

Marín-Zuluaga, Juan Ignacio; Toro-Montoya, Ana Isabel

Juan Ignacio Marín-Zuluaga

jmarin@hptu.org.co

Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

Ana Isabel Toro-Montoya

Editora Médica Colombiana S.A., Colombia

Hepatología

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 2, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 17 Diciembre 2022

Aprobación: 25 Enero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744075005/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112322.173>

EDITORIAL



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: A nivel mundial, 300 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB). A pesar de que existe una vacuna que previene la infección y se dispone de tratamiento antiviral que suprime la replicación del virus, no hay cura aún. El principal problema que evita la recuperación total del paciente, incluso para aquel que recibe tratamiento, es la persistencia de dos formas del genoma viral en los hepatocitos: el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), el cual se encuentra en forma de episoma y tiene la capacidad de replicarse, y las secuencias lineales subgenómicas que se integran en el genoma humano, con potencial oncogénico. Hasta el momento se dispone de unos pocos biomarcadores para monitorear o predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Estos biomarcadores se detectan durante la infección, y son la base para la monitorización de la enfermedad y hacer un diagnóstico de la fase clínica de la infección. Recientemente han surgido nuevos biomarcadores como el antígeno relacionado con el core del virus de la hepatitis B (HBcrAg) y la detección del ARN del VHB, que parecen correlacionarse con los niveles transcripcionales del ADNccc, además, durante el tratamiento parecen ayudar a predecir la respuesta y podrían identificar aquellos a quienes se les puede suspender la terapia sin riesgo de recaída. En esta revisión, se describe la utilidad de los principales biomarcadores convencionales en hepatitis B, y se abordan los dos biomarcadores emergentes más estudiados que prometen evaluar el curso de la infección, al igual que determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: hepatitis B, virus de la hepatitis B, biomarcadores, marcadores virales, HBsAg, HBeAg, HBcAg, anticuerpos contra la hepatitis B.

Abstract: Globally, 300 million people are infected with hepatitis B virus (HBV). Although there is a vaccine that prevents infection and antiviral treatment that suppresses the replication of the virus, there is still no cure. The main problem that prevents the total recovery of the patient, even for those who receive treatment, is the persistence of two forms of the viral genome in hepatocytes: covalently closed circular DNA (cccDNA), which is in the form of an episome that has the ability to replicate, and linear subgenomic sequences that are integrated into the human genome, with oncogenic potential. Few biomarkers are currently available to monitor or predict disease progression and response to treatment. These biomarkers are detected during infection and are the basis for monitoring the disease and making a diagnosis of the clinical phase of

the infection. New biomarkers have recently emerged, such as hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) and HBV RNA detection, which seem to correlate with cccDNA transcriptional levels while during treatment seem to help predict response, and could identify those for whom therapy can be discontinued without risk of relapse. In this review, the usefulness of the main conventional biomarkers in hepatitis B is described, and the two most studied emerging biomarkers are mentioned, which promise to evaluate the course of the infection, as well as to determine disease progression and treatment response.

Keywords: hepatitis B, hepatitis B virus, biomarkers, viral markers, HBsAg, HBeAg, HBcAg, hepatitis B antibodies.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, 300 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) y cada año se producen 1,5 millones de nuevas infecciones [1]. Aproximadamente un millón mueren anualmente por causas asociadas a la infección, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC) [2]. La infección por VHB es la principal causa de CHC y una de las principales causas de cirrosis hepática [3]. Se estima que menos del 10 % de los individuos infectados por VHB son diagnosticados [1]. A pesar de que existe una vacuna que previene la infección y se dispone de tratamiento antiviral que suprime la replicación del virus, no hay cura aún [4]. Alrededor del 90 % de los individuos infectados resuelven la infección por VHB durante la fase aguda, pero entre el 5 % y el 10 % desarrollan hepatitis B crónica [5]. Hasta el momento se dispone de unos pocos biomarcadores para monitorear o predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Con la aparición de nuevas terapias, se hace indispensable disponer de nuevos biomarcadores que permitan hacer un seguimiento más acertado de la evolución de la enfermedad. En esta revisión, se describe la utilidad de los principales biomarcadores convencionales en hepatitis B, y se abordan los dos biomarcadores emergentes más estudiados que prometen evaluar el curso de la infección, al igual que su utilidad para determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus envuelto que está compuesto por una cadena de ADN parcialmente doble [6,7]. En países donde el virus tiene alta prevalencia, la infección se da temprano en la vida, por transmisión vertical de madre a hijo en el momento del parto, conduciendo a una infección crónica en el 90 % al 95 % de los casos, con estado de portador en fase de inmunotolerancia durante muchos años, en tanto que con una infección a mayor edad, empieza a disminuir el riesgo de cronicidad. Por lo general, la infección tiene como resultado una hepatitis aguda que es autolimitada, con desaparición del virus, aunque en algunos casos puede llegar a generar complicaciones como falla hepática en 0,1 % a 0,5 % de los pacientes [8].

Hasta el momento se han identificado 10 genotipos diferentes (A-J), que varían de acuerdo con su distribución geográfica [9], de igual forma cada genotipo se asocia con características diferentes en la etapa crónica, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) [8].

Luego de la infección y entrada del virus al hepatocito, el genoma de ADN circular laxo (ADNrc) es llevado al núcleo y convertido en ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), el cual sirve de plantilla para la transcripción de todos los ARN virales, incluido el ARN pregenómico (ARNpg), que sirve para generar nuevos genomas del VHB [10]. El ARNpg es exportado desde el núcleo al citoplasma, y sirve de plantilla para la transcripción reversa con el fin de formar ambas cadenas de ADN, a la vez que también sirve de plantilla

para la proteína core. Posteriormente, el ADN del virus de la hepatitis B (ADN VHB) produce más ADNccc o puede continuar el ciclo para ser empaquetado y producir viriones al ser encapsidado con proteínas core y polimerasa viral [6]. Las proteínas que constituyen el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) son sintetizadas en el retículo endoplásmico de donde son tomadas por las cápsides con el genoma viral, para finalmente ser secretadas como partículas virales infecciosas. Los ARNm que son transcritos a partir del ADNccc, también producen otros antígenos virales. Solo una minoría (10 %) de nucleocápsides incluyen un genoma de cadena doble de ADN, el cual tiene la capacidad de integrarse al genoma de la célula hospedera. Con el ciclo de replicación viral también se forma una gran cantidad de partículas subvirales, la mayoría de ellas esféricas [8] (figura 1). Las secuencias del VHB que se integran pueden codificar para HBsAg, y parece ser que son la principal fuente en los pacientes que son negativos para el antígeno “e” del virus de la hepatitis B (HBeAg), además, pueden generar ARN VHB truncado y la proteína X viral (HBx), la cual promueve la transcripción del genoma viral [2,11].

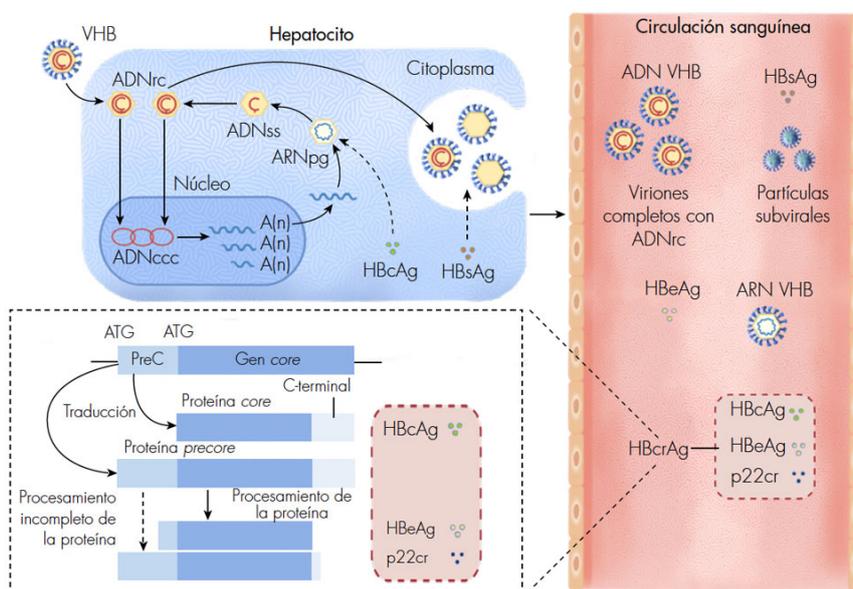


FIGURA 1.

Ciclo de replicación del virus de la hepatitis B y biomarcadores de importancia. Tomada y adaptada de [8]. VHB: virus de la hepatitis B; ADNrc: ADN circular laxo; ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; ARNpg: ARN pregenómico; ADNss: ADN de cadena simple; ADN VHB: ADN del VHB; ARN VHB: ARN del VHB; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; HBcrAg: antígeno relacionado con el core del VHB; HBeAg: antígeno “e” del VHB; HBcAg: antígeno core del VHB; p22cr: proteína precore de 22 kDa.

HEPATITIS B

La infección por VHB puede causar hepatitis B aguda o crónica, y los diferentes biomarcadores disponibles contribuyen con su identificación [7]. La hepatitis B aguda se diagnostica con la detección simultánea del HBsAg y de la IgM del anticuerpo core (anti-HBc), sin embargo, puede haber casos en que el HBsAg desaparece rápidamente durante el periodo de ventana inmunológica, pudiendo solo detectarse la IgM del anti-HBc [12]. También pueden o no acompañarse de la presencia del HBeAg [13]. Una vez que se puede detectar el ADN VHB, la carga viral aumenta de forma exponencial en el suero, con niveles de 10⁸ a 10⁹ copias/mL, que luego disminuyen al instaurarse la hepatitis clínica. En la hepatitis B aguda que se resuelve, hay una respuesta inmune con células T CD4+ y CD8+, y células B que secretan anticuerpos neutralizantes [8].

Por su parte, la infección crónica se define como la detección persistente del HBsAg después de 6 meses de pasada la infección inicial. Entre los biomarcadores convencionales que se utilizan en el momento para evaluar la hepatitis B crónica y el estadio de la enfermedad, se incluyen además el HBeAg, el ADN VHB y los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), sin embargo, estos marcadores clásicos no reflejan la totalidad de la actividad del virus a nivel hepático ni la complejidad de la hepatitis B crónica. Adicionalmente, la infección por VHB tiene potencial oncogénico debido a su capacidad de integrarse en el genoma humano [8,11]. El principal problema que evita la recuperación total del paciente, incluso para aquel que recibe tratamiento, es la persistencia de dos formas del genoma viral en los hepatocitos: 1) el ADNccc, el cual se encuentra en forma de episoma y tiene la capacidad de replicarse, y 2) las secuencias lineales subgenómicas que se integran en el genoma humano y que aunque no tienen la capacidad de replicar el virus, sí pueden expresar algunos antígenos del VHB [11].

La terapia antiviral disponible, que incluye los análogos de los nucleótidos/nucleósidos como entecavir y tenofovir disoproxilol o tenofovir alafenamida y el PEG-IFN, disminuye la carga viral y retrasa la progresión de la enfermedad [14]. Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos requieren una duración del tratamiento hasta alcanzar la cura funcional, es decir, hasta lograr la negativización del HBsAg y tener anticuerpos anti-HBs, en otros casos, el tratamiento debe ser por muchos años o incluso indefinido. Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos son bien tolerados, pero no actúan sobre el ADNccc directamente; por el contrario, el PEG-IFN no es tan bien tolerado, y actúa directa e indirectamente sobre el ADNccc. El tratamiento en ambos casos logra la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en solo la minoría de los pacientes, por lo tanto, continúa la búsqueda de terapias efectivas que induzcan una curación total con desaparición del HBsAg y del ADN en suero, que controlen la replicación viral y la expresión de genes, y que logren eliminar el ADNccc y el ADN integrado [8,10,14,15].

BIOMARCADORES

Hasta el momento se dispone de unos pocos biomarcadores para monitorear o predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El desarrollo de biomarcadores precisos podría mejorar la comprensión de la historia natural de la infección por el VHB y la respuesta al tratamiento [6]. Debido a que muchos de los pacientes con tratamiento para la hepatitis B crónica tienen niveles indetectables de ADN VHB, se requieren otros biomarcadores con capacidad pronóstica [6]. Adicionalmente, existe la necesidad de otras alternativas que sean un reflejo del pool de ADNccc intrahepático y de la actividad transcripcional del virus, que permitan caracterizar de forma más apropiada los diferentes estadios de la hepatitis B crónica y el riesgo de complicaciones o de CHC, detectar la integración del virus, y monitorear el estado inmune del paciente, así como su respuesta al tratamiento.

Recientemente han emergido nuevos biomarcadores como el antígeno relacionado con el core del virus de la hepatitis B (HBcrAg) y la detección del ARN VHB, que podrían correlacionarse con los niveles transcripcionales del ADNccc [16]; además, durante el tratamiento parecen ayudar a predecir la respuesta al PEG-IFN en etapas tempranas, con el fin de detectar a los pacientes sensibles a la terapia, y en el caso de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, podrían identificar a aquellos a quienes se les puede suspender el tratamiento sin riesgo de recaída [17].

Otros biomarcadores novedosos, como la determinación intrahepática del ADNccc y de los ARN virales, podría mejorar la clasificación del estadio de la enfermedad, pero implicarían biopsia hepática que es un método invasivo, y solo se cubriría el análisis de una pequeña porción del hígado, teniendo en cuenta que el VHB se distribuye de forma irregular; adicionalmente, la coexistencia de ADN intermediario en las células infectadas, como son las formas circulares sueltas y las integradas, no permitiría una cuantificación exacta del ADNccc [11].

A continuación, se hará una descripción de la utilidad de los biomarcadores convencionales (HBsAg, anti-HBs, ADN VHB, HBeAg, anti-HBe y anti-HBc, y de los emergentes (ARN VHB y HBcrAg) que están siendo desarrollados para evaluar el pool intrahepático de ADNccc y predecir la curación funcional.

Biomarcadores convencionales

Estos biomarcadores se detectan durante la infección y son la base para la monitorización de la enfermedad y hacer un diagnóstico de la fase clínica de la infección [6]. En general, los biomarcadores serológicos HBsAg, anti-HBs y anti-HBc (IgM e IgG) permiten el diagnóstico y monitorización de rutina de la infección por VHB, además, muestran un patrón dinámico que permite diferenciar la infección aguda de la crónica [4]. El HBeAg y el anti-HBe tienen un comportamiento menos predecible dependiendo del contexto clínico y la fase de la infección [4].

HBsAg y anti-HBs

El biomarcador serológico por excelencia para la hepatitis B aguda y crónica es la determinación del HBsAg [8], además, se usa en estudios epidemiológicos para establecer la prevalencia de la infección [18-20]. La infección crónica por VHB se diagnostica con una prueba repetida positiva para el HBsAg luego de 6 meses de la detección inicial, en tanto que los niveles desaparecen luego de la recuperación de la infección aguda por VHB. Las concentraciones del HBsAg varían durante las fases de la enfermedad y se encuentran con niveles más altos cuando el HBeAg también está detectable, adicionalmente, permanece positivo aun cuando los niveles de carga viral disminuyen a niveles no detectables [21]. Su cuantificación es útil para predecir la evolución de la enfermedad, el riesgo de CHC, monitorear el tratamiento durante la infección crónica, y puede indicar el riesgo de recaída luego de la suspensión de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos [6,20]. Valores bajos <1.000 UI/mL se asocian con la curación funcional [22], mientras que los niveles altos se asocian con riesgo alto de CHC en pacientes no tratados, y predicen la falla en el tratamiento en los pacientes que reciben PEG-IFN [21]. Es importante tener en cuenta que la cuantificación del HBsAg no sustituye la determinación del ADN VHB, y debe ser interpretada junto con los otros marcadores en las diferentes fases clínicas de la infección [16,20]. El HBsAg sérico proviene tanto del ADNccc como del ADN integrado, y las pruebas disponibles no pueden determinar su origen [3].

En cuanto a una prueba positiva para el anti-HBs con HBsAg negativo, se puede asociar con una respuesta efectiva a la vacunación, a la recuperación de una hepatitis aguda o a la seroconversión del HBsAg en la infección crónica por VHB [7,8].

Anti-HBc

Este biomarcador se ha utilizado clásicamente para identificar a los individuos que han estado en contacto con el VHB, y se asocia con actividad inflamatoria y fibrosis [3,16]. La detección del anti-HBc total puede hacerse durante la infección aguda, crónica, resuelta o en la hepatitis B oculta, y puede perdurar durante toda la vida [16]. Los títulos de anti-HBc ayudan a identificar los pacientes con mayor riesgo de reactivación viral asociada al tratamiento con rituximab o a la terapia inmunosupresora, que puedan ser candidatos para profilaxis antiviral [23]. La IgM se puede detectar durante la infección aguda y hasta en el 25 % de las reactivaciones en la infección crónica, y adicionalmente puede ser el único biomarcador detectable en la hepatitis B fulminante. Títulos mayores de 1:1.000 en la IgM se observan en el 80 % de las infecciones agudas, con una sensibilidad de 96,2 % y especificidad de 93,1 %, en tanto que títulos menores de 1:1.000 se observan en el 70 % de los casos de hepatitis B crónica con reactivación [12].

HBeAg y anti-HBe

Como biomarcador, el HBeAg se asocia con una alta replicación del VHB e infectividad [3]. En general, una infección negativa para el HBeAg tiene un pronóstico favorable a largo plazo, con un riesgo bajo de cirrosis y CHC [18]. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) clasifica la hepatitis B crónica con base en la detección del HBeAg [24] (**figura 2**). La seroconversión del HBeAg marca la transición de la hepatitis crónica positiva para HBeAg, a infección crónica negativa para HBeAg [8].

La detección del HBeAg en la fase aguda de la infección, con frecuencia coincide con la detección de otros dos marcadores, el HBsAg y el ADN VHB [4]. Su presencia se correlaciona con la replicación viral en el hígado, permanece detectable por 2 a 3 semanas, y luego se hace indetectable. Es decir, la fase aguda de la infección se caracteriza por la detección del HBsAg y carga viral, con o sin la detección de HBeAg, dependiendo del momento en que se tome la muestra. Por su parte, los anticuerpos anti-HBe en la fase aguda de la infección, se hacen detectables de forma tardía durante la fase de recuperación, una vez los niveles de HBeAg y la replicación del virus disminuyen [4].

En la infección crónica por VHB, se espera encontrar el HBeAg junto con el HBsAg, el ADN VHB y el anti-HBc, aunque este perfil serológico puede ser variable, en particular la expresión del HBeAg. En cuanto a la detección de los anticuerpos anti-HBe en la infección crónica, su aparición es indicativa de control de la replicación viral, ya sea de forma espontánea o por tratamiento farmacológico, y se asocia con niveles bajos de carga viral y remisión clínica de la enfermedad [4].

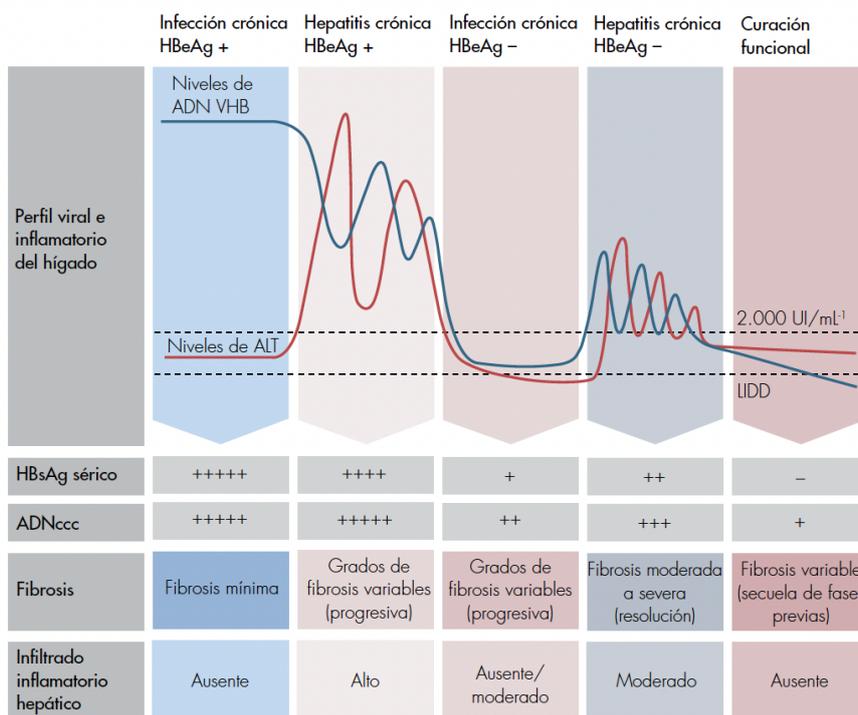


FIGURA 2.

La historia natural de la hepatitis B crónica se describe a través de cuatro fases clínicas o virológicas de infección y/o hepatitis (según las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado de 2018), que finalizan con una curación funcional, definida por la pérdida sostenida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) con o sin anticuerpos anti-HBs. La elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) está presente durante las fases de la hepatitis crónica positiva o negativa para el antígeno “e” de la hepatitis B (HBeAg), en tanto que sus valores son normales en las fases de infección crónica positiva o negativa para el HBeAg. Durante las fases negativas para el HBeAg, se cree que el HBsAg se produce preferentemente a partir de las secuencias integradas de ADN del virus de la hepatitis B (VHB), aunque el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) se puede detectar. Dependiendo del equilibrio entre la replicación viral y el control inmunitario, los pacientes pueden pasar de una fase a la otra, y estas fases no necesariamente suceden de manera secuencial. Los niveles de ADNccc disminuyen con el tiempo, pero nunca se eliminan por completo. Sin embargo, los niveles séricos de HBsAg sí van disminuyendo. Se cree que la integración del genoma viral aumenta con la duración de la infección, al igual que la proporción del HBsAg expresado a partir de secuencias virales integradas. LIDD: límite inferior de detección. Tomado y adaptado de [10].

ADN VHB

La carga viral es hasta el momento el principal biomarcador para la replicación viral, y un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad hepática hacia cirrosis y CHC [3,8]. Durante la infección aguda, el ADN VHB es el único biomarcador detectable en la fase de ventana, lo cual es de importancia en el contexto de donantes de sangre y órganos [25]. La detección y cuantificación de la carga viral es esencial para diagnosticar la hepatitis B crónica, es útil para la toma de decisiones terapéuticas, y para evaluar la respuesta y adherencia al tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos o PEG-IFN [17], además, debe realizarse de forma regular en todos los pacientes con infección crónica por VHB [3]. Resultados de estudios recientes han mostrado que pacientes sin niveles detectables de ADN VHB pueden aún ser infecciosos [3].

En la **tabla 1** se resume la interpretación de los biomarcadores serológicos más utilizados para la infección por VHB, y en la **tabla 2** se describe su relevancia clínica.

TABLA 1.
Interpretación de los biomarcadores serológicos para la detección del virus de la hepatitis B. Tomado y adaptado de [16].

Status del individuo	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc total	HBeAg	Anti-HBe	ADN VHB
Susceptible a VHB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Inmune después de la infección natural por VHB	Negativo	Positivo		Positivo			Negativo
Inmune después de la vacuna para VHB	Negativo	Positivo		Negativo			Negativo
Infección aguda por VHB	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
Infección crónica por VHB, alta carga viral (ADN VHB)	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
Infección crónica por VHB, baja carga viral (ADN VHB)	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
Infección crónica por VHB, buscar variantes del HBeAg	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Solo con anti-HBe	Negativo	Negativo		Positivo	Negativo		
Infección oculta por VHB	Negativo			Positivo			Positivo

VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; anti-HBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB; anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno core del VHB; anti-HBc IgM: anticuerpos IgM contra el antígeno core del VHB; HBeAg: antígeno "e" del VHB; anti-HBe: anticuerpos contra el HBeAg; ADN VHB: ADN del VHB.

TABLA 2.
Características de los biomarcadores séricos clásicos: ADN VHB, HBeAg y/o anti-HBe, HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. Tomado y adaptado de [11].

Fuente	Relevancia clínica durante la infección natural	Relevancia clínica después del tratamiento
ADN VHB		
<ul style="list-style-type: none"> Derivado a partir de la transcripción inversa del ARNpg del VHB, transcrito exclusivamente a partir del ADNccc Se encuentra de forma intracelular en las cápsidas y de forma extracelular en los viriones infecciosos 	<ul style="list-style-type: none"> Signo de infección Hay niveles más altos de ADN VHB en la fase replicativa alta y fase inflamatoria baja, que disminuyen durante el aclaramiento inmune 	<ul style="list-style-type: none"> La supresión inducida por el tratamiento se correlaciona con menor riesgo de progresión de la enfermedad hepática y de CHC Durante el tratamiento con AN, la supresión del ADN VHB en suero es incompleta, la persistencia del ADNccc puede conducir a una recaída tras el cese de los AN La resistencia a los AN puede conducir a un aumento del ADN VHB en suero
HBeAg y/o anti-HBe		
<ul style="list-style-type: none"> Proteína inmunomoduladora traducida a partir del ARNm preC El HBeAg aparece temprano durante la infección, y los anticuerpos anti-HBe aparecen más tarde 	<ul style="list-style-type: none"> El estado del HBeAg define las fases de la HBC (infección positiva o negativa para HBeAg) La positividad se correlaciona con una viremia elevada, pero la negatividad no excluye la enfermedad hepática La transición a una HBC negativa para HBeAg se asocia con una reducción de los niveles de ADNccc, de la actividad transcripcional y de los niveles de ADN VHB La pérdida del HBeAg se asocia con una menor actividad de la enfermedad y un pronóstico favorable a largo plazo Los títulos más altos de anti-HBe con IgG anti-HBc, podrían reflejar la actividad del ADNccc en HBC negativa para HBsAg 	<ul style="list-style-type: none"> La pérdida de HBeAg y la seroconversión de los anti-HBe pueden ser una indicación de remisión virológica, pero el desarrollo de mutaciones del promotor del core y/o del precore puede llevar a la negatividad del HBeAg con cargas virales elevadas La seroconversión del HBeAg a anti-HBe es un objetivo final en el tratamiento con PEG-IFN y AN, con la suspensión en pacientes que son positivos para HBeAg Los anticuerpos anti-HBe podrían influir en el riesgo de reactivación viral después de la suspensión del tratamiento en pacientes que son negativos para HBeAg
HBsAg		
<ul style="list-style-type: none"> Grupo de tres proteínas expresadas tanto del ADNccc como del ADN integrado del VHB, que se embeben en la envoltura de los viriones infecciosos o que forman partículas subvirales esféricas y filamentosas, que no son infecciosas 	<ul style="list-style-type: none"> Se utiliza para establecer la prevalencia de la infección por VHB La HBC se diagnostica por una prueba repetida positiva para HBsAg, con niveles más altos de HBsAg en la fase positiva para HBeAg en la fase replicativa de la HBC, reduciéndose en las fases de la HBC negativas para HBeAg y en las poco replicativas Los títulos de HBsAg se correlacionan levemente con los niveles de ADNccc, y solo en la HBC positiva para HBeAg, lo que podría dirigir la mayor parte de la producción de HBsAg durante la HBC negativa para HBeAg La aclaración en el suero de HBsAg ocurre anualmente en 0,1 % a 2 % de los pacientes con HBC El nivel de HBsAg es un mejor predictor de la eliminación de HBsAg que los niveles de ADN VHB El nivel de HBsAg puede predecir su aclaración en el suero durante la progresión natural de la enfermedad o con el tratamiento Múltiples factores del virus y del huésped pueden afectar la producción y secreción del HBsAg La relación entre los niveles de HBsAg y el ADNccc difiere entre estudios, particularmente en pacientes que son negativos para HBeAg 	<ul style="list-style-type: none"> El HBsAg es un criterio de valoración estable para la respuesta sostenida luego del tratamiento con AN y PEG-IFN La pérdida del HBsAg es rara, pero indica un control inmunitario de la replicación viral asociado con una mejoría histológica Los AN tienen un efecto limitado sobre los niveles de HBsAg en pacientes tratados Los niveles bajos de HBsAg en suero pueden indicar niveles bajos de ADNccc y/o del ADN VHB integrado, y son el mejor predictor hasta la fecha de la probabilidad de recaída después de la interrupción del tratamiento Una disminución de $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL en los niveles de HBsAg en la semana 12 de tratamiento con PEG-IFN, es un fuerte predictor de una respuesta sostenida El tratamiento con PEG-IFN puede inducir una supresión epigenética sustancial de la transcripción de ADNccc, incluso en ausencia de respuesta inmune La reducción de los transcritos del VHB, incluido el ARNm de HBx, y la reactivación del complejo SMC5/6 del huésped, podrían tener un papel clave en el silenciamiento del ADNccc Los tratamientos más nuevos que usan ARN de interferencia pequeño pueden reducir los niveles de HBsAg, a
	<ul style="list-style-type: none"> La pérdida del HBsAg se asocia con un mejor resultado clínico: menos cirrosis, CHC y mortalidad El potencial predictivo de los niveles de HBsAg para el desarrollo de CHC aumenta cuando se combina con los niveles de ADN VHB En pacientes que son negativos para HBeAg con cargas virales bajas, los niveles altos de HBsAg predicen de forma independiente el desarrollo de CHC Los individuos con riesgo mínimo se pueden predecir utilizando: qHBsAg < 1.000 UI/mL + ADN VHB bajo (<2.000 UI/mL) más ALT normal Los niveles de qHBsAg se excluyen de la mayoría de los modelos de predicción del CHC excepto para el modelo "REACH-B" 	<ul style="list-style-type: none"> veces acompañados de aumentos transitorios de ALT
Anti-HBs		
<ul style="list-style-type: none"> Son anticuerpos neutralizantes dirigidos contra el HBsAg Los títulos >10 mUI/mL se correlacionan con la protección después de la vacunación profiláctica Los niveles pueden estar subestimados en la HBC debido a los complejos antígeno-anticuerpo con una alta circulación de HBsAg 	<ul style="list-style-type: none"> Es indicativo de inmunidad al VHB después de una infección natural o vacunación, y de la recuperación de una infección aguda por VHB En la infección oculta por VHB, los anti-HBs parecen influir en el riesgo de reactivación en caso de inmunosupresión Los complejos inmunes basales asociados con el aumento de ALT y la curación funcional durante la terapia, hasta la fecha, se limitan al genotipo A del VHB 	<ul style="list-style-type: none"> Puede o no estar presente después de la pérdida del ADN VHB y/o HBsAg después del tratamiento
Anti-HBc		
<ul style="list-style-type: none"> Son anticuerpos no neutralizantes dirigidos contra la cápsida viral 	<ul style="list-style-type: none"> Biomarcador de exposición natural al virus El anti-HBc total es un marcador de infección por VHB aguda, crónica y resuelta, o de hepatitis B oculta Se detecta IgM anti-HBc durante la infección aguda por VHB y durante las exacerbaciones de HBC El anti-HBc puede ser un predictor de inflamación hepática, particularmente cuando se usa junto con HBsAg sérico en pacientes que son positivos o negativos para HBeAg 	<ul style="list-style-type: none"> El anti-HBc puede predecir la reactivación del VHB después de la inmunosupresión La medición de anti-HBc se recomienda para el diagnóstico en pacientes con sospecha de una exacerbación aguda de HBC, o para decidir si los pacientes que se planean someter a terapia inmunosupresora requerirán terapia antiviral profiláctica El anti-HBc cuantitativo (IgG o total) podría ser útil para caracterizar mejor el riesgo de reactivación después de la suspensión de los AN, el riesgo de aparición de CHC y el de reactivación del VHB en individuos inmunosuprimidos negativos para HBsAg

VHB: virus de la hepatitis B; ADN VHB: ADN del VHB; ARNpg: ARN pregenómico; ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; CHC: carcinoma hepatocelular; AN: análogos de los nucleótidos/nucleósidos; HBeAg: antígeno "e" del VHB; anti-HBe: anticuerpos contra el HBeAg; ARNm preC: ARN mensajero precore; HBC: hepatitis B crónica; anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno core del VHB; PEG-IFN: interferón pegilado; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; qHBsAg: antígeno de superficie cuantitativo del VHB; ALT: alanina aminotransferasa; HBcAg: antígeno core del VHB; HBx: proteína X del VHB; anti-HBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB; SMC5/6: complejo de mantenimiento estructural de los cromosomas 5 y 6; REACH-B: Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B.

Biomarcadores emergentes

Es claro que los biomarcadores disponibles proveen información que permite la monitorización de la hepatitis B crónica, sin embargo, su capacidad como predictores de la enfermedad y en el manejo de la terapia, es inadecuada [26,27], por esto se buscan continuamente biomarcadores que puedan servir de soporte a los convencionales. Los dos más importantes estudiados recientemente son el ARN VHB y el HBcrAg.

ARN VHB

El ARN VHB puede circular en la sangre durante la infección aguda y crónica [28]. El ARN viral no circula libre, pero se encuentra en las partículas similares a virus (en inglés, *virus-like particles*), en los complejos cápside-anticuerpo y en las cápsides desnudas, y son secretadas por los hepatocitos durante la replicación viral [8]. Las cuasiespecies del ARN VHB son transcritas a partir del ADNccc, por lo tanto, sus niveles en suero indican que hay actividad transcripcional del ADNccc [22,25,29]. Hasta el momento no se acepta a nivel mundial una prueba estandarizada para la detección del ARN VHB, sin embargo, los estudios han mostrado que podría ser un biomarcador útil para determinar la respuesta al tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, donde la detección de ADN VHB no arroje resultados predictores, ya que el ARNpg en particular, permanece con niveles relativamente altos, a diferencia del ADN viral, y serviría como marcador de la actividad o número de copias del ADNccc, debido a que el ARNpg sérico se deriva exclusivamente del ADNccc [3,24,30].

Se ha reportado que el ARN VHB varía de acuerdo con la fase de la infección, siendo sus niveles mayores durante la fase positiva para el HBeAg [17,19]. En un estudio realizado por van Bommel y colaboradores [31], se evaluó la utilidad del ARN VHB para predecir la respuesta al PEG-IFN en pacientes positivos para el HBeAg, y se encontró que la mediana del ARN VHB era significativamente menor en los pacientes que hacen seroconversión del HBeAg después de 12 semanas de iniciado el tratamiento. Por otra parte, de acuerdo con un estudio sobre la dinámica de varios biomarcadores durante el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, el ARN VHB es el primer marcador que se hace indetectable, seguido por el HBcrAg [32].

De igual forma, se ha encontrado que durante la fase positiva para HBeAg, los niveles de ARN VHB se correlacionan mejor que los niveles de ADN VHB, ya sea con el HBsAg o el HBeAg, dependiendo del genotipo viral [33]. Es de anotar, que la detección del ARN VHB es afectada por variables como el genotipo y la presencia de mutaciones [34].

Un estudio encontró que niveles elevados de ARN VHB se asocian con un mayor riesgo de CHC [35], en tanto que otro estudio demostró los niveles más bajos en los portadores [19]. Por último, el ARN VHB también se ha detectado en pacientes negativos para ADN VHB luego del tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, sugiriendo transcripción viral persistente a partir de ADNccc, lo que podría convertir a este biomarcador, en un predictor de recaída [36,37].

Antígeno relacionado con el core del VHB

El HBcrAg es un antígeno que se encuentra en la sangre de pacientes con infección por VHB, está conformado por el conjunto de tres antígenos (HBcAg, HBeAg y p22cr) que comparten una secuencia común de 149 aminoácidos [15,18,38] (figura 1), y demuestra continuamente ser superior a cualquier otro biomarcador [27].

El HBcrAg se correlaciona bien con el ADN VHB y con el ADNccc, tanto en los pacientes positivos como en los negativos para HBeAg [34], por lo tanto, ha emergido como un potencial biomarcador para monitorear los niveles de ADNccc intrahepáticos y su actividad transcripcional, ya que a diferencia del HBsAg, el HBcrAg solo proviene del ADNccc, lo cual podría ser útil para determinar la efectividad del tratamiento [3,6,18,24,39].

El HBcrAg puede diferenciar las fases clínicas de la hepatitis B crónica, además, los niveles son mayores en la fase positiva para HBeAg que en la negativa. Se ha observado que los niveles de ADN VHB y de ARNpg en el hígado son mayores en los pacientes positivos para HBcrAg que en aquellos negativos, lo cual sugiere replicación activa del virus [17]. El HBcrAg también parece tener importancia en la identificación de los pacientes con riesgo alto que tienen niveles intermedios de carga viral y que se pueden beneficiar de un tratamiento temprano con análogos de los nucleótidos/nucleósidos para evitar la progresión a cirrosis, además de predecir el riesgo de CHC, lo cual es de importancia teniendo en cuenta que la terapia con análogos de los nucleótidos/nucleósidos no elimina este riesgo [6,11,17,38]; en un estudio de 2.666 pacientes con hepatitis crónica por VHB infectados con los genotipos B o C, el HBcrAg fue un factor de riesgo independiente de CHC [40]. Otro estudio llevado a cabo por Chi y colaboradores [41], evaluó la correlación entre los niveles de HBcrAg, ARNpg, ADNccc y la seroconversión del HBeAg, encontrando una correlación positiva con todos los biomarcadores, con una AUC de 0,788 a la semana 24 y de 0,825 a la semana 48 en la predicción de la conversión del HBeAg. En cuanto a su correlación con el grado de fibrosis, se encontró en un estudio reciente que la concentración de HBcrAg postratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, se asoció con la regresión de la fibrosis hepática [42], además, sus niveles han mostrado ser de utilidad para monitorear el riesgo de reactivación viral [2,43,44]. Hasta el momento, la prueba comercial disponible solo se usa con fines de investigación, mientras se valida el uso de este biomarcador en la práctica clínica.

En la **tabla 3** se enuncian las posibles aplicaciones clínicas de estos biomarcadores emergentes.

TABLA 3.
Aplicación clínica potencial de los biomarcadores emergentes en hepatitis B.

Biomarcador viral	Posible valor predictivo
ARN VHB	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento con AN • Suspensión del tratamiento con AN • Respuesta al tratamiento con PEG-IFN • Curación funcional de la hepatitis B crónica • CHC inducido por VHB • ADNccc intrahepático del VHB
HBcrAg	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al tratamiento con AN • Respuesta al tratamiento con PEG-IFN • Seroconversión espontánea de HBeAg/HBsAg • Reactivación del VHB debido a tratamiento inmunosupresor • CHC inducido por VHB • ADNccc intrahepático del VHB

VHB: virus de la hepatitis B; ARN VHB: ARN del VHB; ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; CHC: carcinoma hepatocelular; AN: análogos de los nucleótidos/nucleósidos; HBeAg: antígeno “e” del VHB; PEG-IFN: interferón pegilado; HBsAg: antígeno de superficie del VHB; HBcrAg: antígeno relacionado con el core del VHB.

Biomarcadores durante el tratamiento

La meta terapéutica en la infección por VHB es la eliminación completa del virus, incluyendo el ADNccc y el ADN integrado [29], sin embargo, la infección por VHB no se puede eliminar completamente con el tratamiento debido a la persistencia del ADNccc en los hepatocitos. La cuantificación del ADNccc requiere biopsia hepática, lo cual hace necesaria la búsqueda de un biomarcador que pueda monitorear la cantidad y actividad del ADNccc [19,39].

En el momento, se utilizan los análogos de los nucleótidos/nucleósidos y el PEG-IFN en el tratamiento de la hepatitis B crónica, lo cual conduce a la supresión de la replicación del virus, mejora la histología, y reduce el riesgo de cirrosis y CHC [45]. Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos inhiben la transcripción inversa del ARN al ADN, haciendo que la carga viral disminuya [29]. El ARN VHB ha demostrado servir de biomarcador en pacientes bajo tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos con niveles bajos de ADN VHB [19], además, el ARN VHB en los pacientes tratados con PEG-IFN, disminuye de forma más marcada que en aquellos que reciben tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, y esta disminución es mayor en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores, por lo tanto, la determinación del ARN VHB podría utilizarse para predecir la eficacia del tratamiento con PEG-IFN [29].

Un estudio que incluyó 131 individuos mostró cómo el nivel de ARN VHB constituye un biomarcador consistentemente superior para predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento con PEG-IFN, al compararse con el ADN VHB, el HBeAg y el HBsAg, además, los niveles de ARN VHB y HBsAg fueron más útiles para predecir los no respondedores, que el HBeAg y el ADN VHB. Adicionalmente, los pacientes con hepatitis B crónica que eran negativos para el HBeAg y que eran tratados con PEG-IFN, mostraron una disminución rápida en los valores de ARN VHB, que se correlacionó con la respuesta al tratamiento y la pérdida a largo plazo del HBsAg; esto puede ser explicado por la capacidad del PEG-IFN de actuar como un inmunomodulador y reducir la transcripción del virus [31].

Por su parte, el HBcrAg se ha asociado con la respuesta al tratamiento con los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, con o sin PEG-IFN, en los pacientes con hepatitis B crónica que son positivos o negativos para HBsAg, sin embargo, no demostró ser superior al HBsAg cuantitativo para predecir la respuesta al tratamiento [11]. Es importante al evaluar la utilidad de los diferentes biomarcadores, tener en cuenta los mecanismos de acción de los medicamentos. Se hace también necesario confirmar la capacidad de los biomarcadores emergentes en la predicción de los pacientes que se pueden beneficiar de la suspensión del tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos sin riesgo de recaída [46].

Biomarcadores en la hepatitis B oculta

La hepatitis B oculta se define como la presencia de ADNccc en el hígado y/o ADN VHB en la sangre de personas que tienen el HBsAg negativo [14]. El método ideal de diagnóstico debe tener la capacidad de permitir la detección de ADN VHB replicativo [11]. La mayoría de las técnicas comerciales basadas en PCR en tiempo real para la detección del ADN VHB son lo suficientemente sensibles para detectar la mayor parte de las infecciones ocultas. La carga viral en la infección oculta en más del 90 % de los pacientes es cercana a 20 UI/mL [12]. Para el diagnóstico se recomiendan las mediciones de ADN VHB intermitentes, ya que los niveles fluctúan a muy bajas concentraciones, alternando con periodos en que no se detecta. Se ha demostrado que la reaparición del ADN VHB se correlaciona con el aumento de los niveles de ALT, lo cual sugiere daño a nivel del hepatocito [11]. Cuando no se dispone de pruebas moleculares, se ha recomendado la detección del anti-HBc, sin embargo, debe tenerse en cuenta que, aunque los niveles de anti-HBc se correlacionan con la detección de ADNccc, la ausencia de anti-HBc no descarta la hepatitis B oculta [47].

Biomarcadores en cáncer hepático

La mayoría de los CHC en los pacientes con infección por VHB son el resultado de la progresión a fibrosis hepática, donde hay acumulación del daño en el ADN, alteraciones genómicas y epigenéticas, estrés oxidativo y senescencia celular, entre otros [2]. El CHC es más común en los hombres, 2 a 4 veces más que en mujeres, y con alta mortalidad si es detectado en estadio avanzado. Debido a la falta de biomarcadores para el CHC, la mayoría de los casos son detectados en las fases tardías, lo que hace necesario continuar la búsqueda de un biomarcador que pueda predecir o diagnosticar el CHC [15,48]. Durante los últimos años, la alfa fetoproteína (AFP) ha sido el biomarcador más utilizado para evaluar el riesgo de CHC en los pacientes con cirrosis, y como herramienta de tamización, diagnóstico y pronóstico para CHC, sin embargo, debe tenerse presente que no todos los CHC secretan AFP, además, la AFP puede estar elevada en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis [48]. Una AFP aumentada en pacientes con hepatitis B crónica, a pesar de estar bajo tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, hace pensar en un CHC, pero se recomienda combinarla con una ecografía de abdomen superior para una mayor sensibilidad en la detección de CHC temprano [15,49].

Los estudios recientes parecen indicar que los niveles altos de ARN VHB podrían servir de predictor de CHC en los pacientes bajo tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, pero se requiere confirmar estos hallazgos [48]. En cuanto al HBcrAg, un estudio llevado a cabo por Tada y colaboradores [50], encontró que valores de HBcrAg >794 UI/mL se asocian con el riesgo de desarrollar CHC, independiente de los niveles de ADN VHB, y de manera contraria, los niveles bajos se asocian con riesgo bajo [40]. De igual forma, se reportó que el HBcrAg es superior al ADN VHB y al HBsAg en la predicción de CHC en los pacientes que no han recibido tratamiento [50]. Es posible que la adición de estos nuevos biomarcadores a la determinación de la AFP, mejore la sensibilidad y especificidad para un diagnóstico temprano que aumente la supervivencia de los pacientes con CHC por VHB.

CONCLUSIONES

Las ventajas y desventajas de los principales biomarcadores convencionales y emergentes descritos se resumen en la **tabla 4**. Para lograr la curación total de la infección por VHB, será necesaria la combinación de terapias dirigidas a las diferentes fases del ciclo de replicación del virus, además de inducir la estimulación del sistema inmune con el fin de neutralizar la infección y alcanzar la erradicación del virus en las células infectadas. Para los pacientes con hepatitis B crónica o para aquellos en quienes se suspenda la terapia con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, no existe un biomarcador único que pueda predecir la respuesta al tratamiento o el riesgo de recaída. Hasta el momento, el HBsAg, HBeAg y la carga viral continúan siendo los biomarcadores virales más importantes en la hepatitis B, cada uno con relevancia dependiendo del estadio de la enfermedad, del genotipo viral o del tratamiento. Los biomarcadores que están emergiendo, como el ARN VHB y el HBcrAg, podrán ayudar en la selección de los mejores candidatos para terapia (aquellos con mayor probabilidad de perder el HBsAg), y en el diseño de estudios con nuevos medicamentos. Adicionalmente, su utilización en conjunto con los biomarcadores de uso regular, podría mostrar mayor utilidad, como sucede cuando se combina la determinación del ARN VHB con los niveles de HBsAg en la predicción de recaída viral, luego de la suspensión de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos [51].

Finalmente, a medida que se desarrollan nuevos tratamientos [52], se irán necesitando biomarcadores que permitan la evaluación del pool del ADNccc y su actividad transcripcional, con el fin de determinar su eficacia. A corto plazo, el HBcrAg y el ARN VHB estarían demostrando su utilidad en la identificación de los pacientes que puedan discontinuar el uso de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos y aquellos con riesgo de reactivación viral al instaurarse la terapia inmunosupresora.

TABLA 4.
Ventajas y desventajas de los principales biomarcadores virales convencionales y emergentes en hepatitis B. Tomado y adaptado de [11].

Biomarcador	Ventajas	Desventajas
ADN VHB	<ul style="list-style-type: none"> Estándar de oro para medir la replicación del VHB 	<ul style="list-style-type: none"> Solo mide de forma indirecta la actividad del VHB en el hígado No refleja la cantidad de hepatocitos infectados No refleja la actividad del ADNccc
HBsAg	<ul style="list-style-type: none"> Mejor biomarcador para monitorear la curación funcional (pérdida del HBsAg) En algunos casos puede predecir la posibilidad de progresión a CHC 	<ul style="list-style-type: none"> No tiene utilidad como biomarcador de la recuperación inmune No se puede diferenciar del HBsAg derivado del ADNccc del ADN integrado Su asociación con la progresión de la enfermedad a CHC se limita a los genotipos B y C Los diferentes genotipos y subgenotipos pueden expresar niveles diferentes de HBsAg
HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> Puede reemplazar la carga viral (ADN VHB) si no se dispone de pruebas moleculares La pérdida del HBeAg con la aparición del anti-HBe es un objetivo de la terapia antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> No tiene utilidad en la hepatitis crónica negativa para HBeAg
ARN VHB	<ul style="list-style-type: none"> Mide de forma indirecta la transcripción del ADNccc Se asocia con la posibilidad de respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> La mayoría de las pruebas no pueden diferenciar si es ARN proveniente del ADNccc o del ADN integrado
HBcrAg	<ul style="list-style-type: none"> Diferencia con exactitud entre una infección negativa para HBeAg y hepatitis B crónica activa, independiente del genotipo viral Podría establecer el riesgo de cirrosis y/o CHC en pacientes negativos para HBeAg en la zona indeterminada para tratamiento antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> Puede crear confusión si hay presencia de HBeAg Prueba especializada con disponibilidad limitada

VHB: virus de la hepatitis B; anti-HBe: anticuerpo contra el antígeno “e” del VHB; ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; ADN VHB: ADN del VHB; ARN VHB: ARN del VHB; HBcrAg: antígeno relacionado con el core del VHB; CHC: carcinoma hepatocelular; HBeAg: antígeno “e” del VHB; anti-HBe: anticuerpos contra el HBeAg; HBsAg: antígeno de superficie del VHB.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Ginebra, Suiza: WHO; 2022. Acceso 27 de septiembre de 2022. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
2. Hayashi S, Nagaoka K, Tanaka Y. Blood-based biomarkers in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma, including the viral genome and glycosylated proteins. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22011051>.
3. Buti M, Riveiro-Barciela M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Esteban R. Role of biomarkers in guiding cure of viral hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2020;40:49-60. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401031>.
4. de Almeida-Pondé RA. Dynamic profile of the HBeAg-anti-HBe system in acute and chronic hepatitis B virus infection: A clinical-laboratory approach. *Mol Biol Rep* 2021;48:843-854. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06056-4>.
5. Kotha S, Neong S, Patel K. Serum biomarkers for diagnosis and monitoring viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:713-722. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1496020>.
6. Baudi I, Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers of hepatitis B and hepatocellular carcinoma: Clinical significance of HBcrAg and M2BPGi. *Int J Mol Sci* 2020;21:949. <https://doi.org/10.3390/ijms21030949>.
7. Malik GF, Zakaria N, Majeed MI, Ismail FW. Viral hepatitis - The road traveled and the journey remaining. *Hepat Med* 2022;14:13-26. <https://doi.org/10.2147/hmer.S352568>.
8. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35>.
9. Toro-Montoya AI, Restrepo-Gutiérrez JC. Hepatitis B. *Med Lab* 2011;17:311-329.
10. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertolotti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:827-844. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0037-0>.
11. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;1-19. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00649-z>.
12. Otero-Regino WA, Parga J, Gastelbondo J. Serología del virus de la hepatitis B: para múltiples escenarios, múltiples exámenes. *Rev Colomb Gastroenterol* 2018;33:411-422. <https://doi.org/10.22516/25007440.327>.
13. de Almeida-Pondé RA. Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure. *Microbiol Immunol* 2022;66:1-9. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12943>.
14. Alves-Araujo de Almeida N, Salette-de Paula V. Occult hepatitis B virus (HBV) infection and challenges for hepatitis elimination: A literature review. *J Appl Microbiol* 2022;132:1616-1635. <https://doi.org/10.1111/jam.15351>.
15. Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:261-279. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0032>.
16. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14812. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14812>.
17. Charre C, Levrero M, Zoulim F, Scholtès C. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res* 2019;169:104553. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104553>.
18. Riveiro-Barciela M, Pericàs JM, Buti M. How to interpret viral markers in the management of chronic hepatitis B infection. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:355-361. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.020>.
19. Liu Y, Jiang M, Xue J, Yan H, Liang X. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection. *BMC Gastroenterol* 2019;19:53. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0966-4>.
20. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398-411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>.

21. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2020;14:35-46. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09998-5>.
22. Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, Likhter M, Ben Yakov G, Cohen-Ezra O, et al. HBV-RNA, quantitative HBsAg, levels of hbv in peripheral lymphocytes and HBV mutation profiles in chronic hepatitis B. *Viruses* 2022;14:584. <https://doi.org/10.3390/v14030584>.
23. Svicher V, Salpini R, Malagnino V, Piermatteo L, Alkhatib M, Cerva C, et al. New markers in monitoring the reactivation of hepatitis B virus infection in immunocompromised hosts. *Viruses* 2019;11:783. <https://doi.org/10.3390/v11090783>.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
25. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2019;156:355-368. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.037>.
26. Vachon A, Osiowy C. Novel biomarkers of hepatitis B virus and their use in chronic hepatitis B patient management. *Viruses* 2021;13:951. <https://doi.org/10.3390/v13060951>.
27. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF. New biomarkers of chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2019;13:589-595. <https://doi.org/10.5009/gnl18425>.
28. Rybicka M, Bielawski KP. Recent advances in understanding, diagnosing, and treating hepatitis B virus infection. *Microorganisms* 2020;8:1416. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091416>.
29. Ou Q, Guo J, Zeng Y, Chen H. Insights for clinical diagnostic indicators of virus and host in chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2020;27:224-232. <https://doi.org/10.1111/jvh.13260>.
30. Butler EK, Gersch J, McNamara A, Luk KC, Holzmayer V, de Medina M, et al. Hepatitis B virus serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection. *Hepatology* 2018;68:2106-2117. <https://doi.org/10.1002/hep.30082>.
31. van Bömmel F, van Bömmel A, Krauel A, Wat C, Pavlovic V, Yang L, et al. Serum HBV RNA as a predictor of peginterferon alfa-2a response in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2018;218:1066-1074. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy270>.
32. Liao H, Liu Y, Li X, Wang J, Chen X, Zou J, et al. Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy. *Antivir Ther* 2019;24:105-115. <https://doi.org/10.3851/imp3280>.
33. van Campenhout MJ, van Bömmel F, Pfefferkorn M, Fischer J, Deichsel D, Boonstra A, et al. Host and viral factors associated with serum hepatitis B virus RNA levels among patients in need for treatment. *Hepatology* 2018;68:839-847. <https://doi.org/10.1002/hep.29872>.
34. Höner-Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Cornberg M. New viral biomarkers for hepatitis B: Are we able to change practice? *J Viral Hepat* 2018;25:1226-1235. <https://doi.org/10.1111/jvh.12993>.
35. Breikreutz R, Zhang W, Lee M, Hoffmann A, Tokus M, Su Q, et al. Hepatitis B virus nucleic acids circulating in the blood: distinct patterns in HBs carriers with hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:195-206. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03886.x>.
36. Cortese MF, Riveiro-Barciela M, Taberner D, Rodriguez-Algarra F, Palom A, Sopena S, et al. Standardized hepatitis B virus RNA quantification in untreated and treated chronic patients: A promising marker of infection follow-up. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0214921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02149-21>.
37. Carey I, Gersch J, Wang B, Moigboi C, Kuhns M, Cloherty G, et al. Pregenomic HBV RNA and hepatitis B core-related antigen predict outcomes in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy. *Hepatology* 2020;72:42-57. <https://doi.org/10.1002/hep.31026>.
38. Inoue T, Tanaka Y. The role of hepatitis B core-related antigen. *Genes (Basel)* 2019;10:357. <https://doi.org/10.3390/genes10050357>.

39. Mak LY, Wong DK, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:43-54. <https://doi.org/10.1111/apt.14376>.
40. Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, Hong CM, Su TH, Yang WT, et al. High level of hepatitis B core-related antigen associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection of intermediate viral load. *Gastroenterology* 2019;157:1518-1529.e1513. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.028>.
41. Chi XM, Wang XM, Wang ZF, Wu RH, Gao XZ, Xu HQ, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a surrogate marker of hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2021;27:6927-6938. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i40.6927>.
42. Chang XJ, Sun C, Chen Y, Li XD, Yu ZJ, Dong Z, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with serum hepatitis B core-related antigen in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2019;25:4764-4778. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4764>.
43. Huang SC, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B reactivation: diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:565-578. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1774364>.
44. Wu JW, Kao JH, Tseng TC. Three heads are better than two: Hepatitis B core-related antigen as a new predictor of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:524-534. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0012>.
45. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 update). *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:297-318. <https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00019>.
46. Papatheodoridi M, Papatheodoridis G. Emerging diagnostic tools to decide when to discontinue nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B. *Cells* 2020;9:493. <https://doi.org/10.3390/cells9020493>.
47. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019;71:397-408. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>.
48. Liu Y, Veeraghavan V, Pinkerton M, Fu J, Douglas MW, George J, et al. Viral biomarkers for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma occurrence and recurrence. *Front Microbiol* 2021;12:665201. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.665201>.
49. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064>.
50. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 2016;65:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.013>.
51. Seto WK, Liu KS, Mak LY, Cloherty G, Wong DK, Gersch J, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation. *Gut* 2021;70:775-783. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321116>.
52. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New approaches to chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2023;388:55-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2211764>.