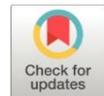


Anticuerpo anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Valor diagnóstico en la fibrosis hepática significativa

Anti-hepatitis b virus surface antigen antibody. diagnostic value on significant liver fibrosis

- ¹ Ulises Mendoza Coussette  <https://orcid.org/0000-0002-0203-3442>
Hospital Faustino Pérez Hernández, Matanzas, Cuba
faustinothp.mtz@infomed.sld.cu
- ² Cesar Carrasco Ruano  <https://orcid.org/0000-0001-9806-9732>
Hospital Alfredo Noboa Montenegro, Guaranda, Ecuador.
gadozeceins626@gmail.com



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 13/11/2022

Revisado: 10/12/2022

Aceptado: 03/01/2023

Publicado: 28/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2612>

Cítese:

Mendoza Coussette, U., & Carrasco Ruano, C. (2023). Anticuerpo anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Valor diagnóstico en la fibrosis hepática significativa. *Anatomía Digital*, 6(1.1), 119-134.
<https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2612>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:
anticuerpo frente a
antígeno de
superficie.

Resumen

Introducción: la identificación no invasiva temprana de la fibrosis hepática significativa se mantiene aún como desafío científico y clínico. Una pregunta es la capacidad discriminante del anticuerpo frente al antígeno de superficie de la Hepatitis B sobre la fibrosis hepática significativa en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B. **Objetivos:** evaluar el valor diagnóstico y predictivo del anticuerpo contra el antígeno de superficie sobre la fibrosis hepática significativa en la infección crónica por el virus de la hepatitis B. **Metodología:** fue llevado a cabo un estudio observacional y transversal incluyendo 15 pacientes infestados crónicos por el virus de la hepatitis B con fibrosis hepática significativa y 43 sujetos controles sin fibrosis hepática significativa. El recuento plaquetario, niveles de anticuerpo frente a antígeno de superficie, Aspartato- Aminotransferasa y Alanino- Aminotransferasa fueron medidos por métodos automatizados, según instrucciones del fabricante. Los índices de fibrosis hepática APRI y FIB-4 fueron calculados acorde a fórmula recomendada. La fibrosis hepática significativa fue considerada cuando los índices FIB-4 y/o APRI fueran iguales o superiores a 1,45 y 0,5, respectivamente. El paquete estadístico SPSS, versión 18.0, fue usado para analizar los resultados. **Resultados:** los niveles séricos del anticuerpo frente al antígeno de superficie fueron encontrados como predictor independiente (regresión múltiple; OR= 0,680; p= 0,021) y buena discriminante (AUROC=0,876; p=0,000) de la fibrosis hepática significativa. El punto de corte 4,9 mUI/ml para este anticuerpo mostró 100 % y 72,1 % de sensibilidad y especificidad diagnóstica, respectivamente, y razón de verosimilitud positiva de 3,58. **Conclusiones:** el nivel sérico del anticuerpo frente al antígeno de superficie mostró capacidad diagnóstica y valor predictivo sobre la fibrosis hepática significativa en curso de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Niveles séricos del anti-antígeno de superficie menores de 4,9 mUI/ml sugieren fibrosis hepática significativa en curso de infección crónica por el virus de la hepatitis B. El punto de corte 4,25 mUI/ml mostró el mayor porcentaje de exactitud diagnóstica (88%).

Keywords:

Hepatitis B surface antigen antibody.

Abstract

Introduction: the early non-invasive identification of significant liver fibrosis remains a scientific and clinical challenge. One question is the discriminating capacity of the antibody against the Hepatitis B surface antigen on significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection.

Objectives: to evaluate the diagnostic and predictive value of surface antigen antibody on significant liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. **Methodology:** An observational and cross-sectional study was conducted including fifteen patients infested chronically with hepatitis B virus with significant liver fibrosis and forty-three control subjects without significant liver fibrosis. Platelet count, antibody levels versus surface antigen, surface antigen, aspartate-aminotransferase, and alanine-aminotransferase were measured by automated methods, according to the manufacturer's instructions. The APRI and FIB-4 liver fibrosis indices were calculated according to the recommended formula. Significant liver fibrosis was considered when the FIB-4 and/or APRI indices were equal to or greater than 1.45 and 0.5, respectively. The SPSS statistical package, version 18.0, was used to analyze the results. **Results:** serum levels of antibody against surface antigen were found as an independent predictor (multiple regression; OR= 0.680; p= 0.021) and good discriminant (AUROC=0.876; p=0.000) of significant liver fibrosis. The cut-off points of 4.9 mIU/ml for this antibody showed 100% and 72.1% sensitivity and diagnostic specificity, respectively, and positive likelihood ratio of 3.58.

Conclusions: the serum level of the antibody against the surface antigen showed diagnostic capacity and predictive value on the significant ongoing liver fibrosis of chronic hepatitis B virus infection. Serum levels of surface antigen less than 4.9 mIU/ml suggest significant liver fibrosis during chronic hepatitis B virus infection. The cut-off points 4.25 mIU/ml showed the highest percentage of diagnostic accuracy (88%).

Introducción

Acorde a la Organización Mundial de la Salud, OMS, y reporte de Shahramian en 2019 ⁽¹⁾, la infección crónica por el virus de la Hepatitis B es aún problema de salud mundial con: 240 millones de personas infectadas de los cuales 780 000 sucumben ante las

complicaciones relacionadas como la fibrosis hepática en aquellos pacientes sin tratamiento. Lo anterior justifica la identificación temprana de esta complicación de la infección crónica por dicho virus mediante vías lo menos invasivas posibles. En 2017 fue referido que los pacientes deben ser considerados para tratamiento cuando tengan al menos fibrosis hepática moderada ⁽²⁾.

Un biomarcador no invasivo, específicamente relacionado al virus de la Hepatitis B, es el anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs, Anti-HBsAg o HBsAb, del inglés Hepatitis B virus surface antigen antibody). En relación con el mismo se ha detectado: positividad (valores séricos ≥ 10 mIU/ml) relacionada con la resolución de la infección y bajos valores con el estado de infección crónica ⁽³⁾, presencia de fibrosis hepática significativa en casos con pobre respuesta inmune humoral frente al virus (valores séricos de Anti-HBs ≤ 10 mIU/ml) ⁽³⁾, ausencia de fibrosis hepática significativa en análisis de biopsia procedente de individuos con título sérico positivo de dicho anticuerpo ⁽⁴⁾. Además, en estudio realizado en la isla caribeña de Granada, fue encontrada correlación negativa entre el nivel sérico de este anticuerpo y el índice de fibrosis hepática considerando cuatro parámetros [edad, Alanino Aminotransferasa (ALAT), Aspartato Aminotransferasa (ASAT), y recuento plaquetario], FIB-4, en pacientes infectados crónicos por el virus de la hepatitis B (pendiente de publicación).

Teniendo en cuenta la hipótesis de existencia de un punto de corte en los niveles séricos del anti-HBs para distinguir la fibrosis hepática significativa en individuos crónicamente infectados por el virus de la hepatitis B por debajo del rango de inmunoprotección (< 10 mIU/ml) se realizó el presente estudio con el objetivo general de evaluar el valor diagnóstico del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa en pacientes infectados crónicos por el virus de la hepatitis B, y específicamente: 1-describir el grupo estudiado según las variables demográficas edad, sexo, antígeno de superficie, anticuerpo frente al antígeno de superficie, y grado de fibrosis hepática; 2- evaluar el valor predictivo del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa en los sujetos estudiados; 3- evaluar el valor diagnóstico del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa.

Metodología

Se realizó un estudio de tipo observacional y transversal, en el período Junio/2018-Septiembre/2019. El universo estuvo constituido por el total de pacientes con registro diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis B en el departamento de epidemiología del hospital general de San George, Granada, previo al final de 2017, y controles sanos vacunados contra dicho virus y antecedente de haber transcurrido un mínimo de 6 meses previo al momento de posible inclusión en el estudio.

Todos los sujetos, pacientes y controles, con edad mayor o igual a 18 años. La muestra estuvo conformada por el total de individuos procedentes del universo antes referido que

dieron consentimiento informado para participar en el estudio. Fueron excluidos del estudio los individuos que a pesar de cumplir los criterios de inclusión presentasen alguna(s) de las siguientes condiciones: presencia de otras causas de hepatitis incluyendo abuso de alcohol, enfermedad hepática autoinmune o genética referida durante el interrogatorio inicial, resultado positivo en serología frente a virus de inmunodeficiencia humana, VIH, y/o virus de la hepatitis C, VHC, durante la evaluación inicial para incluir en el estudio, empleo de fármacos inmunosupresores, hepatotóxicos, o para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en los últimos tres meses previo al momento de inclusión en el estudio, embarazo, pacientes infectados por el virus de la hepatitis B quienes hayan recibido vacunación contra el virus.

Las muestras de sangre total fueron obtenidas por punción de la vena cubital en ayuna, horario matutino, en el total de sujetos incluidos (pacientes y controles). Para el conteo de plaquetas se empleó sangre total colectada en tubo primario con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético, EDTA, y procesadas antes de las 8 horas de extracción. En el caso de las determinaciones de los parámetros: ASAT, ALAT, anti-HBs se empleó suero obtenido a partir de sangre total mediante proceder estándar. Para los estudios serológicos: VHC, VIH y Antígeno de Superficie, HBsAg, se empleó suero obtenido por igual procedimiento.

En caso de no procesarse el suero el mismo día de la extracción, el mismo fue conservado a temperatura de 2 – 8°C hasta su procesamiento. Todos los sueros fueron analizados antes de las 72 horas de extracción. Para las determinaciones de actividad enzimática AST y ALT se emplearon tiras reactivas (*Ortho Clinical Diagnostics Company*) en el analizador automatizado VITROS-350 (*VITROS-350 Chemistry System. Ortho – Clinical Diagnostics Company*).

El nivel sérico del HBsAb fue cuantificado mediante inmunoensayo automatizado con empleo del juego reactivo SIEMENS KIT. IMMULITE-2000 Systems en el analizador automatizado IMMULITE-2000. Para comprobar el estado de infección por virus de hepatitis B, C y VIH fueron realizados los ensayos serológicos cualitativos para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, HBsAg, virus de la hepatitis C, VHC, y virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, VIH, mediante enzimo-inmunoanálisis con el empleo de los juegos reactivos: Murex HBsAg versión 3 Kit. DiaSorin S.p.A UK Branch, Murex anti – HCV, versión 4.0. DiaSorin South Africa, y MUREX HIV Ag/Ab Combination. DiaSorin S.p.A UK Branch, respectivamente.

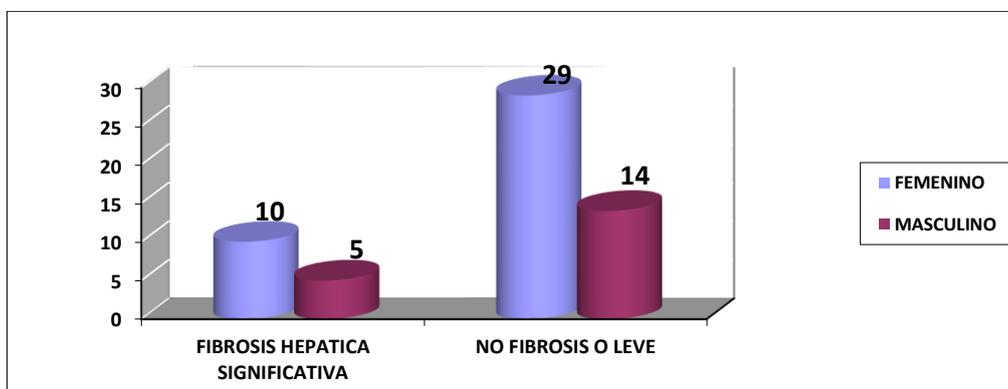
Para el recuento plaquetario se empleó el analizador hematológico XE-2100 (Compañía Scientific & Supplies Technologist (SST)). Los índices de fibrosis hepática APRI y FIB – 4 fueron calculados mediante las siguientes expresiones: $APRI = (AST / LSN / PLT) * 100^{(5,6)}$; $FIB - 4 = EDAD \text{ (años)} * AST \text{ (U/L)} / PLT (*10^9/L) * [ALT \text{ (U/L)}]^{1/2}$ donde: AST: Aspartato- Amino transferasa (U/L), LSN: Límite superior normal de actividad

sérica de AST [19 en sexo femenino, 30 en el masculino] ⁽³⁾, PLT: Conteo de plaquetas (*10⁹/ L), ALT: Alanina- Aminotransferasa, /: dividido por, *: multiplicado por. La variable fibrosis hepática significativa fue operacionalizada de la siguiente manera: presencia: índice FIB-4 ≥ 1,45 y/o índice APRI ≥ 0,5; ausencia: índice FIB-4 < 1,45 e índice APRI < 0,5 ⁽⁵⁾. Para el análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales, SPSS, versión 18.0. Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes, mientras para aquellas cuantitativas continuas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión: media y desviación estándar, o mediana y rango, según distribución normal, o no, de la variable explorada mediante prueba Kolmogorov – Smirnov (K – S), respectivamente.

La comparación entre grupos, pacientes y controles, para cada variable continua se realizó mediante el uso del Test t de Student o Mann-Whitney, según normalidad obtenida mediante prueba k – S. Para el análisis del valor predictivo del nivel sérico de anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa se empleó test de regresión logística. El valor discriminante entre sujetos con y sin fibrosis hepática significativa fue explorado mediante el análisis del área bajo la curva de características de operatividad del receptor, AUROC (del inglés: *area under receiver operating characteristic curve*). Se consideró significación estadística si $p \leq 0,05$. Se recibió la aprobación del comité de ética de la investigación de la institución donde se realizó el estudio previo a la ejecución de la investigación.

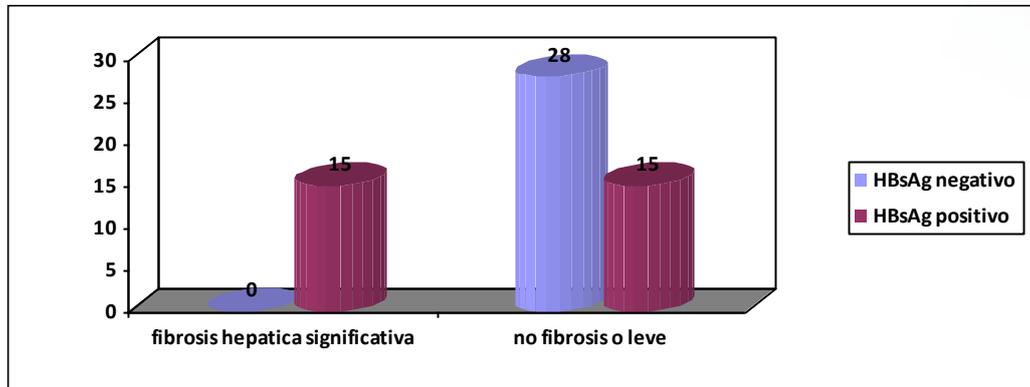
Resultados

Figura 1. Sujetos estudiados. Distribución según estado de fibrosis hepática y sexo



Hubo mayor participación del grupo control. Predominó el sexo femenino, tanto en el grupo control, sujetos sin fibrosis hepática significativa, como en aquellos con presencia de esta.

Figura 2. Sujetos estudiados. Distribución según estado de fibrosis hepática e infección por virus de hepatitis B



La totalidad de pacientes con fibrosis hepática significativa eran portadores de infección crónica como era de esperar. Predominaron sujetos no infectados en el grupo sin fibrosis hepática o fibrosis leve.

Tabla 1. Sujetos analizados. Variables cuantitativas

Variables	Prueba K - S		No Fibrosis Hepática Significativa (N=43)	Fibrosis Hepática Significativa (N=15)	p asociada (Comparación entre grupos)
	p asociada (Grupo con fibrosis sig.)	p asociada (Grupo sin Fibrosis sig.)			
Anti-HBs (mIU/ml)	0,002 *	0,000 *	20,80 (0 - 1000)	2,35 (0 - 4,70)	0,000**√
FIB-4	0,182	0,360	0,66 (0,33)	0,90 (0,40)	0,050 *
APRI	0,351	0,115	0,41 (0,19)	0,61 (0,15)	0,000 **
EDAD (años)	0,022 *	0,690	38 (23 – 74)	34 (26 – 60)	0,233 √

Leyenda: Sig. Significativa, *: p asociada a prueba de hipótesis $\leq 0,05$, **: p asociada a prueba de hipótesis $\leq 0,01$, √: Test de Mann – Whitney para comparación entre grupos

La edad y el nivel sérico de anti-HBs no mostraron distribución normal en ambos grupos de comparación (con y sin fibrosis hepática significativa). En relación con estas dos variables, se empleó el test de Mann-Whitney para comparar los grupos. En el caso de los índices de fibrosis hepática se empleó el test t de Student. La edad no mostro diferencia significativa entre los grupos, contrario al resto de las variables cuantitativas analizadas. El grupo con fibrosis hepática significativa mostró mayores niveles de APRI y FIB-4 en relación con aquel sin fibrosis significativa. Por otro lado, este último grupo presentó mayor nivel de anti-HBs.

Tabla 2. Anti-HBs. Valor predictivo sobre la fibrosis hepática significativa (regresión logística simple, resumen)

Grupo	Observado	Pronosticado		PCC
		Grupo		
		Fibrosis leve o ausente	Fibrosis Significativa	
Fibrosis leve o ausente		35	8	81,4
Fibrosis sig.		3	12	80,0
PGCC				81,0
Test Hosmer y Lemeshow: Chi cuadrado= 1,762; p = 0,881 *				
Parámetro en la ecuación	β	Exp. β (OR)	IC al 95% Para OR	p
Anti-HBs	(-) 0,353	0,702	0,520 – 0,948	0,021 *
Constante	0,457	1,580		0,306

Leyenda: Sig. Significativa, *: p asociada a prueba de hipótesis $\leq 0,05$, IC: Intervalo de confianza, β: coeficiente en el modelo de regresión, OR: ODD Ratio (razón de probabilidad), PCC: Porcentaje de Clasificación Correcta, PGCC: Porcentaje Global de Clasificación Correcta.

El nivel sérico de anti-HBs mostró significativo valor predictivo sobre el estado de fibrosis hepática en los sujetos analizados.

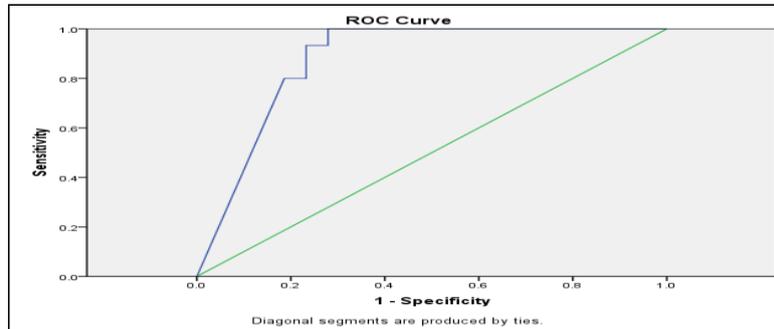
Tabla 3. Anti-HBs. Valor predictivo sobre la fibrosis hepática significativa (regresión logística múltiple, resumen)

Grupo	Observado	Pronosticado		PCC
		Grupo		
		Fibrosis leve o ausente	Fibrosis Significativa	
Fibrosis leve o ausente		35	8	81,4
Fibrosis sig.		3	12	80,0
PGCC				81,0
Test Hosmer y Lemeshow: Chi cuadrado= 5,786; p = 0,671 *				
Parámetro en la ecuación	β	Exp. β (OR)	IC al 95% Para OR	p
Anti-HBs	(-) 0,386	0,680	0,490 – 0,943	0,021 *
Edad	(-) 0,001	0,999	0,905 – 1,103	0,982
Sexo	(-) 0,641	0,527	0,044 – 6,308	0,613
Constante	0,457	1,580		0,306

Leyenda: Sig. Significativa, *: p asociada a prueba de hipótesis $\leq 0,05$, IC: Intervalo de confianza, β: coeficiente en el modelo de regresión, OR: ODD Ratio (razón de probabilidad), PCC: Porcentaje de Clasificación Correcta, PGCC: Porcentaje Global de Clasificación Correcta

En el análisis de regresión logística múltiple, la eficiencia predictiva del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa no varío en presencia de la edad y el sexo como posibles confusores.

Figura 3. Anti-HBs. Exactitud diagnóstica sobre fibrosis hepática significativa



Nota: SPSS, versión 18.0

Tabla 4. Información adjunta sobre la figura 3

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s): Anti - HBs					
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic IC 95%		
			Lower Bound	Upper Bound	
.876	.044	.000	.789	.963	

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Leyenda: Asymptotic Sig.: Significación asintótica (p asociada a la prueba de hipótesis ANOVA para AUROC)

Nota: SPSS, versión 18.0

Se detectó una probabilidad de discriminación entre la fibrosis hepática significativa y no significativa a partir del nivel sérico de anti-HBs de 87,6% (área bajo la curva, AUROC 0.876).

Tabla 5. Anti-HBs. Puntos de corte elegibles. Características de desempeño diagnóstico

	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	ED (%)
AUROC	4,90	100	72,1	55,5	100	3,58	79
0,876	4,25	93,3	76,7	70	97,37	4,00	88
	3,75	80	76,7	73,78	97,43	3,43	79
	1,65	80	81,4	60	92,10	4,3	81

Leyenda: VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, RVP: Razón de verosimilitud positiva, ED: Exactitud Diagnóstica.

La tabla 5 muestra los posibles puntos de corte con mayoría de sujetos correctamente diagnosticados (sensibilidad y especificidad diagnóstica > 50%). 4.90 mUI/mL de anti-HBs presentó la máxima sensibilidad diagnóstica, mientras 1.65 mUI/mL la mayor especificidad diagnóstica y RVP detectada. En la muestra estudiada, la mayor exactitud diagnóstica correspondió al punto de corte 4.25 mUI/mL.

Discusión

El presente estudio constituye el primer reporte en la isla caribeña de Granada entorno al análisis de la capacidad discriminante del anti-HBs, biomarcador no invasivo, sobre la fibrosis hepática significativa en el contexto de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, causa conducente de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular a nivel mundial⁽⁷⁾.

Predominó el sexo femenino, tanto en el grupo control, sujetos sin fibrosis hepática significativa, como en aquellos con presencia de esta, gráfico 1. Se logró una muestra representativa de las premisas de la hipótesis de investigación: presencia de individuos que abarquen todo el espectro de valores de interés para el anti-HBs (rango de inmunoprotección con infección-inflamación controlada y fibrosis mínima, sumado a subgrupo de no inmunoprotección característico de individuos infectados crónicos con secuela de la inflamación hepática persistente: fibrosis), figura 2 y tabla 1. La presencia exclusiva de pacientes infectados en el grupo portador de fibrosis hepática significativa refuerza la anterior hipótesis de causalidad (100% de infectados en grupo con fibrosis significativa v/s 34,89 % en grupo sin fibrosis significativa, resultado no tabulado). La inclusión de controles sanos, no infectados vacunados contra el virus, podría explicar la presencia de ambos subgrupos en el grupo sin fibrosis significativa, infectados y no (figura 2). Nuevamente, la presencia de individuos infectados en el grupo sin fibrosis significativa refuerza la hipótesis de mayor dependencia de la respuesta inflamatoria persistente que de la infección persé para la aparición y progresión de la fibrosis. La relación de causalidad entre infección, respuesta inflamatoria, y fibrosis antes expuesta podría explicar las diferencias encontradas entre sujetos con y sin fibrosis hepática significativa en relación con los índices de fibrosis considerados y nivel sérico del anti-HBs, tabla 1.

La predicción, y monitoreo, de fibrosis hepática por mediación de procedimientos o biomarcadores menos invasivos que la biopsia hepática, y cuya variación reflejen mejor la dinámica del proceso fibrótico, representa una ventaja en el abordaje de este tipo de pacientes en la práctica clínica. La aceptación, en este contexto, se incrementa aún más si el biomarcador tenido en cuenta esta más específicamente relacionado con el virus de la hepatitis B como es el caso del anti-HBs. Se encontró evidencia de una adecuada capacidad predictora del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa, tabla 2. A la excepción de los casos infectados por una cepa mutante del virus de la hepatitis B⁽¹⁾, en

quienes el título de anti-HBs desarrollado previamente no protege frente al proceso infección-inflamación secundario a la presencia de una nueva cepa en el organismo, la elevación del nivel sérico de este anticuerpo acompaña a la curación de la infección, inmunidad protectora, y cese del proceso inflamación-fibrosis subsecuente a infección persistente. Lo anterior puede explicar el carácter negativo de la predicción mostrada por el anti-HBs en el presente estudio, tabla 2. Este resultado avala la asociación negativa, detectada en estudio previo a nivel local, entre el nivel sérico de este anticuerpo y el índice de fibrosis hepática FIB-4 (pendiente de publicación).

Existen reportes en concordancia con la relación negativa entre los niveles séricos del anti-HBs y la fibrosis hepática o la infección crónica causante como los de Lok Anna en 2007⁽³⁾, Peng Silu en 2017⁽⁴⁾, Murali Arvind⁽⁸⁾, Bruce 2016⁽⁹⁾, Sahana 2017⁽¹⁰⁾, Amorim 2019⁽¹¹⁾. Bihl Florian y colaboradores han publicado el éxito del uso de plasma fresco procedente de donantes hiperinmunes frente al virus de la hepatitis B (niveles séricos de anti-HBs $\geq 4\ 500$ UI) como tratamiento alternativo para la profilaxis de la recurrencia de la infección por el virus post-trasplante hepático⁽¹²⁾.

El desempeño estadístico del modelo de predicción, matriz de clasificación y carácter negativo de la predicción en análisis regresión logística, no vario al incorporar las covariantes sexo y edad al análisis predictivo, tabla 2 y 3. La capacidad predictora del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa mostró independencia con relación a estas últimas dos variables, tabla 3.

La disponibilidad de un método automatizado con amplio rango de detección (1,2 – 1000 mIU/mL)⁽¹³⁾, incluyendo valores menores al rango de inmunoprotección (≤ 10 mIU/mL⁽¹⁴⁾ o ≤ 12 mIU/mL, según método empleado en el presente estudio⁽¹³⁾) permitió explorar la capacidad discriminante del nivel sérico de anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa en una muestra que incluyo a sujetos con infección crónica. Se detectó adecuada capacidad diagnóstica de este anticuerpo frente a la fibrosis significativa, lo cual representó alta probabilidad de encontrar un punto de corte adecuado para distinguir sujetos con fibrosis significativa de aquellos sin o con fibrosis leve, grafico 3 y tabla 4.

La presencia de puntos de corte de mayor eficiencia diagnóstica (sensibilidad y especificidad diagnóstica $> 50\%$) en el subrango analítico del método menor de 8 mIU/ml, rango negativo acorde al método empleado, representa una fuerte evidencia a favor de la hipótesis de investigación del presente estudio, tabla 5. A pesar de la máxima capacidad de exclusión de la fibrosis hepática significativa detectada por encima de 4,90 mIU/ml, en función del valor predictivo negativo de este punto de corte (100%), la capacidad de confirmarla no alcanzo igual desempeño, acorde a mayor valor predictivo positivo detectado correspondiente al punto de corte 3,75 mIU/ml, tabla 5.

La limitación del método analítico de presentar su límite de cuantificación en 3mIU/ml imposibilitó discriminar valores entre este y el límite de detección referido por el fabricante: 1,2 mIU/ml⁽¹³⁾, en cuyo rango podría detectarse un punto de corte con 100 % de especificidad diagnóstica y valor predictivo positivo, punto de confirmación absoluta de fibrosis significativa. La posibilidad de disponer de dos puntos de corte, uno para excluir y otro para confirmar la fibrosis hepática significativa a partir de este biomarcador no invasivo específico para el virus de hepatitis B, reduciría significativamente el número de pacientes infectados crónicos frente a los cuales se dependería de la biopsia hepática para definir la fibrosis hepática. En este sentido, la disponibilidad de un método de determinación de anti-HBs con menor límite de cuantificación debe ser considerada en futuros estudios destinados a encontrar punto de corte con mayor especificidad diagnóstica.

La capacidad discriminante entre la fibrosis leve/ausente y significativa/moderada para anticuerpos específicamente relacionados con el virus de la hepatitis B ha sido abordada por otros autores. Li Min-ran y colaboradores reportaron AUROC de 0,734 y 0,707 al analizar la capacidad de la determinación cuantitativa del anticuerpo frente al antígeno del core (qanti-HBc) para distinguir entre sujetos infectados crónicos con y sin fibrosis hepática significativa, tanto en subgrupo positivo como negativo para el antígeno e (HBeAg+ y HBeAg-), respectivamente⁽¹⁵⁾. Este mismo anticuerpo, anti-HBc, mostró alta capacidad diagnóstica para discriminar la inflamación hepática moderada de la severa tanto en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg+ como HBeAg- con niveles séricos normales de ALAT, AUROC = 0,87 y 0,75, respectivamente, según reporte de Zhou Jiyuan y colaboradores en 2017⁽¹⁶⁾. Este último resultado atrae la atención sobre la ventaja diagnóstica de biomarcadores de respuesta inmune humoral desde etapas precoces o previas al desarrollo del proceso fibrótico-cicatrisal, fase inflamatoria, en la infección crónica por el virus de la hepatitis B.

Similar hallazgo ha sido reportado para otros biomarcadores, no anticuerpos. En estudio realizado en China por Chen Yan y colaboradores, un nuevo programa no invasivo para estadiamiento de la fibrosis hepática en pacientes infectados crónicos no tratados fue validado. Dicho programa incluyó como parámetros: Medida de la rigidez hepática, conteo de plaquetas, edad, ácido hialurónico y diámetro esplénico (score CHB). El score mostró un AUROC de 0,895 para distinguir la fibrosis significativa⁽¹⁷⁾.

Por otro lado Gehan et al. (2016)⁽¹⁸⁾ y Goyal et al. (2015)⁽¹⁹⁾, reportaron AUROC de 0,97 y 0,87 como indicadores de exactitud diagnóstica frente a la fibrosis hepática significativa para los biomarcadores laminina y antígeno de superficie cuantitativo (q HBsAg), respectivamente. Las diferencias en relación con el tamaño muestral, biomarcador evaluado, parámetros empleados para definir la fibrosis, método empleado para medir el

biomarcador, y las características cualitativas de la muestra estudiada, podrían explicar los diferentes valores de AUROC reportados en estos estudios.

La disponibilidad de biomarcadores, menos invasivos que la biopsia hepática y específicamente relacionados con el virus de la hepatitis B, para la evaluación de la fibrosis hepática en sujetos infectados crónicos representa una ventaja para países en vía de desarrollo. El presente estudio se realiza en el hospital general de la isla caribeña de Granada donde no están disponibles las determinaciones de biomarcadores más específicos de tejido cicatrisal (matriz extracelular) como laminina, ácido hialurónico, metaloproteasas de matriz (MPPs), inhibidores tisulares de metaloproteasas (MPTI), entre otros, mientras se consta con la determinación cuantitativa automatizada del anti-HBs evaluado en el presente estudio.

Lo anterior podría traer a consideración la evaluación del desempeño diagnóstico sobre la fibrosis/cirrosis hepática de este anticuerpo en próximos estudios considerando mayor número de sujetos, especialmente aquellos con varios años transcurridos luego de su última vacunación. La caída gradual en el nivel sérico del anti-HBs de individuos vacunados contra el virus de la hepatitis B ha sido reportada^(9-12,20). En este sentido, el posible solapamiento entre el rango de valores séricos para este anticuerpo en individuos vacunados antiguos y el de aquellos infectados crónicos en fase inicial de fibrosis hepática moderada, asintomáticos por demás, debe ser mejor explorado previo a la validación final de valores bajos del anti-HBs como indicador de fibrosis hepática moderada, o más avanzada, en el contexto de infección crónica por el virus de la hepatitis B. De igual manera, resulta interesante comparar el desempeño diagnóstico de este anticuerpo con el de otros biomarcadores aquí expuestos empleando la biopsia hepática como método de referencia al definir el estadio de fibrosis hepática en los pacientes incluidos.

Conclusiones

- Los resultados del presente estudio permiten concluir: prevalencia de individuos infectados dentro del grupo con fibrosis hepática significativa y del sexo femenino en la muestra estudiada; demostración del valor pronóstico del anti-HBs sobre la fibrosis hepática significativa en sujetos infectados crónicos por el virus de la hepatitis B independiente de la edad y sexo, y la adecuada exactitud diagnóstica sobre esta condición de sus valores séricos menores de 4,90 mIU / ml (menores al rango de inmunoprotección) con mayor exactitud diagnóstica demostrada para el punto 4,25 mIU / ml.

Referencias Bibliográficas

1. Shahramian, I., Dehghani, SM., Fallahi, G., Bazi, A., Aval, DS., Rostami, D. (2019). Clinical implications of concurrent HBsAg/HBsAb positivity in patients

- in Chronic Hepatitis B infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 8(1), 2807-2810.
2. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal Hepatology* 2017.
 3. Lok, A., McMahon, BJ. (2007). Chronic Hepatitis B. AASLD PRACTICE GUIDELINES. *Hepatology*, February: 507 – 539.
 4. Peng, S., Pan, Z., Ren, J., Sun, H., Liu, B. (2017). The pathological alteration of hepatic tissues in HBV infected patients with negative peripheral antigen and the expression profile of tissues HBV DNA. *Biomedical Research*, 28 (19), 8386-8389.
 5. Oliveira, AC., EL-Bacha, I., Vianna, MV., Parise ER. (2016). Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Annals of Hepatology*, 15 (3), 326 – 332.
 6. Parikh, P., Ryan, JD., Tsochatzis, EA. (2017). Fibrosis Assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Review Article on Treatment for Hepatitis B. *Ann Transl Med.*, 5(3), 40 – 62.
 7. Lu, J., LV, Y., Dai, E., Liu, Y., Gao, H., Tsuji, NM., et al (2017). Profile and clinical relevance of autoantibodies in patients with chronic hepatitis B infection. *Int J Clin Exp Med*, 10(2), 3563 – 3574.
 8. Murali, AR., Carey, WD. (2014). Liver Test Interpretation – Approach to the patient with Liver Disease: A Guide to Commonly used Liver Test.
 9. Bruce, MG., Bruden, D., Hurlburt, D., Zanis, C., Thompson, G., Rea, L., et al (2016). Antibody levels and protection after Hepatitis B Vaccine: Results of a 30 –year follow-up study and response to a booster dose. *Journal of Infectious Diseases Advance Access*.
 10. Sahana, HV., Sarala, N., Prasad, SR. (2017). Decrease in Anti-HBs Antibodies over time in Medical Students and Healthcare Workers after Hepatitis B Vaccination. *Biomed Research International*.
 11. Amorim, R. (2019). Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Archives of Virology*, 164(11), 2645-2658.

12. Bihl, F., Russmann, S., Gurtner, V., Di Giammarino, L., Pizzi, L., Michel, M., et al (2010). Hyperimmune anti – HBs plasma as alternative to commercial immunoglobulins for prevention of HBV recurrence after liver transplantation. *BMC Gastroenterology*, 10, 71-78.
13. IMMULITE 2000 Anti – HBs (PIL2KABD-5, 2013-09-11) SIEMENS.
14. The immunization Action Coalition. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001; 50(RR-11): 22.
15. Li, MR., Zheng, HW., Lu, JH., Ma, SM., Ye, LH., Liu, ZQ., et al (2017). Serum hepatitis B core antibody titer use in screening for significant fibrosis in treatment - naïve patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget*, 8(7), 11063 – 11070.
16. Zhou, J., Song, L., Zhao, H., Yan, L., Ma, A., Xie, S., et al. Serum hepatitis B core antibody as a biomarker of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase. *SCIENTIFIC REPORTS*. Published online: 05 June 2017. Disponible en: www.nature.com/scientificreports
17. Chen Y, Wang Y, Chen Y, Yu Z, Chi X, Hu K-Q, et.al. A novel Noninvasive Program for Staging Liver Fibrosis in Untreated Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2019; 10: e-00033. Disponible en; <http://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000033>.
18. Gehan, K., Saeid, El., Ahmed, A., Sharawy, El., Hossam, E., Taha WM. (2016). Assessment of laminin level and its comparison with five liver fibrosis indices in chronic hepatitis B and C patients. *Menoufia Medical Journal*, 29, 354-359.
19. Goyal, SK., Jain, AK., Dixit, VK., Shukla, SK., Kumar, M., Ghosh, J. (2015). HBsAg level as predictor of liver fibrosis in HBeAg positive patients with chronic Hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 213-220.
20. 20-Lee, KH., Shim, KS., Lim, IS., Chae, SA., Yun, SW., Lee, NM., et al (2017). Changes in hepatitis B virus antibody titers over time among children: a single center study from 2012 to 2015 in an urban of South Korea. *BMC Pediatrics*, 17,164-172.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

