



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## HEPATITIS B

### Caracterización de los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B sin indicación de tratamiento

Ramon Planas

Unidad de Hepatología, CIBERehd, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

#### PALABRAS CLAVE

Hepatitis crónica B;  
Tolerancia inmune;  
Portador inactivo del  
VHB;  
Valores del HBsAg

#### Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un proceso dinámico que resulta de la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune del huésped. De acuerdo con los documentos de consenso de la EASL y la AEEH, no está indicado el tratamiento en la fase de tolerancia inmune y en la de portador inactivo. Sin embargo, en las 2 fases hay situaciones, que podríamos denominar “zona gris” de la infección crónica por el VHB, en las que no es fácil la clasificación correcta de los pacientes y en las que es posible plantear el inicio del tratamiento. En la fase de tolerancia inmune puede estar indicado el tratamiento en profesionales sanitarios cuyas responsabilidades requieren su participación en procedimientos invasivos, así como en mujeres embarazadas HBeAg positivo y ALT normal con valores altos de ADN-VHB, en las que está indicado el tratamiento antiviral oral durante el último trimestre del embarazo para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VHB de la madre al hijo. En la fase de portador inactivo, en los pacientes HBeAg negativo con ALT persistentemente normal y ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/ml, la intensidad de la lesión hepática determinará la indicación de tratamiento. En estos pacientes, si ya existe una cirrosis establecida, está indicado el tratamiento si el ADN-VHB es detectable, independientemente del valor de la ALT.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: rplanas.germanstrias@gencat.cat

**KEYWORDS**

Chronic hepatitis B;  
Immune tolerant;  
Inactive HBV carrier;  
HBsAg values

## Characterization of patients with chronic hepatitis B virus infection without indication for treatment

**Abstract**

Chronic infection by the hepatitis B virus (HBV) is a dynamic process that results from the interaction between HBV replication and the host's immune response. In accordance with the consensus document of the European Association for the Study of the Liver, treatment is not indicated for the immune tolerant and inactive carrier phases. However, there are situations in the 2 phases (which we could call gray areas of chronic HBV infection) in which the correct categorization of patients is not easy and in which the start of treatment can be proposed. In the immune tolerant phase, treatment could be indicated for health professionals whose responsibilities require their participation in invasive procedures. Treatment could also be indicated for pregnant women who are HBeAg-positive, ALT normal and have high HBV DNA values and for whom oral antiviral treatment is indicated during the last trimester of pregnancy to reduce the risk of vertical HBV transmission from mother to child. For patients in the inactive carrier phase who are HBeAg-negative with persistent normal ALT levels and HBV DNA  $\geq 2000$  IU/mL, the intensity of the hepatic lesion will determine the indication for treatment. If these patients already have established cirrhosis then treatment is indicated if the HBV DNA is detectable, regardless of the ALT level.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un proceso dinámico que resulta de la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune del huésped. En su historia natural se pueden diferenciar 5 fases, no necesariamente secuenciales: fase de tolerancia inmune, fase de actividad inmune HBsAg (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B) positivo, fase de portador inactivo, fase de hepatitis crónica HBeAg (antígeno "e" del virus de la hepatitis B) negativo y fase de remisión tras la pérdida del HBsAg. De acuerdo con los documentos de consenso más recientes de la EASL (European Association for the Study of the Liver)<sup>1</sup> y la AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado)<sup>2</sup> no está indicado el tratamiento en la fase de tolerancia inmune y en la de portador inactivo y, obviamente, tampoco en la fase de remisión tras la pérdida del HBsAg. Sin embargo, tanto en la fase de tolerancia inmune como en la de portador inactivo hay situaciones, que podríamos denominar "zona gris" de la infección crónica por el VHB, en las que no es fácil la clasificación correcta de los pacientes y en las que, en ocasiones, es posible plantear el inicio del tratamiento.

## Fase de tolerancia inmune

La fase de tolerancia inmune se caracteriza por presentar el HBeAg positivo, valores altos de replicación viral (lo que se refleja por los valores séricos muy elevados de ADN-VHB), alanina aminotransferasa (ALT) normal o mínimamente elevada, histología hepática normal o necroinflamación hepática leve y progresión lenta o nula de la fibrosis<sup>3</sup>. En los pacientes con infección perinatal o adquirida en la infancia

precoz esta fase suele durar 2 o 3 décadas, y muchos de estos pacientes acabarán desarrollando posteriormente una hepatitis crónica B HBeAg positivo<sup>4</sup>. En cambio, en los que adquieren la infección en la adolescencia o en la edad adulta es poco duradera y suele corresponder al período de incubación y solo suelen cronificar alrededor del 5% de los casos. En esta fase de tolerancia inmune, la tasa de seroconversión espontánea (pérdida de HBeAg con desarrollo de anti-HBe) es muy baja. Estos pacientes son muy contagiosos

**Tabla 1** Fase de tolerancia inmune

**Características**

HBeAg positivo, valores elevados de ADN-VHB, ALT normal o mínimamente elevada, histología hepática normal o necroinflamación leve

**Recomendaciones**

1. < 30 años y sin historia familiar de CHC: no indicados biopsia ni inicio de tratamiento
2.  $\geq 30$  años y/o historia familiar de CHC: considerar biopsia o incluso tratamiento
3. Situaciones en las que es posible la indicación del tratamiento:
  - Profesionales sanitarios que realizan procedimientos invasivos
  - Mujeres embarazadas con ADN-VHB  $> 10^{6-7}$  UI/mL y ALT: tratamiento antiviral tercer trimestre y hasta 3 meses después del parto

ALT: alanina aminotransferasa; CHC: carcinoma hepatocelular; HBeAg: antígeno "e" de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

dado que presentan unos valores muy elevados de carga viral.

Es bien conocido que la persistencia de valores elevados de ADN-VHB y la prolongación del estado HBeAg positivo pueden incrementar el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) y la progresión de la hepatopatía<sup>5</sup>. Consecuentemente, la decisión de realizar biopsia hepática e iniciar tratamiento en los pacientes HBeAg positivo, viremia alta y ALT persistentemente normal debe ser individualizada<sup>1,2</sup>, teniendo en cuenta la edad del paciente y la historia familiar de CHC, 2 factores asociados con gravedad histológica y peor evolución pronóstica<sup>6</sup>. En los pacientes en la fase de tolerancia inmune y con una edad inferior a 30 años y sin historia familiar de CHC, no está indicada la realización de biopsia hepática ni el inicio del tratamiento. En ellos deben efectuarse controles analíticos periódicos cada 3-6 meses e indicar biopsia hepática o incluso tratamiento cuando superen los 30 años de edad y/o presenten historia familiar de CHC<sup>1,2</sup>.

Situaciones en las que es posible la indicación de tratamiento

Hay 2 subgrupos de pacientes HBeAg positivo y ALT persistentemente normal en los que puede estar indicado el tratamiento independientemente de la edad y la historia familiar de CHC. El primero lo constituyen los profesionales sanitarios cuyas responsabilidades requieren su participación en procedimientos invasivos (particularmente cirujanos, dentistas, etc.) y que no podrían desarrollar su trabajo mientras sean HBeAg positivo y tengan valores altos de ADN-VHB, por lo que en ellos estaría indicado el tratamien-

to. El segundo lo constituyen las mujeres embarazadas HBeAg positivo y ALT normal con valores altos de ADN-VHB (> 10 UI/ml)<sup>6,7</sup>, en las que está indicado el tratamiento antiviral oral con telbivudina, lamivudina o tenofovir (agente potente de la categoría B de la Food and Drug Administration) durante el último trimestre del embarazo, para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VHB de la madre al hijo<sup>7</sup>. El tratamiento antiviral puede pararse a los 3 meses del parto<sup>1</sup> (tabla 1).

Fase de portador inactivo

La fase de portador inactivo se define por presentar HBeAg negativo y anti-HBe positivo, valores bajos de ADN-VHB, < 2.000 UI/ml, y valores de ALT persistentemente normales (ALT normal cada 3-4 meses durante ≥ 1 año)<sup>1,2</sup>. El pronóstico de estos pacientes a largo plazo normalmente es bueno<sup>8,9</sup>. En estos pacientes, no está indicada la biopsia hepática ni el inicio del tratamiento, pero deben ser controlados con determinaciones de ALT cada 6 meses y de ADN-VHB periódicamente (anualmente)<sup>1,2</sup>. En estos sujetos, la pérdida del HBsAg con desarrollo de anti-HBs puede ocurrir espontáneamente en el 1-3% de casos anuales, habitualmente tras varios años de valores indetectables del ADN-VHB<sup>10</sup>.

Diferenciación entre portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg negativo

Algunos pacientes portadores inactivos pueden presentar valores del ADN-VHB > 2.000 UI/ml (habitualmente < 20.000 UI/ml) a pesar de tener una ALT persistentemente normal. En estos casos puede ser difícil diferenciar el estado de portador inactivo con el de hepatitis crónica HBeAg negativo. Para ello pueden ser útiles 2 estrategias: reducir el dintel del valor de la ALT o emplear la cuantificación del HBsAg.

Recientemente se ha sugerido que el límite superior de la normalidad de la ALT debería reducirse a 30 UI/l para el varón y a 19 UI/l para la mujer. Aplicando este criterio en 96 pacientes (32 hepatitis crónica HBeAg positivo, 19 portadores inactivos y 40 hepatitis crónica HBeAg negativo) se observó que si los pacientes presentaban < 30 UI/l en varones y < 19 UI/l en mujeres y los valores del ADN-VHB eran < 20.000 UI/ml, el riesgo de hepatitis crónica fue solo del 5%, mientras que si tanto la ALT como el ADN-VHB eran superiores, el riesgo aumentó al 86%<sup>11</sup>.

Mientras que los valores del ADN-VHB acostumbran a fluctuar en el tiempo, los del HBsAg, al variar muy poco en el tiempo y permanecer a valores bajos en los portadores inactivos, pueden constituir un adyuvante útil para la identificación del estado auténtico de portador inactivo. En efecto, numerosos estudios han demostrado que los portadores inactivos habitualmente presentan valores séricos del HBsAg < 1.000 UI/ml, si bien estos valores pueden también observarse ocasionalmente en pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo. En un estudio italiano realizado en pacientes con el genotipo D se demostró que la coexistencia de ADN-VHB < 2.000 UI/ml y HBsAg < 1.000 UI/ml permitía identificar con precisión a los portadores inactivos con un valor predictivo positivo del 88%<sup>12</sup>. En otro estudio francés

Tabla 2 Fase de portador inactivo

Características

HBeAg negativo y anti-HBe positivo, ADN-VHB < 2.000 UI/ml y ALT persistentemente normal (ALT normal cada 3-4 meses durante ≥ 1 año)

Diferenciación entre portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg negativo

- Si ADN-VHB < 2.000 UI/ml y HBsAg < 1.000 UI/ml: portador inactivo con VPP del 86-88%
- Situaciones en las que es posible la indicación de tratamiento
- ALT persistentemente normal y ADN-VHB ≥ 2.000 UI/ml: la intensidad de la lesión hepática determinará la indicación de tratar
- ADN-VHB < 2.000 UI/ml y ALT discretamente elevada: se recomienda biopsia para evaluar la causa del aumento de ALT
- Si el paciente presenta cirrosis: tratar si el ADN-VHB es detectable, independientemente del valor de ALT

ALT: alanina aminotransferasa; anti-HBe: anticuerpos frente al antígeno “e” del VHB; HBeAg: antígeno “e” de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B; VPP: valor predictivo positivo.

realizado en pacientes con genotipos A-E, los mismos valores de corte permitieron identificar a los portadores inactivos con un valor predictivo positivo del 86%<sup>13</sup>.

### Situaciones en las que es posible la indicación de tratamiento

En los pacientes HBeAg negativo con ALT persistentemente normal y ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/ml, la intensidad de la lesión hepática determinará la indicación de tratamiento. En los pacientes con lesión hepática leve (A1F1 en la escala METAVIR), el seguimiento es obligatorio y se puede considerar el tratamiento<sup>2</sup>.

En los pacientes HBeAg negativo con ADN-VHB  $< 2.000$  UI/ml y ALT discretamente elevada es recomendable realizar una biopsia hepática para evaluar la causa del aumento de la ALT<sup>1</sup>.

Por último, aunque infrecuentemente, se puede pasar de la fase de actividad inmune, sobre todo si esta ha sido muy prolongada, a la de portador inactivo presentando el paciente ya una cirrosis establecida inactiva. Obviamente, en estos casos está indicado el tratamiento si el ADN-VHB es detectable, independientemente del valor de la ALT<sup>1</sup> (tabla 2).

### Conflicto de intereses

El autor declara haber participado como consultor y en conferencias para BMS.

### Bibliografía

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- 2 Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, 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;35:512-28.
- 3 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
- 4 Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol.* 1990;10:29-34.
- 5 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
- 6 Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51:435-44.
- 7 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:1215-21.
- 8 Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat.* 2012;19:138-46.
- 9 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.
- 10 Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology.* 2010;139:474-82.
- 11 Assy N, Beniashvili Z, Djibre A, Nasser G, Grosowski M, Nseir W. Lower baseline ALT cut-off values and HBV DNA levels better differentiate HBeAg(-) chronic hepatitis B patients from inactive carriers. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3025-31.
- 12 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.
- 13 Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Intern.* 2013;33 Suppl 1:125-32.