

HEPATITIS B

Seguimiento de los pacientes con infección crónica por virus B sin indicación de tratamiento. Seguimiento ecográfico en los portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Manuel Delgado Blanco

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

PALABRAS CLAVE

Ecografía;
Virus B;
Portadores HBs Ag

Resumen

La ecografía permite estudiar de una forma sencilla la progresión de la hepatopatía por VHB. La presencia de borde hepático irregular junto a un patrón hiperecogénico y un aumento del tamaño del lóbulo caudado son signos objetivos de cirrosis. El entortecimiento del flujo portal medido por eco Doppler tiene una elevada especificidad y sensibilidad para establecer el diagnóstico no invasivo de hipertensión portal. En los portadores del VHB sin datos de replicación activa o sin hepatopatía asociada, no está establecida la periodicidad de las exploraciones con ecografía para el diagnóstico temprano del hepatocarcinoma. Una limitación de esta técnica es la variabilidad inter e intraobservador. Es necesario que el personal que se dedique a este método cuente con suficiente experiencia y dedicación.

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

KEYWORDS

Ultrasonography;
Hepatitis B virus;
HBsAg carriers

Follow-up of patients with chronic hepatitis B infection with no indication for treatment. Ultrasound follow-up for carriers of the hepatitis B surface antigen

Abstract

Ultrasonography enables us to easily study HBV liver disease progression. The presence of an irregular border in the liver, a hyperechoic pattern and an increase in the size of the caudate lobe are objective signs of cirrhosis. The slowing of the portal flow measured by Doppler echocardiography has a high specificity and sensitivity for establishing the noninvasive diagnosis of portal hypertension. For HBV carriers with no active replication data and no associated liver disease, the periodicity of ultrasound examinations for the early diagnosis of hepatocarcinoma has not been established. One of the limitations of this technique is the interobserver and intraobserver variability. Staff who are assigned to this technique need sufficient experience and dedication.

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

Introducción

El ejercicio de la medicina ha experimentado cambios muy significativos en los últimos años. La introducción de nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen ha contribuido de forma decisiva a una mejor comprensión de la historia natural de diferentes patologías. La ecografía es un ejemplo significativo de cómo se puede mejorar no solo el diagnóstico, sino también el tratamiento de determinadas patologías hepáticas. La inocuidad, reproductibilidad y fácil acceso de esta técnica han favorecido su mayoritaria aceptación.

No obstante es necesario precisar que esta técnica tiene sus limitaciones. El hígado está en una posición privilegiada para su visualización ecográfica, de forma habitual sin estructuras que lo separen de la pared abdominal. Sin embargo, los artefactos originados en esta misma pared, la estrechez de la ventana acústica durante la exploración por vía intercostal y la baja penetrancia acústica del hígado esteatósico pueden dificultar la detección y caracterización de lesiones focales profundas o con ecoestructura similar a la del parénquima hepático subyacente, así como la visualización de pequeñas ramas portales, venas suprahepáticas y ductos biliares. La asociación del módulo Doppler color¹, del modo *segundo armónico*² y, en algunos casos, del uso de medios de contraste³ puede minimizar estas limitaciones y permitir un diagnóstico más exacto. A pesar de las nuevas innovaciones tecnológicas, la variabilidad inter e intraobservador es un factor a tener en cuenta para considerar esta técnica como fiable⁴.

La ecografía abdominal en el estudio del grado de hepatopatía

En los portadores asintomáticos del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), la ecografía abdominal puede ser útil para valorar la progresión a formas avanzadas de enfermedad y para el diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular (CHC).

La ecografía de un portador sano es idéntica a la de un sujeto normal. La hepatitis crónica no presenta unas características ecográficas específicas. El tamaño del hígado es normal o está mínimamente aumentado, el lóbulo caudado no es hipertrófico y la superficie no es nodular. La ecogenicidad puede ser normal o presentar un cierto grado de heterogeneidad en "grano grueso"⁵.

Cuando la hepatopatía progresa a una fase de cirrosis aparece una serie de signos ecográficos que traducen el daño arquitectural hepático (tabla 1). La superficie hepática es nodular, predomina la hiperecogenicidad del parénquima y aumenta el tamaño del lóbulo caudado. Estos hallazgos tienen una alta especificidad (90-95%) con una baja sensibilidad (41-54%)⁶⁻⁸.

La presencia de hipertensión portal (HTP) ocasiona unas alteraciones fisiopatológicas que conllevan unos cambios en la vasculatura esplácnica y en el bazo. Mediante ecografía modo-B se observa un aumento del diámetro del tronco principal de la vena porta, > 13 mm. Asimismo se observa que no hay variación del diámetro portal en inspiración y espiración⁹. La visión de circulación colateral (vena gástrica izquierda o coronarioestomáquica > 5 mm, recanalización

Tabla 1 Ecografía modo-B: signos de cirrosis

- Irregularidad de la superficie hepática
- Patrón heterogéneo (en grano grueso) del parénquima hepático
- Aumento del lóbulo caudado

Tabla 2 Signos ecográficos de hipertensión portal

- Dilatación del eje portal
- Presencia de circulación colateral
- Esplenomegalia
- Ascitis
- Derrame pleural
- Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar

de la vena paraumbilical, *shunt* espontáneo espleno-renal) puede estar presente hasta en el 80% de los sujetos. Estos signos tienen una dudosa interpretación, ya que su presencia o ausencia no se correlaciona con la gravedad de la HTP y la especificidad está en torno al 50-70%^{10,11}. El hallazgo de esplenomegalia, de ascitis o derrame pleural es otro signo ecográfico de HTP (tabla 2) (figs. 1 y 2).

El tamaño del bazo tiene un especial interés, por sí solo o asociado al recuento de plaquetas; es un dato predictivo independiente de la presencia de varices esofágicas¹².

El estudio con módulo Doppler color de la vasculatura esplácnica permite obtener unos datos de utilidad para establecer un diagnóstico no invasivo de HTP (tabla 3). El módulo Doppler color se puede complementar con la adición del *power* Doppler y de los contrastes ecográficos de última generación para mejorar la sensibilidad diagnóstica.

La medición de la velocidad media del flujo portal es el dato más importante para establecer el diagnóstico de HTP. Un valor < 12 cm/s tiene una especificidad del 85-96% con una sensibilidad del 83-88%^{13,14} (fig. 3).

La visión de circulación colateral portosistémica y la presencia de flujo portal hepatófugo (inversión del flujo portal), junto a la existencia de ascitis, confieren una especificidad del 100% para establecer un diagnóstico de HTP¹⁵.

La utilidad de la ecografía Doppler en el estudio de la



Figura 1 Ecografía modo B que muestra signos de cirrosis con hipertensión portal: borde hepático irregular con patrón hiperecogénico y ascitis perihepática.



Figura 2 Ecografía modo B donde se observa esplenomegalia en un sujeto con cirrosis.

Tabla 3 Ecografía Doppler: datos de hipertensión portal

- Velocidad media del flujo portal < 12 cm/s
- Flujo hepatóforo
- Evidencia de circulación colateral
- Ausencia de flujo en el sistema portal

permeabilidad del sistema portal¹⁶ y en el síndrome de Budd-Chiari¹⁷ es de gran fiabilidad diagnóstica.

Diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular en portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

El CHC es el sexto tumor con mayor incidencia y la tercera causa de muerte atribuida al cáncer en el mundo¹⁸. La infección crónica por virus B es el principal factor de riesgo en Asia y África, mientras que en los países occidentales es la cirrosis por virus C¹⁹.

El 40% de los sujetos se puede beneficiar de tratamientos potencialmente curativos (resección, trasplante hepático, ablación percutánea) si se diagnostica en estadios iniciales. Por este motivo queda justificada la aplicación de programas de detección temprana²⁰. Las recomendaciones de un panel de expertos nacionales, donde se integran todos los campos del conocimiento que participan en el diagnóstico y el tratamiento de esta neoplasia²¹, y las elaboradas por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)^{22,23} recomiendan incluir en los programas de cribado periódico a los sujetos cirróticos y realizar una ecografía abdominal cada 6 meses (tabla 4).

En el caso concreto de los portadores asintomáticos del HBsAg, no hay unas recomendaciones específicas de con qué periodicidad se deben efectuar las ecografías para un diagnóstico temprano del CHC. Los factores de riesgo para desarrollar un CHC en la hepatitis B son: el sexo masculino,

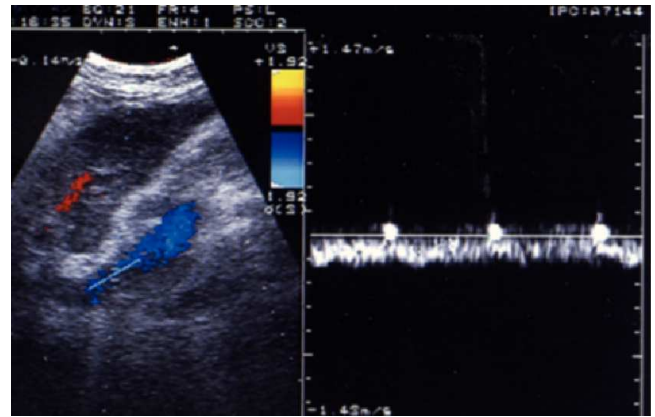


Figura 3 Ecografía Doppler con velocidad media portal enlentecida (< 12 cm/s) en paciente con cirrosis e hipertensión portal.

la edad avanzada, los valores elevados de ADN-VHB (virus de la hepatitis B), las mutaciones en el promotor del *core* y la presencia de cirrosis²⁴.

El estudio realizado en Corea por Cho et al en 2009²⁵, en 781 portadores del VHB, puso de manifiesto que los pacientes del sexo masculino, historia familiar de enfermedad hepática, historial médico de hiperlipemia y alto riesgo de desarrollar complicaciones de la enfermedad se asociaban a un mayor grado de participación en los estudios de cribado de CHC con ecografía.

En otro estudio efectuado en Singapur, en 387 portadores de VHB, el 64% de estos no realizaba un cribado de cáncer hepático²⁶. En Alaska, de 1.487 portadores del VHB, el 70% de los pacientes solo había realizado una determinación de la AFP (alfafetoproteína) y menos del 50% 2 determinaciones, en un período de seguimiento de 16 años²⁷.

En la población occidental, los portadores del VHB sin cirrosis y sin datos de replicación viral (ALT [alanina aminotransferasa] normal y bajos valores de ADN-VHB) tienen un riesgo bajo de desarrollar CHC, y el cribado de cáncer hepático quizás no sea coste-beneficio. No obstante, la coexistencia de edad avanzada, coinfección con el virus de la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana, o la presencia de otras hepatopatías deben ser consideradas situaciones de riesgo para desarrollar CHC y aplicar las recomendaciones de cribado²².

Tabla 4 Recomendaciones para el diagnóstico temprano de hepatocarcinoma

- Los sujetos afectados de cirrosis hepática deben participar en programas de cribado (nivel I)
- La técnica de cribado más adecuada es la ecografía abdominal que realiza personal experto (nivel II)
- Se debe abandonar el uso de AFP como técnica de cribado (nivel II)
- Las técnicas de cribado se deben realizar cada 6 meses. El intervalo de cribado no necesita acortarse en sujetos con mayor riesgo de desarrollar CHC (nivel II)

AFP: alfafetoproteína; CHC: carcinoma hepatocelular. Forner A, et al. 2009 (ref. 21).

A modo de resumen, la ecografía abdominal permite estudiar de una forma sencilla y reproducible la progresión de la hepatopatía en los pacientes infectados por el VHB. La superficie irregular del hígado, un patrón hiperecogénico predominante y un aumento del tamaño del lóbulo caudado son signos muy específicos de la presencia de cirrosis. El enlentecimiento del flujo portal (velocidad media del flujo portal < 12 cm/s), medido por eco Doppler, aporta unas elevadas especificidad y sensibilidad para establecer el diagnóstico no invasivo de HTP. Si se visualiza circulación colateral portosistémica, inversión del flujo portal y ascitis, la especificidad es del 100%.

Para el diagnóstico temprano del hepatocarcinoma, no está establecida la periodicidad de las exploraciones con ecografía en los portadores del VHB sin datos de replicación activa o sin hepatopatía asociada. El sexo masculino, la edad avanzada, los valores elevados de ADN-VHB y la presencia de mutaciones en el promotor del *core* o de cirrosis, son claros factores de riesgo para desarrollar CHC y en ellos se debe efectuar una exploración ecográfica de calidad cada 6 meses.

Una limitación de esta técnica, que debe ser tenida muy en cuenta, es la variabilidad inter e intraobservador. Es necesario que el personal que se dedique a estas exploraciones cuente con suficiente experiencia y dedicación.

Conflicto de intereses

El autor declara haber participado como conferenciante para Bristol-Meyers-Squibb.

Bibliografía

- Berzigotti A, Piscaglia F; EFSUMB education and professional standards committee. Ultrasound in portal hypertension -part 2- and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med.* 2012;33:8-32.
- Kollmann C. New sonographic techniques for harmonic imaging-underlying physical principles. *Eur J Radiol.* 2007;64:164-72.
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013;34:11-29.
- Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W320-3.
- D'Onofrio M, Martone E, Brunelli S, Faccioli N, Zamboni G, Zagni I, et al. Accuracy of ultrasound in the detection of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Radiol Med.* 2005;110:341-8.
- Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology.* 2003;227:89-94.
- Nagata N, Miyachi H, Nakano A, Nanri K, Kobayashi H, Matsuzaki S. Sonographic evaluation of the anterior liver surface in chronic liver diseases using a 7.5-MHz annular-array transducer: correlation with laparoscopic and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound.* 2003;31:393-400.
- Macías MA, Rendón P, Ramos-Clemente MT, Troiteiro-Carrasco LM, Serrano-León MD. Validación prospectiva de dos modelos de diagnóstico de cirrosis hepática mediante ultrasonografía. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103:232-7.
- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1997;27:979-85.
- Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. Prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:785-90.
- Berzigotti A, Gilibert R, Abalde JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1159-67.
- Giannini E, Botta F, Borro P, Rizzo D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52:1200-5.
- Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol.* 1992;16:298-303.
- Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1012-7.
- Van Leeuwen MS. Doppler ultrasound in the evaluation of portal hypertension. *Clin Diagn Ultrasound.* 1990;26:53-76.
- Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O'Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: a prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. *Clin Radiol.* 2002;57:377-83.
- Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, Klempnauer J, Manns MP, Gebel M. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome: diagnostic signs and prognostic implications. *J Hepatol.* 2008;49:572-80.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127 Suppl 1:S5-16.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
- Fornier A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc).* 2009;132:272-87.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-2.
- Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:80-8.
- Cho ER, Shin A, Choi KS, Lee HY, Kim J. Factors associated with use of ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma among hepatitis B or C carriers. *Cancer Epidemiol.* 2010;34:713-6.
- Wai CT, Mak B, Chua W, Lim SG. The majority of hepatitis B carriers are not on regular surveillance in Singapore. *Singapore Med J.* 2004;45:423-6.
- McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* 2000;34:842-6.