



AYUDA EN LA DECISIÓN CLÍNICA

¿Es útil la cuantificación de los niveles del HBsAg en el control del paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis B?



Is quantification of HBsAg levels useful in the follow-up of patients with chronic hepatitis B virus infection?

Miriam Romero, Antonio Madejón y Javier García-Samaniego*

Unidad de Hepatología, Hospital Carlos III, CIBERehd, Madrid, España

Recibido el 16 de octubre de 2013; aceptado el 28 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 1 de abril de 2014

Introducción

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), descubierto en 1965 por Blumberg, es el marcador fundamental para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). La síntesis del HBsAg es muy compleja, se realiza en el hepatocito por más de una vía y su producción excede lo que es necesario para el ensamblaje de los viriones¹. El HBsAg puede encontrarse en el plasma formando parte de estructuras filamentosas o esféricas sin capacidad infecciosa que pueden formar inmunocomplejos circulantes con antiHBs. La cuantificación del HBsAg incluye las 3 formas (viriones, esferas y filamentos)², y el interés en su determinación surgió hace unos años, cuando algunos estudios lo asociaron a los niveles intrahepáticos de cccDNA. Aunque los primeros intentos de cuantificación se realizaron en los años ochenta, no ha sido hasta la última década cuando se ha dispuesto de técnicas reproducibles y estandarizadas para la cuantificación del HBsAg. En la actualidad hay 2 pruebas comerciales, denominadas Architect QT assay® (Abbott Diagnostic) y Elecsys HBsAg II Quant assay® (Roche

Diagnostic), con muy buena correlación con los niveles del HBsAg, independientemente del genotipo del VHB³.

En los últimos años numerosos estudios han analizado el papel de la cuantificación del HBsAg en la historia natural de la hepatitis crónica B y su utilidad como marcador durante el tratamiento con interferón o antivirales orales.

Utilidad de la cuantificación del HBsAg en la historia natural de la hepatitis B

Existen 4 fases en el curso natural de la historia de la hepatitis B:

1. Inmunotolerancia, caracterizada por positividad del HBeAg, transaminasas normales, ADN VHB muy elevado y lesión hepática mínima o ausente.
2. Inmunoactividad/inmunoaclaramiento (HBeAg positivo, transaminasas elevadas, ADN VHB más bajo que en la fase anterior y lesión hepática de intensidad variable).
3. Portador inactivo (HBeAg negativo, ADN VHB < 2.000 UI/ml y transaminasas persistentemente normales).
4. Hepatitis crónica HBeAg-negativo (ADN VHB > 2.000 UI/ml, transaminasas elevadas y lesión hepática activa).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiersamaniego@telefonica.net
(J. García-Samaniego).

Durante la fase de inmunotolerancia los niveles de HBsAg y ADN VHB son elevados. En un estudio realizado en una cohorte de pacientes asiáticos con genotipos B y C los niveles medios de HBsAg fueron de $4,53 \log_{10}$ UI/ml, y significativamente mayores en los pacientes HBeAg positivo que en los HBeAg negativo⁴. En otro estudio realizado en Asia, Chan et al.⁵ analizaron 177 pacientes con hepatitis crónica B no tratados durante un periodo de 99 ± 16 meses. Los pacientes inmunotolerantes presentaron los niveles de ADN VHB y HBsAg más elevados ($8 \log_{10}$ UI/ml y $5 \log_{10}$ UI/ml, respectivamente). Durante el seguimiento, la reducción media del HBsAg por año fue de $-0,006 \log_{10}$.

Los niveles de HBsAg se han correlacionado también con las transaminasas y la actividad histológica. En un estudio con 140 pacientes HBeAg positivo con biopsia hepática que iban a iniciar tratamiento, 17 fueron clasificados como inmunotolerantes basándose en los parámetros bioquímicos y serológicos, y los 123 restantes dentro de la fase de inmonoacaramiento. La media de los valores de HBsAg fue de 105.020 UI/ml (ALT normal), 40.490 UI/ml (ALT 1-2 veces por encima del valor normal) y 9.362 UI/ml (ALT > 2 veces el valor normal) ($p < 0,001$). Los pacientes inmunotolerantes con transaminasas normales no tenían fibrosis; cuando la cifra de ALT era inferior a 2 veces el valor normal el porcentaje de pacientes sin lesión hepática era del 78%; y cuando era mayor de 2 este porcentaje cayó al 33%. Los niveles de HBsAg de los pacientes sin fibrosis fueron significativamente mayores que los de aquellos con fibrosis significativa. Por el contrario, los niveles de ADN VHB no se correlacionaron con la lesión histológica. En el análisis multivariante los factores asociados con ausencia de fibrosis en pacientes con ALT inferior a 2 veces el valor normal fueron un título de HBsAg > 25.000 UI/ml y la edad joven⁶. Otros estudios han alcanzado conclusiones similares y sugieren que la cuantificación del HBsAg puede ser útil en el manejo de los pacientes HBeAg positivo y evitar la realización de la biopsia hepática en algunos casos⁷.

Las guías de la EASL y AEEH establecen la diferencia entre portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg negativo en un valor de ADN VHB inferior a 2.000 UI/ml y una cifra de transaminasas persistentemente normal. Pero en la práctica clínica hay pacientes con valores de viremia discretamente elevados o aumentos puntuales de transaminasas en los que es difícil determinar fehacientemente el estado de portador inactivo o de hepatitis crónica HBeAg negativo. Numerosos estudios han intentado evaluar la utilidad de la cuantificación del HBsAg en esta situación. En uno de ellos, Brunetto et al.⁸ efectuaron el seguimiento de 209 pacientes durante una media de 34,5 meses. Los niveles de HBsAg fueron significativamente inferiores en los clasificados como portadores inactivos, mientras que aquellos con viremia inferior a 20.000 UI/ml presentaban niveles más bajos que los que presentaban fluctuaciones (883 vs 4.233 UI/ml). De acuerdo con los autores, la combinación de un título de HBsAg < 1.000 y ADN VHB < 2.000 UI/ml es capaz de identificar a los «verdaderos» portadores inactivos con un valor positivo de predicción (VPP) del 88% y negativo (VPN) del 96,7%. Adicionalmente, los niveles de HBsAg inferiores a 100 UI/ml pueden predecir la negatividad del antígeno en el seguimiento de los pacientes infectados por genotipo B o C⁹.

Otros estudios han correlacionado la cuantificación del antígeno y la predicción de la seroconversión del HBsAg¹⁰. Datos recientes de la cinética del HBsAg de 203 pacientes en los 3 años previos a su seroconversión comparados con otros tantos controles que no seroconvirtieron han demostrado la presencia de niveles significativamente inferiores de HBsAg en los seroconvertidores en comparación con los controles en cualquier momento del estudio. En el 75% de los pacientes que alcanzaron la seroconversión, los niveles de HBsAg fueron inferiores a 100 UI/ml en los 3 años anteriores. Los mejores predictores del aclaramiento del HBsAg fueron los valores de HBsAg inferiores a 200 UI/ml y su reducción anual de al menos $0,5 \log_{10}$. En otro estudio que incluyó 103 pacientes HBeAg negativo, un valor de HBsAg inferior a 100 UI/ml fue capaz de predecir la pérdida del antígeno con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 91%¹¹.

¿Se correlacionan los niveles de ADN VHB con los del HBsAg? Aunque los resultados son controvertidos, varios estudios coinciden en que esta correlación existe en los pacientes HBeAg positivo y no tanto en los pacientes HBeAg negativo^{3,12,13}. Por otra parte, los niveles de HBsAg son significativamente mayores en los pacientes coinfectados con el VIH en comparación con los pacientes mono infectados¹⁴, y son superiores en los que no reciben tratamiento antirretroviral en comparación con los tratados, especialmente si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200 células/mm³.

Utilidad de la cuantificación del HBsAg en los pacientes en tratamiento antiviral

En la actualidad muchos de los pacientes con hepatitis crónica B reciben tratamiento con antivirales orales de segunda generación (entecavir o tenofovir). Como es bien conocido, los pacientes HBe positivo deben recibir tratamiento hasta la seroconversión a anti-HBe, y los HBe negativo, indefinidamente. Por su parte, el tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) alcanza mayores porcentajes de seroconversión del HBeAg que los antivirales orales después de un año de tratamiento, pero la tolerancia es mala y la respuesta es pobre en pacientes HBeAg negativo. Por este motivo, varios estudios han tratado de determinar la capacidad de predicción de la cuantificación del HBsAg en la respuesta al tratamiento con PEG-IFN. En uno de estos estudios, Sonneveld et al.¹⁵ analizaron los niveles de HBsAg en pacientes HBeAg incluidos en 3 ensayos clínicos de PEG-IFN (monoterapia y combinación con lamivudina). De los 803 pacientes incluidos, el 23% aclaró el HBeAg y el 5% el HBsAg 6 meses después de haber finalizado el tratamiento. En los pacientes respondedores se observó una mayor disminución de los niveles de HBsAg incluso cuando se ajustó por el genotipo o por el tipo de tratamiento (monoterapia o terapia combinada). Cuando se analizó la cinética del HBsAg durante el tratamiento, los pacientes con HBsAg < 1.500 UI/ml alcanzaron respuesta en el 45%. En la semana 24 el título de HBsAg superior a 20.000 UI/ml identificó de forma muy precisa a los pacientes con muy baja probabilidad de respuesta, independientemente del genotipo. Con todo, los autores del estudio sí incluyen el genotipo en el algoritmo de respuesta en la semana 12, de manera que si los pacientes tienen genotipo A o D se

debe interrumpir el tratamiento si no hay disminución en los niveles de HBsAg, mientras que si el genotipo es C o D la interrupción se debe efectuar si el HBsAg supera las 20.000 UI/ml.

En otro estudio realizado en Asia¹⁶, los pacientes con una disminución del HBsAg mayor de 1 log₁₀ y niveles inferiores a 300 UI/ml en el mes 6 de tratamiento tuvieron una probabilidad de respuesta (definida como seroconversión del HBeAg y ADN < 2.000 UI/ml) del 75%, comparada con el 15% en los pacientes en que no alcanzaron este objetivo combinado.

Como ya se ha mencionado, los pacientes HBeAg negativo tienen tasas bajas de respuesta al tratamiento con PEG-IFN y son difíciles de monitorizar, por lo que en este caso cobra aún más importancia establecer reglas de parada. En 2010 Rijckborst et al.¹⁷, al evaluar un total de 102 pacientes HBeAg negativo tratados con PEG-IFN observaron que la no disminución de los niveles del HBsAg en la semana 12 de tratamiento, combinado con la disminución de menos de 2 log₁₀ del ADN VHB, tenía un VPN del 100%. Estos datos han sido validados recientemente por el mismo grupo utilizando otra cohorte de 160 pacientes¹⁸. También se ha investigado la importancia del genotipo del VHB en la cinética del HBsAg durante el tratamiento y su relación con la respuesta¹⁹. Datos muy recientes sugieren que los patrones de descenso son similares para los pacientes con genotipos A, B y D, pero en el caso de los pacientes con genotipo C no se observan diferencias entre respondedores y no respondedores.

Otro aspecto de especial interés es el análisis comparativo de la cinética del HBsAg entre los pacientes tratados con PEG-IFN y los que reciben análogos de nucleós(t)ido (AN). Los datos disponibles sugieren que la disminución del HBsAg es más lenta y menos pronunciada en los pacientes con AN. En los 2 estudios de registro de tenofovir se observó que en los pacientes HBeAg positivo los niveles de HBsAg disminuyen de forma más marcada que en los pacientes HBeAg negativo. En estos estudios solo se observó la pérdida del HBsAg en los pacientes HBeAg positivo con mayores títulos basales y una caída superior a 2 log₁₀ a las 24 semanas de tratamiento. En un grupo de pacientes tratados con telbivudina se observaron resultados similares: el descenso mayor de 1 log₁₀ en los niveles de antígeno al año de tratamiento fue predictor de la pérdida del HBsAg²⁰.

Los pacientes HBeAg negativo, por el contrario, tienen una disminución menos pronunciada del HBsAg. Algunos autores han sugerido que un descenso rápido del HBsAg durante el tratamiento podría identificar a los pacientes que con el tiempo perderían el HBsAg⁹. La mayoría de estos estudios están realizados con un número relativamente pequeño de pacientes, y se precisan estudios controlados para evaluar si la determinación periódica del HBsAg durante el tratamiento con AN es útil para identificar a los pacientes en los que se puede suspender el tratamiento.

Conclusiones

Los niveles de HBsAg varían en función de la fase evolutiva de la hepatitis B y son más elevados en los pacientes inmunotolerantes y más bajos en los portadores inactivos (fig. 1).

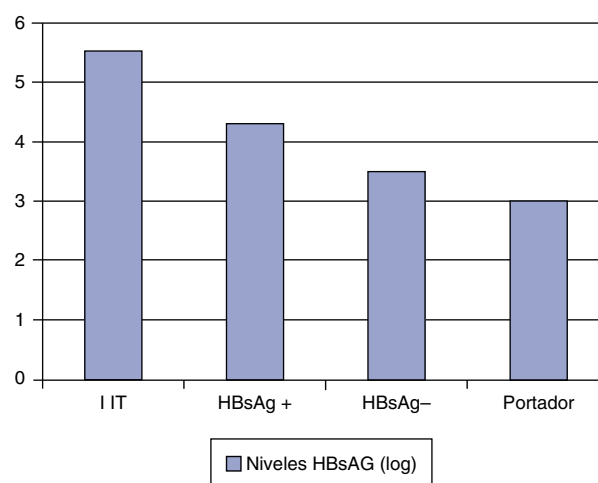


Figura 1 Título medio del HBsAg en las diferentes fases evolutivas de la hepatitis B.

Tabla 1 Utilidades de la cuantificación del HBsAg en la práctica clínica

Durante la historia natural de la enfermedad	Durante el tratamiento
• Facilitar el diagnóstico de los pacientes en fase de inmunotolerancia • Diagnóstico de los «verdaderos» portadores inactivos	• Establecer reglas de parada en los pacientes que reciben interferón pegilado • En un futuro valorar la suspensión del tratamiento con antivirales orales

La determinación del HBsAg puede ser útil en la práctica clínica en determinadas situaciones (tabla 1), especialmente en pacientes tratados con PEG-IFN, y puede ayudar a la toma de decisiones sobre el seguimiento y la interrupción del tratamiento.

Se precisan estudios en pacientes HBeAg negativo tratados con AN que permitan identificar a aquellos en los que es posible la suspensión del tratamiento.

Bibliografía

1. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: A review. *Hepatology*. 2011;54:E1-9.
2. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 2013;33 Suppl 1:125-32.
3. Zhou B, Liu M, Lv G, Zheng H, Wang Y, Sun J, et al. Quantification of hepatitis B surface antigen and e antigen: Correlation between Elecsys and Architect assays. *J Viral Hepat*. 2013;20:422-6.
4. Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, Croash C, Bell S, Desmond PV, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: A perspective on Asia. *J Hepatol*. 2010;52:508-13.
5. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:1232-41.

6. Seto WK, Wong DK, Fung J, Ip PP, Yuen JC, Hung IF, 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.
7. Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, Ho CH, Wu IC, Chang TT, et al. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2013;57:323–30.
8. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:483–90.
9. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. A core group report. *J Hepatol*. 2011;55:1121–31.
10. Seto WK, Wong DK, Fung F, Hung IF, Fong DY, Yuen JC, et al. A large case-control study on the predictability of hepatitis B surface antigen levels three years before hepatitis B surface antigen seroclearance. *Hepatology*. 2012;56:812–9.
11. Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan H, Wong WV. Definition of inactive hepatitis B carriers by serum HBsAg levels. A long-term follow-up study on HBsAg seroclearance. *J Hepatol*. 2011;54:S144–5.
12. Su TH, Hsu CS, Chen CL, Liu CH, Huang YW, Tseng TC, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2010;15:1133–9.
13. Jaroszewicz J, Calle B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen levels in the natural history of hepatitis B virus infection: A European perspective. *J Hepatol*. 2010;52:514–22.
14. Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, Mauss S, Vogel M, Ingiliz P, et al. Hepatitis B surface antigen concentration in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS ONE*. 2012;7:e43143.
15. Sonneveld M, 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;58:872–80.
16. Chan HL, Wong VW, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1323–5.
17. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, 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.
18. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol*. 2012;56:1006–11.
19. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative CHB: On treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol*. 2013;59:1153–9.
20. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*. 2010;52:1611–20.