



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatitis Virales

“Manejo del portador asintomático de la infección por VHB”

Miguel Ángel Simón

Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Servicio Aparato Digestivo

IIsA, Universidad de Zaragoza

Agenda

- Definición
- Historia Natural
- Diagnóstico
- Evolución:
 - Pérdida de HBsAg
 - Cirrosis, Carcinoma hepatocelular
 - Reactivación
- Seguimiento

GPC tratamiento infección VHB

Gastroenterol Hepatol. 2020;43(9):559-587



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020)



Manuel Rodríguez^{a,*}, María Buti^b, Rafael Esteban^b, Sabela Lens^c, Martín Prieto^d, Emilio Suárez^e y Javier García-Samaniego^{f,*}

Clinical Practice Guidelines



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

HEPATOLOGY



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Norah A. Terrault,¹ Anna S.F. Lok,² Brian J. McMahon,³ Kyong-Mi Chang,⁴ Jessica P. Hwang,⁵ Maureen M. Jonas,⁶ Robert S. Brown Jr.,⁷ Natalie H. Bzowej,⁸ and John B. Wong⁹

Nomenclatura VHB, AEEH 2020

Portador Asintomático = *Portador inactivo*

Actualmente: Infección Crónica VHB HBeAg negativo

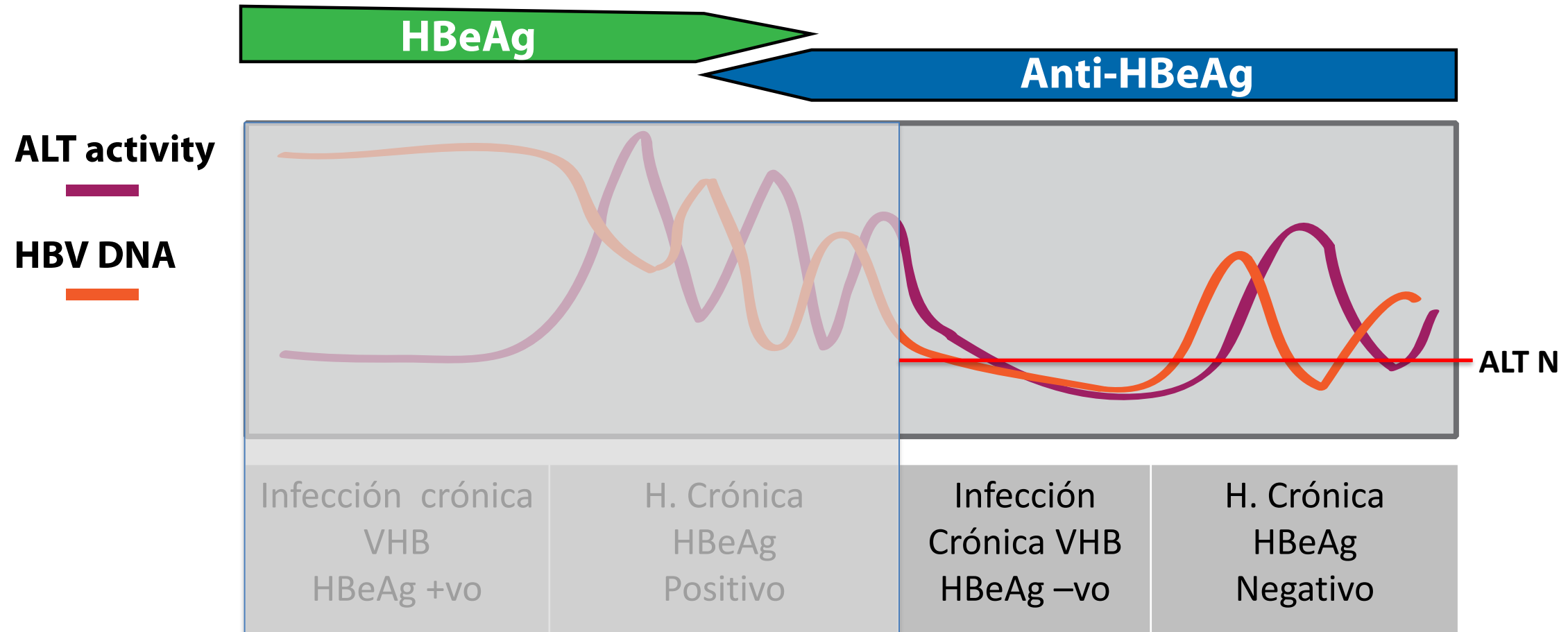
	Infección crónica VHB HBeAg +vo	H. Crónica HBeAg Positivo	Infección Crónica VHB HBeAg -vo	H. Crónica HBeAg Negativo
qHBsAg (UI/mL)	Muy elevado	Elevado	Bajo	Intermedio
HBeAg	+	+	-	-
antiHBe	-	+	+	+
ALT	Normal	↑	Normal	↑
ADN VHB (UI/mL)	>10 ⁷	10 ⁴ -10 ⁷	<2.000	>2.000
Histología	Inactivo	Activa	Inactivo	Activa
Antiguo	Inmunotolerante	Fase Inmune activa	Portador inactivo	Reactivación

Definición Infección crónica VHB HBeAg -vo

- HBsAg positivo durante mas de 6 meses
- HBeAg negativo y antiHBe positivo
- **ADN VHB bajo (< 2.000 UI/mL) o indetectable**
- **ALT persistentemente normal**
- **qHBsAg bajo (<1.000 UI/mL)**
- **Hígado normal o cambios mínimos (fibrosis residual)**

Fases infección VHB

Diagnóstico diferencial: H. Crónica vs Infección crónica VHB HBeAg negativo

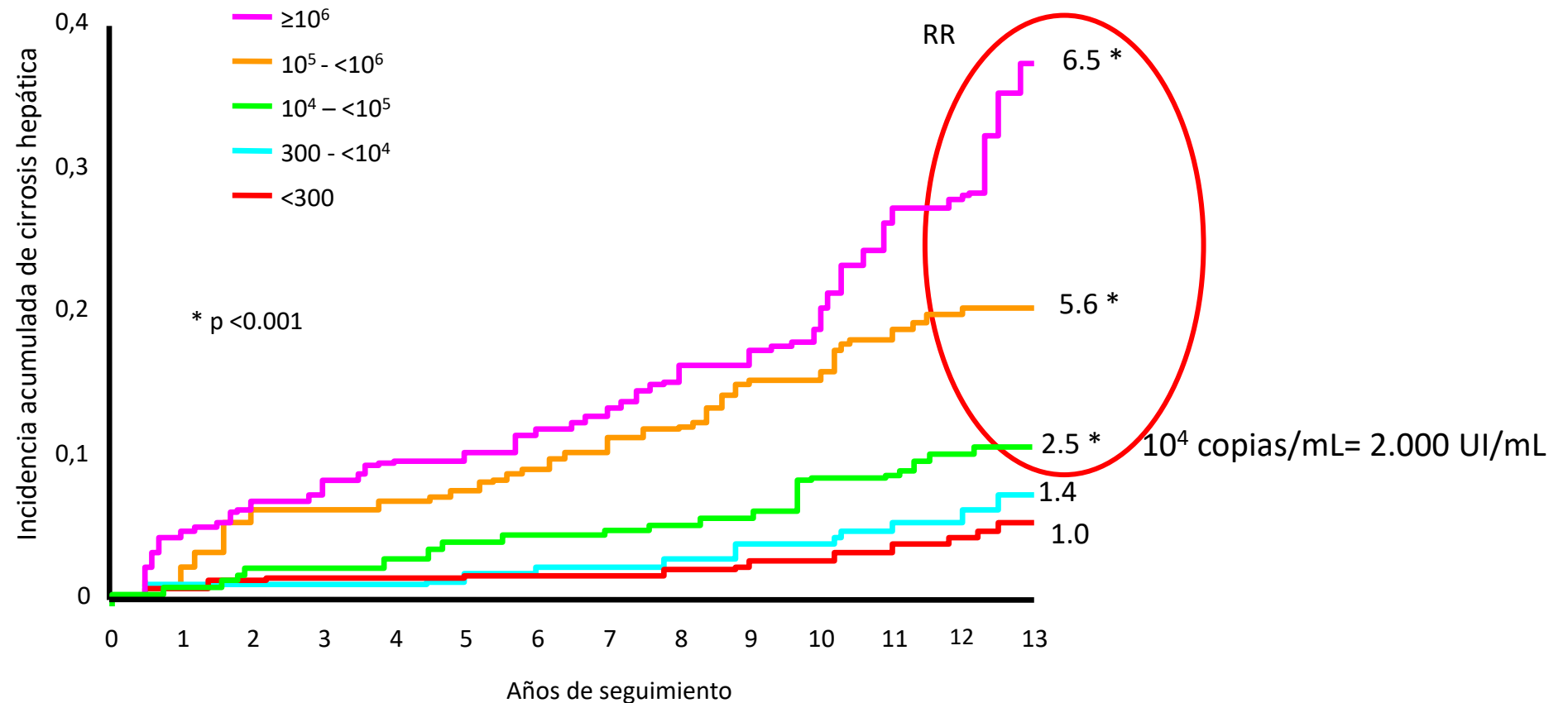


Nivel de ADN VHB y cirrosis

Estudio REVEAL: 3.582 sujetos de Taiwan

85% HBeAg negativo; 94% ALT normal (<45 U/L)

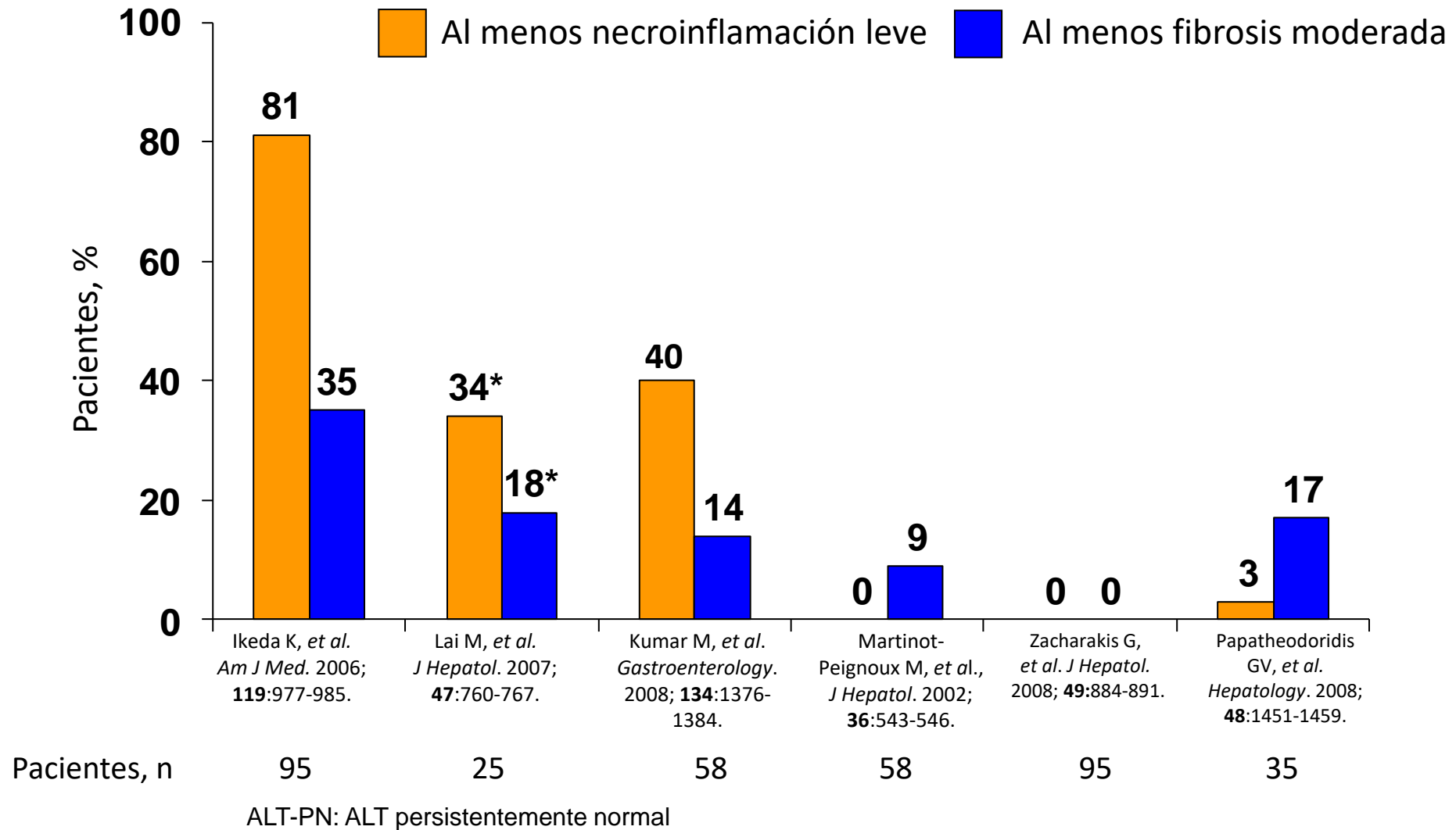
Seguimiento medio: 11 años sin tratamiento. Diagnóstico de cirrosis (Ecografía)



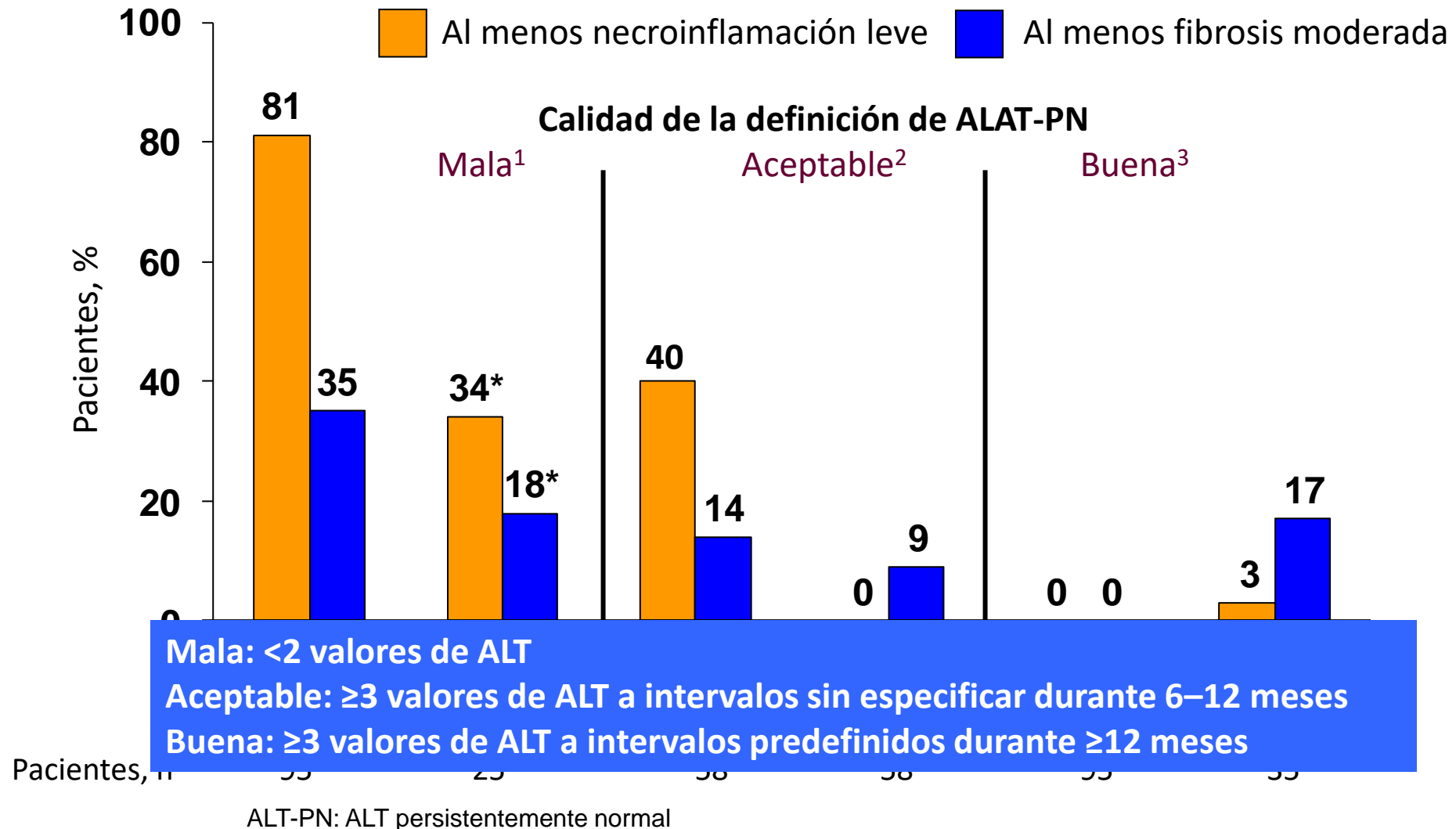
¿qué es ALT normal?

Autor	Año	País	Población sana	ALT normal H (UI/L)	ALT normal M (UI/L)
Prati D	2002	Italia	3.927	30	19
Ruhl E	2012	EE UU	3.747	29	22
M´Kada H	2011	Francia	7.463	31	22
Zheng MH	2012	China	13.637	35	23
Park HN	2012	Corea	3.337	34	23
Wu WC	2012	Taiwan	2.894	21	17

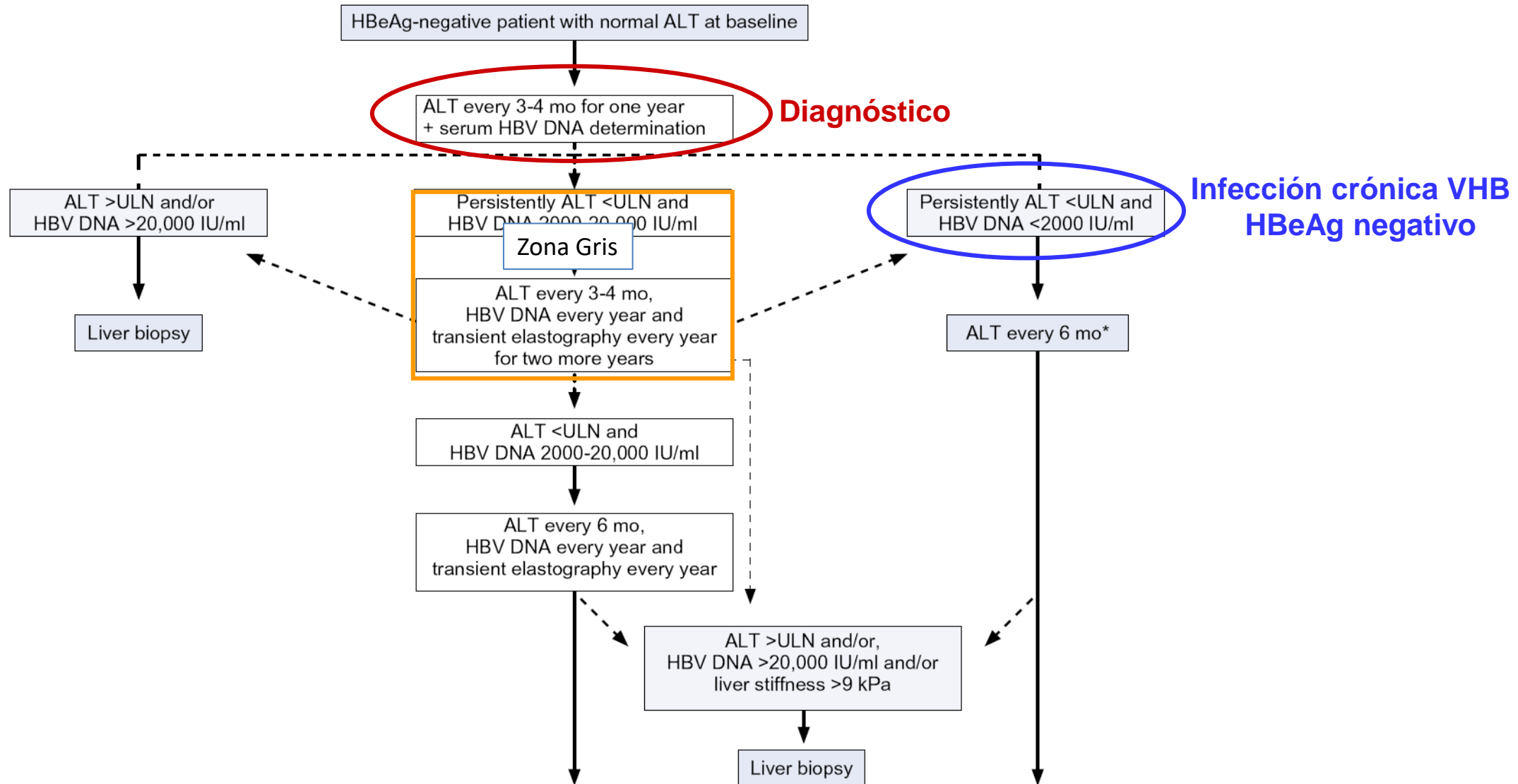
ALT persistentemente normal. Interpretación



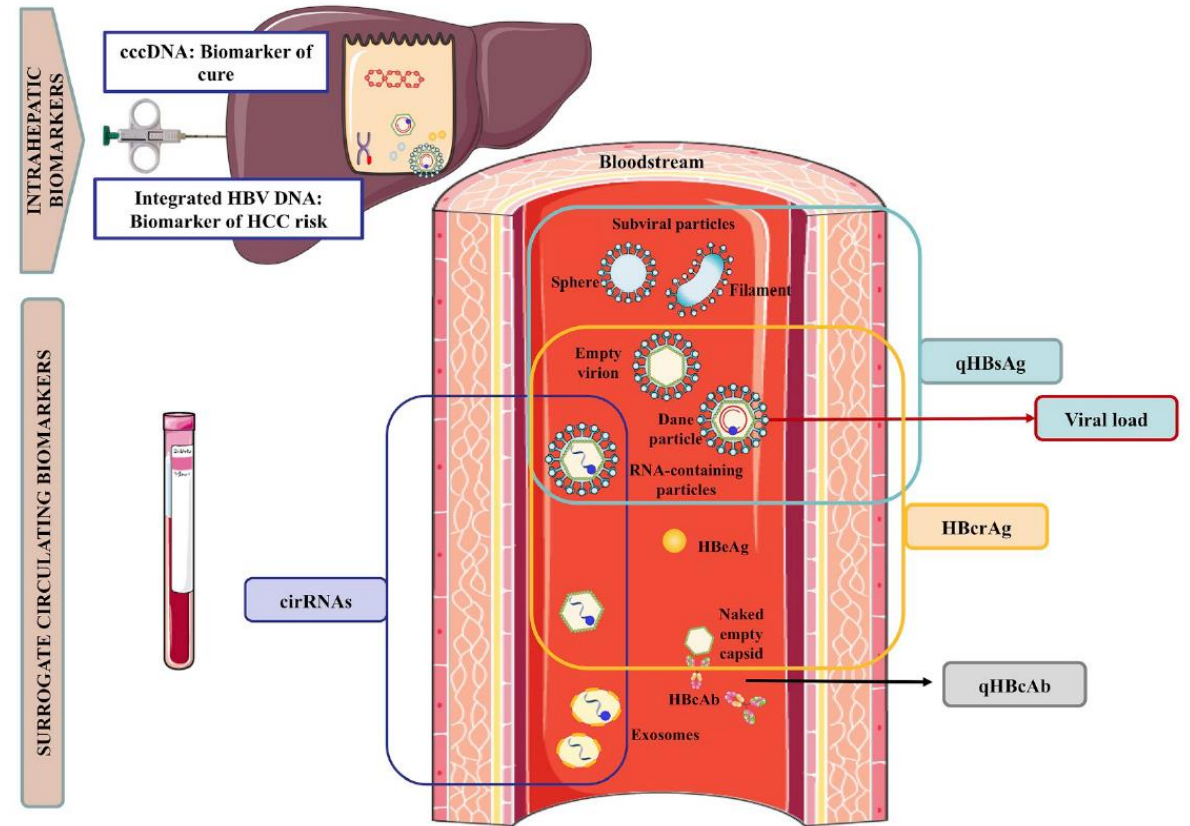
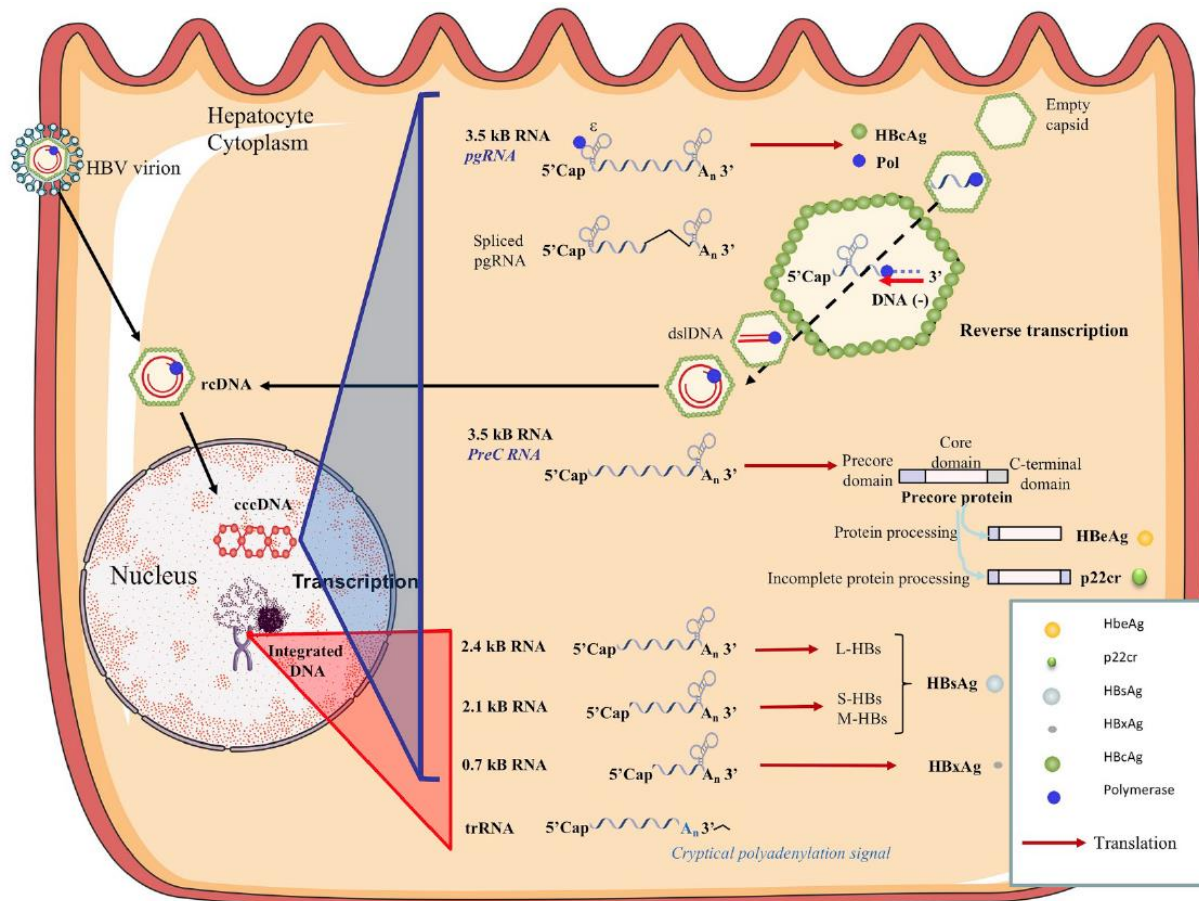
ALT persistentemente normal. Interpretación



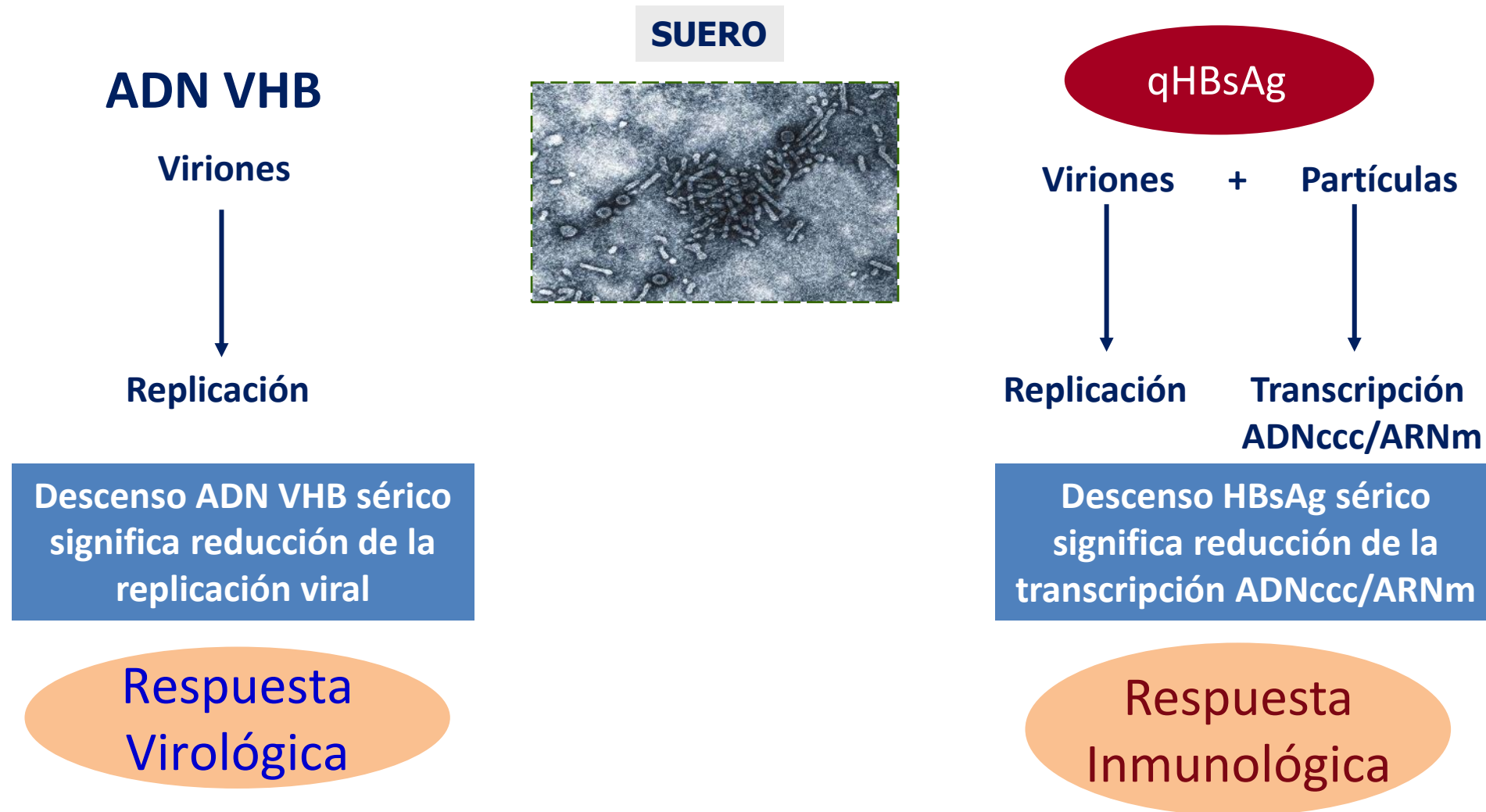
Diagnóstico de Infección crónica VHB HBeAg -vo



Nuevos biomarcadores de actividad intrahepática



Significado de Niveles de HBsAg en VHB



Niveles de qHBsAg en Infección crónica VHB HBeAg -vo

209 pacientes HBeAg negativo *genotipo D*

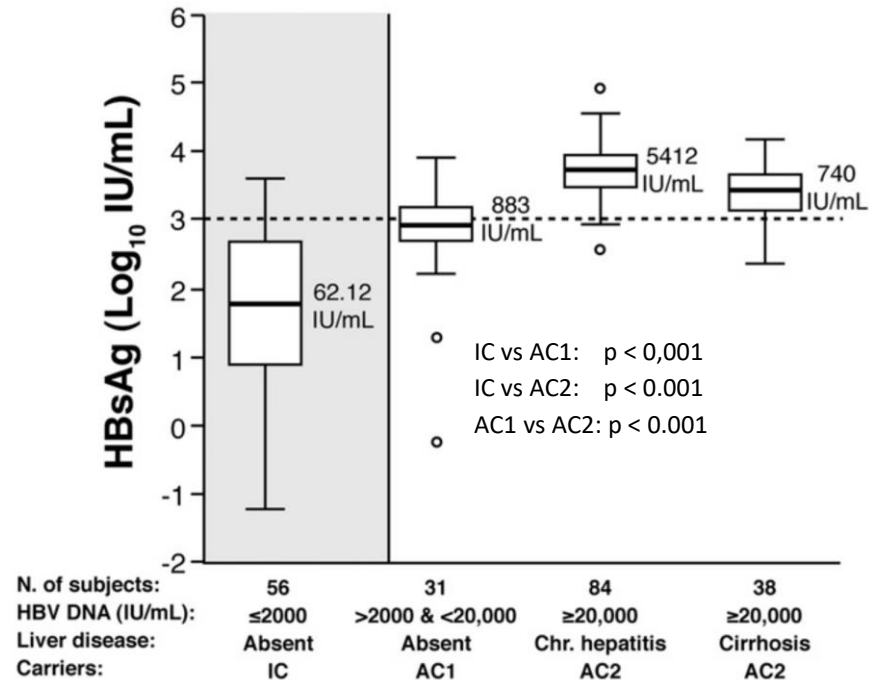
Analítica mensual 12 meses y posterior cada 3 meses

HBsAg: 0,05-250 UI/mL (1:100 dilución)

IC: ADN VHB < 2.000 UI/mL y ALT normal

AC1: ADN VHB >2.000 y <20.000 UI/mL

AC2: ADN VHB ≥20.000 UI/mL



qHBsAg <1.000 y ADN VHB <2.000 PORTADOR INACTIVO	
Sensibilidad (%)	91,1
Especificidad (%)	95,4
Valor predictivo positivo (%)	87,9
Valor predictivo negativo (%)	96,7
Seguridad diagnóstica (%)	94,5

Niveles de qHBsAg y qHBcrAg en Infección crónica VHB HBeAg -vo

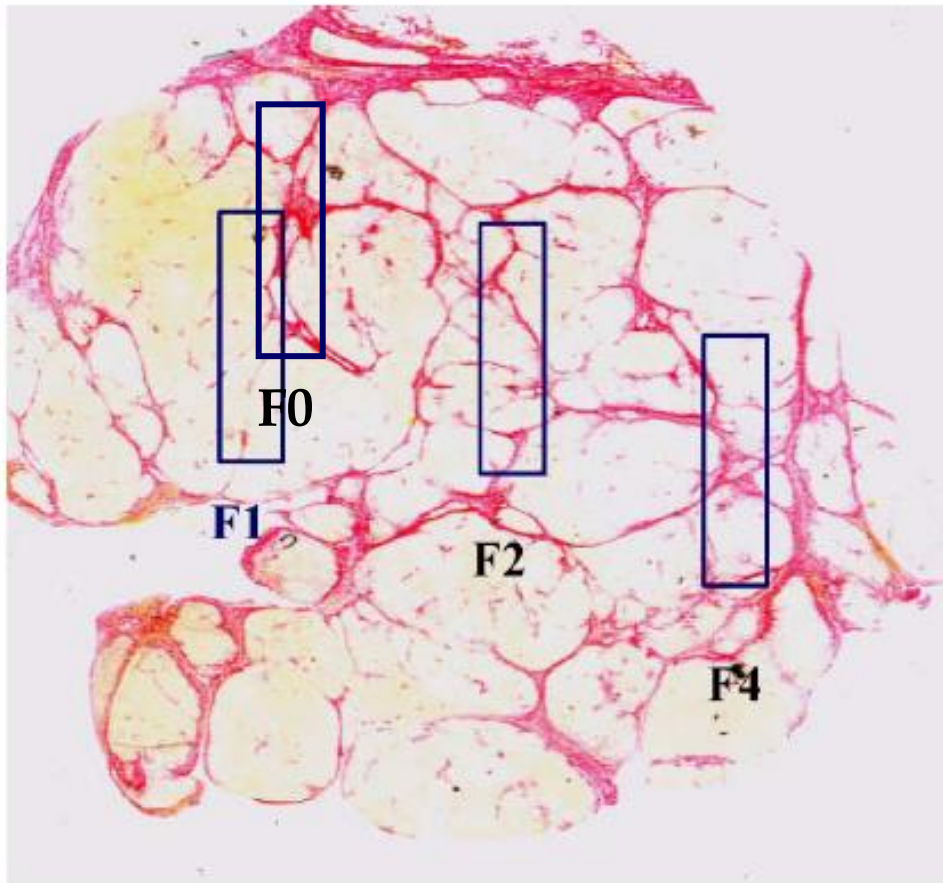
202 pacientes HBeAg negativo: 135 PI y 67 con hepatitis crónica



HBsAg <3 logIU/mL						
Population	Total	GT A	GT D	GT E	GT F or H	
	<i>n</i> = 202	<i>n</i> = 75	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 24	
PPV	55/69 (80%)	16/18 (89%)	29/35 (83%)	8/10 (80%)	1/1 (100%)	
NPV	53/133 (40%)	21/57 (37%)	14/23 (61%)	8/26 (31%)	8/23 (35%)	
Diagnostic accuracy	108/202 (53%)	37/75 (49%)	43/58 (74%)	16/36 (44%)	9/24 (38%)	
HBsAg ≤3.21 logIU/mL + HBV DNA ≤2000 IU/mL						
Population	Total	GT A	GT D	GT E	GT F or H	
	<i>n</i> = 202	<i>n</i> = 75	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 24	
PPV	67/75 (89%)	24/26 (92%)	31/33 (94%)	10/11 (91%)	1/1 (100%)	
NPV	59/127 (46%)	21/49 (43%)	18/25 (67%)	9/25 (36%)	8/23 (35%)	
Diagnostic accuracy	126/202 (62%)	45/75 (60%)	49/58 (84%)	19/36 (53%)	9/24 (38%)	
HBcrAg ≤3 logU/mL + HBV DNA ≤2000 IU/mL						
Population	Total	GT A	GT D	GT E	GT F or H	
	<i>n</i> = 134	<i>n</i> = 65	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 11	
PPV	88/103 (86%)	47/52 (90%)	24/28 (86%)	11/12 (92%)	5/8 (63%)	
NPV	29/31 (91%)	12/13 (92%)	9/10 (90%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	
Diagnostic accuracy	117/134 (87%)	59/65 (91%)	33/38 (87%)	15/16 (94%)	8/11 (73%)	

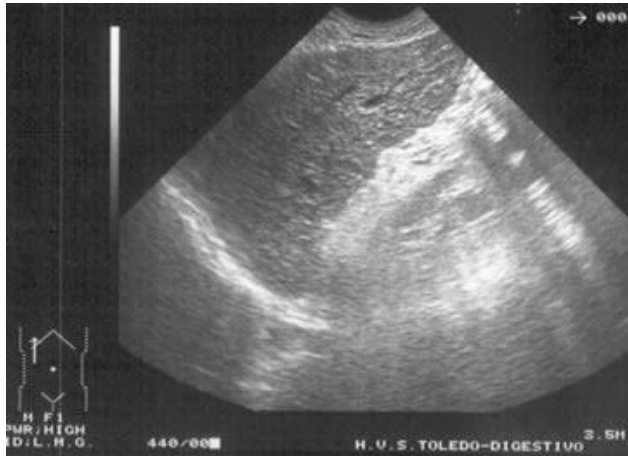
Valoración de la lesión hepática por biopsia

La biopsia hepática representa sólo una porción 1/50.000 del hígado



- Invasiva
- Requiere hospitalización
- Complicaciones
 - Dolor
 - Hemorragia

Diagnóstico de cirrosis por ecografía



- Nodularidad superficie hepática
- Diámetro de la vena porta > 12 mm
- Presencia de colaterales
- Esplenomegalia
- Diámetro vena porta SIN variación respiratoria.

Estimación de la fibrosis por Elastometría Hepática (ET)

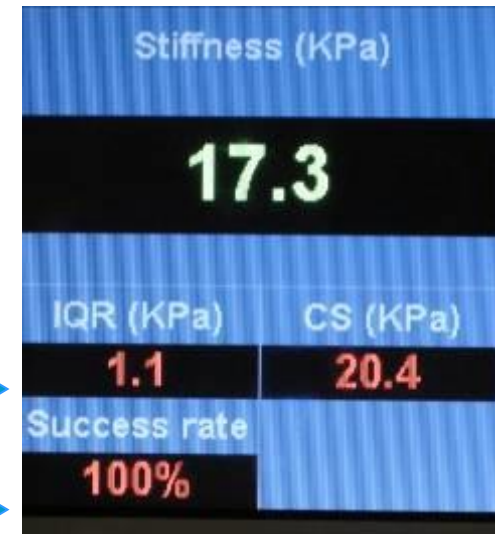
Método de referencia para evaluar la rigidez hepática



- Indoloro
- Rápido (5 minutos)
- **Sencillo**
- Ámbito ambulatorio

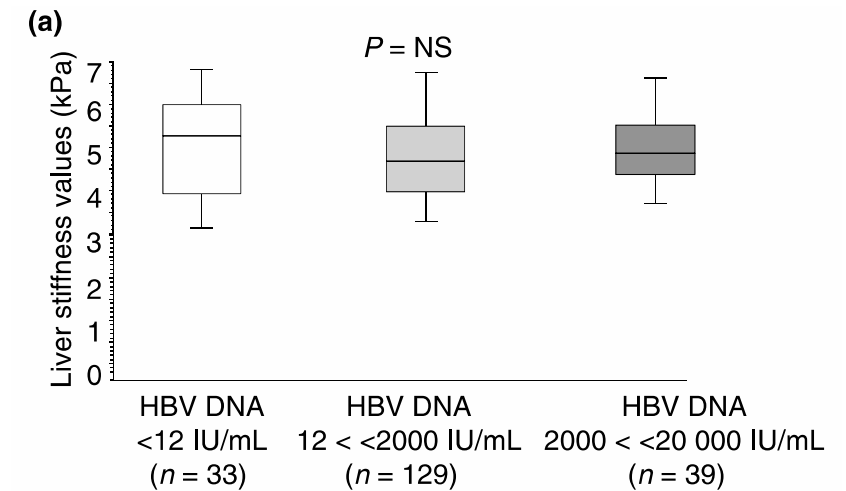
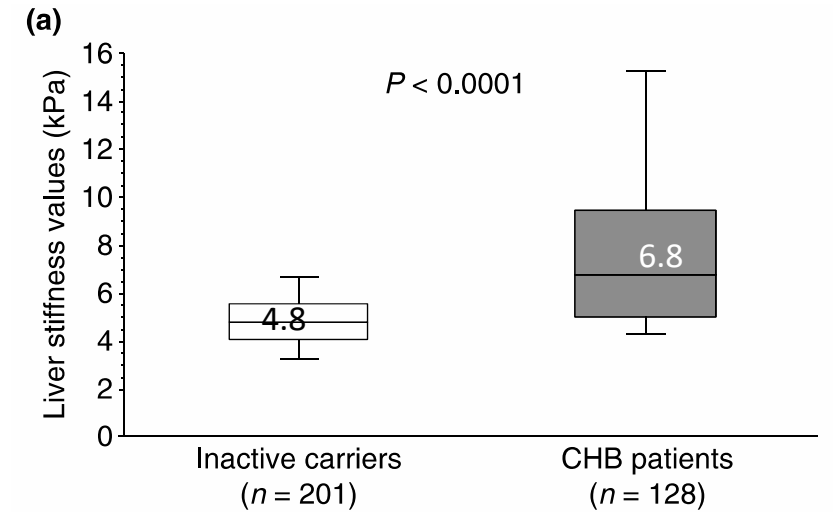
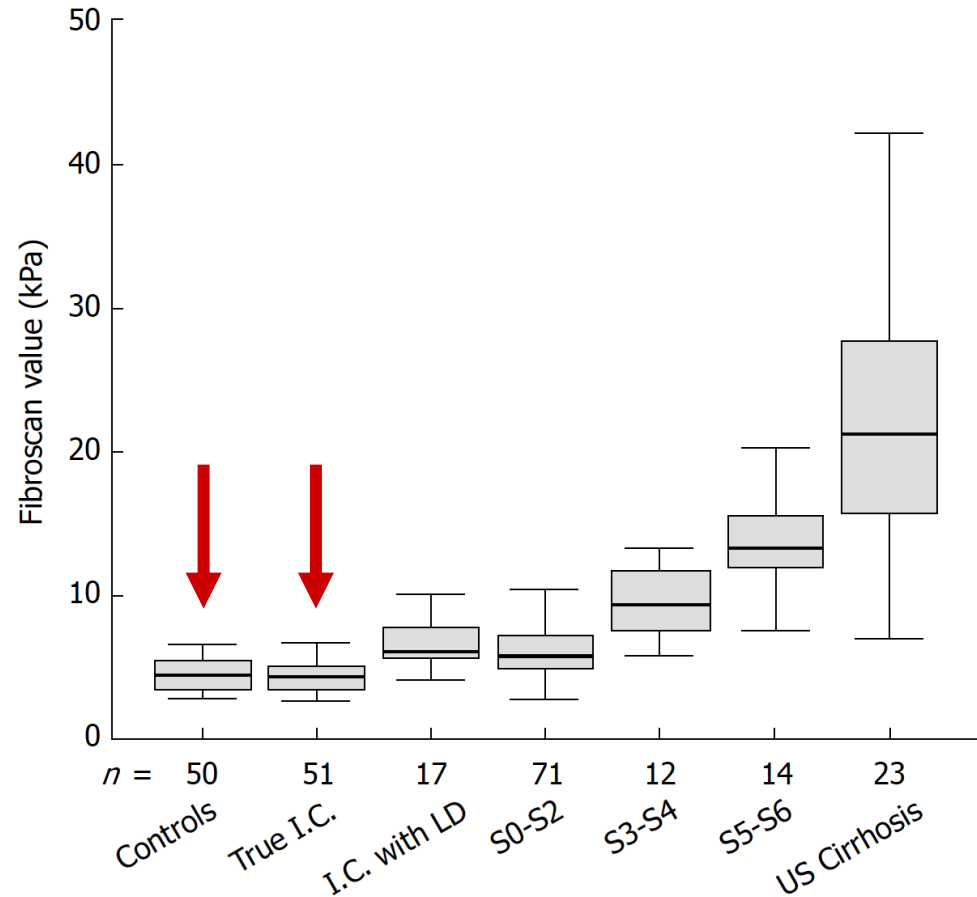
Requisitos de Calidad de RH

- 10 mediciones válidas
- IQR <30% de mediana
- >60% de los disparos válidos



Elastometría Hepática en Infección crónica VHB HBeAg -vo

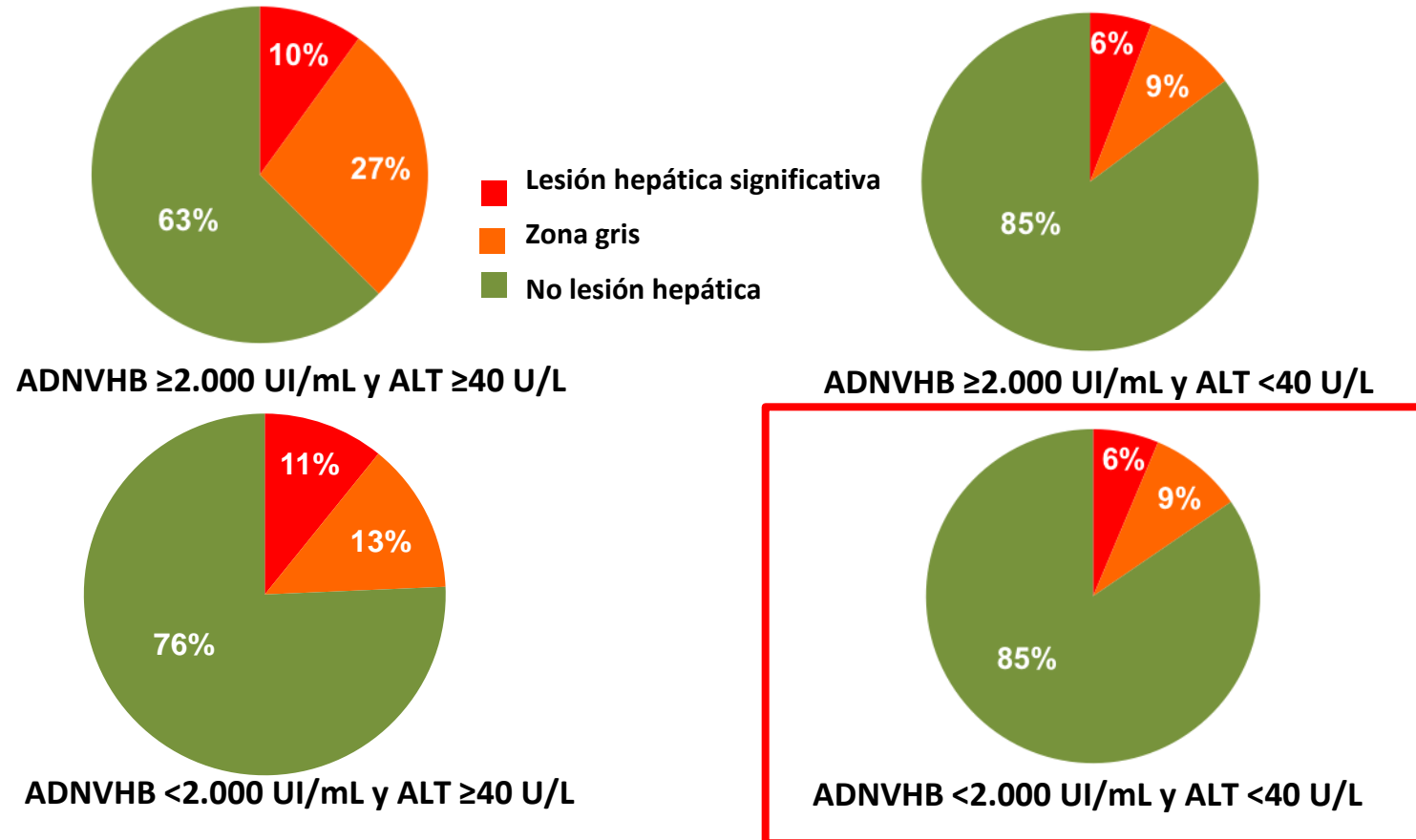
Portadores inactivos VHB tienen valores de ET similares a los controles sanos



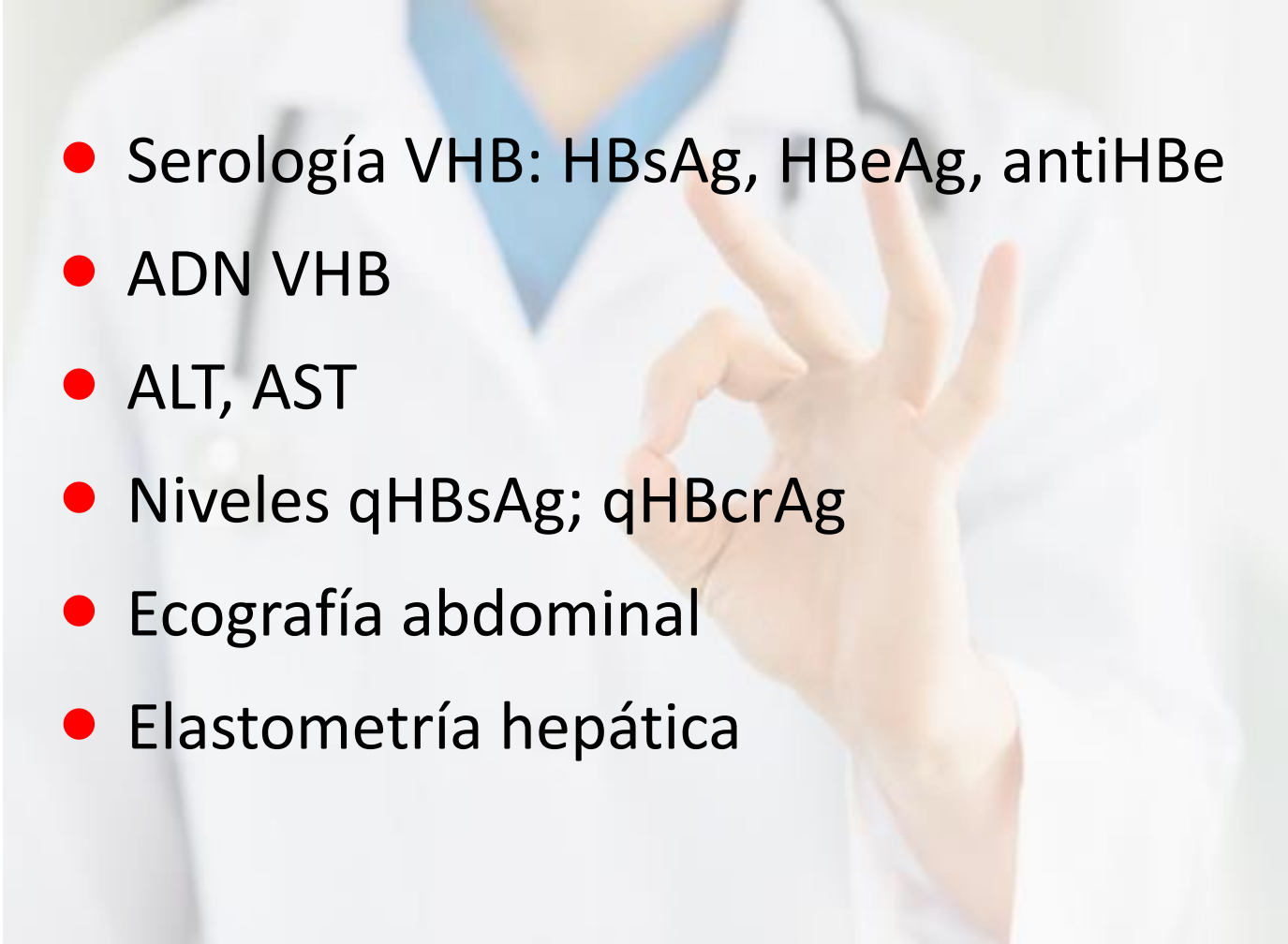
Estudio HEBEST. Lesión Hepática según ALT y ADN VHB

475 pacientes con infección VHB no tratados de 19 hospitales españoles


68% evaluación de lesión hepática por ET y/o biopsia hepática



Evaluación Infección crónica VHB HBeAg -vo

- 
- Serología VHB: HBsAg, HBeAg, antiHBe
 - ADN VHB
 - ALT, AST
 - Niveles qHBsAg; qHBcrAg
 - Ecografía abdominal
 - Elastometría hepática

Historia Natural Infección crónica VHB HBeAg -vo

Author (Reference)	Country	Number of patients	Male (%)	Median age (years)	Follow-up (years)	HBsAg loss (%)	HBV reactivation (%)	HCC (%)
De Franchis (9)	Italy	68	81	31	10.8	15	4.4	0
Villeneuve (24)	Canada	200	81	29	16	0.7 per year	0.5	0
Martinot-Peignoux (12)	France	38	54	34	3.2	3.5	2.6	NA
Hsu (25)	Taiwan	189	79	32	8.2	4.8	NA	1.6 
Manno (10)	Italy	296	78	36	30	32	2.1	0.7
Fattovich (26)	Italy	40	63	30	23	45	0	5
Habersetzer (27)	France	109	NA	NA	6	10	NA	NA

NA, not available.

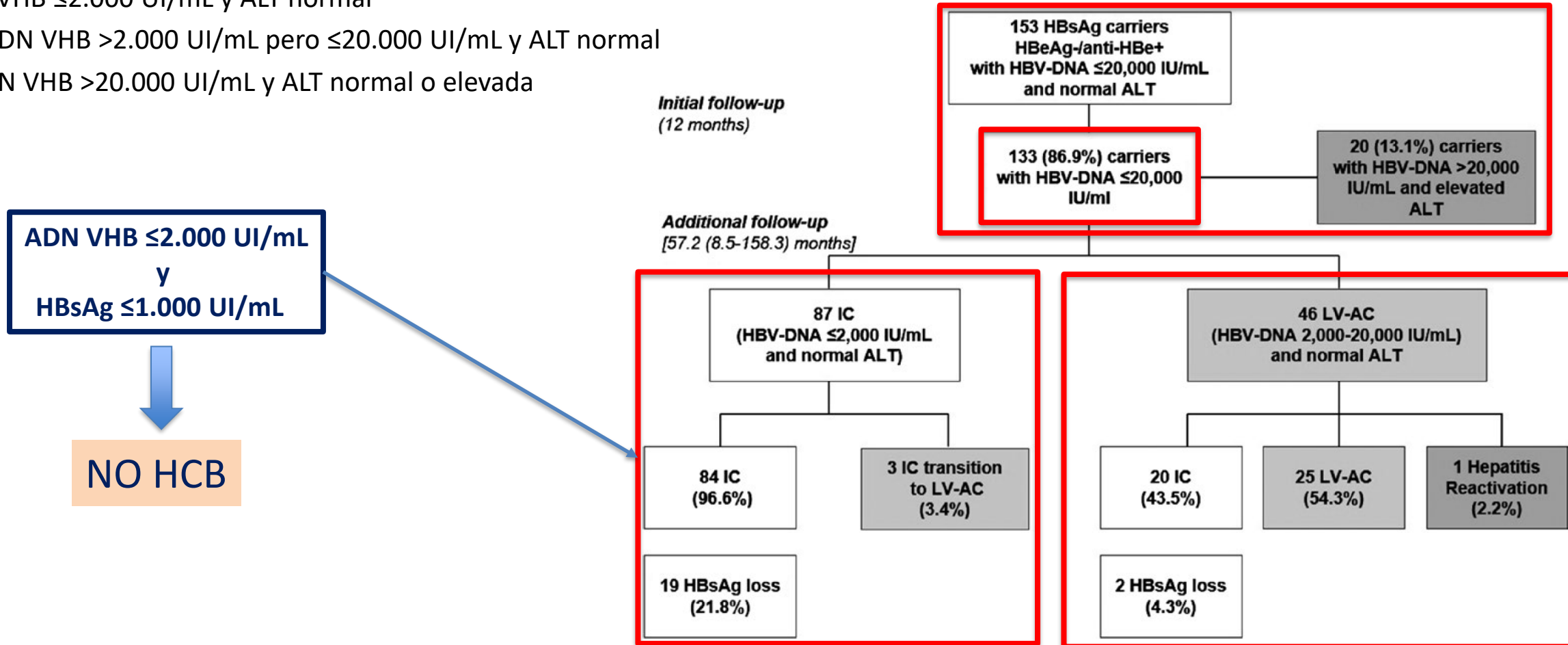
Incidencia CHC (100 pac/año): 0.02 (IC 95% 0 - 0.05) **Asiáticos 0.2**
 Incidencia Cirrosis (100 pac/año): 0.01 (IC 95% 0 - 0.03) **Asiáticos 0.07**
 Incidencia Muerte hepática (100 pac/año): 0.03 (IC 95% 0 - 0.07)

Evolución infección crónica VHB HBeAg -vo

153 pacientes HBeAg negativo. ADN VHB ≤ 20.000 UI/mL y ALT normal

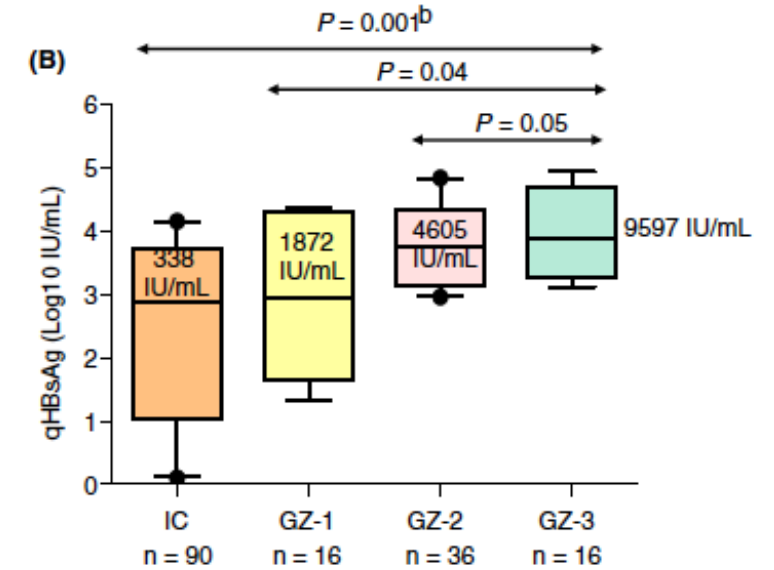
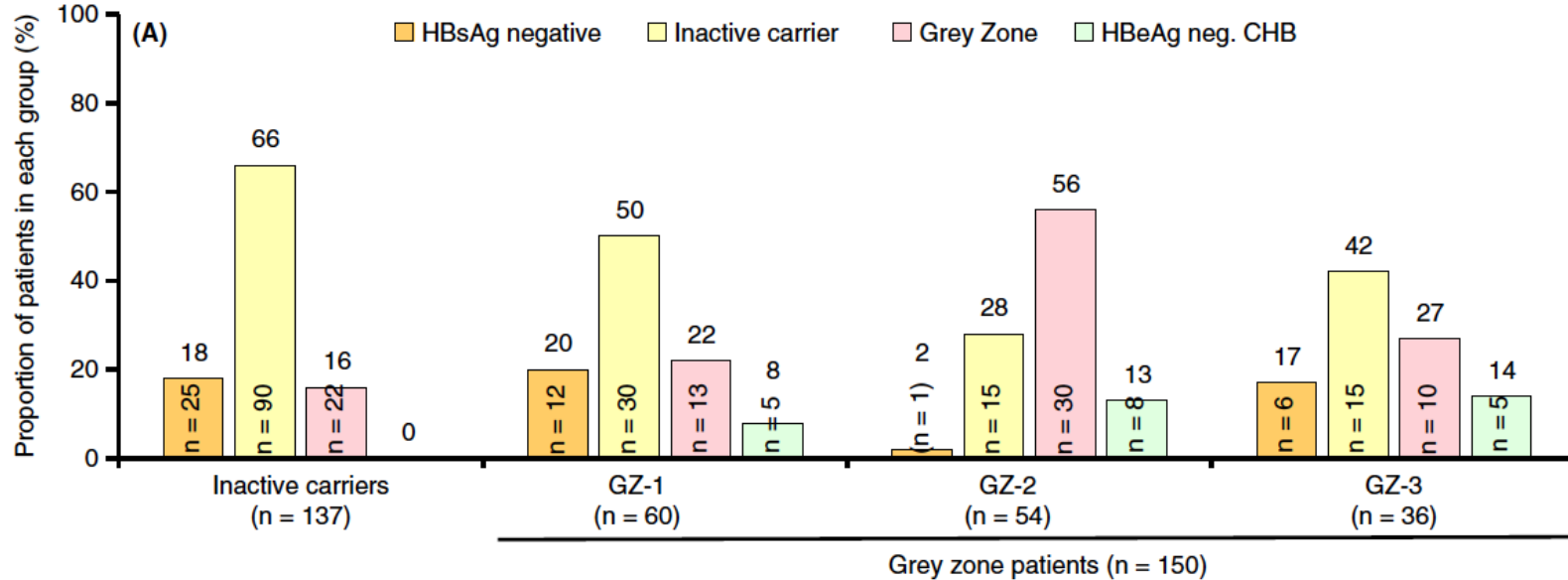
Seguimiento cada 3 meses durante 1 año:

- IC: ADN VHB ≤ 2.000 UI/mL y ALT normal
- LV-AC: ADN VHB > 2.000 UI/mL pero ≤ 20.000 UI/mL y ALT normal
- HCB: ADN VHB > 20.000 UI/mL y ALT normal o elevada



Niveles de qHBsAg en infección crónica VHB HBeAg -vo y Zona gris

- 287 pacientes HBeAg negativo. Seguimiento 8,2 años (5-19)
- PI: ADN VHB <2.000 UI/mL ALT < 40 U/L. GZ 1 ADN VHB <2.000 UI/mL ALT 40-80 U/L
- GZ2 ADN VHB >2.000 < 20.000 ALT < 40 U/L. GZ 3 GZ2 ADN VHB >2.000 < 20.000 ALT 40-80 U/L



Transición a GZ 40%
 Transición a HC 6.3% (Solo Zona gris)

Pérdida espontánea de HBsAg infección crónica VHB HBeAg –vo. Metanálisis

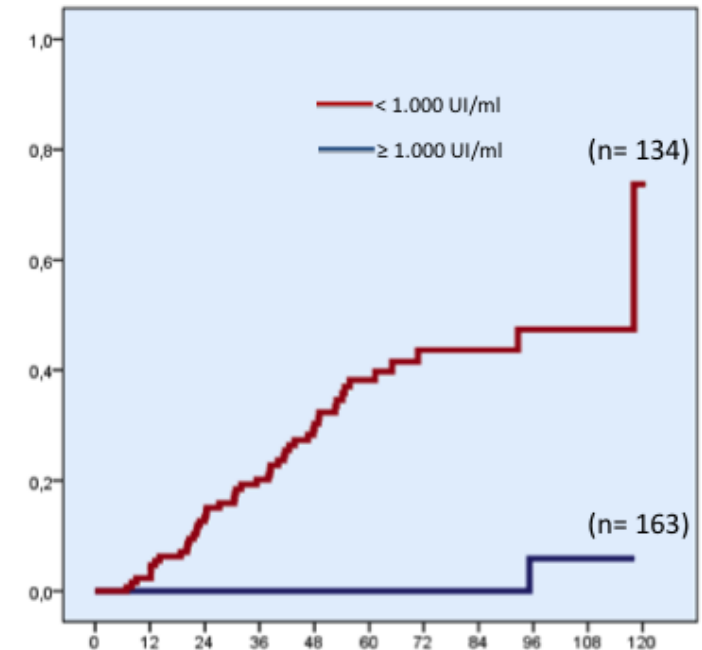
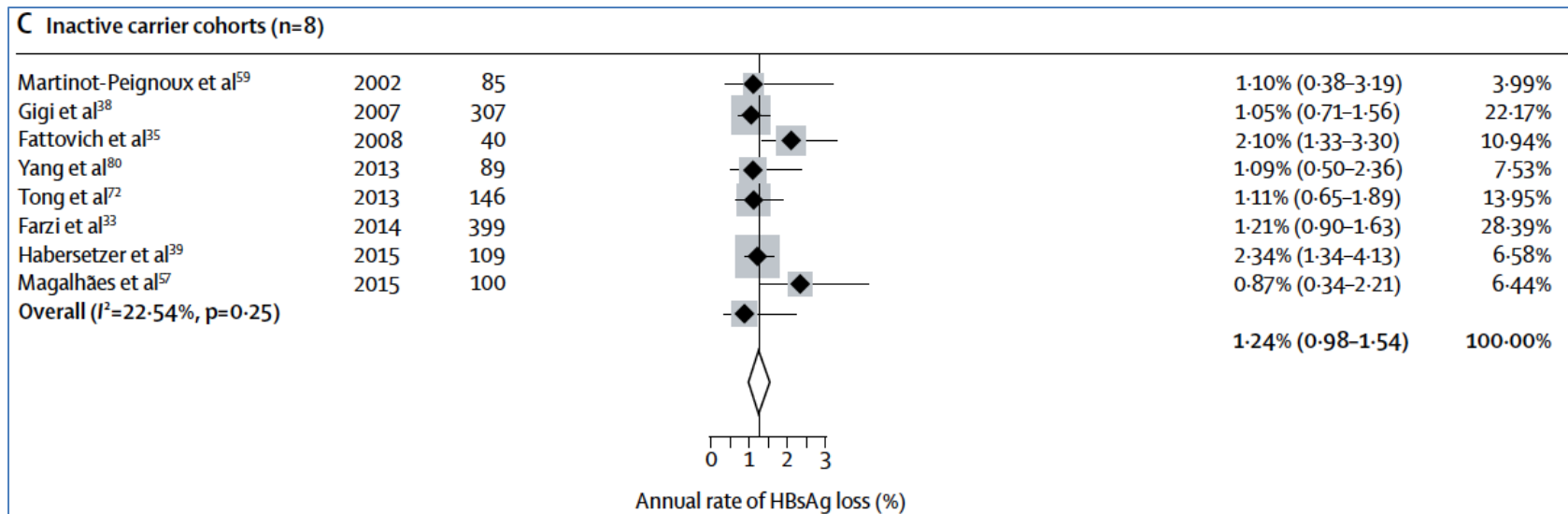
56 estudios de cohorte

- 48.972 pacientes. 39 prospectivos / 17 retrospectivos
- Pacífico occidental (46%), Europa (34%), Américas (13%), Sudeste asiático (3%), Mediterráneo oriental (3%)
- HBeAg negativo y positivo (63%), HBeAg negativo (30%), HBeAg positivo (4%), estado HBeAg desconocido (4%)
- *Una determinación HBsAg negativo (75%)*

297 pacientes

Seguimiento medio: 52,5 ± 28,7 meses

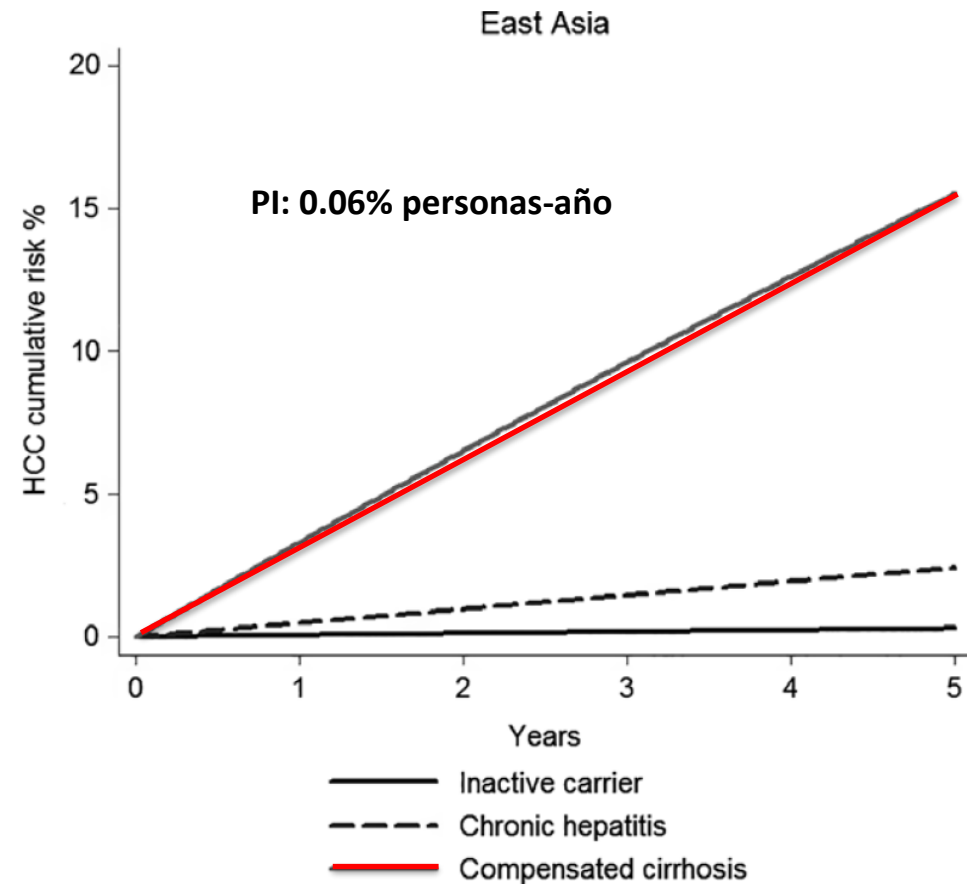
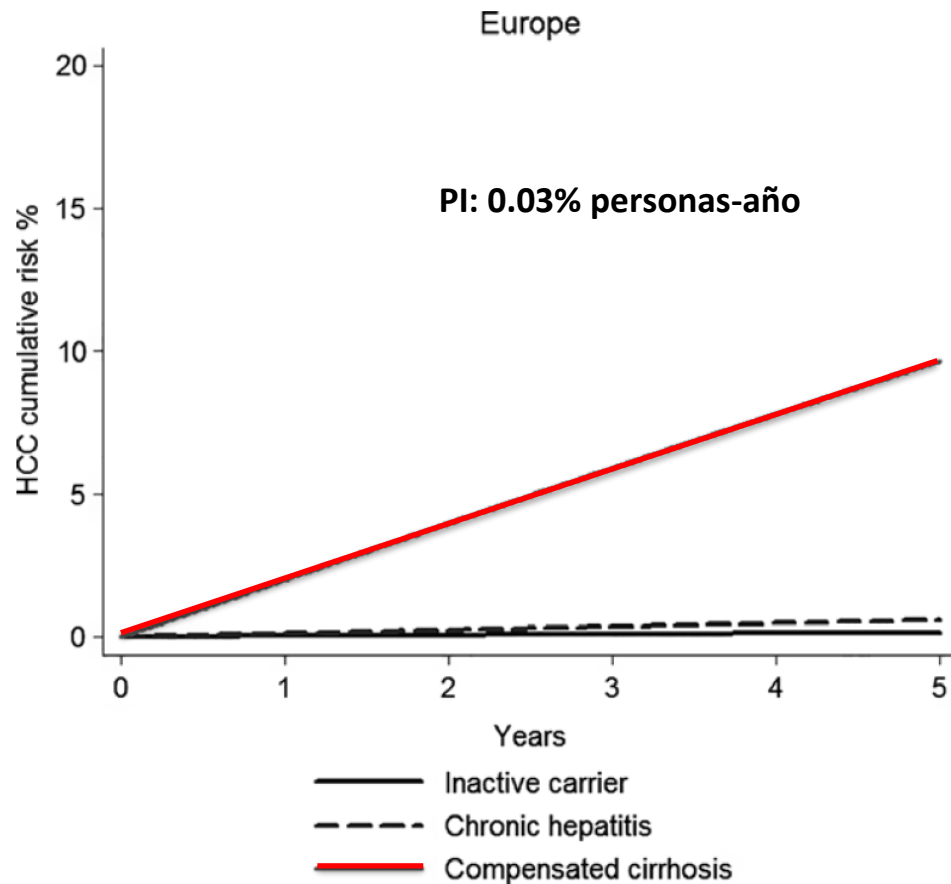
Pérdida HBsAg: 3,77 por 100 personas-año



Sobre todo en pacientes con ADN VHB no detectable

Riesgo de CHC en Infección VHB

Meta-análisis de 66 estudios con 347.859 pacientes

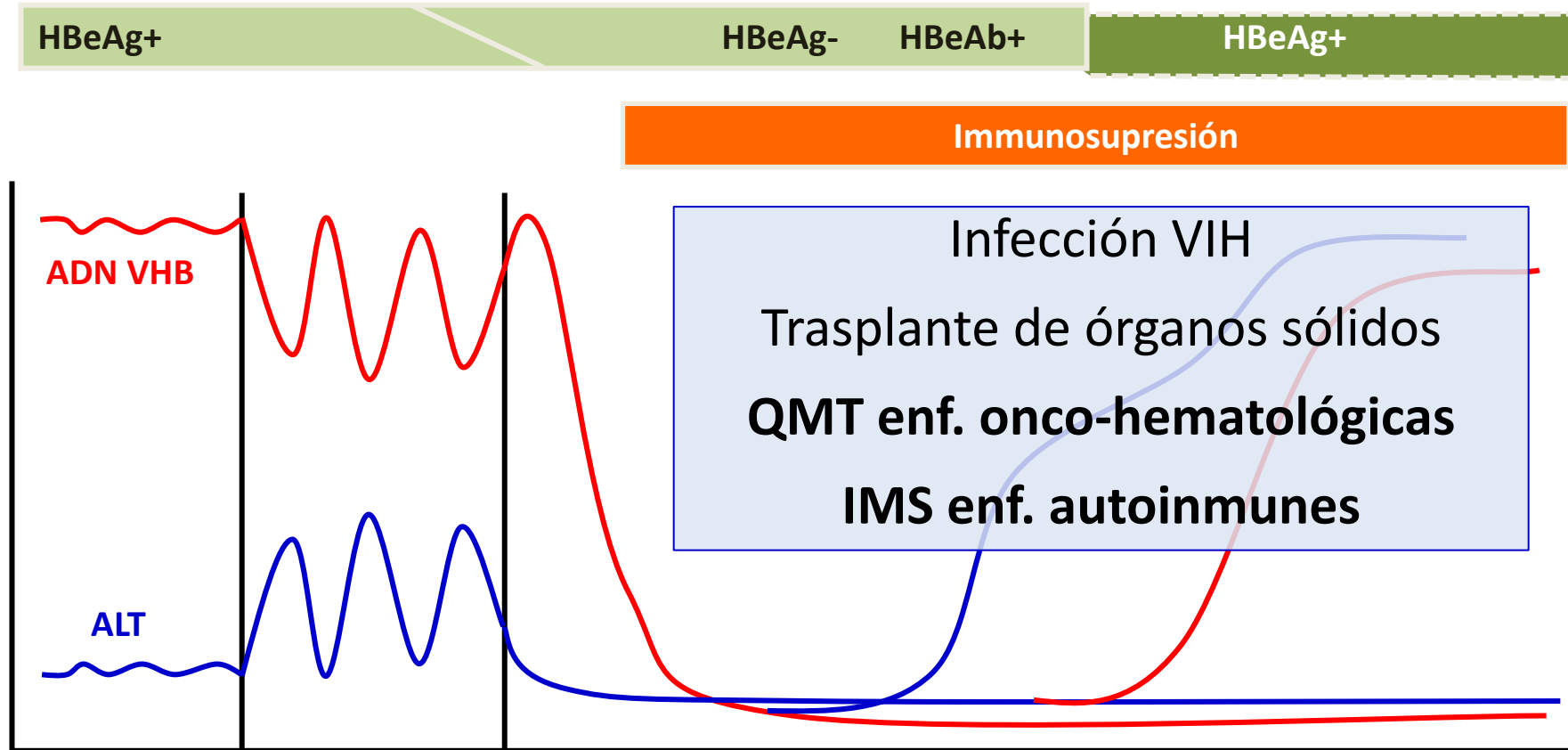


Cribado de CHC en Infección VHB

- Hombres asiáticos ≥ 40 años
- Mujeres asiáticas ≥ 50 años
- Africanos > 20 años
- Historia familiar de CHC
- Cirrosis hepática
- ADN-VHB elevado y actividad inflamatoria continua

La vigilancia es coste-eficaz si el riesgo esperado de CHC es
> 1,5% por año en pacientes con hepatitis C
> **0,2% por año en pacientes con hepatitis B**

Reactivación de la Hepatitis B

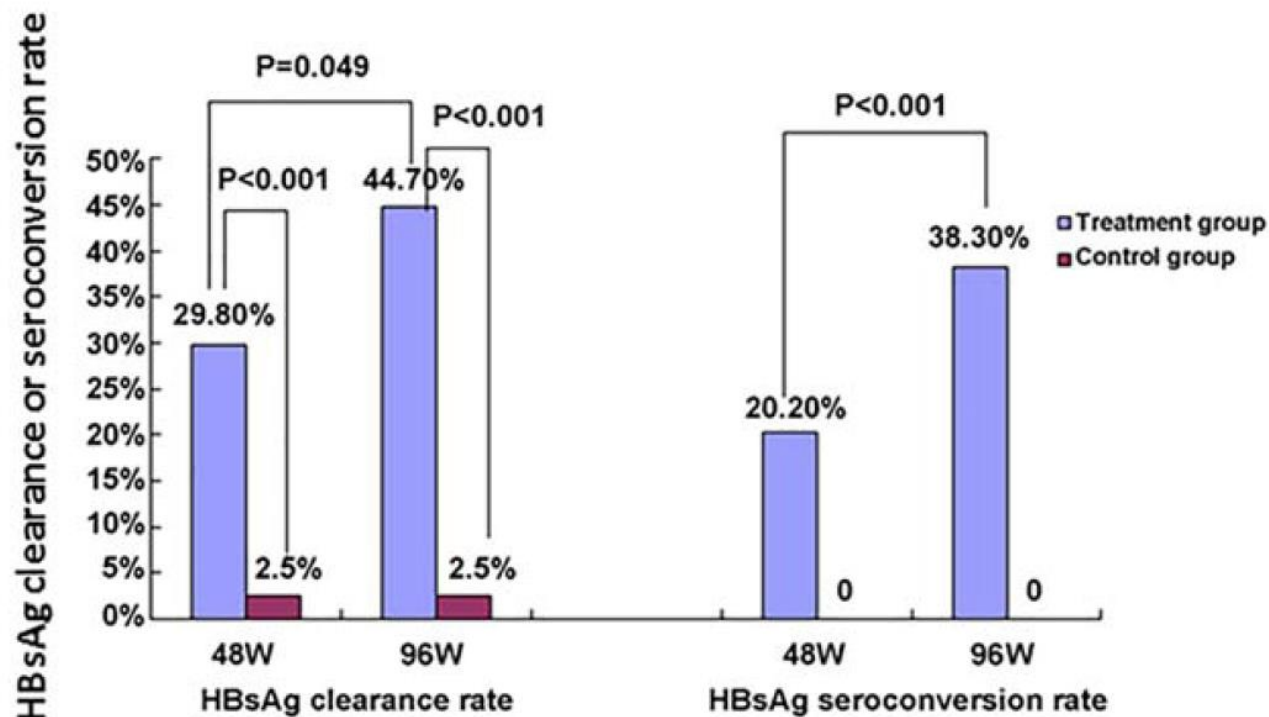


Indicaciones de Tratamiento

GPC EASL 2017. AEEH 2020

- Pacientes con infección crónica HBeAg positivo o HBeAg negativo e historia familiar de CHC o cirrosis y manifestaciones extrahepáticas pueden ser tratados incluso si no se cumplen las indicaciones típicas de tratamiento (B2)

- Estudio no controlado China
- 102 pac tratados Peg IFN + ADV 96 sem (No aleatorizado) 44 grupo control
- ADN VHB < 1.000 UI/mL, qHBsAg < 1.000 UI/mL, ALT normal



Indicaciones de Tratamiento GPC EASL 2017. AEEH 2020

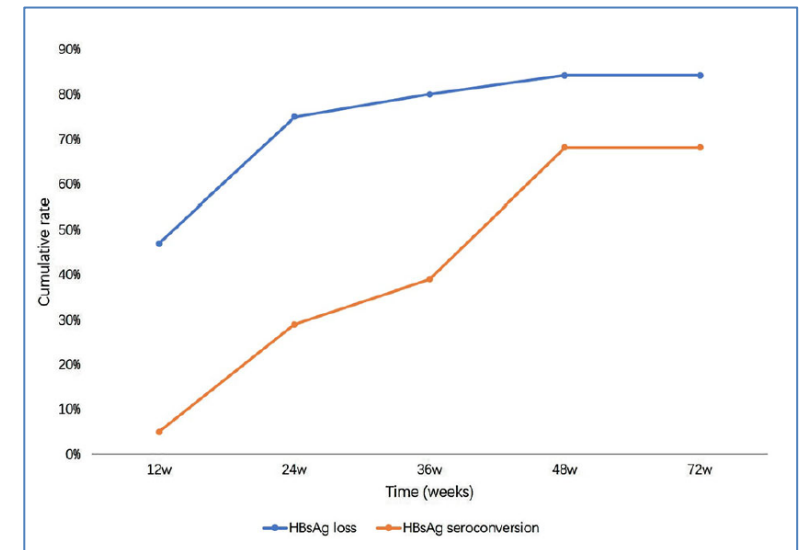
- Pacientes con infección crónica HBeAg positivo o HBeAg negativo e historia familiar de CHC o cirrosis y manifestaciones extrahepáticas pueden ser tratados incluso si no se cumplen las indicaciones típicas de tratamiento (B2)

Table 1 Rates of HBsAg clearance between different HBsAg baselines.

Time	HBsAg clearance, n (%)			χ^2	P
	qHBsAg < 1000 IU/ml n = 27	qHBsAg < 100 IU/ml n = 20	qHBsAg < 50 IU/mL n = 17		
Week 12	2 (7.4)	1 (5.0)	1 (5.9)	0.119	0.942
Week 24	11 (40.7)	9 (45.0)	8 (47.1)	0.188	0.910
Week 36	15 (55.6)	13 (65.0)	12 (70.6)	1.083	0.583
Week 48	15 (55.6)	13 (65.0)	12 (70.6)	1.083	0.583

Abbreviation: qHBsAg, quantification of HBsAg.

- Estudio no controlado China
- 54 pac tratados Peg IFN + TDF 48 sem (No aleatorizado) 36 grupo no tratamiento
- Perdida HBsAg 55.6% vs 0%
- qHBsAg < 1.000 UI/mL



- Estudio no controlado China
- 19 pac tratados Peg IFN alfa 2b 48 sem (No aleatorizado) 20 grupo no tratamiento
- Perdida HBsAg 84.2% vs 0%
- ADN VHB < 2.000 UI/mL, qHBsAg < 1.000 UI/mL

Seguimiento de infección crónica VHB HBeAg –vo

1. Infección crónica HBeAg negativo con ADN VHB <2.000 UI/mL

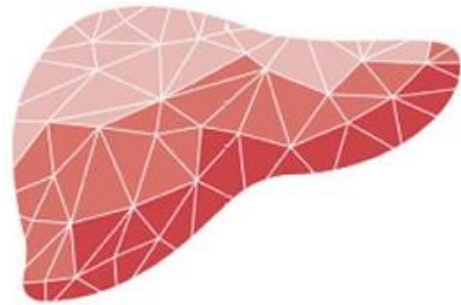
- ALT: 6-12 meses
- ADN VHB y valoración de fibrosis: 2-3 años
- *qHBsAg <1.000 UI/mL*
 - ALT: 12 meses
 - ADN VHB y valoración de fibrosis: 3 años
- *qHBsAg ≥1.000 UI/mL*
 - ALT: 6 meses
 - ADN VHB y valoración de fibrosis: 2 años

2. Infección crónica HBeAg negativo con ADN VHB ≥2.000 UI/mL.

- ALT: cada 3 meses durante 1 año y luego cada 6 meses durante 2 años más
- ADN VHB y valoración de fibrosis: cada año durante 3 años
- Si no criterios de tratamiento en 3 años, seguimiento como 1.

Conclusiones

- La clave es un **diagnóstico correcto y seguro**
- Se debe realizar: ecografía abdominal, elastometría hepática y la cuantificación de HBsAg y HBcrAg (si disponemos)
- Es necesario un seguimiento durante toda la vida hasta la pérdida de HBsAg, si se produce
- El riesgo de cirrosis y CHC es muy bajo
- La reactivación VHB es un riesgo si recibe tratamiento inmunosupresor o quimioterapia.
- El pronóstico a largo plazo es bueno por lo que no tiene indicación de tratamiento, salvo por manifestaciones extrahepáticas o historia familiar de CHC.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad
de Alcalá