

Falla hepática aguda sobre crónica por exacerbación de hepatitis B asociada a suspensión de la terapia antiviral: reporte de caso

Álvarez-Payares, José Carlos; Álvarez-Payares, Cristian; Restrepo-Gutiérrez, Juan Carlos

José Carlos Álvarez-Payares
Universidad de Antioquia, Colombia

Cristian Álvarez-Payares
Universidad de Sucre, Colombia

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez
jcrestrepo@hptu.org.co.
Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Colombia

HepatoLogía
Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 2, núm. 1, 2021
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 19 Agosto 2020
Aprobación: 22 Noviembre 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743847008/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.133>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: El principal objetivo del tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B es prevenir la replicación viral, con el fin de evitar las posibles complicaciones asociadas a la infección, como son las exacerbaciones o flares, las cuales pueden llegar a ser tan severas que causan una falla hepática aguda sobre crónica (ACLF). La ACLF se asocia con falla multiorgánica y una alta mortalidad, y puede ser desencadenada por la reactivación de hepatitis virales, infecciones bacterianas y consumo de alcohol, entre otros factores. Aunque la fisiopatología de la ACLF no es clara aún, parece haber una respuesta inflamatoria excesiva asociada con esta condición. El uso de análogos de nucleótidos/nucleósidos en el tratamiento de la hepatitis B crónica reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la progresión de la enfermedad hepática, pero la terapia a largo plazo tiene sus limitaciones por el alto costo y por el riesgo asociado al uso indefinido. Debido a esto, en los últimos años se ha venido considerando la interrupción de la terapia en algunos pacientes por parte de las diferentes asociaciones; no obstante, aún no hay consenso en cuanto al mejor momento para hacerlo. Se describe el caso clínico de un paciente con cirrosis compensada por hepatitis B, con HBsAg positivo y HBeAg inicialmente negativo, a quien se le suspendió el tratamiento con entecavir por decisión médica, presentando una ACLF por exacerbación de la hepatitis B, con posterior deterioro y muerte del paciente. Se debe realizar una caracterización adecuada de cada paciente antes de suspender el tratamiento.

Palabras clave: falla hepática aguda sobre crónica, hepatitis crónica, cirrosis, antiviral, recaída, hepatitis B.

Abstract: The main objective of treating hepatitis B virus infection is to prevent viral replication in order to avoid possible complications, including flares which can become so severe that can cause an acute over chronic liver failure (ACLF). ACLF is associated with multiple organ failure and high mortality, and can be triggered by reactivation of viral hepatitis, bacterial infections and alcohol consumption, among other factors. Although the pathophysiology of ACLF is not yet clear, there appears to be an excessive inflammatory response associated with this condition. The use of nucleotide/nucleoside analogs in chronic hepatitis B reduces the risk of morbidity and mortality related to the progression of the disease, but long-term treatment has its limitations due to the high cost and the risk of indefinite

therapy. Due to this, in recent years the stopping of therapy in some patients has been considered by the different associations; however, there is currently no consensus as to the best time to do it. We present a clinical report of a patient with compensated hepatitis B cirrhosis, with positive HBsAg and initially negative HBeAg, who stopped treatment with entecavir by medical instruction, developing ACLF due to exacerbation of hepatitis B, with subsequent deterioration of the patient condition and ultimately death. An adequate characterization of each patient must be carried out before stopping treatment.

Keywords: acute on chronic liver failure, chronic hepatitis, cirrhosis, antiviral drugs, relapse, hepatitis B.

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) es prevenir la evolución de la historia natural de la enfermedad, mediante la supresión persistente de la replicación viral [1], con el fin de evitar las posibles complicaciones asociadas a la infección, como son las exacerbaciones o *flares* de la enfermedad, que en ocasiones pueden ser tan severas que conduzcan al paciente a una insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, del inglés, *Acute-on-Chronic Liver Failure*) [2]. El uso de análogos de nucleótidos/nucleósidos (AN), como entecavir o tenofovir, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad hepática, y con frecuencia puede revertir una cirrosis hepática preexistente a pesar de no lograrse la erradicación del virus [3-5]. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con estos medicamentos tiene sus limitaciones por el alto costo y por el riesgo asociado a un tratamiento indefinido. Por lo tanto, se debe realizar una caracterización adecuada de cada paciente, con el fin de optimizar el uso de estos medicamentos [4].

La exacerbación o *flare* de la hepatitis B como factor desencadenante de ACLF, se definió inicialmente como una elevación súbita de ALT por encima de 300 U/L en pacientes con un nivel basal de ALT <200 U/L y bilirrubina dentro de los límites normales [6]. Posteriormente, Chang y colaboradores la definieron como un aumento abrupto de ALT sérica de más de 5 veces el valor del límite superior normal (40 U/L) o un aumento de más de 3 veces en el nivel de ALT basal. Este umbral de ALT había sido ampliamente aceptado en los análisis categóricos de ensayos terapéuticos o estudios clínicos desde la década de 1990 [7,8]; no obstante, en la actualización más reciente de las guías de la AASLD 2018 (del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*) sobre hepatitis B crónica, se definió nuevamente como el aumento ≥ 3 veces de los valores basales de ALT >100 U/L [9].

Por su parte, la ACLF es un síndrome que se caracteriza por una descompensación aguda de la hepatopatía crónica ya establecida, asociada a falla multiorgánica y a una alta mortalidad a 28 días que varía entre 23% y 74% [10-12]. La hepatitis alcohólica y la reactivación de las hepatitis virales son los factores precipitantes más frecuentes, pero se han descrito otros factores asociados como las infecciones bacterianas y la hemorragia digestiva [11]. La prevalencia de estos posibles desencadenantes varía según el área geográfica. En Europa y Estados Unidos, las infecciones bacterianas y la hepatitis alcohólica son los dos principales factores identificados, en un 30% y 20%, respectivamente, en comparación con lo reportado en China donde predomina la exacerbación de la hepatitis B en un 35%, seguida de infecciones bacterianas en un 27% [13]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que hasta en un 40% a 50% de los pacientes no se identifica la causa asociada [11,12,14].

Hasta el momento no hay una definición consistente de la ACLF, y las asociaciones a nivel mundial difieren entre sí y dejan muchas áreas de incertidumbre [15]; de igual manera, los diferentes estudios utilizan sus

propias definiciones [16]. En 2009, la APASL (del inglés, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) proporcionó el primer consenso sobre ACLF, donde recibió la definición de daño hepático agudo que se manifiesta con ictericia y coagulopatía complicada con ascitis y/o encefalopatía en un periodo inferior a 4 semanas, en un paciente con enfermedad hepática crónica con o sin cirrosis [17]. En 2014 el concepto se amplió e incluyó una alta mortalidad a los 28 días [18]. En la actualización de 2019 se complementa la definición como una falla hepática que debe manifestarse con ictericia (bilirrubina total ≥ 5 mg/dL) y coagulopatía (INR $> 1,5$), que se complica dentro de un periodo de 4 semanas con ascitis y/o encefalopatía en un paciente con o sin diagnóstico previo de enfermedad crónica hepática/cirrosis, y que se asocia con una alta mortalidad a 28 días [16].

A continuación se describe el caso clínico de un paciente con cirrosis por hepatitis B, compensada, con HBsAg positivo y HBeAg inicialmente negativo, a quien se le suspendió el tratamiento con entecavir por decisión médica, presentando una falla hepática aguda sobre crónica por exacerbación de la hepatitis B, con posterior deterioro rápido y progresivo que condujo a la muerte del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y diagnóstico de infección por VHB en 2007, con HBeAg inicialmente negativo, y cirrosis hepática Child-Pugh B, sin complicaciones. Proveniente de zona rural endémica para infección crónica por VHB, con antecedentes familiares de hepatocarcinoma celular asociado a infección por VHB. Tuvo cita de control 9 meses atrás con carga viral no detectable, HBsAg 7.863 UI/mL, y HBeAg y anti-HBe negativos. Adicionalmente, se había realizado otro control 5 meses atrás, con carga viral de 81 copias/mL, HBsAg > 1.000 UI/mL, y HBeAg y anti-HBe negativos. Relató que por decisión médica, en otro centro hospitalario, se le había suspendido el tratamiento con entecavir desde hacía un año.

Ingresó a urgencias el 25 de febrero de 2020 por cuadro de dolor abdominal difuso de un mes de evolución, de predominio en epigastrio e hipocondrio derecho, asociado a náuseas, malestar general, fatigabilidad e ictericia en la última semana. Al examen físico el paciente presentaba signos vitales estables, ictericia evidente, con dolor abdominal de predominio en hemiabdomen superior sin signos de irritación ni megalias, y con lesiones purpúricas en miembros inferiores. El resto del examen físico se encontró normal. Los paraclínicos para el momento de su ingreso hospitalario se describen en la **tabla 1**.

Con base en estos hallazgos, el paciente se hospitalizó y se reinició el tratamiento con entecavir ajustado a la función renal, se suspendieron nefrotóxicos, y se diagnosticó al paciente con ACLF por exacerbación de infección crónica por hepatitis B sobre hígado cirrótico, con criterios de severidad.

El servicio de Nefrología evaluó al paciente y determinó una posible glomerulonefritis por complejos inmunes, asociada a la infección viral, con posible patrón membranoproliferativo. No se practicó biopsia renal debido a la trombocitopenia y al trastorno de coagulación asociado.

El paciente continuó con deterioro de su compromiso hepático (cirrosis Child-Pugh C; Meld 43) y renal (insuficiencia renal aguda KDIGO 3 por glomerulonefritis aguda asociada a hepatitis B), requiriendo hemodiálisis urgente. Debido a la insuficiencia hepática severa sin ninguna mejoría con el manejo con entecavir, bilirrubina total de 24 mg/dL y directa de 18 mg/dL, INR de 4, disminución de transaminasas (AST 771 U/L y ALT 1.596 U/L), además de encefalopatía hepática II-III/IV, se hizo tributario de trasplante hepático. En días posteriores, el paciente presentó bacteriemia por bacilos gram-negativos y shock séptico, y a pesar del manejo, falleció el 20 de marzo.

TABLA 1.
Valores de laboratorio para el momento de su ingreso.

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	17,8 g/dL	13-17
Hematocrito	50,9%	42-52
Leucocitos	5.500/ μ L	4.500-11.000
Plaquetas	76.000/ μ L	150.000-450.000
Tiempo de protrombina (TP)	25,2 segundos	9,7-13
Tiempo de tromboplastina parcial (TPT)	50 segundos	26,1-36,9
INR	2,16	0,9-1,2
Aspartato aminotransferasa (AST)	3.241 U/L	5-34
Alanino aminotransferasa (ALT)	4.135 U/L	0-55
Bilirrubina directa	11,42 mg/dL	0,1-0,5
Bilirrubina total	15,02 mg/dL	0,2-1,20
Fosfatasa alcalina	234 U/L	40-150
Gamma glutamil transferasa (GGT)	196 U/L	12-64
Creatinina	1,77 mg/dL	0,6-1,1
Nitrógeno ureico	27 mg/dL	8,4-25,7
Ácido úrico	2,9 mg/dL	2,3-7,5
Fósforo	2,4 mg/dL	2,5-4,5
Proteinuria en 24 horas	750 mg/día	50-80
Albúmina	3 g/dL	3,5-5,4
Calcio	8,6 mg/dL	8,4-10,2
Cloro	103,5 mmol/L	98-107
Magnesio	2,09 mg/dL	1,7-2,4
Sodio	130 mmol/L	136-145
Potasio	5,02 mmol/L	3,5-5,1
Proteína C reactiva (PCR)	4,08 mg/L	0,01-0,82
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	11 mm/h	1-15
TSH	0,64 mUI/L	<4,55
Cortisol	6,9 μ g/dL	5-23
CPK	545 UI/L	<195
Complemento C3	31 mg/dL	88-252
Complemento C4	10 mg/dL	12-72
Factor reumatoideo	<10 UI/mL	<15
Lactato deshidrogenasa (LDH)	496 U/L	125-245
Carga viral	21.581.790 UI/mL (73.593.902 copias/mL)	0-19 UI/mL
HBsAg	348,65 S/N	0-0,89
HBeAg	231,72 S/CO	<1,00
Anti-HBe	6,51 S/CO	<1,00
Citoquímico de orina	Bilirrubinas, hematuria, piuria, proteinuria y cilindros granulosos abundantes sin bacterias	

INR: índice internacional normalizado; TSH: hormona estimulante de la tiroides; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; anti-HBe: anticuerpos contra el HBeAg.

DISCUSIÓN

La infección crónica por VHB es tratable pero no curable. El objetivo final de la terapia contra el VHB es la pérdida del HBsAg, con o sin seroconversión a anti-HBs, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad asociados a la enfermedad hepática causada por el virus [3-5]. Los pacientes tratados con AN tienen baja probabilidad de perder el HBsAg, pero usualmente logran inhibir la expresión del virus durante el tratamiento, y una vez se consigue, se requiere terapia indefinida para mantenerla controlada en una proporción significativa de pacientes [5,19].

En los últimos años se ha venido considerando la interrupción de la terapia a largo plazo con AN en algunos pacientes, con argumentos como: 1) se puede justificar en aquellos pacientes que hacen remisión virológica y bioquímica sostenida después de un tratamiento de consolidación; 2) los posibles efectos secundarios de una terapia indefinida; 3) el costo del tratamiento; y, 4) la adherencia al tratamiento, que con frecuencia disminuye con el paso de los años [4]. Sin embargo, en la actualidad no hay consenso entre las tres guías internacionales más importantes en cuanto al mejor momento para suspender los AN, y cada guía establece sus propias pautas. En la **tabla 2** se describen los criterios sugeridos por estas guías.

Como regla general para interrumpir el tratamiento con AN en los pacientes sin cirrosis con HBeAg positivo, se utiliza como criterio la seroconversión sostenida del HBeAg a anti-HBe, acompañada de una carga viral del VHB con niveles indetectables durante al menos 12 meses (o 36 meses según la APASL) de terapia de consolidación. Para los pacientes con HBeAg negativo sin cirrosis, se considera por lo general la carga viral negativa como la mejor variable clínica; sin embargo, la APASL recomienda que se puede suspender después de al menos 2 años de terapia, siempre y cuando la carga viral permanezca indetectable en 3 ocasiones separadas, con 6 meses de diferencia; esta determinación probablemente debida a la carga financiera que implica la terapia en estos países con una alta prevalencia de hepatitis B. Adicionalmente, la EASL (del inglés, *European Association for the Study of the Liver*) en 2017, sugirió que los AN pueden ser suspendidos en pacientes seleccionados sin cirrosis con HBeAg negativo, en tanto haya permanecido la supresión virológica por más de 3 años con terapia de consolidación, y los pacientes puedan tener un seguimiento estrecho. Por su parte, la AASLD no recomienda interrumpir el tratamiento en los pacientes negativos para HBeAg, así hayan hecho remisión virológica y bioquímica [9,19,20].

En los pacientes con cirrosis, tanto la EASL como la AASLD recomiendan la terapia indefinida mientras sean positivos para HBsAg [9,20], y solo la APASL considera la posible suspensión de la terapia con AN, siempre y cuando haya una estrecha vigilancia postratamiento [4,19].

Son múltiples los estudios que se han publicado evaluando la suspensión de la terapia con AN en los pacientes con infección crónica por VHB, todos con resultados heterogéneos; sin embargo, se observa que la recaída virológica es muy frecuente (70%), y que hasta el 50% de los pacientes manifiestan recaída clínica, con un incremento de ALT e incluso con descompensación hepática y muerte, especialmente en pacientes con cirrosis [3].

El principal motivo por el cual el retiro de los AN en pacientes con HBeAg negativo difiere entre las diferentes guías, está relacionado con las bajas tasas de remisión virológica descritas después de la interrupción del tratamiento. En una revisión sistemática reciente que incluyó 25 estudios con 1.716 pacientes, la mayoría de ellos asiáticos, se encontró que el 56% y el 70% de los pacientes con HBeAg negativo presentaron recaída virológica a los 12 y 24 meses, respectivamente, después de la suspensión del tratamiento [21]. Adicionalmente, las tasas de remisión virológica mostraron ser relativamente mayores en los pacientes inicialmente positivos para HBeAg, al igual que la duración de la remisión bioquímica. La pérdida del HBsAg solo ocurrió en el 2% del total de los participantes. En los pacientes con HBeAg negativo se encontró que la

probabilidad de una remisión virológica duradera posterior al retiro de la terapia, estaba asociada de forma significativa con la duración de la remisión virológica durante la terapia de consolidación para los pacientes con tratamiento con AN >24 meses; por el contrario, en los pacientes positivos para HBeAg no se encontró dicha asociación. Esto sugiere que antes de considerar suspender el tratamiento con AN en un paciente HBeAg negativo, se requieren mínimo 2 años de terapia de consolidación. En cuanto al grupo de pacientes con cirrosis, se encontró una recaída bioquímica en casi el 40% de ellos, además de dos (0,8%) casos con descompensación hepática, y la muerte de uno de ellos por falla hepática aguda. Los autores concluyeron que no se deben suspender los AN como estrategia de manejo en este grupo de pacientes, a pesar de que algunos estudios en Asia han reportado que puede ser un abordaje seguro. Finalmente, los autores manifestaron que no hubo un predictor confiable de recaída después de la interrupción del tratamiento [21].

En el estudio prospectivo más grande y reciente realizado hasta la fecha, reportado por Liem y colaboradores [22], se evaluó la evolución de un grupo de 67 pacientes aleatorizados 2:1 para suspender o continuar el tratamiento con AN, basados en las pautas establecidas por la EASL. Se incluyeron pacientes positivos y negativos para HBeAg, la mayoría de origen asiático, y se encontró que después de 72 semanas hubo remisión sostenida de la enfermedad (definida como HBeAg negativo, ADN-VHB <2.000 UI/mL y niveles de ALN normales) en el 29% de los pacientes que suspendieron el tratamiento, en comparación con el 82% del grupo que continuó recibiendo la terapia. De aquellos en quienes se suspendió el tratamiento, el 33% presentaron una recaída virológica o bioquímica, y para el 38% se necesitó reiniciar la terapia. Además, un porcentaje más alto de pacientes HBeAg positivos pretratamiento requirió reinicio de terapia en comparación con los HBeAg negativos (61% versus 22%), lo cual contradice lo reportado por otros estudios donde se ha encontrado una mejor respuesta a la interrupción de la terapia en los inicialmente positivos para HBeAg. Hubo pérdida del HBsAg en dos pacientes; uno de cada grupo. Los autores concluyeron que, con base en los resultados, en ese grupo de pacientes la suspensión de la terapia no mostró ningún beneficio [22].

La decisión de interrumpir la terapia con AN debe ser considerada de manera individual de acuerdo con las condiciones de cada paciente, no solo teniendo en consideración su situación clínica, sino también sus antecedentes personales y familiares. Al paciente presentado en el caso clínico, por decisión médica, se le suspendió el tratamiento a pesar de tener un diagnóstico de cirrosis hepática con HBsAg positivo de manera consistente, y un HBeAg inicialmente negativo. De acuerdo con las guías de la EASL y la AASLD, los pacientes con cirrosis deben permanecer con terapia indefinida debido al riesgo de exacerbación de la hepatitis B, como sucedió con el paciente. Únicamente las guías de la APASL consideran la posibilidad de suspender la terapia en este grupo de pacientes, siempre y cuando haya pérdida del HBsAg, criterio tampoco tenido en consideración con el paciente presentado. Adicionalmente, provenía de una vereda en zona rural, que posiblemente pudo hacer difícil el desplazamiento a los controles necesarios como parte del monitoreo estrecho recomendado para los pacientes, una vez suspendida la terapia.

En conclusión, se podría considerar suspender los AN en pacientes cuidadosamente seleccionados con HBsAg positivo, siempre y cuando no tengan cirrosis y hayan conseguido una remisión virológica estable (>12 meses de seroconversión del HBeAg y carga viral negativa en los inicialmente positivos para HBeAg; ≥3 años de carga viral negativa en los casos negativos para HBeAg), y que puedan ser monitoreados estrechamente postratamiento. Estos pacientes podrán manifestar recaídas virológicas y bioquímicas, y en ellos es aconsejable reiniciar la terapia. El seguimiento postratamiento deberá incluir por lo menos la determinación de ALT y de la carga viral cada 3 meses durante el primer año, pero en los pacientes negativos para HBeAg se debe garantizar una vigilancia más estrecha, idealmente mensual durante los 3 primeros meses. Finalmente, quedan aún temas por resolver, como son los criterios para la selección de los pacientes candidatos a una terapia finita, los riesgos del tratamiento indefinido con AN, y la búsqueda de marcadores que optimicen el manejo de la hepatitis B crónica. Actualmente se están evaluando nuevas estrategias de tratamiento con inmunomoduladores y mecanismos de soporte hepático, pero los datos aún son limitados.

TABLA 2.
Comparación de criterios para suspender el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis B crónica entre las diferentes guías.

Guías	Pacientes HBeAg positivo	Pacientes HBeAg negativo
EASL 2017	El tratamiento se debe suspender después de la pérdida del HBsAg en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada. En pacientes sin cirrosis, el tratamiento se puede suspender después de un periodo de consolidación de al menos 12 meses, en aquellos que hacen seroconversión estable del HBeAg y que tengan niveles indetectables de carga viral (ADN-VHB). Estos pacientes deben ser monitoreados de manera permanente. En pacientes con cirrosis no se debe suspender el tratamiento por el riesgo de exacerbación de la hepatitis B.	El tratamiento se debe suspender después de la pérdida del HBsAg en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada. En pacientes seleccionados sin cirrosis se podría suspender el tratamiento después de al menos 3 años de supresión virológica. Estos pacientes deben ser monitoreados de manera permanente. En pacientes con cirrosis no se debe suspender el tratamiento por el riesgo de exacerbación de la hepatitis B.
AASLD 2018	En pacientes sin cirrosis, el tratamiento se puede suspender después de un periodo de consolidación de al menos 12 meses, en aquellos que hacen seroconversión estable a anti-HBe, si hay niveles de ALT normales y de carga viral indetectables (ADN-VHB). De manera alterna, se puede suspender el tratamiento después de la pérdida del HBsAg. Estos pacientes deben ser monitoreados cada 3 meses durante al menos 1 año. En pacientes con cirrosis y seroconversión a anti-HBe, se sugiere terapia antiviral indefinida debido al riesgo de descompensación y muerte, a menos que haya una fuerte justificación para la interrupción del tratamiento. Se puede considerar la alternativa de suspender la terapia en este grupo de pacientes si hay pérdida del HBsAg; sin embargo, esta opción no cuenta aún con suficiente evidencia que la respalde. Si se suspende el tratamiento en pacientes cirróticos, estos deben ser monitoreados cada mes durante los primeros 6 meses, y luego cada 3 meses.	La decisión de suspender la terapia en los pacientes sin cirrosis requiere una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios. En pacientes con cirrosis no se recomienda suspender el tratamiento debido a la posibilidad de descompensación y muerte; sin embargo, la información para este grupo de pacientes es limitada. En estos pacientes se puede considerar la alternativa de suspender la terapia cuando hay pérdida del HBsAg, aunque esta opción no cuenta aún con suficiente evidencia que la respalde.
APASL 2016	En pacientes sin cirrosis, se puede suspender el tratamiento después de al menos 1 a 3 años de terapia de consolidación, en aquellos que hacen seroconversión estable del HBeAg, con ALT normal y carga viral (ADN-VHB) indetectable. En los pacientes con cirrosis, se puede considerar suspender el tratamiento, siempre y cuando se pueda establecer un plan de seguimiento estrecho.	En pacientes sin cirrosis, se puede suspender el tratamiento después de la pérdida del HBsAg, ya sea por seroconversión a anti-HBs o por pérdida del HBsAg posterior a 12 meses de terapia de consolidación, o después de al menos 2 años de tratamiento con carga viral (ADN-VHB) indetectable, documentada en 3 ocasiones, con 6 meses de diferencia. Una vez se suspende el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cada mes durante los primeros 3 meses, y luego cada 3-6 meses. En los pacientes con cirrosis, se puede considerar suspender el tratamiento, siempre y cuando se pueda establecer un plan de seguimiento estrecho.

EASL: European Association for the Study of the Liver; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del VHB; anti-HBe: anticuerpos contra el HBeAg; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; ALT: alanino aminotransferasa.

REFERENCIAS

1. Marciano S, Gadano A. Why not to stop antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018;38:S97-101. <https://doi.org/10.1111/liv.13627>.
2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-165. <https://doi.org/10.1002/hep.22945>.
3. Kao JH, Berg T. Nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: to stop or not to stop? *Gut* 2019;68:2105-2106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319648>.
4. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? *J Viral Hepat* 2019;26:936-941. <https://doi.org/10.1111/jvh.13091>.
5. Hall S, Howell J, Visvanathan K, Thompson A. The yin and the yang of treatment for chronic hepatitis B-when to start, when to stop nucleos(t)ide analogue therapy. *Viruses* 2020;12:934. <https://doi.org/10.3390/v12090934>.
6. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *Hepatology* 1987;7:20-23. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070106>.
7. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. Acceso 12 de mayo de 2020. Disponible en <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.
8. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49:45-55. <https://doi.org/10.1002/hep.22898>.
9. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
10. Mezzano-Puentes G. Falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) ¿qué es, que sabemos y hacia dónde vamos? *Gastroenterol Latinoam* 2018;16-20.
11. Solé C, Solà E. Actualización en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.012>.
12. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Eng J Med* 2020;382:2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1914900>.
13. Anand AC, Garg HK. Approach to clinical syndrome of jaundice and encephalopathy in tropics. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:S116-130. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.05.007>.
14. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>.
15. Pérez-Guerra V, Ramírez-Cardona L, Yepes-Grajales OM, Vélez-Rivera JD, Marín-Zuluaga JI. Falla hepática aguda sobre crónica. *Rev Col Gastroenterol* 2016;31:262-272.
16. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int* 2019;13:353-390. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>.
17. Zhao RH, Shi Y, Zhao H, Wu W, Sheng JF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:341-350. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1426459>.
18. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250-256. <https://doi.org/10.1002/hep.27077>.

19. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016;10:1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
21. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-1492. <https://doi.org/10.1002/hep.28438>.
22. Liem KS, Fung S, Wong DK, Yim C, Noureldin S, Chen J, et al. 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;68:2206-2213. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318981>.