



## HEPATITIS B

# Cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en la caracterización y seguimiento

Manuel Rodríguez\* y María Luisa González-Diéguez

Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;  
Historia natural;  
Hepatocarcinoma;  
HBeAg;  
cccADN

### Resumen

La reciente disponibilidad de técnicas comerciales para la cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) ha provocado un renacimiento en el interés por él. En los últimos años se ha evaluado su potencial como biomarcador de la historia natural de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento antiviral. Los valores séricos de HBsAg son reflejo de la actividad transcripcional del cccADN y, por lo tanto, su determinación podría constituir un complemento a la del ADN-virus de la hepatitis B (VHB) en la categorización de las distintas fases de la infección crónica por VHB. Durante su historia natural los valores de HBsAg disminuyen progresivamente desde la fase de tolerancia inmune a la de portador inactivo. En pacientes HBeAg negativo, la determinación combinada de ADN-VHB y de HBsAg puede ser útil en la diferenciación entre portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg(-), en la estratificación del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma y en la predicción del aclaramiento del HBsAg.

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

### KEYWORDS

Hepatitis B;  
Natural history;  
Hepatocarcinoma;  
HBeAg;  
cccDNA

### Quantification of the hepatitis B surface antigen in the characterization and follow-up

### Abstract

The recent availability of commercial techniques for the quantification of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) has revived interest in this antigen. In recent years, the antigen's potential as a biomarker of the natural history of the disease and its response to antiviral treatment has been assessed. HBsAg serum values reflect the transcriptional activity of cccDNA; reading these values could therefore complement the reading of hepatitis B virus (HBV) DNA in the categorization of the various phases of chronic HBV infection. During its natural history, HBsAg values progressively decrease from the immune-tolerant phase to the inactive carrier phase. For patients who are HBeAg-negative, the combined reading of HBV DNA and HBsAg can be useful for differentiating inactive carriers from patients with chronic HBeAg-negative hepatitis, for stratifying the risk of developing hepatocarcinoma and for predicting HBsAg clearance.

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

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manurodrigg@gmail.com (M. Rodríguez)

## Introducción

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) fue la primera proteína del virus detectada en suero y desde su descubrimiento, hace más de 4 décadas<sup>1</sup>, sigue siendo clave en el diagnóstico de la infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infección crónica por VHB como la persistencia del HBsAg en suero durante más de 6 meses y la infección aguda como su presencia transitoria. Por otra parte, la desaparición del HBsAg del suero de pacientes con infección crónica se considera como el punto más próximo a la curación y refleja la existencia de un control inmunológico de la infección, confiriendo un excelente pronóstico en ausencia de cirrosis o de infección simultánea por otros virus<sup>2</sup>. Tradicionalmente, los valores de HBsAg se han medido de forma cualitativa, mediante métodos de enzoinmunoanálisis. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado y comercializado técnicas que permiten su cuantificación, lo que ha despertado un creciente interés acerca del significado y la utilidad clínica que puede tener la determinación de los valores séricos del antígeno, tanto en lo que se refiere a la monitorización de la historia natural de la enfermedad como a la predicción de la respuesta al tratamiento antiviral.

## Técnicas de cuantificación del HBsAg

Las 2 técnicas más utilizadas para cuantificar el HBsAg sérico son el Architect HBsAg QT® (Abbott Laboratories) y el Elecsys HBsAg II Quant® (Roche Diagnostics). Ambos enzoinmunoanálisis son relativamente baratos, totalmente automatizados, usan plataformas habituales en la gran mayoría de los laboratorios y tienen capacidad de expresar los títulos del HBsAg en UI/ml, basándose en la referencia estándar de la OMS, siendo 1 UI/ml el equivalente a 1-10 ng/ml de HBsAg. El Architect® puede medir valores de HBsAg en un rango desde 0,05 a 250 UI/ml y es necesaria una dilución manual para cuantificar valores superiores. Por su parte, el Elecsys II® incorpora un sistema de dilución automático con un rango de cuantificación de 0,05 a 52.000 UI/ml. Cuando se han comparado los 2 métodos se ha observado que hay una excelente correlación en los resultados, independientemente de los títulos de HBsAg y del genotipo del VHB<sup>3,4</sup>.

## Correlación entre los títulos del HBsAg sérico y los valores de replicación viral

El interés en la cuantificación del HBsAg se inició con la observación de que sus títulos podrían estar asociados con los valores de ADN circular covalentemente cerrado (cccADN), que sirve de matriz para la replicación viral dentro del núcleo de los hepatocitos y, en última instancia, con el número de células infectadas<sup>5</sup>. El HBsAg circula en el suero de los pacientes infectados formando parte de los viriones completos o como partículas subvirales no infecciosas, filamentosas o esféricas, producidas a partir del cccADN o por secuencias de la envoltura viral integradas en el genoma del huésped. Estas partículas subvirales son secretadas en ex-

ceso en relación con los viriones completos y protegen al virus de la respuesta inmune humoral. Las técnicas de cuantificación del HBsAg detectan todas las formas de antígeno circulante, debido a que los anticuerpos usados identifican epítomos de la proteína S del genoma del VHB y no son capaces de distinguir entre el HBsAg asociado a viriones completos y el que circula en forma de partículas subvirales<sup>6</sup>. Este hecho explica que no siempre haya una correlación entre los valores de replicación viral, determinados por la cantidad de ADN-VHB en suero o de cccADN intrahepático, y los valores de HBsAg circulante. Dicha correlación existe únicamente en pacientes HBeAg(+)<sup>7</sup> (antígeno “e” del VHB), mientras que no se ha observado en pacientes HBeAg(-), en los que la mayoría del HBsAg circula como partículas subvirales<sup>7,8</sup>. En esta última situación, los títulos de HBsAg parecen estar preservados con respecto a los valores de ADN-VHB sérico y de cccADN intrahepático y esta disociación se puede deber a la síntesis de HBsAg por genomas del VHB integrados en el huésped, que no son capaces de sintetizar viriones completos, o por un mayor control inmunológico sobre la vía de la replicación viral que sobre la vía de la síntesis y secreción del HBsAg. Por todo ello, la cuantificación del HBsAg sérico no puede sustituir a la cuantificación del ADN-VHB, pero puede ofrecer información adicional a esta<sup>6</sup>.

## Valores séricos del HBsAg en las distintas fases de la infección crónica por virus de la hepatitis B

En la infección crónica por VHB hay 5 fases que son consecuencia de la interrelación entre el virus y el sistema inmune: tolerancia inmune, actividad inmune, portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg(-) (HCEN) y fase de remisión que ocurre tras la pérdida del HBsAg<sup>9</sup>. La caracterización de las primeras 4 fases se basa en la presencia o ausencia del HBeAg, los valores de alanina aminotransferasa (ALT), los valores de ADN-VHB sérico y, en ocasiones, los hallazgos histológicos.

Varios grupos han comparado los valores de HBsAg en las distintas fases de la infección y los resultados obtenidos han sido bastante concordantes, a pesar de que los estudios han sido realizados en poblaciones distintas<sup>10-13</sup>. Probablemente, las diferencias observadas se deban fundamentalmente a los distintos criterios utilizados para definir las fases de la infección y, en menor medida, a la diversidad en los genotipos virales. En todos los estudios se ha observado que los valores séricos del HBsAg varían significativamente durante las distintas fases y que estos se correlacionan inversamente con el control inmune del VHB: a mayor control menores valores de HBsAg<sup>10-13</sup>. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que los valores séricos del HBsAg reflejan la compleja relación entre el virus y el sistema inmunológico y ofrecen una información complementaria a la determinación de la carga viral. Los valores más elevados de HBsAg se han observado en la fase de tolerancia inmune (4,2-4,9 log<sub>10</sub> UI/ml), declinan en la fase de actividad inmune (3,6-4,3 log<sub>10</sub> UI/ml) y disminuyen lenta y progresivamente tras la seroconversión del HBeAg. Los títulos más bajos (2,0-3,0 log<sub>10</sub> UI/ml) los presentan los portadores inactivos, mientras

**Tabla 1** Distribución de los valores de HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B) en las diferentes fases de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)

Autor, año de publicación (país)	Tolerancia inmune (log UI/ml)	Actividad inmune (log UI/ml)	Portador inactivo (log UI/ml)	HCEN (log UI/ml)
Chan et al, 2010 (China)	4,97	3,78	2,24	2,98
Jaroszewicz et al, 2010 (Alemania-Polonia)	4,96	4,37	3,09	3,87
Nguyen et al, 2010 (Australia)	4,53	4,03	2,86	3,35
Kim et al, 2011 (Corea del Sur)	4,29	3,64	2,05	3,23

HCEN: hepatitis crónica HBeAg (antígeno “e” de la hepatitis B) negativo.

que los pacientes con HCEN muestran valores intermedios ( $2,9-3,8 \log_{10}$  UI/ml) (tabla 1). No obstante, pese a que en todos estos estudios transversales las diferencias en los valores del antígeno entre las distintas fases fueron significativas, el solapamiento entre ellas ha impedido establecer valores que pudieran diferenciarlas con un grado de fiabilidad aceptable<sup>10,13</sup>.

Un estudio longitudinal realizado en China analizó los cambios producidos en los valores de HBsAg durante la progresión natural de la enfermedad<sup>10</sup>. Estudió a 117 pacientes que fueron seguidos durante una mediana de 8 años. Siete pacientes se encontraban en la fase de inmunotolerancia, 42 en la de actividad inmune, 22 en la de portador inactivo y 46 en la de HCEN. Los valores de HBsAg se mantuvieron persistentemente elevados en los pacientes inmunotolerantes, con valores en torno a los  $5 \log_{10}$  UI/ml, mientras que en aquellos en fase de actividad inmune se observó una reducción muy leve en estos durante el seguimiento ( $0,021 \log_{10}$  UI/ml por año). Por otra parte, en los pacientes HBeAg(-), la reducción fue mayor que en los HBeAg(+), sin observarse diferencias entre portadores inactivos ( $0,043 \log_{10}$  UI/ml por año) y pacientes con HCEN ( $0,041 \log_{10}$  UI/ml por año).

### Utilidad de la cuantificación del HBsAg en pacientes HBeAg positivo

Las 2 fases de la infección crónica por VHB que cursan con la presencia de HBeAg sérico son las de tolerancia inmune y de actividad inmune. La distinción entre ellas es importante, ya que en la primera generalmente no está indicado el tratamiento antiviral por la escasa lesión histológica que acarrea, mientras que sí lo suele estar en la segunda por el riesgo de progresión a cirrosis<sup>9,14</sup>. La diferenciación entre ambas no suele ser difícil por los altos valores de ADN-VHB y la normalidad en las cifras de ALT con que cursa la fase de tolerancia inmune. A pesar de que los estudios transversales han mostrado que los valores séricos de HBsAg son significativamente superiores en la fase de tolerancia inmune que en la de actividad inmune<sup>10-13</sup>, el solapamiento de los resultados entre ellas ha impedido obtener un dintel que permita diferenciarlas<sup>10</sup>. Tampoco los valores de HBsAg parecen ser útiles para distinguir entre pacientes en fase de actividad inmune que seroconvierten durante el seguimiento de los que permanecen siendo HBeAg(+)<sup>10</sup>.

Algunos pacientes en fase de tolerancia inmune, especialmente aquellos con edad superior a 30 años, pueden tener lesiones hepáticas moderadas, a pesar de cursar con valores de ALT normales o mínimamente elevados. Por otra parte, no es infrecuente que pacientes en fase de actividad inmune tengan lesiones leves, lo que hace de la biopsia hepática un procedimiento necesario en muchos de estos casos<sup>9,14</sup>. En este sentido, 2 estudios recientes han abordado la utilidad de la cuantificación del HBsAg sérico en la predicción del estadio de fibrosis hepática en pacientes HBeAg positivo<sup>15,16</sup>.

En el estudio realizado en China<sup>15</sup> se analizaron 140 pacientes HBeAg(+) y con valores de ALT  $\leq 2$  veces el límite superior de la normalidad y se observó que los valores séricos de HBsAg fueron significativamente mayores en pacientes con fibrosis “insignificante”, definida por una puntuación  $\leq 1$  en la escala de Ishak, que en aquellos con fibrosis moderada o severa (puntuación  $> 1$ ). Un valor de HBsAg  $\geq 25.000$  UI/ml se asoció de forma independiente con la presencia de fibrosis “insignificante” y fue capaz de predecir su existencia con un valor predictivo positivo (VPP) del 92,7% y negativo (VPN) del 60%. Sin embargo, no se encontró relación entre los valores de ADN-VHB y el estadio de fibrosis. Aunque no se determinaron los genotipos del VHB es presumible que, dado el origen geográfico de los pacientes, los predominantes fuesen el B y el C.

Un estudio francés<sup>16</sup> analizó a 101 pacientes HBeAg(+) infectados por genotipos del A hasta el E y también se observó que los valores séricos de HBsAg eran significativamente mayores en pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1 de la escala Metavir) que en aquellos con fibrosis moderada o severa ( $F > 1$ ). En este caso, un valor de HBsAg de  $3,85 \log_{10}$  UI/ml, ligeramente inferior al hallado por Seto et al<sup>15</sup>, fue capaz de discriminar entre ambas categorías de fibrosis con una especificidad del 86% y un VPN del 100%, aunque este dintel únicamente fue válido para pacientes infectados por genotipo B o C.

Aunque la explicación a estos hallazgos no está establecida, probablemente se deban a que una mayor presión inmune ocasiona un descenso en los valores de HBsAg a la vez que una lesión hepática más avanzada<sup>15,16</sup>. Según los resultados de estos estudios es posible que la cuantificación del HBsAg sérico pueda ser útil para predecir la presencia o ausencia de fibrosis significativa en pacientes HBeAg(+), permitiendo una mejor selección de aquellos en los que es necesaria la realización de biopsia hepática. No obstante son necesarios más estudios que incluyan un número ade-

cuado de pacientes infectados por otros genotipos distintos del B y del C, así como otros métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática, como la elastometría de transición.

### Utilidad de la cuantificación del HBsAg en pacientes HBeAg negativo

Actualmente, la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHB en muchas áreas geográficas, especialmente en el sur de Europa, es HBeAg(-) y esta situación previsiblemente se acentuará en el futuro debido al envejecimiento de la población infectada por el VHB.

### Diferenciación entre portadores inactivos y hepatitis crónica HBeAg negativo

Las 2 fases de la infección crónica por VHB que cursan con ausencia de HBeAg en suero son las de portador inactivo y de HCEN. Como consecuencia del distinto pronóstico que tienen ambas situaciones, el tratamiento no está indicado en la primera mientras que sí lo está en la mayoría de los casos de HCEN<sup>9,14</sup>, por lo que la distinción entre ambas fases es primordial. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las fases HBeAg(+), la diferenciación de las HBeAg(-) no siempre es fácil. El valor de ADN-VHB que permite diferenciar ambas fases no está claramente establecido; aunque generalmente se acepta que los portadores inactivos deben tener valores < 2.000 UI/ml hay pacientes en esta fase con valores entre 2.000 y 20.000 UI/ml<sup>14</sup>. Por otra parte, la HCEN puede cursar con períodos en los que los valores de ADN-VHB son bajos, incluso < 2.000 UI/ml, y los valores de ALT normales, simulando lo que ocurre en los portadores inactivos<sup>9</sup>. Además, los portadores inactivos pueden desarrollar reactivaciones pasando a la fase de HCEN y, finalmente, una pequeña proporción de pacientes con características de portador inactivo puede tener estadios moderados o incluso severos de fibrosis hepática<sup>17</sup>. Por todo ello, para definir el estado de portador inactivo se recomienda realizar 3-4 determinaciones de ALT y de ADN-VHB durante 1 año<sup>14</sup>.

Varios estudios longitudinales realizados en los últimos años han analizado la capacidad de la cuantificación del HBsAg sérico en la diferenciación entre portador inactivo y HCEN, intentando establecer valores de corte con alta capacidad predictiva en la diferenciación de ambas fases<sup>12,18-21</sup>.

En un estudio realizado en Italia se evaluó prospectivamente a 209 pacientes HBeAg(-) infectados por genotipo D<sup>18</sup>. El estado de portador inactivo se definió por la presencia de ADN-VHB < 2.000 UI/ml y ALT normal en determinaciones mensuales realizadas durante 1 año, mientras que los pacientes con enfermedad activa se definieron por la presencia de ADN-VHB > 2.000 UI/ml con ALT normal o elevada. Los valores basales de HBsAg fueron significativamente inferiores en los portadores inactivos que en los pacientes con enfermedad activa. Entre los 79 pacientes inicialmente catalogados como portadores inactivos, 23 presentaron durante el seguimiento una reactivación y, en ellos, los valores de HBsAg fueron significativamente más altos que en los que se mantuvieron permanentemente con valores de ADN-VHB

< 2.000 UI/ml. La combinación de valores basales de HBsAg < 1.000 UI/ml y de ADN-VHB ≤ 2.000 UI/ml permitió la identificación de portadores inactivos con una precisión diagnóstica del 94,3%. Los autores concluyen que una única determinación de HBsAg y ADN-VHB permite la identificación de portadores inactivos infectados por genotipo D, con una fiabilidad similar a la que ofrece la monitorización durante 1 año.

Otro estudio europeo siguió a 30 pacientes inicialmente catalogados como portadores inactivos durante un tiempo medio de 14 meses<sup>12</sup>. Los pacientes que desarrollaron reactivación durante el seguimiento, definida por valores de ADN-VHB > 2.000 UI/ml, presentaban unos valores basales de HBsAg 3 veces por encima de los que presentaban los que no reactivaron. El valor con mayor capacidad discriminatoria entre los que reactivaron y los que no lo hicieron fue de 3.500 UI/ml, con un VPN del 95% para el desarrollo de reactivación. No obstante hay que destacar que únicamente 5 pacientes desarrollaron reactivación durante el seguimiento.

Park et al, en 2012, realizaron un estudio en Corea del Sur en el que evaluaron 104 pacientes HBeAg(-), con ALT normal y ADN-VHB < 2.000 UI/ml infectados por genotipo C y seguidos durante al menos 36 meses<sup>19</sup>. Durante el seguimiento, 73 pacientes se mantuvieron en fase de portador inactivo mientras que 31 desarrollaron HCEN, definida por la presencia de ALT elevada y/o ADN-VHB > 2.000 UI/ml. Los valores basales de HBsAg fueron significativamente menores en los pacientes que se mantuvieron en la fase de portador inactivo (2,78 log<sub>10</sub> UI/ml) que en los que evolucionaron a HCEN (3,28 log<sub>10</sub> UI/ml). En el análisis multivariado, tanto los valores de HBsAg como los de ADN-VHB se asociaron con reactivación, siendo los mejores puntos de corte 850 UI/ml para el HBsAg y 850 UI/ml para el ADN-VHB, con una precisión diagnóstica del 84,6%. Los valores de 1.000 UI/ml para el HBsAg y de 2.000 UI/ml para el ADN-VHB propuestos por Brunetto et al en 2010 en pacientes infectados por genotipo D<sup>18</sup> ofrecieron, en esta serie, una precisión diagnóstica del 61,5%, sensiblemente inferior a la observada en el trabajo original, lo que sugiere que pueden no ser válidos en genotipo C.

El estudio que hasta ahora ha incluido un mayor número de pacientes ha sido realizado en Taiwán<sup>20</sup>. En él se analizaron 1.068 pacientes HBeAg(-), con ADN-VHB inicial < 2.000 UI/ml, infectados por genotipos B y C y que fueron seguidos durante una media de 13 años. Durante el seguimiento, 280 pacientes, 2% por año, desarrollaron HCEN, definida por valores de ALT superiores a 2 veces el límite alto de la normalidad y ADN-VHB ≥ 2.000 UI/ml. El valor de HBsAg, pero no el de ADN-VHB, fue un factor de riesgo para el desarrollo de HCEN, y el valor que mostró una mejor capacidad predictiva fue el de 1.000 UI/ml. Los pacientes con HBsAg inicial > 1.000 UI/ml tuvieron un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar HCEN que aquellos con valor < 1.000 UI/ml. Otros factores asociados con el desarrollo de HCEN fueron la edad, el sexo masculino y la ALT inicialmente elevada. Los autores concluyen que un título de HBsAg < 1.000 UI en combinación con valores bajos de ADN-VHB y ALT normal ayuda a definir a los portadores inactivos con mínimo riesgo de desarrollar enfermedad.

Un estudio llevado a cabo en Francia incluyó a 129 pacientes HBeAg(-), con valores de ALT normales e infectados

por genotipos A-E, que fueron clasificados tras 1 año de seguimiento con al menos 3 determinaciones de ADN-VHB y ALT como "portadores inactivos" ( $\text{ADN-VHB} \leq 2.000 \text{ UI/ml}$ ), "portadores activos" ( $\text{ADN-VHB}$  entre  $2.000$  y  $20.000 \text{ UI/ml}$ ), cuando los valores de ALT se mantuvieron normales, o "reactivadores", cuando desarrollaron incrementos en la ALT por encima de la normalidad y/o de  $\text{ADN-VHB} > 20.000 \text{ UI/ml}$ <sup>21</sup>. La combinación de valores basales de HBsAg  $> 1.000 \text{ UI/ml}$  y de  $\text{ADN-VHB} > 200 \text{ UI/ml}$  fue capaz de identificar a los pacientes que desarrollaron reactivación con una sensibilidad del 92% y un VPN del 96%.

### Predicción del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular

La infección crónica por VHB es globalmente la primera causa de carcinoma hepatocelular (CHC) y su prevención constituye uno de los objetivos del tratamiento de esta<sup>9,14</sup>. Los 2 factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar CHC son unos valores elevados de ADN-VHB y la presencia de cirrosis hepática<sup>22</sup>, por lo que, teóricamente, los pacientes con valores bajos de ADN-VHB y sin cirrosis tienen un escaso riesgo de desarrollar el tumor. No obstante, un estudio realizado en Taiwán analizó la utilidad de la cuantificación del HBsAg en la predicción del riesgo de desarrollar CHC en pacientes con estas características<sup>23</sup>. En él se siguieron de forma prospectiva 1.068 pacientes HBeAg(-), con valores de ADN-VHB  $< 2.000 \text{ UI/ml}$ , de ALT normales o elevados, sin evidencia de cirrosis e infectados por genotipos B y C. En el análisis multivariado la edad avanzada, el sexo masculino, la presencia de valores altos de ALT y unos valores basales de HBsAg  $> 1.000 \text{ UI/ml}$  se asociaron con el desarrollo de CHC, mientras que los valores iniciales de ADN-VHB no influyeron en él. Los pacientes con valores de HBsAg  $> 1.000 \text{ UI/ml}$  presentaron 13,7 veces mayor riesgo de desarrollar CHC que aquellos con valores  $< 1.000 \text{ UI/ml}$ .

Recientemente se ha publicado un estudio derivado de la cohorte REVEAL-HBV (Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV), en el que se analizó el desarrollo de CHC en 3.340 pacientes con infección crónica por VHB, sin cirrosis hepática e infectados por genotipos B y C, con el objetivo de crear un modelo predictivo de desarrollo del tumor<sup>24</sup>. Los factores incluidos en el modelo fueron la edad avanzada, el sexo masculino, la presencia de HBeAg, la infección por genotipo C y la existencia de valores elevados de ALT, ADN-VHB y HBsAg sérico. Las tasas de incidencia anual de CHC fueron del 0,10, 0,33 y 1,00% en pacientes con valores séricos de HBsAg  $< 100$ , entre 100 y 999 y  $> 1.000 \text{ UI/ml}$ , respectivamente. Cuando analizaron de forma separada a los pacientes HBeAg positivo y negativo observaron que los valores de HBsAg se asociaban con el riesgo de desarrollar CHC únicamente en los HBeAg(-).

### Predicción del aclaramiento del HBsAg

La desaparición del HBsAg del suero de pacientes con infección crónica por VHB define la fase de remisión y confiere un buen pronóstico a largo plazo<sup>9,14</sup>. El aclaramiento del antígeno puede producirse de forma espontánea, tras un pe-

ríodo generalmente prolongado en la fase de portador inactivo, o como consecuencia del tratamiento antiviral. Varios estudios, la gran mayoría de ellos realizados en Asia, han analizado la utilidad de la cuantificación del HBsAg sérico en la predicción del aclaramiento espontáneo del antígeno en pacientes HBeAg(-).

Chan et al en 2011 estudiaron a 103 pacientes HBeAg(-), la mayoría infectados por genotipo B o C<sup>25</sup>, aunque no todos estaban inicialmente en fase de portador inactivo, ya que un 61% tenía valores de ADN-VHB  $> 2.000 \text{ UI/ml}$  y un 36% cifras de ALT elevadas. Durante un seguimiento medio de 88 meses, 12 pacientes aclararon el HBsAg, con una tasa anual del 1,6%. El aclaramiento del HBsAg no se asoció con la edad, el sexo, los valores de ALT o de ADN-VHB, el genotipo o la presencia de mutaciones en el gen del *core* del VHB. Los valores basales de HBsAg fueron significativamente inferiores en pacientes que aclararon el HBsAg durante el seguimiento con respecto a los que no lo hicieron. El valor con mayor capacidad discriminante fue el de  $100 \text{ UI/ml}$ . La probabilidad acumulativa de aclarar el HBsAg a 5 y 8 años en pacientes con valores basales  $< 100 \text{ UI/ml}$  fue del 12 y el 38%, mientras que en aquellos con HBsAg  $> 100 \text{ UI/ml}$  fue del 0 y el 1,5%, respectivamente. Todos los pacientes que aclararon el antígeno tenían valores basales  $\leq 1.000 \text{ UI/ml}$ , este valor mostró una sensibilidad del 100% y un VPN también del 100%.

Otro estudio realizado también en China incluyó a 203 pacientes HBeAg(-), que aclararon espontáneamente el HBsAg y que fueron comparados con otros 203 pacientes pareados por edad y sexo que no lo aclararon<sup>26</sup>. Realizaron determinaciones del HBsAg y de ADN-VHB en muestras de suero recogidas 3 años, 2 años, 1 año y 6 meses antes de la negativización del HBsAg, así como en el momento de esta. En todos los puntos, los pacientes que negativizaron el HBsAg tuvieron valores significativamente más bajos de HBsAg y de ADN-VHB que los que no lo negativizaron. Los valores basales de HBsAg fueron el parámetro con mejor capacidad predictiva de aclaramiento, estableciendo como valor de corte óptimo el de  $200 \text{ UI/ml}$  (sensibilidad: 84,2%; especificidad: 73,4%). Por otra parte, un descenso en los títulos  $> 0,5 \text{ UI/ml}$  por año también predijo la posibilidad de aclaramiento (sensibilidad: 62,8%; especificidad: 88,7%).

Chen et al en 2012 analizaron en Taiwán los valores de HBsAg previos a su aclaramiento en 46 pacientes que aclararon y en 46 controles pareados que persistieron siendo HBsAg(+), todos ellos HBeAg(-) y con valores de ALT normales<sup>27</sup>. En el estudio se observó que un valor de HBsAg  $< 200 \text{ UI/ml}$  era capaz de predecir el aclaramiento del antígeno, con unas tasas al año y a los 3 años en pacientes con valores  $< 200 \text{ UI/ml}$  del 36 y el 49%, frente al 0 y el 8% en aquellos con valores  $> 200 \text{ UI/ml}$ . Además, en pacientes con valores basales  $< 200 \text{ UI/ml}$ , un descenso  $\geq 1 \log \text{ UI/ml}$  en los 2 años previos incrementó el VPP hasta el 97% para el aclaramiento al año y hasta el 100% para el aclaramiento a los 3 años.

Otro estudio realizado también en Taiwán incluyó a 390 pacientes inicialmente HBeAg(+) infectados por genotipos B y C, en los que se produjo seroconversión espontánea del HBeAg, realizando una cuantificación del HBsAg sérico 1 año después de la seroconversión<sup>28</sup>. Fueron seguidos una media

de 7,4 años y presentaron una tasa anual de aclaramiento del HBsAg del 0,62%. En el análisis multivariado, la edad mayor de 40 años en el momento de la seroconversión del HBeAg, los valores de DNA-VHB  $< 2.000$  UI/ml y los valores de HBsAg  $< 1.000$  UI/ml se asociaron independientemente con el aclaramiento del antígeno. Un valor de HBsAg  $< 1.000$  UI/ml y especialmente  $< 100$  UI/ml fue capaz de predecir el aclaramiento del HBsAg en los 6 años siguientes. Las incidencias anuales de aclaramiento fueron del 0,3, 1,2 y 6,9% para valores basales  $\geq 1.000$ , entre 100 y 999 y  $< 100$  UI/ml, respectivamente.

El mismo grupo taiwanés analizó a 688 pacientes HBeAg(-) y con DNA-VHB  $< 2.000$  UI/ml durante un seguimiento medio de 11,6 años<sup>29</sup>. La tasa anual de negativización del HBsAg fue del 1,6%. El factor con mayor potencia para predecir el aclaramiento del HBsAg fue un valor basal de este  $< 10$  UI/ml, aunque valores  $< 1.000$  UI/ml ya mostraron significación como predictores de aclaramiento. Las incidencias anuales de negativización del HBsAg fueron del 0,7, 1,8, 1,9 y 7,4% en pacientes con valores basales  $\geq 1.000$ , entre 100 y 999, entre 10 y 99 y  $< 10$  UI/ml, respectivamente. Además, el tiempo medio que tardaron en aclarar el HBsAg fue significativamente inferior en los pacientes con valores basales  $< 10$  UI/ml ( $5,8 \pm 4,2$  años) que en aquellos con valores  $> 1.000$  UI/ml ( $11,9 \pm 5,5$  años).

Un estudio realizado en España y publicado en forma de resumen analizó a 126 portadores inactivos del VHB, con un seguimiento medio de 28 meses, durante el cual 25 negativizaron el antígeno<sup>30</sup>. La cuantificación inicial del HBsAg fue capaz de predecir el aclaramiento de este y el valor con mayor capacidad discriminativa fue el de  $2,37 \log_{10}$  UI/ml, aproximadamente 250 UI/ml. La probabilidad acumulada de negativizar el HBsAg a los 4 años fue del 61,6% en pacientes con valores basales  $< 2,37 \log_{10}$  UI/ml, frente al 0% en aquellos con valores superiores.

Los resultados de estos estudios realizados en pacientes HBeAg(-) sugieren que la cuantificación del HBsAg puede ser útil en la identificación de verdaderos portadores inactivos. Aunque el valor exacto difiere ligeramente entre los estudios, parece que los pacientes con ADN-VHB  $< 2.000$  UI y con valores de ALT normales en los que los títulos de HBsAg son  $< 1.000$  UI/ml tienen muy bajo riesgo de desarrollar enfermedad activa o CHC, por lo que en ellos podrían espaciarse los controles, que actualmente se recomiendan con una periodicidad al menos semestral<sup>14</sup>. Por el contrario, los pacientes con valores  $\geq 1.000$  UI/ml deben ser seguidos con controles frecuentes, por el riesgo de desarrollar reactivaciones de la enfermedad, en cuyo caso estaría justificada la evaluación de la fibrosis hepática mediante biopsia o un método alternativo, con el fin de determinar la indicación de tratamiento antiviral. Con respecto al riesgo de desarrollar CHC, probablemente se necesitan más estudios realizados en otras poblaciones distintas de la asiática para contrastar los hallazgos. Finalmente, como parece lógico, la cuantificación del HBsAg sérico es el parámetro más útil para predecir su aclaramiento. En este sentido, y aunque a menores valores mayores probabilidades de aclaramiento, cuando se alcanzan valores  $< 1.000$  UI/ml se incrementan significativamente las posibilidades de desaparición del antígeno del suero.

## Conflicto de intereses

Manuel Rodríguez es “*speaker*” o consultor de Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Abbvie y Janssen.

María Luisa González-Diéguez declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191:546.
2. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology*. 2002;123:1084-9.
3. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Zwang L, Beersma MF, Hansen BE, et al. A comparison of two assays for quantification of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2011;51:175-8.
4. 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;20:422-9.
5. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wurstthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126:1750-8.
6. Chan HLY, 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.
7. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, 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;51:1933-44.
8. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulos OP, Syminelaki T, et al. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2011;55:61-8.
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. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:512-28.
10. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:1232-41.
11. Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh 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.
12. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wurstthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol*. 2010;52:514-22.
13. Kim YJ, Cho HC, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2011;31:817-23.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-85.
15. Seto WK, Wong DKH, Fung J, Fong DY, Yuen JC, Tong T, 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.

16. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol.* 2013;58:1089-95.
17. 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.
18. 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.
19. Park H, Lee JM, Seo JH. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. *Liver Int.* 2012;32:796-802.
20. 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.
21. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, Lada O, Netto-Cardoso AC, Boyer N, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA. *J Clin Virol.* 2013;58:401-7.
22. 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.
23. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology.* 2012;142:1140-9.
24. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology.* 2013;58:546-54.
25. Chan HLY, Wong GLH, Tse CH, Chan HY, Wong VW. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *JID.* 2011;204:408-14.
26. Seto WK, Wong DKH, 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.
27. Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, Liaw YF. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:297-302.
28. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Wang CC, Chen CL, Chen PJ, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B e antigen seroconverters. *Gastroenterology.* 2011;141:517-25.
29. 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.
30. Ibáñez M, González-Diéguez L, Rodríguez M, et al. Análisis de la cinética del HBsAg sérico en portadores inactivos del VHB. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:163.