



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



HEPATITIS B

Seguimiento bioquímico, serológico y virológico en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B no tratados: portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg negativo e inmunotolerante

Emilio Suárez García

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

PALABRAS CLAVE

Infección crónica VHB;
Portador inactivo;
Inmunotolerante;
Biopsia hepática;
Reactivación VHB;
Seroconversión
espontánea HBeAg;
Progresión de la fibrosis

KEYWORDS

Chronic HBV infection;
Inactive carrier;
Immune-tolerant;
Liver biopsy;
HBV reactivation;
Spontaneous HBeAg
seroconversion;
Progression of fibrosis

Resumen

En los pacientes con infección crónica por VHB no tratados es necesario un seguimiento bioquímico, serológico y virológico mientras persista la infección. En los pacientes portadores inactivos el seguimiento sirve para detectar reactivación o pérdida del HBsAg. Tras la pérdida del HBsAg no se recomienda seguimiento salvo que el paciente requiera un tratamiento inmunosupresor. En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo con ALT normal y carga viral entre 2.000 y 20.000 UI/ml se precisa un seguimiento para valorar la progresión de la enfermedad. En los pacientes inmunotolerantes el seguimiento sirve para valorar seroconversión espontánea del HBeAg.

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

Biochemical, serological and virologic follow-up in patients with chronic untreated hepatitis B virus infection: inactive carrier, chronic HBeAg-negative and immune-tolerant hepatitis

Abstract

Biochemical, serological and virologic follow-up is necessary for patients with chronic untreated HBV infection while the infection persists. For patients who are inactive carriers, follow-up helps detect reactivation or loss of HBsAg. After the loss of HBsAg, follow-up is not recommended unless the patient requires immunosuppressive therapy. For patients with chronic HBeAg-negative hepatitis with normal ALT levels and a viral load between 2000 and 20,000 IU/mL, follow-up is required to assess the progression of the disease. For patients who are immune-tolerant, follow-up helps assess the spontaneous seroconversion of HBeAg.

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

Tabla 1 Recomendaciones de seguimiento

	ALT	ADN-VHB	Serología VHB
Portador inactivo	6 meses	12 meses	12 meses ^a
Hepatitis crónica HBeAg negativo	3 meses durante 3 años	6 meses durante 3 años	No necesaria
	6 meses	12 meses	
Inmunotolerante	3-6 meses ^b	6 meses	6 meses
	1-3 meses ^c	3 meses ^c	3 meses ^c

ALT: alanina aminotransferasa; HBeAg: antígeno “e” de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

^aSi ADN-VHB es indetectable.

^bSegún edad y valor de ALT.

^cSi aumento del valor de ALT > 2 o 3 veces el valor normal.

Portador inactivo

En pacientes HBeAg (antígeno “e” de la hepatitis B) negativo con alanina aminotransferasa (ALT) normal (definida como inferior al valor de referencia del laboratorio) y ADN-virus de la hepatitis B (VHB) < 2.000 UI/ml es necesario confirmar el diagnóstico de portador inactivo. Para ello se recomienda determinar ALT cada 3 meses y el ADN-VHB cada 6 meses durante 1 año^{1,2}. Puede ser útil la cuantificación de HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B) y la valoración de la fibrosis hepática mediante elastometría de transición (ET).

Si se mantienen los valores de ALT normales y el valor de ADN-VHB < 2.000 UI/ml, se sustenta el diagnóstico. Un valor de HBsAg < 1.000 UI/ml identifica con un alto valor predictivo a los portadores inactivos, tanto de genotipo D como de genotipo B o C^{3,4}. Por el contrario, un valor de HBsAg > 1.000 UI/ml en pacientes de genotipo B o C se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a largo plazo⁴.

Tras confirmar el diagnóstico es necesario un seguimiento posterior para detectar la posible reactivación o pérdida de HBsAg. Se recomienda determinar ALT cada 6 meses y ADN-VHB cada 12 meses. Si el valor de ADN-VHB es indetectable aumenta la probabilidad de pérdida de HBsAg, por lo que se recomienda determinar HBsAg y antiHBs anualmente⁵. En pacientes con genotipo B o C, un valor de HBsAg < 100 o 10 UI/ml predice la pérdida de HBsAg^{6,7}.

Tras el desarrollo de antiHBs no es necesario un seguimiento posterior, salvo que el paciente requiera tratamiento inmunosupresor o quimioterapia.

Hepatitis crónica antígeno “e” del virus de la hepatitis B negativo

El tratamiento de la hepatitis crónica HBeAg negativo está indicado, según las guías de práctica clínica más recientes, en los pacientes con ALT elevada por encima del valor normal, ADN-VHB > 2.000 UI/ml y lesión hepática significativa valorada mediante biopsia hepática o ET. En pacientes con ALT normal y lesión hepática significativa se recomienda el tratamiento^{8,9}.

Sin embargo, los pacientes con ALT persistentemente normal y ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml muestran le-

sión hepática significativa evaluada por biopsia hepática en un porcentaje escaso, con el consiguiente riesgo de complicaciones que conlleva esta técnica diagnóstica¹⁰. Por ello se ha propuesto que estos pacientes sean seguidos sin biopsia hepática y sin tratamiento⁸.

Se recomienda determinar ALT cada 3 meses y ADN-VHB cada 6 meses durante 3 años. Puede ser útil la realización de ET. Si los valores de ALT y ADN-VHB no muestran cambios durante este tiempo se puede aumentar el intervalo a 6 meses para ALT y a 12 meses para la carga viral, manteniendo ET anual. Si el seguimiento muestra una elevación de ALT por encima del valor normal o ADN-VHB > 20.000 UI/ml se recomienda realizar biopsia hepática. La indicación de tratamiento depende de los hallazgos de dicha biopsia.

Si la biopsia hepática muestra fibrosis leve y no se inicia tratamiento se sugiere determinar ALT y ADN-VHB cada 6 meses. La indicación de tratamiento depende de la progresión de la lesión valorada anualmente por ET o cada 5 años por biopsia hepática.

Inmunotolerante

La fase de inmunotolerancia de hepatitis B se caracteriza por HBeAg positivo, valores normales o poco elevados de ALT, valores muy elevados de ADN-VHB y necroinflamación hepática leve o ausente. La tasa de seroconversión espontánea de HBeAg es muy baja¹¹. La progresión de la fibrosis es nula o muy lenta¹². Pacientes HBeAg positivo con valores de ALT poco elevados tratados con entecavir presentan respuesta baja, sobre todo seroconversión de HBeAg¹³. El tratamiento con tenofovir aislado o combinado con emtricitabina durante 4 años en pacientes inmunotolerantes consigue buena respuesta viral, sobre todo en el grupo de tratamiento combinado, pero seroconversión de HBeAg muy escasa¹⁴.

Por todo ello, no se recomienda biopsia hepática ni tratamiento en las guías de práctica clínica, salvo cuando se eleven los valores de ALT, se alcancen los 30 años de edad o exista una historia familiar de cirrosis o carcinoma hepatocelular^{8,9}. Sin embargo es imprescindible el seguimiento de estos pacientes.

Se recomienda determinar ALT cada 3 o 6 meses según edad y valor de ALT (más frecuente si más edad y ALT ligeramente elevada), ADN-VHB cada 6 meses y HBeAg cada

6 meses. En el seguimiento puede ser útil la realización de ET anual. Si se produce un aumento de ALT superior a 2 o 3 veces el valor normal se debe determinar ALT cada 1 o 3 meses, con ADN-VHB y HBeAg cada 3 meses para valorar seroconversión espontánea de HBeAg. Si esta no se produce tras 6 meses se debe realizar biopsia hepática para iniciar tratamiento.

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de seguimiento.

Conflicto de intereses

El autor declara haber colaborado como consultor y/o ponente para Bristol-Myers Squibb y Gilead.

Bibliografía

1. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Colombat M, Akre-mi R, Pham BN, et al. Serum hepatitis B virus HBV DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol.* 2002;36:543-6.
2. 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.
3. 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.
4. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology.* 2013;57:441-50.
5. 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.
6. Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *J Hepatol.* 2013;58:853-60.
7. 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.
8. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
9. 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.
10. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology.* 2008;48:1451-9.
11. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-52.
12. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology.* 2007;46:395-401.
13. Wu IC, Lai CL, Han SHB, Han KH, Gordon SC, Chao YC, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology.* 2010;51:1185-9.
14. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Tenofovir DF (TDF) compared to emtricitabine (FTC)/TDF in HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) virus-infected patients in the immune tolerant (IT) phase. *J Hepatol.* 2013;58:545.