

ARTÍCULO DEL MES

(mayo 2026)

Evolución a largo plazo de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B HBeAg-negativa inicialmente en zona gris

Dr. Juan Antonio Pineda Vergara. Investigador Honorario. Departamento de Medicina Universidad de Sevilla. Hospital Universitario de Valme, Sevilla.



Referencia original: Papatheodoridi M, Paraskevopoulou S, Ioannidou P, Fytilli P, Karagiannakis DS, Papatheodoridi A, Sakellariou S, Cholongitas E, Vlachogiannakos I, Papatheodoridis G. Long-term outcomes of baseline grey-zone patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *JHEP Rep* 2026; 8: 1-11. doi:10.1016/j.jhepr.2026.101771.

Resumen:

El manejo y la evolución de los pacientes con infección crónica por VHB HBeAg-negativo clasificados como “en zona gris” (ZGe-), es decir, aquellos que, por niveles de ADN-VHB y transaminasas, no tienen claramente indicación de tratamiento, es objeto de debate. Los autores evalúan la evolución clínica de estos pacientes y la comparan con la de aquellos con infección crónica HBeAg-negativo típica (ICe-).

En este estudio retrospectivo de cohortes, se incluyeron todos los pacientes HBeAg-negativo con ADN-VHB basal <20.000 UI/ml o >20.000 UI/ml y ALT <2 veces el límite superior de la normalidad atendidos en un centro terciario entre 2010 y 2019. Entre los pacientes sin indicación de tratamiento durante el primer año, aquellos con ALT persistentemente normal y ADN-VHB <2.000 UI/ml se definieron como IGe- y el resto como ZGe-. Las variables principales incluyeron inicio de tratamiento, pérdida de HBsAg, carcinoma hepatocelular (CHC) y eventos hepáticos (EH: CHC, descompensación, trasplante o muerte relacionada con el hígado).

Se incluyeron 1.501 pacientes con un seguimiento medio de $6,0 \pm 4,6$ años. Ochocientos once (54%) se incluyeron en la categoría ZGe- y el resto en la de IGe-. Durante el seguimiento, 62/654 (9,5%) pacientes con IGe- en el año 1 evolucionaron a ZGe-, mientras que 133/288 (46,2%) en ZGe- pasaron a IGe-. En comparación con los pacientes IGe-, los que estaban en ZGe- presentaron indicación de tratamiento con mayor frecuencia después del primer año de seguimiento (año 5, 13,4% vs. 2,2%; $p < 0,001$) y fueron tratados más comúnmente (año 5, 37,6% vs. 4,6%; $p < 0,001$) -se trataron pacientes ZGe- sin indicaciones de tratamiento y alguno con IGe-. Los pacientes ZGe-, a 5 años, tuvieron menor probabilidad de pérdida de HBsAg (1% vs. 3%; $p = 0,012$) y desarrollaron con mayor frecuencia CHC (3% vs. 0%; $p < 0,001$) y EH (4% vs. 0,1%; $p < 0,001$). No hubo relación entre el tratamiento e incidencia de CHC o EH.

Los autores concluyen que los pacientes en ZGe- representan una gran proporción de los infectados crónicos por VHB y cumplen con mayor frecuencia criterios de



tratamiento que los pacientes con ICe-. Además, presentan menor probabilidad de pérdida de HBsAg y mayor riesgo de CHC y EH, pese a que en la mayoría de los casos inician tratamiento.

Comentario

Es un estudio cuya principal fortaleza es el análisis de una cohorte amplia de vida real (más de 1500 pacientes y 6 años de seguimiento), atendida en un centro terciario. Aporta información valiosa sobre la evolución de los pacientes calificados como en ZGe-, demostrando que son frecuentes, que pueden evolucionar a ICe- y viceversa, y que tienen peor pronóstico que los ICe-. Por tanto, la ZGe- no es una categoría benigna.

El estudio tiene varias debilidades. La primera es que basa la clasificación de los pacientes en ZGe- en la definición de las guías de la EASL de 2017. Sin embargo, en las guías de esta sociedad de 2025, en consonancia con las últimas asiáticas y las de la OMS, las indicaciones terapéuticas se han ampliado y simplificado, orientándose hacia tratar la infección y prevenir el daño y la transmisión, más que tratar la lesión. Así, pacientes clasificados en ZGe- (término que, actualmente, la EASL recomienda no usar) en este estudio ahora se consideran tratables, p.ej. los que tienen ADN-VHB detectable y ALT persistentemente normal, pero rigidez hepática ≥ 8 KPa, o los que tienen ADN-VHB bajo y ALT persistentemente elevada. Por tanto, la frecuencia actual de pacientes en la llamada ZGe- sería considerablemente más baja que la observada en este estudio.

Por otra parte, el diseño retrospectivo le confiere algunas limitaciones al estudio. Así, está sujeto a sesgo de indicación de tratamiento, pues esta dependió de la decisión de cada prescriptor y el tratamiento se inició más en los pacientes con peor perfil basal. Ello podría explicar el hallazgo sorprendente de la falta de relación entre el tratamiento y la incidencia de EH. Al ser un estudio en población predominantemente caucásica y centro terciario, obviamente, sus resultados no son extrapolables a la globalidad de los pacientes con infección crónica por VHB. Finalmente, no se dan datos sobre HBsAg cuantificado, lo que hubiera sido de ayuda para interpretar mejor las diferencias en pérdida de este marcador.

En conjunto, es un estudio que, con sus limitaciones, respalda la tendencia actual a revisar estrategias de seguimiento y tratar más precozmente la infección crónica por VHB, aunque aún se requieren trabajos prospectivos para definir con más precisión a quién y cuándo tratar.