

TRABAJOS ORIGINALES

Influencia de factores virales y del huésped en la actividad histológica en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y elevación moderada o intermitente de alanina aminotransferasa

E. Molina Pérez¹, J. F. Castroagudín¹, A. Aguilera Guirao², E. Otero Antón³, S. Tomé Martínez de Rituerto³, J. Mera Calviño¹, J. J. Rodríguez Calviño² y J. E. Domínguez Muñoz¹

Servicios de ¹Aparato Digestivo, ²Microbiología y ³Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña

RESUMEN

Objetivo: analizar factores virales y del huésped relacionados con actividad histológica en un subgrupo de pacientes con hepatitis crónica B y elevación intermitente o moderada de alanina aminotransferasa (ALT), y el umbral que determine daño histológico indicativo de tratamiento.

Pacientes y métodos: análisis retrospectivo de parámetros virales y del huésped en 89 pacientes con hepatitis crónica B biopsiados consecutivamente por elevación intermitente o moderada de ALT [1-2 x USN (USN = 39 UI/ml)]. Fueron analizados edad, sexo, ALT, HBeAg, carga viral y genotipo. Se consideró como lesión histológica avanzada un Índice de Knodell (IK) > 7, e indicativa de tratamiento la inflamación lobulillar ≥ 2 o fibrosis ≥ 2 según la clasificación de Scheuer.

Resultados: existió un IK > 7 y lesión indicativa de tratamiento en 47,8 y 60,7%, respectivamente. La edad, sexo varón, ALT y carga viral se relacionaron con lesión avanzada (p < 0,05). La frecuencia de lesión indicativa de tratamiento fue mayor en pacientes con ALT > USN (69,1 vs. 47,1%, p = 0,04). La frecuencia de lesión avanzada no fue significativamente mayor cuando se consideraron como puntos de corte la edad de 40 años o ADN-VHB > 2 x 10³ UI/ml o positividad de HBeAg. Se observó menor actividad histológica en pacientes con genotipo D respecto a aquellos infectados con otros genotipos (p < 0,05).

Conclusión: una mayor frecuencia de lesión avanzada en pacientes con hepatitis crónica B y elevación intermitente o moderada de ALT hacen recomendable la biopsia hepática independientemente de la carga viral y positividad de HBeAg. Factores como la edad, sexo o genotipo pueden ayudar de forma individual a dicha indicación.

Palabras clave: Hepatitis crónica B. Infección por VHB. Biopsia hepática. Lesión histológica. Alanina aminotransferasa. ADN-VHB. Genotipo.

ABSTRACT

Objective: viral and host factors are related with progression of pathological lesion in chronic hepatitis B. We analyzed these factors in patients with moderate or intermittently elevated ALT levels, and its threshold that determinate significant histological activity.

Patients and methods: retrospective analyses of viral and host parameters in 89 consecutive chronic hepatitis B patients biopsied because of moderate or intermittently elevated ALT levels [1-2 x ULN (ULN = 39 IU/ml)] and/or DNA-HBV > 2 x 10³ IU/ml in AntiHBe+ patients. It was analyzed age, gender, ALT levels, HBeAg, viral load and genotype. It was considered advanced histological lesion a Knodell Score (KS) > 7 and histological lesion indicating treatment, lobular inflammation ≥ 2 or fibrosis ≥ 2 according to Scheuer Classification.

Results: KS > 7 and histological lesion indicating treatment was found in 47.8 and 60.7% respectively. It was observed relationship between age, male gender, ALT levels and viral load with histological damage (p < 0.05). Frequency of advanced lesion indicating treatment was upper in patients with ALT levels > ULN (69.1 vs. 47.1%, p = 0.04). There were not significant upper frequencies of advanced lesion when a cut-off of 40 years or DNA-HBV > 2 x 10³ IU/ml viral load or serological status HBeAg was considerate. Histological activity was lesser in genotype D patients than those infected with others genotypes (p < 0.05).

Conclusion: upper frequency of advanced histological lesion in chronic hepatitis B patients with moderate or intermittently elevated ALT levels make recommended liver biopsy, independent of viral load and serological status HBeAg. Other factors like age, gender or genotype can help to indicate biopsy in individual cases.

Key words: Chronic hepatitis B. HBV infection. Liver biopsy. Histological lesion. Alanine aminotransferase. DNA-HBV. Genotype.

Molina Pérez E, Castroagudín JF, Aguilera Guirao A, Otero Antón E, Tomé Martínez de Rituerto S, Mera Calviño J, Rodríguez Calviño JJ, Domínguez Muñoz JE. Influencia de factores virales y del huésped en la actividad histológica en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B y elevación moderada o intermitente de alanina aminotransferasa. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 519-525.

Recibido: 02-02-10.
Aceptado: 11-03-10.

Correspondencia: Esther Molina Pérez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. C/ Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. e-mail: esther.molina.perez@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por VHB afecta alrededor de 350-400 millones de personas en el mundo, siendo globalmente la primera causa de cirrosis o hepatocarcinoma. Se estima que produce la muerte a más de un millón de personas/año (1,2).

Su historia natural es compleja, estableciéndose cuatro fases en su evolución: inmunotolerancia, inmunoaclaramiento, portador inactivo y hepatitis crónica antiHBe positivo, definidas por niveles de transaminasas, carga viral, estado serológico de HBeAg y lesión histológica (3). La progresión a fibrosis avanzada es un proceso dinámico y variable, con progresión rápida, lenta o esporádica según los casos. La incidencia de cirrosis es dos veces mayor en pacientes con antiHBe positivo y, en Europa, una vez establecida, el riesgo acumulado de presentar hepatocarcinoma o causar la muerte por descompensación es del 10 y 15%, respectivamente (2,4).

La posibilidad de cambiar la historia natural de la enfermedad mediante el tratamiento antiviral hace necesario un mayor conocimiento de los factores relacionados con la actividad histológica y si existe un umbral que indique el momento óptimo para el inicio de dicho tratamiento (5). La conocida relación entre nivel de ALT y progresión de daño histológico ha hecho que se recomiende tratamiento antiviral en pacientes con transaminasas mayores de 2 veces el umbral superior de la normalidad (USN) y biopsia hepática cuando se sitúen entre 1-2 x USN (5-8). Sin embargo se ha comunicado la existencia de lesión hepática que indica tratamiento hasta en un 13 a 37% de pacientes con un nivel normal de transaminasas (9,10). Tampoco ha sido definido cuál es el USN de ALT adecuado para identificar mayor número de pacientes con lesión histológica significativa, recomendándose un ajuste del USN de ALT según el sexo e índice de masa corporal debido a la influencia de estos parámetros en la actividad de ALT (11,12). Niveles elevados de ADN del VHB se han asociado con el desarrollo de cirrosis (13) y hepatocarcinoma (14). Sin embargo, niveles bajos o indetectables de ADN no eliminan el riesgo de eventos clínicos (15), observándose lesión hepática que indique tratamiento hasta en un 62% de pacientes con ADN-VHB < 2.10³ UI/ml (13,16). Tampoco ha sido definido el papel exacto de los diferentes genotipos en la progresión de la lesión histológica (17,18).

El objetivo de este estudio es analizar los factores virales y del huésped relacionados con severidad de la lesión hepática, valorando el umbral relacionado con la actividad histológica que modifique la actitud terapéutica en pacientes con hepatitis crónica por VHB.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizaron retrospectivamente parámetros virales y del huésped relacionados con lesión histológica avanzada en 89 de 165 pacientes caucásicos con infección crónica

por VHB biopsiados entre enero de 2000 y diciembre de 2007 en nuestro centro. Los niveles de ALT y carga viral fueron determinados cada tres meses durante un año, indicándose la biopsia hepática en aquellos pacientes que presentaron elevación intermitente o persistente de ALT por encima del USN y/o ADN-VHB > 2.10³ UI/ml en pacientes antiHBe positivo. Se consideró elevación intermitente de ALT cuando alguna determinación posterior mostró niveles de ALT < USN. Fueron excluidos aquellos pacientes con infección crónica por VHB sin indicación de biopsia hepática por presentar niveles de ALT persistentemente normales con ADN-VHB > 2.10⁴ UI/ml en aquellos HBeAg positivo (inmunotolerancia), o < 2.10³ UI/ml en pacientes antiHBe positivo (portador inactivo). Fueron excluidos también los pacientes con evidencia de enfermedad hepática de otra etiología, embarazo, consumo de más de 50 g de etanol/día en hombres y 30 g de etanol/día en mujeres o tratamiento con antivirales antes de la biopsia hepática.

Factores del huésped

Se recogieron la edad, recuento de plaquetas y cifras de ALT previas a la realización de la biopsia, así como el sexo del huésped. Se eligió para análisis un punto de corte de 40 años, según las guías publicadas (5-8). Los análisis bioquímicos y el hemograma fueron realizados utilizando los analizadores automáticos habituales. El USN de ALT fue de 39 UI/ml, categorizándose las cifras de ALT para el análisis en inferiores al USN, entre 1-1,5 x USN y mayores de 1,5 x USN. No se consideraron puntos de corte inferiores al USN puesto que la mayoría de los pacientes presentaron elevaciones de ALT por encima de este umbral en algún momento de la evolución, motivo de indicación de la biopsia.

Marcadores virales

Los marcadores serológicos del VHB (HBsAg, HBeAg, antiHBcore, antiHBcore-IgM, antiHBe y antiHBs) fueron determinados en el sistema AxSYM® (Abbott Diagnostics, EE. UU.) mediante un inmunoensayo en micropartículas que utiliza detección fluorescente. El ADN-VHB fue cuantificado mediante un ensayo de hibridación molecular y posterior amplificación de la señal (bADN), cuyo límite de detección se sitúa en 2.000 cp/ml (VER-SANT® HBV bADN 3.0 Assay, Siemens Healthcare USA). La carga viral fue expresada en UI/ml utilizando el factor de conversión de 1 UI/ml = 5,26 copias/ml. Para su análisis, la carga viral fue categorizada en tres grupos: < 2.10³ UI/ml, de 2.10³-2.10⁴ UI/ml y > 2.10⁴ UI/ml. La caracterización genotípica del VHB fue realizada mediante hibridación reversa con un ensayo de sonda lineal (LiPA) diseñado para identificar los diferentes genotipos A-H del VHB (INNO-LiPA® HBV Genotyping, Innoge-

netics Belgium). Para todos los procedimientos se siguieron escrupulosamente las instrucciones del fabricante.

Biopsia hepática

La muestra fue analizada por el mismo patólogo, sin información acerca de las características del huésped y parámetros virales. Fue clasificado el daño histológico según el Índice de Knodell (IK) (19) con una escala de 0-18 puntos, con grados de actividad inflamatoria (G) en una escala de 0-14 y estadio de fibrosis (F) de 0-4. Se consideró arbitrariamente para el análisis como daño histológico avanzado un $IK > 7$, $G > 4$ o $F \geq 2$. Se consideró, según las guías clínicas publicadas (5-8), lesión histológica indicativa de tratamiento la aparición de inflamación lobulillar ($L \geq 2$) o fibrosis ($F \geq 2$) según la clasificación de Scheuer (20).

Análisis estadístico

Los resultados han sido expresados como mediana o media \pm desviación estándar según fuese apropiado. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). El análisis se realizó mediante Chi-cuadrado y test exacto de Fisher para variables categóricas. Se utilizaron t-Student o análisis de varianzas para variables cuantitativas paramétricas y test de U de Mann-Whitney para análisis de las no paramétricas. La correlación de Spearman fue utilizada para relacionar datos cuantitativos paramétricos. Se realizó una regresión logística multivariable para evaluar los factores predictivos de daño histológico. En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron los datos de 66 hombres y 23 mujeres con una media de edad de $40,8 \pm 14,4$ años y de ALT de $73,8 \pm 67,3$ UI/ml. Antes de la biopsia, 38,2% presentaban ALT $<$ USN y 44,8% ADN-VHB $<$ 2.10^3 UI/ml, siendo el 62,9% del total antiHBe positivo. Treinta y nueve pacientes (47,8%) presentaban un $IK > 7$, con actividad histológica indicativa de tratamiento en 54 (60,7%). Las características bioquímicas, virológicas e histológicas de la muestra estudiada se resumen en la tabla I.

Edad y sexo

Se observó correlación entre la edad y la actividad histológica medida como IK total ($r = 0,26$; $p = 0,03$), grado de inflamación ($r = 0,21$; $p = 0,04$) y estadio de fibrosis

Tabla I. Características de la población a estudio

Edad (años)	40,8 \pm 14,4
Sexo masculino/femenino (n)	66/23
ALT media (UI/ml)	73,8 \pm 67,3
ALT mediana, UI/ml (rango)	48 (13-342)
ALT, n (%)	
< USN	34 (38,2)
1-1,5 x USN	23 (25,8)
> 1,5 x USN	33(37,1)
Plaquetas, media (10 ⁹ /l)	186.10 ³ \pm 59.10 ³
Serología HBe, n (%)	
HBeAg	33 (37,1)
AntiHBe	56 (62,9)
ADN-VHB mediana, UI/ml (rango)	2,9.10 ³ (0-2.10 ⁶)
ADN-VHB, UI/ml, n (%)	
< 2.10 ³	39 (44,8)
2.10 ³ -2.10 ⁴	15 (17,2)
> 2.10 ⁴	33 (37,9)
Genotipo, n (%)	
A	9 (18)
D	39 (78)
F	1 (2)
H	1 (2)
Índice Knodell total, mediana (rango)	6 (0-18)
Grado Knodell, mediana (rango)	5 (0-14)
Estadio Knodell, mediana (rango)	1 (0-4)
Índice de Knodell > 7, n (%)	39 (47,8)
Grado Knodell > 4, n (%)	65 (73)
Estadio Knodell > 2, n (%)	26 (29,2)
Inflamación lobulillar Scheuer ≥ 1 , n (%)	49 (55,1)
Fibrosis Scheuer ≥ 1 , n (%)	33 (37,1)
Indicación de tratamiento, n (%)	54 (60,7)

($r = 0,26$; $p = 0,01$). Cuarenta y siete pacientes (52,8%) tenían más de 40 años en el momento de la biopsia, sin observarse diferencias significativas en severidad y frecuencia de daño histológico avanzado según este punto de corte.

El daño histológico medido como IK total, grado de inflamación y estadio de fibrosis fue mayor en varones ($p < 0,05$). El porcentaje de pacientes con $IK > 7$ (50 vs. 26,1%; OR: 2,83; IC 95%: 1,01-7,84; $p = 0,05$), $G > 4$ (78,8 vs. 56,5%; OR: 2,85; IC 95%: 1,05-7,87; $p = 0,05$) y $F \geq 2$ (53 vs. 17,4%; OR: 5,36; IC 95%: 1,7-16,6; $p = 0,03$) fue también superior en varones.

Nivel de ALT

Existió correlación entre los niveles de ALT y el grado de inflamación ($r = 0,37$; $p = 0,0001$) e IK total ($r = 0,47$; $p = 0,0001$).

Antes de la biopsia 34 pacientes (38,2%) presentaban ALT $<$ USN. De ellos 47,1% presentaban daño histológico indicativo de tratamiento, con $L \geq 2$ en 41,2% de casos y $F \geq 2$ en 29,4%.

Los pacientes con ALT $>$ USN ($n = 55$) presentaban mayor daño histológico que aquellos con ALT normal, medido tanto como IK total ($p = 0,02$) como grado de in-

flamación ($p = 0,05$). En este grupo también fue mayor el porcentaje de pacientes con $L \geq 2$ (63,6 vs. 41,2%; OR, 2,5; IC 95%: 1,04-5,99; $p = 0,04$) e $IK > 7$ (52,7 vs. 29,4%; OR, 2,67; IC 95%: 1,07-6,6; $p = 0,04$). Ello se traduce en un aumento en la indicación de tratamiento en pacientes con $ALT > USN$ (69,1 vs. 47,1%; OR, 2,5; IC 95%: 1,04-6,03; $p = 0,04$). Las características de los pacientes con ALT mayor o menor del USN se resumen en la tabla II.

Analizados los datos de los pacientes categorizados según el nivel de ALT en $< USN$, $1-1,5 \times USN$ o $> 1,5 \times USN$ no se observaron diferencias significativas en severidad o frecuencia de daño histológico entre los dos primeros grupos. Comparados los pacientes con ALT $1-1,5 \times USN$ frente a aquellos con $ALT > 1,5 \times USN$ fue mayor en este último grupo el porcentaje de pacientes con un $IK > 7$ (72,7 vs. 17,4%; OR 12,49; IC 95%: 3,42-45,29; $p = 0,00001$), $G > 4$ (87,9 vs. 60,9%; OR, 5,52; IC 95% 1,39-21,89; $p = 0,01$) y $F \geq 2$ (45,5 vs. 8,7%; OR, 7,61; IC 95%: 1,73-33,37%; $p = 0,003$). También fue significativamente mayor la severidad del daño histológico en la clasificación de Scheuer, medida como $F \geq 2$ (54,5 vs. 17,4%; OR, 5,52; IC 95%: 1,6-19; $p = 0,05$) y $L \geq 2$ (75,8

vs. 43,5%; OR, 4,37; IC 95%: 1,38-13,75; $p = 0,01$). Ello se tradujo en un porcentaje mayor de pacientes con lesión histológica indicativa de tratamiento (78,8 vs. 52,2%; OR, 3,75; IC 95%: 1,15-12,12; $p = 0,03$).

Carga viral

Se observó correlación entre carga viral y grado de inflamación ($r = 0,23$; $p = 0,03$), como con lesión histológica indicativa de tratamiento ($r = 0,23$; $p = 0,03$). De los 40 pacientes con $ADN-VHB < 2.10^3$ UI/ml, 19 (48,7%) presentaban un $IK > 7$ y 28 (71,8%) un daño histológico indicativo de tratamiento. No se observaron diferencias significativas con aquellos pacientes con $ADN-VHB > 2.10^3$ UI/ml. Tampoco se observaron diferencias significativas en la severidad y frecuencia de daño histológico cuando el punto de corte analizado fue un $ADN-VHB > 2.10^4$ UI/ml.

Tras estratificar la carga viral en tres grupos: $ADN-VHB < 2.10^3$ UI/ml, $2.10^3-2.10^4$ UI/ml y $> 2.10^4$ UI/ml, la única diferencia observada entre todos los parámetros evaluados fue un mayor porcentaje de daño histológico indicativo de tratamiento en el grupo de pacientes con $ADN-VHB < 2.10^3$ UI/ml respecto al de $ADN-VHB$ entre $2.10^3-2.10^4$ UI/ml (71,8 vs. 40%; OR 3,81; IC 95%: 1,09-13,27; $p = 0,05$).

Tabla II. Características de los pacientes en función de ALT mayor o menor del USN

Características	ALT < USN (n = 34)	ALT > USN (n = 55)	p
Edad	41,4 ± 14,5	40,5 ± 14,5	0,8
Edad > 40, n (%)	19 (55,9)	28 (50,9)	0,4
Sexo, varón, n (%)	22 (64,7)	44 (80)	0,1
ALT media (UI/ml)*	28,5 ± 7,9	101,8 ± 72,4	0,0001
Plaquetas, media (10 ⁹ /L)	204.10 ³ ± 60.10 ³	175.10 ³ ± 56.10 ³	0,2
Serología HBe, n (%)			
HBeAg	10 (29,4)	23 (43,4)	0,3
AntiHbe	25 (73,5)	31 (58,5)	0,1
ADN-VHB mediana, UI/ml (rango)*	1,9.10 ³ (0-4,9.10 ⁶)	17.10 ³ (0-2.10 ⁸)	0,04
ADN-VHB, n (%)			
< 2.10 ³ UI/ml	17 (50)	22 (41,5)	0,4
2.10 ³ -2.10 ⁴ UI/ml	8 (23,5)	7 (13,2)	0,2
> 2.10 ⁴ UI/ml	9 (26,5)	24 (45,3)	0,1
Genotipo, n (%)			
A	2 (13,3)	7 (20)	0,7
D	13 (86,7)	26 (74,3)	0,5
Índice Knodell total, mediana (rango)*	5 (0-18)	7 (2-18)	0,016
Grado Knodell, mediana (rango)*	4 (0-14)	5 (1-14)	0,05
Estadio Knodell, mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-4)	0,2
Índice de Knodell > 7, n (%)*	10 (29,4)	29 (52,7)	0,04
Grado Knodell > 4, n (%)	22 (64,7)	43 (78,2)	0,2
Estadio Knodell > 2, n (%)	8 (23,5)	18 (32,7)	0,5
Inflamación lobulillar			
Scheuer ≥ 1, n (%)*	14 (41,2)	35 (63,6)	0,04
Fibrosis Scheuer ≥ 1, n (%)	10 (29,4)	23 (41,8)	0,3
Indicación de tratamiento, n (%)*	16 (47,1)	38 (69,1)	0,04

* $p < 0,05$.

Estado serológico HBeAg/antiHBe

No existieron diferencias significativas en la severidad ni frecuencia del daño histológico entre pacientes con HBeAg positivo y antiHBe positivo. Tampoco se observaron diferencias en dichos parámetros al agrupar a los pacientes con HBeAg positivo en función de una carga viral mayor o menor de 2.10^4 UI/ml, o en aquellos antiHBe positivos en función de una carga viral mayor o menor de 2.10^3 UI/ml.

Genotipo

De los 50 pacientes genotipados, 39 (78%) presentaron genotipo D y 9 (18%) A. En pacientes con genotipo D se observó menor daño histológico medido como IK total ($p = 0,03$) y grado de inflamación ($p = 0,01$) sin diferencias en el estadio de fibrosis ($p = 0,3$). Ello no se tradujo en un mayor porcentaje de pacientes subsidiarios de tratamiento en pacientes con genotipos diferentes al D (61,5 vs. 72,7%; $p > 0,05$).

Cifra de plaquetas

Se observó correlación entre la cifra de plaquetas y el daño histológico medido como IK total ($r = 0,46$; $p = 0,0001$), grado de inflamación ($r = 0,6$; $p = 0,0001$) y fibrosis ($r = 0,49$; $p = 0,0001$).

Lesión histológica

La edad media fue significativamente superior en los pacientes con $IK > 7$ (50 ± 36 vs. $45,7 \pm 15,5$; $p = 0,006$) y $F \geq 2$ ($46,35 \pm 14,78$ vs. $38,54 \pm 13,74$; $p = 0,01$). En los pacientes con $IK > 7$ se observaron niveles medios de ALT significativamente mayores ($101 \pm 75,9$ vs. $52,6 \pm 50,7$; $p = 0,0001$), así como valores medios inferiores de plaquetas (146.103 ± 52.103 vs. 217.103 ± 44.103 ; $p = 0,0001$). Aparte de la menor frecuencia y severidad del daño histológico en pacientes con genotipo D, ningún otro factor viral valorado se asoció al mismo. En análisis multivariante una cifra baja de plaquetas ($p < 0,001$), la infección con un genotipo diferente al D ($p < 0,001$) y un ADN-VHB $< 2.10^3$ UI/ml ($p < 0,001$) fueron factores independientes de la severidad de daño histológico medido como IK total y grado de inflamación. El grado de inflamación fue un factor independiente de la severidad de la fibrosis. Si se analizan los factores conocidos antes de la biopsia, una cifra baja de plaquetas ($p < 0,01$) y un ADN-VHB $< 2.10^3$ UI/ml ($p < 0,05$) son las variables independientes relacionadas con mayor severidad de la fibrosis. Según regresión logística binaria una cifra baja de plaquetas y $ALT > 60$ UI/ml ($p < 0,01$) son variables independientes para la presencia de una lesión histológica avanzada medida como $IK > 7$.

En 54 pacientes (60,7%) la lesión histológica indicó tratamiento antiviral. Estos pacientes, con respecto a los que no requirieron tratamiento, presentaron diferencias en la edad ($43,1 \pm 15$ vs. $37,3 \pm 12,9$; $p = 0,05$), ALT ($90,4 \pm 78,2$ vs. $48,1 \pm 32,8$; $p = 0,001$), plaquetas ($168.10^3 \pm 59.10^3$ vs. $214.10^3 \pm 47.10^3$; $p = 0,0001$), carga viral ($2,5.10^6 \pm 576.10^3$ vs. $17.10^6 \pm 4,8.10^6$; $p = 0,03$) y en el porcentaje de pacientes con $ALT > 1,5 \times$ USN ($p < 0,05$). Mediante regresión logística, la cifra de plaquetas ($p < 0,01$) y un ADN-VHB $< 2.10^3$ ($p = 0,01$) son factores independientes de la presencia de una lesión indicativa de tratamiento antiviral. Las características de ambos grupos se resumen en la tabla III.

DISCUSIÓN

Se han relacionado factores del huésped y virales con la severidad de la lesión histológica en la hepatitis crónica B. Este estudio retrospectivo tiene como objetivo valorar la influencia de dichos factores en la existencia de daño histológico avanzado en una cohorte de pacientes sometidos a biopsia hepática ante la duda de dicha progresión, dada la posibilidad de modificar su historia natural mediante tratamiento. El hecho de excluir aquellos pacientes con ALT permanentemente normal puede explicar el elevado número de pacientes con lesión histológica avanzada (47,8%) e indicativa de tratamiento (60,7%) en esta serie. Probablemente este elevado porcentaje de lesión severa atenúa las diferencias entre los factores estudiados.

Tabla III. Características de los pacientes según daño histológico indicativo de tratamiento

Características	Tratamiento (n = 54)	No tratamiento (n = 35)	p
Edad*	43,1 ± 15	37,3 ± 12,9	0,05
Edad > 40, n (%)	30 (55,6)	17 (48,6)	0,66
Sexo, varón, n (%)	42 (77,8)	24 (68,6)	0,45
ALT media (UI/ml)*	90,4 ± 78,2	48,1 ± 32,8	0,001
Plaquetas, media (10 ³ /l)*	168.10 ³ ± 59.10 ³	214.10 ³ ± 47.10 ³	0,0001
ALT, n (%)			
< USN*	16 (29,2)	18 (51,4)	0,04
1-1,5 x USN	12 (22,2)	11 (31,4)	0,45
> 1,5 x USN*	26 (48,1)	7 (20)	0,007
ADN media UI/ml*	2,5.10 ⁶ ± 5,7.10 ⁶	17.10 ⁶ ± 4,8.10 ⁶	0,03
ADN, n (%)			
< 2.10 ³ UI/ml	28 (52,8)	11 (32,4)	0,08
2.10 ³ -2.10 ⁴ UI/ml	6 (11,3)	9 (26,5)	0,08
> 2.10 ⁴ UI/ml	19 (35,8)	14 (41,2)	0,66
Genotipo, n (%)			
A	6 (18,8)	3 (16,7)	0,9
D	24 (75)	15 (83,3)	0,72

*p < 0,05.

Se ha relacionado la edad con la severidad del daño histológico proponiéndose un punto de corte de 40 años como predictivo de lesión avanzada (13,14,21,22). En nuestra serie también la edad se correlacionó con la severidad del daño histológico. Sin embargo dicho punto de corte no mostró diferencias significativas en la severidad o frecuencia de daño histológico, quizá debido al menor tiempo de evolución de la infección en nuestro medio. Así, si bien la edad debe ser un factor a considerar, se debe disponer de más estudios para considerar un determinado punto de corte de edad en nuestro medio.

Se ha demostrado una incidencia dos a seis veces mayor de cirrosis, hepatocarcinoma y muerte por hepatitis crónica por VHB en varones, desconociéndose la causa de ello (13,21). En nuestra serie se reflejan los mismos hallazgos, con diferencias significativas, tanto en la prevalencia de la infección, como en la severidad y frecuencia del daño histológico con respecto a mujeres.

Los niveles de ALT constituyen uno de los marcadores de lesión avanzada incluidos en las guías clínicas existentes, indicándose tratamiento antiviral en pacientes con $ALT > 2 \times$ USN y realización de biopsia hepática para valorar la severidad de daño histológico en aquellos pacientes con cifras de ALT entre 1-2 x USN (5,6). En nuestra serie, los pacientes con ALT mayor de 60 UI/ml presentaban lesión histológica avanzada en el 72,7% de casos y actividad indicativa de tratamiento en el 78,8%. Ello es significativamente superior al porcentaje de lesión encontrado en pacientes con $ALT < 1,5 \times$ USN (17,4 y 52,2% respectivamente; $p < 0,01$), mostrándose además como variable independiente para la presencia de una lesión histológica avanzada ($p < 0,01$). Esto apoyaría tanto el dudoso beneficio de la indicación de biopsia en pacientes con $ALT > 1,5 \times$ USN como la necesidad de redefinir el USN en nuestro medio, lo que ya ha sido sugerido en otras series (9,11,12).

Pocos datos existen sobre la severidad de la lesión histológica en pacientes con ALT persistentemente normal. Lai y cols. (9) han mostrado lesión histológica avanzada en 37% de pacientes con ALT persistentemente normal, cifras que aumentan hasta un 65% en la serie de Kumar y cols. (10), cuando se analiza en pacientes con elevación intermitente de ALT. Recientemente, además, Park y cols. (23) han comunicado mayor progresión de la enfermedad en aquellos pacientes que no normalizan ALT tras elevaciones intermitentes de la misma. En nuestra serie se ha observado lesión indicativa de tratamiento en un 47,1% de pacientes con ALT normal y en 52,2% de aquellos con niveles entre 1-1,5 x USN. Ello apoya la indicación de biopsia hepática en pacientes con elevación intermitente de ALT, incluso tras la normalización posterior de la misma.

El amplio estudio taiwanés REVEAL-HBV (13) ha demostrado correlación entre carga viral y progresión de la enfermedad. Si bien la evolución es peor con niveles de ADN-VHB > 2.10³ UI/ml, niveles inferiores no eliminan el riesgo (13,14,24). Se desconoce si dicho punto de corte es aplicable en zonas donde la infección es adquirida a edades más tardías y la seroconversión HBeAg ocurre de forma más precoz. Recientemente, Papatheodoridis y cols. (16) han comunicado una incidencia de lesión histológica indicativa de tratamiento en 62% de pacientes con ADN-VHB < 2.10³ UI/ml y ALT intermitente o persistentemente elevadas, frente a un 16,6% de lesión indicativa de tratamiento en aquellos con ADN-VHB > 2.10³ UI/ml y ALT persistentemente normal. Ello traduce que un solo punto de corte en el ADN viral no es suficiente, bien para el diagnóstico de portador inactivo de VHB, o bien para el de daño histológico significativo, siendo necesaria además una monitorización estrecha de ALT en la toma de decisiones de diagnóstico y/o tratamiento. De forma similar, en nuestra serie que valora pacientes con elevación moderada e intermitente de ALT, se ha observado una lesión indicativa de tratamiento en 71,8% de pacientes con ADN-VHB < 2.10³ UI/ml y daño histológico avanzado en 48,7%, sin diferencias significativas con respecto a aquellos con ADN-VHB > 2.10³ UI/ml (52,1 y 39,6% respectivamente). En el análisis multivariante una cifra < 2.10³ UI/ml fue un factor independiente en la severidad de la lesión hepática como IK total, grado de inflamación y fibrosis, así como en la indicación de tratamiento antiviral (p < 0,01). Quizás el elevado porcentaje de lesión histológica podría deberse a un sesgo de diagnóstico derivado de biopsiar a pacientes con una ALT intermitente o persistentemente elevada, en una población con una mediana de ADN-VHB de 2,9.10³ (0-2.10⁸) UI/ml.

A diferencia de otras series (13,25) no hemos encontrado diferencias significativas en el daño histológico en función del estado serológico HBeAg, incluso tras agruparlo según carga viral, lo cual probablemente se deba al sesgo de diagnóstico mencionado.

Existen cada vez más evidencias, aunque discrepantes, del papel del genotipo en la severidad del daño histológi-

co (26). El genotipo D, asociado a mayor prevalencia de antiHBe positivo, es el más frecuente en nuestro medio. Si bien Sánchez-Tapias y cols. (17) han comunicado mayor lesión histológica en pacientes infectados con este genotipo con respecto al A, ello no ha sido confirmado por otros autores (27). En nuestra serie se observó menor severidad de lesión avanzada a expensas de menor inflamación en pacientes infectados con genotipo D, sin alcanzar significación en la indicación de tratamiento debido al elevado porcentaje de daño avanzado en ambos grupos. La infección con un genotipo diferente al D se relacionó con la severidad de la lesión histológica medida como IK total y grado de inflamación, sin relacionarse con el estadio de fibrosis.

En resumen, es de destacar en nuestra serie el elevado porcentaje de lesión histológica avanzada en pacientes con elevación intermitente y moderada de ALT, siendo recomendable, por tanto, la realización de biopsia hepática independientemente de otros factores como la carga viral o el estado serológico HBeAg/antiHBe. Otros factores como la edad, el sexo o el genotipo viral ayudarán a la decisión de dicha indicación en casos individuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.
3. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 335-52.
4. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257-64.
5. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
6. Lock AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12): 1315-41.
8. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S53.
9. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760-7.
10. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis b virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-84.
11. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-9.

12. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-9.
13. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-86.
14. Chen CJ, Yang HL, Su J, You SL, Lu SN, Huang GT, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
15. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; 48(Supl. 1): S2-19.
16. 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.
17. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56.
18. Miyakawa Y, Mikoze M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329-38.
19. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
20. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for a reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-3.
21. Taylor BC, Yuan JM, Shamlivan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: a systematic review of evidence. *Hepatology* 2009; 49: S85-S95.
22. Huo TI, Wu ML, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 687-93.
23. Park BP, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 383-8.
24. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; for the REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S72-S84.
25. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al.; for the Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
26. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2005; 43: 411-7.
27. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-Speaking Sub-Saharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 513-21.