;20(4):645-665.
25. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599.
26. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98.
27. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudina, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2682-95.
28. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudina, and the two in combination for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17.
29. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-Guided Peginterferon Therapy in Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Using Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels. *Hepatology* 2013;58 (3):872-80.
30. Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(11-12):1323-31.
31. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, et al. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 2013; 33(Suppl 1): 125-32.
32. Brunetto MR, Moriconi F, Bononi F et al. Hepatitis B virus Surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
33. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV-DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-61.
34. Lampertico P, Liaw YF. New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. *Gut* 2012;61:18-24.
35. Buti M, Fung S, Gane E, et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int*. 2015 Apr;9(2):243-50.
36. Broquetas T, García-Retortillo M, Hernández JJ, et al. Quantification of HBsAg to predict low levels and seroclearance in HBeAg-negative patients receiving nucleos(t)ide analogues. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188303.
37. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*, 2016 May;63(5):1481-92.
38. Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):344-52.
39. Lee HA, Seo YS, Park SW, et al. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep;22(3):382-389.
40. Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):867-76.
41. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-636.
42. 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;40:804-810.
43. Cao J, Heng Chi, Tao Yu, et al. Off-Treatment Hepatitis B Virus (HBV) DNA Levels and the Prediction of Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: A Prospective Stop Study. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):581-589.
44. Yao CC, Hung CH, Hu TH, et al. Incidence and predictors of HBV relapse after cessation of nucleoside analogues in HBeAg-negative patients with HBsAg \leq 200 IU/mL. *Sci Rep*. 2017 May 12;7(1):1839.
45. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017 Aug 31. doi: 10.1002/hep.29497. [Epub ahead of print]