



HEPATITIS B

Valor de los marcadores no invasivos serológicos en hepatitis B

Javier García-Samaniego* y Miriam Romero

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

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;
Fibrosis;
Métodos serológicos

Resumen

Los métodos incruentos (serológicos y de imagen) para la evaluación de la fibrosis hepática constituyen una buena alternativa a la biopsia en el diagnóstico y progresión de la hepatitis crónica por virus C, pero la información disponible en el caso de la hepatitis B es más escasa. La revisión de la literatura reciente, sin embargo, permite concluir que los métodos serológicos no invasivos constituyen una herramienta útil para el diagnóstico y la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis B, de modo similar a lo que ocurre en el caso de la hepatitis C. La combinación de alguno de estos métodos, particularmente el FibroTest, con la elastometría de transición, aumenta la precisión y el valor predictor de la fibrosis en estos pacientes.

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

KEYWORDS

Hepatitis B;
Fibrosis;
Serological methods

The value of noninvasive serological markers in hepatitis B

Abstract

Bloodless methods (serological and imaging) for evaluating hepatic fibrosis constitute a good alternative to biopsies in the diagnosis and monitoring of the progression of chronic hepatitis C infection, but the available information for hepatitis B is scarcer. A recent literature review, however, allows us to conclude that noninvasive serological methods constitute a useful tool for the diagnosis and monitoring of the progression of fibrosis in patients with hepatitis B infection, as occurs in the case of hepatitis C. The combination of any of these methods (particularly the FibroTest) with transient elastometry increases the precision and predictive value for fibrosis in these patients.

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

*Autor para correspondencia.

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

Introducción

La biopsia hepática ha sido durante décadas el patrón oro para determinar la actividad necroinflamatoria y la extensión de la fibrosis en las hepatitis crónicas virales. Sin embargo, y debido a las limitaciones de la biopsia (coste, invasión, error de muestra, dificultad para su repetición y realización de estudios longitudinales, etc.), desde 2001 se han venido desarrollando varios procedimientos incruentos, tanto serológicos como de imagen, con fines diagnósticos y para establecer la progresión de la enfermedad. Con todo, y particularmente en el caso de los métodos serológicos, la gran mayoría de los estudios publicados y las validaciones correspondientes se han realizado en pacientes con hepatitis crónica C y los datos disponibles en el caso de la hepatitis B son mucho más escasos.

Métodos serológicos de evaluación de la fibrosis en hepatitis B

Las pruebas serológicas pueden hacer una evaluación directa de la síntesis y degradación de colágeno, como el ácido hialurónico y el péptido amino-terminal del procolágeno III, o indirecta, mediante la determinación de una serie de parámetros bioquímicos. En este grupo podemos incluir al FibroTest®, FibroSure®, Fibrometer®, ratio aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT), ratio AST/plaquetas (APRI), FIB-4 (edad, plaquetas, AST y ALT) e índice de Forns (tabla 1).

Algunos de estos métodos incorporan una combinación de marcadores serológicos (alfa-2 macroglobulina, apolipoproteína [Apo]-1 y haptoglobina, entre otros), no siempre disponibles en la rutina diaria de los hospitales, que a través de modelos matemáticos han demostrado su correlación con la fibrosis hepática. El resto de los métodos se basan también en fórmulas matemáticas que calculan la puntuación de la fibrosis a partir —como ya se ha mencionado— de determinaciones más sencillas: transaminasas, plaquetas, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), colesterol, etc.

En la actualidad se dispone de gran cantidad de información sobre la utilidad de los marcadores serológicos de fibrosis en el caso de la hepatitis C, pero los datos disponibles son mucho más escasos para la hepatitis B. Con todo, en los últimos años se han ido acumulando evidencias que han

permitido que tanto las guías de la European Association for the Study of the Liver como las de la Asociación Española para el Estudio del Hígado consideren la opción de la evaluación incruenta de la fibrosis (por métodos serológicos o de imagen) como alternativa en muchos casos a la práctica de la biopsia hepática.

Validación

La revisión de la bibliografía en lo que respecta a algunos métodos bioquímicos sencillos (APRI, FIB-4) muestra resultados controvertidos. Un estudio realizado en Corea con más de 600 pacientes con hepatitis crónica B demostró que FIB-4 es un método preciso para diagnosticar fibrosis significativa ($F \geq 2$), avanzada ($F \geq 3$) o cirrosis, con un área bajo la curva (AUROC) de 0,86, 0,91 y 0,93, respectivamente, y unos valores de predicciones positiva y negativa superiores al 90%. Por el contrario, un reciente metaanálisis sobre el valor del APRI que incluyó 9 estudios y 1.798 pacientes mostró una amplia dispersión en los rangos de sensibilidad y especificidad. Con un punto de corte de 1,5, la sensibilidad para el diagnóstico de cirrosis fue solo del 54% y < 50% en pacientes con fibrosis no cirrótica, y aumentando el punto de corte a 2,0 los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 28 y el 87%, respectivamente. La principal conclusión del metaanálisis fue que la precisión del APRI es limitada para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis en los pacientes con hepatitis B, al contrario de lo que ocurre en el caso de la hepatitis C.

Las pruebas bioquímicas que se realizan de rutina (AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina y alfa-fetoproteína) también se han correlacionado con la elastometría (FibroScan®) y se ha analizado su valor predictor de fibrosis. En un estudio realizado por Fung et al en 2008, en el que se incluyeron 1.268 pacientes asiáticos con hepatitis crónica B y datos de FibroScan®, los autores desarrollaron un modelo a partir de las variables (AST, plaquetas, GGT y alfa-fetoproteína), con mejor correlación con la rigidez y la fibrosis hepáticas. Este modelo, basado en la determinación de pruebas bioquímicas sencillas, demostró un elevado poder de predicción de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes asiáticos con hepatitis crónica B, con un AUROC de 0,85.

El FibroTest®, el primer método bioquímico que estuvo disponible para uso comercial, ha sido evaluado en diversos

Tabla 1 Marcadores serológicos y validación para hepatitis B

	Parámetros	AUROC	Validación VHB
FibroTest®	GGT, bilirrubina, haptoglobina, ApoA1, $\alpha 2M$	0,84-0,87	Sí
FIBROSpect®	Ácido hialurónico, TIMP1, $\alpha 2M$	0,73-0,82	No
ELF®	Ácido hialurónico, PIINP, TIMP1	0,77-0,94	No
Fibrometer®	Plaquetas, PT, AST, $\alpha 2M$, ácido hialurónico BUN	0,88-0,91	Sí
Hepascore®	Ácido hialurónico, bilirrubina, GGT, $\alpha 2M$	0,76-0,85	Sí

$\alpha 2M$: alfa-2 macroglobulina; AST: aspartato aminotransferasa; AUROC: área bajo la curva ROC; BUN: nitrógeno ureico en sangre; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; PIINP: procolágeno tipo II N-propéptido; TIMP: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas; VHB: virus de la hepatitis B.

estudios. En un metaanálisis publicado hace 2 años, que incluyó 8 estudios y más de 1.500 pacientes, se puso de manifiesto que el FibroTest® es un método muy preciso para el diagnóstico de fibrosis avanzada con unos valores en las curvas ROC superponibles a las del FibroScan®, con el que no se observaron diferencias significativas. Por el contrario, la capacidad de discriminación entre F1 y F2 fue inferior con ambos métodos (AUROC de 0,51 para el FibroTest®). El FibroTest®, al igual que el FibroScan®, permite la evaluación de un amplio espectro de pacientes con hepatitis crónica B (HBe-positivo y HBe-negativo, asiáticos y no asiáticos, y tratados y no tratados). Las principales limitaciones de ambos métodos son, respectivamente, las exacerbaciones inflamatorias agudas y la hemólisis, y los *flares* de actividad necroinflamatoria hepática y los factores metabólicos. Con los datos de este metaanálisis, los autores subrayan la no necesidad de realizar biopsia hepática en la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica B.

El FibroTest®, junto con el Actitest® (para medir la actividad necroinflamatoria), también ha sido evaluado para definir el estado de portador inactivo del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). En un estudio que incluyó a 1.300 pacientes, la combinación de ambos tests bioquímicos, junto con la carga viral B, proporcionó un valor predictor negativo del 100% para el desarrollo de complicaciones y muerte en estos pacientes.

Otro estudio de muy reciente publicación ha alcanzado conclusiones similares. En él se analizó a 194 pacientes asiáticos y no se observaron diferencias en las puntuaciones de las curvas ROC entre FibroScan® y FibroTest®. De acuerdo con los respectivos puntos de corte, 2 de cada 3 pacientes (63,4% con FibroTest® y 64% con FibroScan®) fueron clasificados correctamente de acuerdo al estadio histológico de fibrosis. Globalmente, la concordancia entre ambos métodos para cada estadio de fibrosis se observó en el 60% de los pacientes. La combinación de FibroTest® y FibroScan® proporcionó (como ya se había sugerido en pacientes con hepatitis crónica C) un valor de predicción mayor, con valores en el AUROC de 0,905 y 0,915, respectivamente, para estadios avanzados de fibrosis (F3 y F4).

En otro estudio igualmente reciente, en el que se incluyó a 208 pacientes, Lee et al en 2010 combinan los valores de rigidez hepática obtenidos con el FibroScan® con los datos de haptoglobina, ApoA1 y alfa2 microglobulina. Con estos parámetros construyeron un índice denominado HALF (con las iniciales de cada una de las pruebas) y observaron también que la probabilidad de predicción de fibrosis era significativamente más alta con la utilización de este índice, en comparación con la observada con la elastometría sola. Utilizando el índice HALF, cerca del 50% de los pacientes evitaría la biopsia hepática, con una precisión en la predicción de la fibrosis del 99%.

Finalmente, otros estudios realizados fundamentalmente en Asia se han dirigido a construir nuevos índices basados en pruebas bioquímicas sencillas y compararlos con otros métodos de evaluación de la fibrosis. El índice S, que incluye la determinación de la GGT, la albúmina y las plaquetas, descrito por Zhou et al en 2010, demostró una precisión similar a los índices Hepascore, Fibrometer, Forns y APRI y, de nuevo, fue particularmente eficaz para la predicción de fibrosis significativa y cirrosis.

La revisión de la bibliografía reciente permite concluir que los métodos serológicos no invasivos constituyen una herramienta útil para el diagnóstico y la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis B, de modo similar a lo que ocurre en el caso de la hepatitis C. La combinación de alguno de estos métodos, particularmente el FibroTest®, con la elastometría aumenta la precisión y el valor predictor de la fibrosis en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía recomendada

- Degos F. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (theFIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010;53:1013-21.
- Ekiz F, Yuksel O, Kocak, E. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B *J Clin Lab Anal.* 2011; 25:162-5.
- Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int.* 2008;28:1408-16.
- Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012;14:12-4.
- Kim BK, Kim do Y, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus infected patients. *Liver Int.* 2010;30:546-53.
- Kim BK, Kim S, Kim H. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e35825.
- Lee KG, Seo Y, An H, Um SH, Jung ES, Keum B, et al. Usefulness of non-invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25: 94-100.
- Lesmana CR, Salim S, Hasam I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol.* 2011;64:916-20.
- Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:409-15.
- Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-Acti-Test) and viral load. *PLoS One.* 2008;3:e2573.
- Park SH, Kim CH, Kim DJ, Cheong JY, Cho SW, Hwang SG, et al. Development and validation of a model to predict advanced fibrosis in chronic hepatitis B virus-infected patients with high viral load and normal or minimally raised ALT. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1828-34.
- Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratzliff V, Benhamou Y; Adefovir Dipivoxil 437 and 438 Study Groups. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (Fibrotest and Actitest) in patients infected with hepatitis B virus. *J Viral Hep.* 2009;16:203-13.

- Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B. *Curr Hepatitis Rep.* 2011;10:87-97.
- Wang D, Wang Q, Shan F. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers. *BMC Infect Dis.* 2010;10:251.
- Zhang YX. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2008;14:7117-21.
- Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25:1569-77.