



ORIGINAL

Características y evolución de la infección crónica por virus de la hepatitis B antígeno e negativo



Antonio Guardiola Arévalo^{a,b,*}, Rafael Gómez Rodríguez^a, Marta Romero Gutiérrez^a, Ana Zaida Gómez Moreno^a, Almudena García Vela^a, Raquel Sánchez Simón^c, Cesar Gómez Hernando^d y Eva María Andrés Esteban^e

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^c Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^d Microbiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^e Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 6 de febrero de 2016; aceptado el 4 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis B;
Antígeno HBe(-);
Hepatitis crónica
antígeno HBe(-);
Glutámico pirúvico
transaminasa;
ADN

Resumen

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, analíticas, histológicas y evolutivas de pacientes con infección crónica por VHB AgHBe-negativo.

Material y métodos: Estudio observacional de cohorte retrospectivo de pacientes diagnosticados de infección crónica VHB AgHBe-negativo (2005-2012) sin otras hepatopatías.

Resultados: Se incluyeron 138 pacientes con edad media de $40,5 \pm 12,2$ años, de los cuales el 54% eran mujeres. El 38% eran extranjeros, con incremento de estos en los últimos años ($p < 0,001$). Las transaminasas en el momento del diagnóstico eran normales en casi el 75% y el ADN-VHB < 2.000 UI/ml en el 56%. En los portadores inactivos existe una disminución progresiva de los niveles de ADN-VHB en el periodo de estudio. En el 47% se evaluó la fibrosis hepática por Fibroscan[®] o biopsia hepática: el 55,4% resultó normal y el 6,1% reportó cirrosis. El 77,77% eran portadores inactivos. Precizaron tratamiento el 15,5% (20% por cirrosis y 80% por HBC AgHBe-negativo). Aclararon el AgHBs 5 pacientes (tasa anual 0,94%), presentando todos al diagnóstico ADN-VHB < 2.000 UI/ml. Cinco pacientes desarrollaron alguna complicación (3,6%), 4 de ellos carcinoma hepatocelular (CHC) (solo 2 presentaban cirrosis). Hubo un fallecimiento relacionado con el VHB (0,72%).

Conclusión: Entre los enfermos con infección crónica por VHB AgHBe-negativo predominan los portadores inactivos. Se produce un progresivo descenso de ADN-VHB en los primeros años tras el diagnóstico. Desarrollan poca morbimortalidad, especialmente si existe GPT normal y ADN-VHB bajo al diagnóstico. Un número no despreciable de pacientes precisa tratamiento. El CHC es la complicación más frecuente, incluso en pacientes sin cirrosis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.guardiola@salud.madrid.com (A. Guardiola Arévalo).

KEYWORDS

Hepatitis B virus;
 Negative HBe
 antigen;
 HBe antigen-negative
 chronic hepatitis;
 Glutamic pyruvic
 transaminase;
 DNA

Characteristics and course of chronic hepatitis B e antigen-negative infection**Abstract**

Objective: To describe the epidemiological, analytical and histological characteristics and clinical course of hepatitis B virus (HBV) carriers with negative HBe antigen.

Material and methods: Observational, retrospective cohort study of HBV carriers with negative HBe antigen (2005-2012), with no other causes of liver disease.

Results: One hundred and thirty-eight patients were included, with mean age 40.5 ± 12.2 years; 54% were women, and 38% were of foreign origin; the number of foreign patients significantly increased ($P < .001$) over the years. Transaminases were normal in nearly 75% and HBV-DNA was $< 2,000$ IU/ml in 56% of patients at diagnosis. There was a gradual decrease in HBV-DNA levels in inactive carriers over the study period. Fibrosis study was performed in 47% of patients by Fibroscan[®] or liver biopsy: 55.4% normal histology and 6.1% cirrhosis. Just over three quarters of patients (77.77%) were inactive carriers. Treatment was required in 15.5% of patients (20% because of cirrhosis and 80% HBeAg-negative chronic hepatitis B). Five patients cleared HBsAg (annual rate .94%), all of whom presented HBV-DNA $< 2,000$ IU/ml at diagnosis. Five patients developed complications (3.6%), 4 of them hepatocellular carcinoma (HCC), of which only 2 had cirrhosis. There was 1 HBV-related death (.72%).

Conclusion: Among HBV carriers with negative HBe antigen, inactive HBs-Ag carriers are predominant. HBV-DNA gradually decreases in the first few years after diagnosis. Morbidity and mortality are low, especially if glutamic pyruvic transaminase (GPT) is normal and HBV-DNA levels are low at diagnosis. Treatment is needed in a considerable number of patients. HCC is the most frequent complication, even in the absence of cirrhosis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que unos 350-400 millones de personas en el mundo presentan infección crónica por este virus¹, y que unas 620.000 personas mueren anualmente en relación con esta infección².

La infección crónica por el VHB se puede presentar como hepatitis B AgHBe (antígeno e de la hepatitis B) positivo(+) o negativo(-). La infección crónica AgHBe(-) se produce tras la seroconversión del AgHBe. En el 75% de los casos, del estado de hepatitis crónica AgHBe(+) se pasa al estado de portador inactivo del VHB (PI), caracterizado por unas transaminasas persistentemente normales, ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHB bajo (generalmente < 2.000 UI/ml), y con poca afectación histológica. En el 25% restante la seroconversión del AgHBe da paso a la hepatitis crónica AgHBe(-), bien directamente, en gran parte por mutaciones que se producen en los nucleótidos de la región precore y/o del promotor del core, o bien secundariamente a una reactivación desde el estado de PI, en que se producen periodos de reactivación con un patrón de niveles fluctuantes de ADN del VHB (ADN-VHB), aminotransferasas, y de hepatitis activa³.

La fase de infección crónica AgHBe(-) fue descrita por primera vez en países mediterráneos⁴, estando en la actualidad descrita en todo el mundo⁵. Estudios de Europa, Asia y Estados Unidos describen un incremento en la prevalencia de este tipo de pacientes⁶, principalmente debido al envejecimiento de la población infectada, y representa la forma más frecuente de hepatitis crónica por VHB en el

mundo, como ocurre en Europa⁷, alcanzando en la actualidad el 85-90% de los pacientes. En nuestra serie publicada de pacientes con infección crónica por el VHB⁸ el grupo más numeroso lo representan los pacientes con infección crónica AgHBe(-) (87,61%), siendo similar a otros trabajos recientes publicados en nuestro país^{9,10}, en otros países mediterráneos¹¹, y en zonas alejadas a la nuestra, como en Asia¹² o Sudamérica¹³. Debido a que los pacientes AgHBe(-) son el grupo más numeroso dentro de la infección por el VHB, nos propusimos realizar un estudio para describir las características y evolución de este grupo de pacientes en nuestra área sanitaria.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes retrospectivo de pacientes diagnosticados de infección crónica por VHB AgHBe(-) en el momento del diagnóstico en nuestra área sanitaria desde junio de 2005 a julio de 2011, y con seguimiento hasta diciembre de 2012.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 13 años, con AgHBs(+) durante más de 6 meses, con AgHBe(-) y Anti-AgHBe(+). Se excluyeron enfermos coinfectados por VIH, VHC y/o VHD; presencia de insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y/o diálisis) (al ser seguidos por el servicio de nefrología), otras hepatopatías asociadas (estudio de hormonas tiroideas, de autoinmunidad, perfil férrico [gen de la hemocromatosis si en dos determinaciones el IST fue mayor del 45%], porfirinas en orina, alfa1-antitripsina, cupremia, cobre en orina y ceruloplasmina); también se excluyó a los pacientes con

obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 35 kg/m²), datos de esteatohepatitis en biopsia hepática, cirrosis de causa no claramente relacionada con la infección crónica por VHB y consumo de alcohol ≥ 40 g/día, así como aquellos que habían recibido tratamiento previo para la infección por VHB.

Se recogieron las características sociodemográficas, datos epidemiológicos y clínicos al diagnóstico, y el motivo por el que se llegó al diagnóstico de la infección crónica por el VHB. En la evolución se recogieron cada 6 ± 2 meses variables analíticas, serológicas, ADN-VHB por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), e ingresos hospitalarios realizados, así como la causa de estos. Se realizó control ecográfico cada 6 meses en los enfermos cirróticos y cada uno o 2 años en los no cirróticos.

El estudio de la fibrosis hepática se realizó por biopsia hepática (según la clasificación de METAVIR¹⁴), según las indicaciones de la guía clínica vigente en cada momento. Para este trabajo se establecieron las siguientes categorías: normal o cambios mínimos (A0-F0), diferentes grados de fibrosis, y cirrosis (F4). Si no existía biopsia hepática y sí Fibroscan[®] se tomó como valor de fibrosis hepática este, tomando como referencia los valores del trabajo de Viganò et al.¹⁵, siendo: F0-1 (de 2,5 a 6,2 kPa), normal; F2-3 (de 6,2 a 13,1 kPa), diferentes grados de inflamación-fibrosis; y F4 ($> 13,1$ kPa), cirrosis; que se corresponderían con los valores de fibrosis en el sistema METAVIR utilizado para las biopsias hepáticas. A su vez se incluyó para el análisis como F4 a los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática por datos clínico-analíticos o de pruebas de imagen, en los que no hacía falta realizar biopsia hepática o Fibroscan[®] para llegar al diagnóstico.

Se consideró el seguimiento clínico de los pacientes hasta la última revisión en consulta de hepatología. En el estudio analítico se consideró hasta la última analítica de seguimiento solicitada por la unidad de hepatología con serología para el VHB, teniendo en cuenta para dicho análisis únicamente a los pacientes con 3 o más analíticas en el seguimiento. En los pacientes que requirieron tratamiento médico para la infección crónica por el VHB se evaluó el seguimiento clínico hasta la fecha de la consulta en que se inició este, y el seguimiento analítico hasta la última analítica previa a este.

Se consideró PI a todo paciente con glutámico pirúvico transaminasa (GPT) persistentemente normal (< 40 mU/ml), y ADN-VHB bajo, discriminándose entre los que tuvieron ADN-VHB persistentemente < 2.000 UI/ml (PI puros), y los que tuvieron ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml en alguna ocasión. Se consideró paciente en situación indeterminada al que presentó GPT persistentemente normal o fluctuante con elevaciones leves (generalmente < 2 límite superior de la normalidad [LSN]) y ADN-VHB pico > 20.000 UI/ml en alguna ocasión. Se consideró reactivación de un PI a HBC AgHBe(-) a todo paciente que teniendo las 3 primeras GPT normales (< 40 mU/ml) y ADN-VHB bajo (< 20.000 UI/ml) presentó posteriormente elevaciones de GPT por encima de 40 mU/ml junto con ADN-VHB > 20.000 UI/ml. Se consideró estar en fase de HBC AgHBe(-) al diagnóstico a todo paciente que desde las primeras analíticas presentaba persistentemente GPT > 40 mU/ml y ADN-VHB > 20.000 UI/ml.

Se recogieron los pacientes que presentaron cirrosis en la evolución, así como sus complicaciones (encefalopatía hepática [EH]), hemorragia digestiva por varices (HDA),

descompensación edematoascítica (DEA), o hepatocarcinoma (CHC). Se diagnosticó de CHC las lesiones ocupantes de espacio > 1 cm, en pacientes con cirrosis hepática, con al menos una prueba de imagen (tomografía y/o resonancia magnética con contraste) con comportamiento típico de CHC (captación en fase arterial y lavado en fase portal o tardía), realizando estudio histológico en los pacientes con comportamiento radiológico atípico o dudoso, y en aquellos sin cirrosis hepática. Se consideraron acontecimientos desfavorables en la evolución el presentar cirrosis, alguna de sus complicaciones, CHC en hígado no cirrótico, y/o necesidad de tratamiento en la evolución.

La realización del estudio fue aprobada por el comité ético de nuestro centro.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 (IBM Corporation, 2011). Describiremos las variables categóricas mediante recuento (porcentaje). Las variables cuantitativas se describen mediante la media \pm desviación típica si la distribución asume normalidad, y mediante la mediana (intervalo intercuartílico [IIC]) si no cumple dicha hipótesis.

El contraste de la distribución entre variables dicotómicas y categóricas se realizó mediante tablas de contingencia con el estadístico Chi-cuadrado o Fisher, según correspondía. La comparación de medias entre variables cualitativas se realizó mediante el test t-Student cuando comparamos 2 medias o análisis de la varianza de un factor cuando comparamos más de 2 medias, si cumplían criterios de normalidad. Si no podía trabajar bajo el supuesto de normalidad de la variable de interés, utilizamos los test no paramétricos U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis para comparar la igualdad en la distribución de la variable cuantitativa en 2 grupos o en más de 2 grupos, respectivamente.

En el estudio de la evolución del paciente, se utilizaron pruebas para muestras dependientes, como la t-Student para variables relacionadas o ANOVA para medidas repetidas, si la variable tenía distribución normal o los test de Wilcoxon o Friedman en otro caso. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En la [figura 1](#) describimos el diagrama de flujo de la selección de los pacientes con AgHBs(+) durante el periodo de estudio, que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, incluyéndose 138 pacientes, de los cuales a 126 se pudo realizar seguimiento analítico.

La edad media al diagnóstico fue de $40,5 \pm 12,2$ años (56,5% de pacientes diagnosticados antes de los 40 años). El porcentaje de mujeres fue del 54%, y el de extranjeros del 38%. El diagnóstico realizado a nativos españoles e inmigrantes ha variado a lo largo del tiempo, incrementándose significativamente los pacientes inmigrantes en los últimos años ($p < 0,001$). El origen predominante de estos fue Europa del Este (46%), principalmente rumanos (87,5% de los de esta área), seguido de africanos (31%), entre los que predominaron los marroquíes (43% de los africanos), asiáticos (10%), centroamericanos (9%), y pacientes de Oriente Medio (4%).

216 pacientes AgHBs+>6 meses (Desde junio 2005)

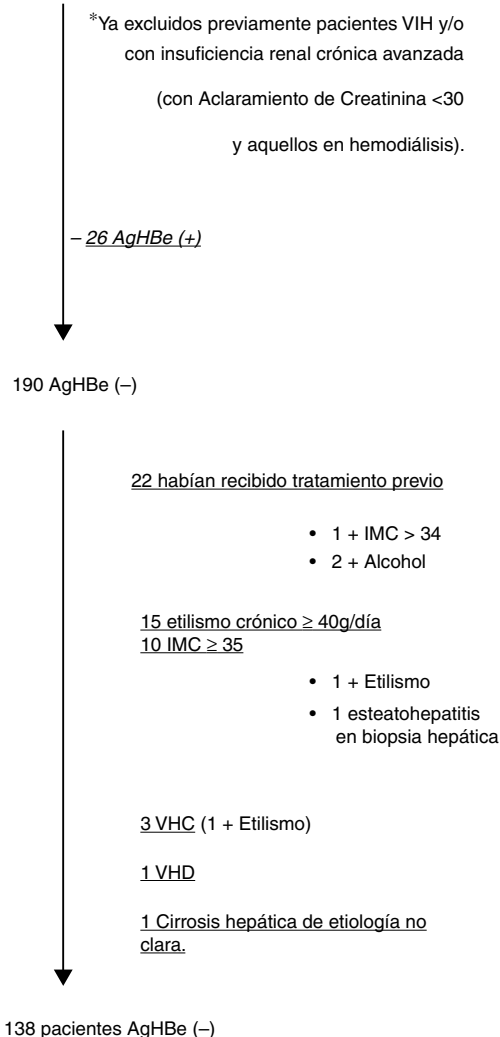


Figura 1 Diagrama de flujo de exclusión de pacientes.

En relación con las principales características epidemiológicas, presentaban antecedentes familiares de infección por VHB 34 pacientes (24,6%), no habiendo pacientes con adicción o ex-adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), presentando transfusiones previas el 5,8%, tatuajes el 5,1%, y *piercing* el 1,45%.

El motivo del diagnóstico de infección crónica por VHB fue muy variado (fig. 2). Lo más frecuente fue por hipertransaminasemia (20,29%), sin embargo, agrupando todos los motivos de cribado de infección por VHB (embarazo, fertilidad, por antecedentes familiares, al donar sangre, o en las diversas consultas previo a tratamientos inmunosupresores), este fue el motivo del diagnóstico en el 55,07%.

Presentaban síntomas o signos al diagnóstico 12 de los 138 pacientes (8,69%). Solo en un paciente estaba claramente relacionado con la infección crónica por el VHB (0,72%), pues presentó al diagnóstico DEA; existiendo pacientes que presentaban síntomas que podrían tener relación con la enfermedad (3 pacientes con astenia, 2 con artralgias-artritis, y uno con hematuria); y otros que presentaban síntomas más inespecíficos o no relacionados (2 con dispepsia, uno con eritema nudoso, uno con uveítis, y otro

Tabla 1 Datos analíticos generales al diagnóstico

Variable analítica	n	Mediana (IIC) ^a
Hemoglobina (g/dl)	137	14,7 (13,4-15,5)
Leucocitos ($\times 10^9$ /l)	137	6,3 (5.300-7.800)
Plaquetas ($\times 10^9$ /l)	137	211 (177.500-247.500)
INR	121	0,97 (0,97-1,0)
Fibrinógeno (mg/dl)	121	320 (276-381)
Albúmina (g/dl)	128	4,7 (4,4-4,9)
Bilirrubina total (mg/dl)	137	0,57 (0,43-0,82)
GOT (mU/ml)	136	23 (19-30,7)
GPT (mU/ml)	138	26 (19-40,2)
GGT (mU/ml)	137	16 (11,5-27)
FA (mU/ml)	137	67 (55-80)
Glucemia (mg/dl)	138	92,5 (86,7-99,0)
Colesterol total (mg/dl)	138	190,5 (168,0-221,2)
Triglicéridos (mg/dl)	138	76,5 (53,7-109,2)
Alfa-fetoproteína (ng/ml)	113	2,5 (1,65-4,2)

^a Los datos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico[IIC]: p25-p75).

con dolor abdominal inespecífico). A la exploración presenté estigmas de hepatopatía crónica al diagnóstico solo un paciente (el mismo que se diagnosticó por DEA).

En la tabla 1 se muestran los datos bioquímicos en el momento del diagnóstico. La GPT al diagnóstico fue normal en 103 pacientes (74,6%). De estos, 95 (91,26%) presentaban ADN-VHB < 20.000 UI/ml y 67 (64,08%) < 2.000 UI/ml al diagnóstico. Los pacientes con GPT normal al diagnóstico en relación con los valores de GPT alterada presentaron una menor carga viral de forma estadísticamente significativa (916 [IIC: 110-3.830] UI/ml vs. 6.840 [IIC: 479-38.000] UI/ml; $p=0,003$). La carga viral cuantitativa media al diagnóstico fue de 43.726 ± 238.701 UI/ml, con una mediana de 6.230 UI/ml. Definimos 4 grupos según el ADN-VHB al diagnóstico: indetectable (14%); 0-2.000 UI/ml (42%); 2.000-20.000 UI/ml (27%), y > 20.000 UI/ml (17%); suponiendo los pacientes con ADN-VHB < 2.000 UI/ml el 56%.

Disponemos de información de fibrosis hepática, durante el seguimiento, por histología en 36 casos y por FibroScan® en 28. En 36 pacientes no se objetivó fibrosis (55,4%), 25 presentaron diferentes grados de inflamación-fibrosis (38,5%), y 4 presentaron cirrosis (6,1%), uno de ellos diagnosticado por datos clínico-analíticos y ecográficos al diagnóstico, al iniciar con una DEA. Los 4 pacientes con cirrosis (3,1%) eran varones ($p=0,024$), con una edad media superior a la de los pacientes sin cirrosis ($61,7 \pm 8,6$ años vs. $39,8 \pm 11,7$ años; $p=0,003$), estando al diagnóstico en estadio A de Child-Turcotte-Pugh.

Se realizó seguimiento analítico a 126 pacientes, con tiempo medio de $33,6 \pm 22,1$ meses, y 6,5 determinaciones analíticas de media por paciente. El tiempo medio de seguimiento clínico fue de $42,14 \pm 21,50$ meses. El pico de GPT mediano fue de 32 (IIC: 23,5-65) mU/ml, y el tiempo hasta alcanzar dicho pico tuvo una mediana de 10,4 (IIC: 4,4-25) meses. El valor mediano máximo de carga viral fue 3.620 (IIC: 531-13.900) UI/ml, y el mínimo 216 (IIC: 30-1.095) UI/ml. El tiempo hasta alcanzar el pico de ADN-VHB tuvo una mediana de 11,2 (IIC: 3,5-23,6) meses. De los 108 que presentaban carga viral detectable al diagnóstico se mantuvieron así 81 (75%), 18 (16,67%) se hicieron indetectables, y

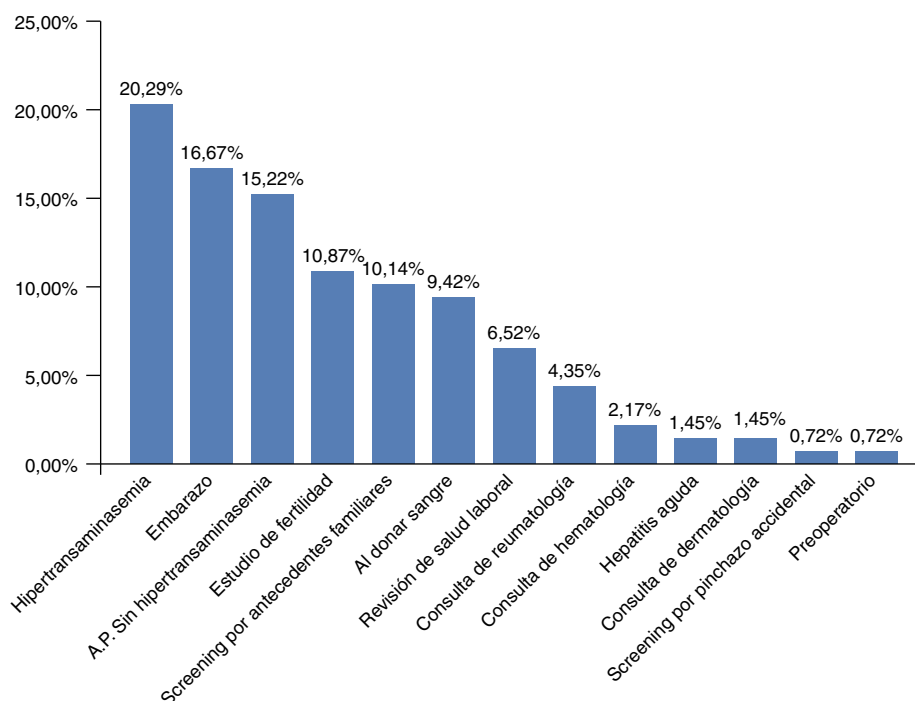


Figura 2 Motivo del diagnóstico de la infección por el VHB. AP: atención primaria.

9 (8,33%) presentaron fluctuaciones entre detectable e indetectable. De los 18 con carga viral indetectable, 11 (61,11%) se mantuvieron así, 6 (33,33%) se hicieron detectables, y uno (5,56%) presentó fluctuaciones.

Realizando un análisis evolutivo del porcentaje de pacientes con ADN-VHB <2.000 UI/ml y <20.000 UI/ml en cada momento del estudio, vemos en la [tabla 2A](#) cómo hay una tendencia a incrementarse el porcentaje de pacientes con ADN-VHB inferior en la evolución, si bien solo se observaron diferencias significativas en 2 de los periodos de estudio. Podría existir un sesgo al irse excluyendo del estudio a los pacientes que comenzaron tratamiento, al tener estos carga viral generalmente más elevada, sin embargo, como se observa en la [tabla 2B](#), esta tendencia se mantiene, pero sin existir diferencias significativas en ningún periodo.

El 77,77% de los pacientes estaban en estado de PI (el 56,1% con ADN-VHB <2.000 UI/ml persistentemente y el 44,9% con ADN-VHB entre 2.000-20.000 UI/ml en alguna ocasión). En este grupo existieron un 27,5% de pacientes que, al diagnóstico o de forma puntual en el seguimiento, presentaron alguna elevación de GPT <2 LSN en relación con esteatohepatitis y/o ingesta esporádica de alcohol, no relacionándose con la actividad de la enfermedad.

Hubo 8 pacientes (6,34%) en situación indeterminada (GPT normal o fluctuante leve, con pico de ADN-VHB >20.000 UI/ml en alguna ocasión). De estos, 5 presentaron GPT persistentemente normal, y 3 presentaron fluctuaciones de GPT leves con pico de GPT en la evolución no superior a 97 mU/ml (GPT media de 64,25 mU/ml), sin datos de hepatopatía en las ecografías realizadas, teniendo el que hizo el pico más alto de GPT (97 mU/ml) esteatosis en la ecografía y dislipidemia; a estos 8 pacientes se les realizó estudio de fibrosis hepática, bien por Fibroscan® y/o biopsia hepática, todos con resultado normal.

El 15,87% de los pacientes estaban en HBC AgHBe(-) desde el diagnóstico. No se observaron reactivaciones desde PI a HBC AgHBe(-), si bien, sí se recibió a un paciente derivado para tratamiento por reactivación secundaria a tratamiento de un linfoma. En la [tabla 3](#) se muestra la situación de los pacientes en la evolución, así como las complicaciones; en la [tabla 4](#) se presentan las características de los pacientes en situación indeterminada, y en la [tabla 5](#) la comparativa entre los PI y los pacientes en situación indeterminada.

Recibieron tratamiento farmacológico 20 pacientes, según las indicaciones de las guías clínicas en cada momento^{16,17}, correspondiendo a un 15,5% de la serie. Las indicaciones de tratamiento fueron: 4 por cirrosis hepática (20% de los tratados) —3 al detectarse carga viral y uno al iniciar con DEA—; uno al presentar pico de ADN-VHB >2.000 UI/ml y F2 en biopsia hepática; y 16 pacientes por estar en fase de HBC AgHBe(-) (80% de los tratados), uno no llegando a iniciar tratamiento al abandonar el seguimiento. De los 16 pacientes en fase de HBC AgHBe(-), 13 presentaban GPT alterada desde el diagnóstico, y 3 la alteraron en la evolución.

Hubo 5 pacientes que perdieron el AgHBs (4%). El tiempo mediano hasta el aclaramiento del AgHBs fue de 26,47 (IIC: 8,64-43,94) meses. La tasa media anual de pérdida del AgHBs fue del 0,94% y la tasa acumulada a los 3 años, del 2,83%. La edad media de los pacientes con pérdida de AgHBs fue de 54,7 ± 7,1 años, y la de los que no tuvieron pérdida del AgHBs fue de 38,7 ± 10,9 años (p=0,004). Ninguno de los pacientes con pérdida del AgHBs presentó complicaciones en su evolución; 3 de los 5 pacientes con pérdida de AgHBs realizaron la seroconversión a Anti-HBs (60% de los que aclararon el AgHBs). El tiempo mediano desde la pérdida del AgHBs hasta la seroconversión fue de 10,5 (IIC: 0-22,7) meses.

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con ADN-VHB < 2.000 UI/ml y < 20.000 UI/ml en cada momento de la evolución. (A) De la serie general, y (B) excluyendo los pacientes que fueron tratados

ADN-VHB	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
(A)	n = 126	n = 126	n = 126	n = 99	n = 90	n = 84	n = 72
< 2.000 UI/ml	56,52%	58,16%	66,67%	67,01%	71,59%	72,84%	83,82%
p-valor ^a		0,398	0,094	0,479	0,247	0,427	0,045
< 20.000 UI/ml	83,33%	81,63%	91,89%	93,81%	92,05%	95,06%	97,06%
p-valor ^a		0,363	0,011	0,293	0,319	0,208	0,257
(B)	n = 106	n = 106	n = 106	n = 77	n = 70	n = 64	n = 52
< 2.000 UI/ml	62,71%	70%	68,48%	66,67%	71,01%	68,75%	81,13%
p-valor ^a		0,141	0,415	0,401	0,285	0,388	0,059
< 20.000 UI/ml	92,37%	95%	94,57%	94,87%	95,65%	95,31%	98,11%
p-valor ^a		0,223	0,45	0,966	0,412	0,962	0,194

^a Significación estadística respecto al periodo anterior.

El 80% de los pacientes que realizaron el aclaramiento del AgHBs presentaban al diagnóstico GPT < 40 mU/ml y ADN-VHB < 2.000 UI/ml (80% ADN-VHB indetectable). En la [tabla 6](#) se muestra el estudio comparativo de GPT y ADN-VHB, basal y pico, entre los pacientes con y sin pérdida del AgHBs.

Fueron 5 los pacientes que desarrollaron alguna complicación (3,6%). Uno tuvo DEA y 4 CHC. El tiempo medio hasta la complicación fue de 3 años y medio; 4 pacientes

desarrollaron CHC (2,9%), 2 pacientes presentaban cirrosis y 2 no (50% de los que desarrollaron un CHC). Los 4 pacientes tenían nacionalidad española y eran mayores de 40 años (edad media 61,75 ± 11,9), siendo 3 de los 4 varones, sin encontrarse datos de cirrosis en 2 por clínica, analítica, ecografía, ni por biopsia hepática (ambos A1F0). La tasa anual de desarrollo de CHC en los pacientes con cirrosis fue del 17,85%. Los pacientes que tuvieron alguna complicación fueron significativamente mayores que los pacientes sin

Tabla 3 Evolución de los pacientes seguidos con 3 o más determinaciones de GPT en la evolución

n = 126	Portadores inactivos n = 98 (77,77%)	Estado indeterminado n = 8 (6,34%)	HBC AgHBe(-) n = 20 (15,87%)
Tiempo de seguimiento	39,82 ± 19,91 meses	45,25 ± 16 meses	14,18 ± 11,15 meses
ADN-VHB pico (UI/ml), n (%)	PI puros < 2.000 54 (56,1%)	2.000-20.000 44 (44,9%)	> 20.000 en alguna ocasión
GPT pico medio ± DE (mUI/ml)	44,44 ± 49,56	38,30 ± 34,20	44,63 ± 23,42
Reactivación, n (%)	No	No	No
Necesidad de tratamiento, n (%) y motivo	1 (0,79%) Cirrosis con DEA; ADN-VHB-	1 (0,79%) F2 en biopsia	0 (0%)
Complicación, n (%)	2 (1,58%) • 1 DEA • 1 CHC (44 años)	0 (0%)	0 (0%)
Acontecimientos desfavorables, n (%)	2 (1,58%) • 1 Cirrosis + DEA + tratamiento • 1 CHC	0 (0%)	0 (0%)
			1 (0,79%) (tras tratamiento por linfoma) 20 (100%) • 3 Cirrosis con ADN-VHB+ • 16 HBC AgHBe(-) (1 no llegó a recibir tratamiento) 3 CHC (15,78%)
			4 (21,05%) • 2 CHC + cirrosis • 1 Cirrosis • 1 CHC

CHC: hepatocarcinoma; DEA: descompensación edemoascítica; PI: portador inactivo.

Tabla 4 Pacientes en situación indeterminada en la evolución

	Edad (años)	Sexo	GPT pico ^a (mU/ml)	ADN-VHB pico ^a (UI/ml)	Dislipidemia	IMC 25-30 kg/m ²	Ecografía de abdomen	Fibroscan [®]	Biopsia hepática
1	53	Varón	97	24.200	Sí	Sí	Esteatosis	F1	No
2	22	Mujer	45	31.000	Sí	Sí	Esteatosis	No	AOF0
3	38	Varón	36	38.700	No	Sí	Normal	No	AOF0
4	48	Mujer	31	41.700	Sí	Si	Normal	F0-1	No
5	18	Mujer	32	48.200	No	No	Normal	No	AOF0
6	37	Mujer	31	468.000	No	No	Normal	No	AOF0
7	33	Varón	58	999.000	No	No	Normal	No	AOF0
8	40	Mujer	27	1.120.000	No	No	Normal	F0-1	AOF0

GPT: glutámico pirúvico transaminasa; IMC: índice de masa corporal.

^a Valores pico, pero que no cumplían criterios de hepatitis crónica en la evolución (GPT y ADN-VHB generalmente bajos y/o por debajo del límite superior de la normalidad).

Tabla 5 Comparativa de pacientes portadores inactivos vs. en situación indeterminada

	Portadores inactivos (n = 98)	Indeterminados (n = 8)	p
Edad (años)	39,80 ± 11,37	36,09 ± 11,90	0,378
Sexo (varones)	42,27%	37,50%	0,395
Extranjeros	38,78%	25%	0,196
Tiempo de seguimiento (meses).	39,82 ± 19,91	45,25 ± 16	0,454
GPT pico medio (mUI/ml)	41,68 ± 43,24	44,63 ± 23,42	0,851
ADN-VHB pico medio (UI/ml)	3.482,16 ± 4.255,23	346.350,00 ± 465.811,87	< 0,001
Aclaramiento del AgHBs	5 (5,10%)	0	0,011
Cirrosis	1	0	0,157
Complicaciones relacionadas con la enfermedad (DEA, CHC, HDA, EH)	2 (ambos CHC)	0	0,077
Reactivaciones	0	0	NA
Necesidad de tratamiento	3	0	0,039
Fallecimiento relacionado con el VHB	1	0	0,157

AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; CHC: hepatocarcinoma; DEA: descompensación edematoascítica; EH: encefalopatía hepática; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; HDA: hemorragia digestiva por varices; NA: no analizable.

complicaciones: 62,5 ± 10,3 años vs. 39,63 ± 11,5 años (p = 0,001).

Durante el seguimiento hubo 5 pacientes que ingresaron por causas relacionadas con la infección por el VHB (3,87%),

el 80% en relación con el diagnóstico, tratamiento o cirugía de CHC, y el 20% por DEA.

Fallecieron 2 pacientes (1,4%). Uno debido a un carcinoma epidermoide de pulmón y otro a un colangiocar-

Tabla 6 Comparativa de GPT y ADN-VHB entre pacientes con y sin pérdida del AgHBs

n = 126	Aclaramiento del AgHBs n = 5 (3,97%)	No aclaramiento del AgHBs n = 121 (96,03%)	p
GPT al diagnóstico (mU/ml)	25,80 ± 17,81	31,97 ± 28,72	0,421
GPT pico (mU/ml)	34,00 ± 22,53	43,74 ± 44,94	0,566
ADN-VHB al diagnóstico (UI/ml)	21,60 ± 48,30	5.214,70 ± 1.6074	0,002
ADN-VHB pico (UI/ml)	1.089,60 ± 1.869,56	31.100,22 ± 154.440,70	0,053

AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B; GPT: glutámico pirúvico. transaminasa.

cinoma, siendo este el único fallecimiento que pudo tener relación con la infección por VHB (0,72%). Era un varón, natural de Rumanía, diagnosticado a los 42 años a raíz de un estudio por colestasis disociada, quien al diagnóstico presentaba GPT < 40 mU/ml y ADN-VHB indetectable, permaneciendo el ADN-VHB indetectable en el seguimiento, sin realizar la pérdida del AgHBs. Se realizó gastroscopia sin objetivar datos de HTP, y una ecografía de abdomen sin signos de hepatopatía crónica, no presentando ningún dato clínico, analítico, ni pruebas complementarias sugestivas de cirrosis.

Discusión

Existen pocas series recientes publicadas en relación con la infección crónica por el VHB en nuestro país, siendo escasas las que se focalizan únicamente en los pacientes AgHBe(-), a pesar de ser estos el grupo más importante en nuestras consultas. La edad de los pacientes con HBC AgHBe(-) en los trabajos más antiguos se situaba entre 40-55 años^{18,19}, mayor que la de los pacientes con HBC AgHBe(+)²⁰. En una serie francesa más reciente, la edad media de los pacientes AgHBe(-) fue de $46,4 \pm 14,4$ años, sin embargo, en este mismo trabajo se hizo un subanálisis de los pacientes naïf viéndose que la edad media estaba en $40,9 \pm 14,8$ años⁷, lo que coincide con nuestros datos y con otros trabajos actuales similares al nuestro⁹.

En series antiguas se observaba un predominio del sexo masculino (ratio masculino/femenino de 4,6/1,7)²⁰, y series recientes continúan indicando un predominio del sexo masculino (75-88%)^{21,22}. Si bien, en publicaciones actuales con pacientes bien seleccionados y que nunca habían sido tratados, la proporción hombre/mujer continúa con un predominio masculino (2,3/1,5)^{7,13,23}, pero ya con una menor diferencia, incluso hay trabajos que presentan un leve predominio del sexo femenino²⁴. Nuestros resultados van en este sentido (54% mujeres), pudiendo estar relacionado con los estrictos criterios de selección que tenemos para evitar sesgos en la evolución natural, como el consumo de alcohol —que suele ser más frecuente en varones, y fueron excluidos—, o por el alto porcentaje de pacientes diagnosticados en el cribado durante el embarazo (16,6%).

La inmigración ha afectado de forma importante a la epidemiología de esta infección. En las últimas 2-3 décadas ha habido un incremento en la inmigración de personas de regiones con prevalencia alta o intermedia de la infección crónica por VHB a países desarrollados^{7,25}, incluido España^{8,9}. En nuestra serie la población inmigrante representa de media el 38%, con un incremento de estos respecto a los españoles en el periodo de estudio en los últimos años, dato semejante al descrito en un reciente estudio realizado en Grecia en un periodo similar²⁶. De ahí la importancia de hacer el cribado en este grupo de población, sobre todo en mujeres embarazadas. Así, en nuestro trabajo el porcentaje de diagnóstico en el embarazo fue del 16%, pero existiendo una diferencia significativa entre españolas e inmigrantes (22,2% vs. 44,8%; $p = 0,04$).

El 24% de nuestra serie presentaba antecedentes familiares de infección por VHB, habiéndose descrito porcentajes en torno al 13-63%^{23,27}. En un reciente trabajo realizado en

Brasil¹³ se describe la posible transmisión vertical o intrafamiliar en un 43%. En nuestro trabajo no se han recogido pacientes infectados por transmisión vertical, lo cual es posible, pues esta es una forma de transmisión infrecuente en países con sistemas sanitarios desarrollados, donde los programas de cribado durante el embarazo (en nuestra serie se detectaron por este motivo un 16% de los pacientes, suponiendo hasta el 38% de las mujeres), la vacunación, y profilaxis primaria en el parto y posparto desde hace años hacen muy difícil ver este tipo de transmisión. En nuestra serie, el 10% de los pacientes se diagnosticaron gracias al cribado por antecedentes familiares, debido posiblemente a que este despistaje no se hace en la numerosa población extranjera. Se ha sugerido la saliva como posible mecanismo de transmisión del VHB²⁸. Esta posible forma de transmisión podría explicar ese porcentaje de pacientes sin un evidente factor de riesgo de transmisión del VHB.

En el momento actual, con base en la evidencia acumulada²⁹, se ha consolidado el hecho de realizar el cribado serológico de hepatitis B en pacientes que van a ser sometidos a tratamientos inmunosupresores o quimioterápicos. Así, en nuestra serie estos protocolos fueron la causa por la que se realizó el diagnóstico de la infección crónica por el VHB en hasta el 8% de los pacientes de la serie (fig. 2), realizado en las consultas de reumatología, hematología y dermatología. Sin embargo, hay que seguir divulgando la necesidad de dicho cribado, ya que se siguen produciendo reactivaciones en este grupo de pacientes, como ocurrió en nuestra serie al haber una reactivación a HBC AgHBe(-) en un paciente que fue tratado por un linfoma.

Los pacientes con infección crónica por VHB AgHBe(-) de nuestra serie en su mayoría estaban asintomáticos cuando acudieron a la consulta, y de los pacientes con síntomas, que no llegaron al 9%, solo en un paciente estaba claramente relacionado con la hepatopatía de base, ya que había tenido una DEA. El resto de síntomas fueron inespecíficos. Durante el seguimiento solo falleció un enfermo en relación con el VHB y 5 pacientes requirieron ingreso por causas relacionadas con la infección (3,87%), el 80% en relación con el diagnóstico, tratamiento o cirugía de CHC. De esta forma se puede estimar que la calidad de vida de los pacientes con infección crónica por VHB AgHBe(-) es buena o aceptable en la mayoría de los casos.

Debido a que la infección crónica por el VHB es una enfermedad silente en la mayoría de las ocasiones, la ausencia de síntomas no es suficiente para separar pacientes con enfermedad hepática progresiva significativa de los PI³⁰. Por ello, un paciente con AgHBs(+), AgHBe(-), Anti-HBe(+), GPT normal y ADN-VHB no detectable en una sola ocasión no debe ser clasificado como PI sin un apropiado seguimiento. En nuestro trabajo observamos cómo el valor mediano de GPT pico no se obtuvo hasta los 10,4 meses, y el ADN-VHB pico hasta los 11,2 meses. Se ha observado que en pacientes con GPT normal al diagnóstico el riesgo de alterar esta durante el seguimiento es mayor durante el primer año (15-20%)^{31,32}, y disminuye una vez pasados los 3 años de seguimiento³²⁻³⁴, lo que coincidiría con nuestros resultados. Por ello, se indica una monitorización de la GPT en los primeros años de seguimiento en este tipo de pacientes para poder establecer el estadio de la enfermedad en la que se encuentran³⁰.

En consonancia con otros trabajos publicados^{35,36}, los niveles de ADN-VHB en pacientes AgHBe(-) disminuyen en el primer año de seguimiento debido a la transformación de este tipo de pacientes en su mayor parte en PI, donde la carga viral pasa a ser baja o indetectable. Así, en la [tabla 2](#), vemos cómo el porcentaje de pacientes con carga viral baja va aumentando de forma progresiva en el tiempo, indicando un descenso en la carga viral en los PI.

El aclaramiento del AgHBs es un evento que se ha tenido como poco frecuente en la evolución de los pacientes con infección crónica por el VHB, así su incidencia se estima aproximadamente en 0,1-0,8% en pacientes que adquieren la infección en la infancia, y en 0,4-2% en los que la adquieren en la adolescencia o edad adulta³⁷⁻⁴⁰, como podría ser nuestra población. Trabajos más recientes, y con un seguimiento de entre 25 y 30 años, estiman una tasa de aclaramiento anual del AgHBs de entre el 1⁴¹ y el 1,8%⁴², similar al de nuestro estudio (0,94%). De estos enfermos, aproximadamente la mitad desarrollan Anti-HBs, a veces varios meses después⁴³. El 80% de los pacientes que realizaron el aclaramiento del AgHBs presentaban GPT < 40 mU/ml y una carga viral < 2.000 UI/ml al diagnóstico en todos los casos, siendo indetectable en el 80% de ellos. Esto coincide con lo descrito en la literatura⁴⁴, que indica que los pacientes que realizan el aclaramiento presentan de forma continuada un ADN-VHB bajo o persistentemente indetectable años antes de la seroconversión. Aunque estos pacientes en nuestra serie no presentaron complicaciones en el tiempo de evolución de este trabajo, se debe tener en cuenta que los pacientes que aclaran el AgHBs por encima de los 50 años, como es nuestro caso, tienen un riesgo aumentado de desarrollar CHC⁴³, por lo que a pesar de que en el momento actual, con la evidencia acumulada, no se pueda dar una recomendación de incluirles en un programa de cribado de CHC, sí sería prudente mantenerles en nuestras consultas con un seguimiento anual o bianual. De hecho, hay trabajos que indican que no hay una reducción del riesgo de CHC en los pacientes que aclaran el AgHBs en relación con los que no lo aclaran^{45,46}, y que el hecho de realizar el aclaramiento del AgHBs no necesariamente implica buen pronóstico.

La tasa anual de progresión a cirrosis en pacientes con infección crónica por el VHB está entre el 1 y el 7%^{41,47}, siendo mayor en los pacientes AgHBe(-), con tendencia al 7%. El porcentaje de cirróticos en nuestra serie es de un 6%, con una tasa anual del 1,03% (datos no mostrados, ya que no es un trabajo realizado específicamente con este objetivo), habiéndose descrito estas bajas tasas en otros trabajos⁴⁷. Este bajo porcentaje se podría explicar por el gran porcentaje de pacientes en fase de PI. La edad es un factor claramente relacionado con el desarrollo de cirrosis^{48,49}, así en nuestro trabajo los pacientes con cirrosis presentaron una edad media claramente superior a los pacientes sin cirrosis. La edad a partir de la cual hay que pensar en que puede existir daño histológico significativo está en la mayoría de los trabajos en los 40 años⁵⁰. Hay trabajos, en países en vías de desarrollo, en los que se indican edades más tempranas (en torno a los 30 años⁵¹), teniendo en cuenta que son países donde la infección se transmite principalmente en el embarazo, el parto y en los primeros años de la vida, existiendo mayor tiempo de evolución de la enfermedad, lo que explicaría la mayor

afectación histológica de forma precoz. Otro de los factores claramente relacionado con el desarrollo de cirrosis es el sexo masculino⁴⁹, hecho que se corrobora en nuestro estudio, donde el 100% de los pacientes con cirrosis fueron varones.

Es clara la asociación entre el CHC y la hepatopatía por virus B⁵², pero hasta el 30-50% de los CHC asociados a virus B ocurren en ausencia de cirrosis; de hecho solo el 50% de nuestros pacientes que desarrollaron CHC lo hicieron sobre un hígado cirrótico. En nuestro trabajo el 75% de los pacientes que presentaron CHC fueron varones, coincidiendo con lo descrito⁵³.

La mortalidad descrita en este tipo de pacientes varía desde una baja tasa de mortalidad (1%)⁴¹, a otros trabajos donde se objetivan tasas mayores de mortalidad (15%)⁵⁴. Solo detectamos 2 fallecimientos; ambos pacientes fueron varones y con más de 40 años al diagnóstico. Uno de los 2 fallecimientos estuvo en probable relación con la infección por el VHB (0,72% de la serie), ya que desarrolló un colangiocarcinoma⁵⁵.

En nuestro estudio, al igual que en otros trabajos publicados, el grupo más numeroso de pacientes con HBC AgHBe(-) son los PI. Las últimas guías europeas hablan de PI en los pacientes con GPT persistentemente normal y ADN-VHB < 2.000 UI/ml (PI puros)¹⁷, sin embargo, y como se ha explicado, esta infección es dinámica, y algunos pacientes con GPT normal presentan picos de ADN-VHB entre 2.000-20.000 UI/ml en la evolución (en nuestra serie casi el 45% de los PI), no presentando este grupo de pacientes mayor afectación histológica ni mayores complicaciones en la evolución que los PI puros ([tabla 3](#)). Además, el 6% de pacientes presentan una situación indeterminada, con picos de ADN-VHB a veces superiores a 20.000 UI/ml, pero sin encontrarse en estos daño histológico significativo ni mayores complicaciones que en los PI ([tablas 3-5](#)). Así proponemos el término de *portador semiinactivo* para este grupo de pacientes en situación indeterminada, en quienes habrá que hacer un seguimiento más estrecho hasta que se pueda aclarar su pronóstico, pero en los que no queda claro que tengan peor evolución que los PI.

Se trató en el seguimiento a 20 pacientes (15,5%), el 80% al encontrarse en fase de HBC AgHBe(-). De estos, el 81,25% presentaban GPT alterada al diagnóstico, por lo que en la gran mayoría de los casos los pacientes que requieren tratamiento tienen GPT alterada desde el inicio del seguimiento. Un reciente estudio español obtiene datos muy similares a los nuestros en este sentido⁹.

En resumen, los pacientes con infección crónica por el VHB AgHBe(-) en general se encuentran asintomáticos al diagnóstico y en la evolución. La aparición de cirrosis es poco frecuente. No se debe obviar que hasta en la mitad de los casos el CHC, que es la principal complicación, se desarrolla en pacientes sin cirrosis. Además debe tenerse en cuenta el porcentaje de pacientes con necesidad de tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Agradecimientos

Al Dr. Marcelino Sánchez Casado, adjunto de la UCI del Hospital Virgen de la Salud de Toledo, por su ayuda tanto en la metodología como en la estadística para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Lai CL, Yeun MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: A critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med.* 2007;147:58–61.
- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34:1329–39.
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617–24.
- Brunetto MR, Stemler M, Schodel F, Will H, Ottobrelli A, Rizzetto M, et al. Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol.* 1989;21:151–4.
- Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepatol.* 2002;9:52–61.
- Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al., US HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology.* 2003;38:619–28.
- Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006;45:355–60.
- Gómez Rodríguez R, Guardiola Arévalo A, Gómez Moreno AZ, García Vela A, Gómez Hernando C, Rodríguez Merlo R, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. Analysis of a series of 474 patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:243–53.
- Poves Martínez E, Del Pozo Prieto D, Costero Pastor B, Borrego Rodríguez G, Beceiro Pedroño I, Sanz García C, et al. Incidencia diagnóstica de AgH Bs positivo. Características epidemiológicas, clínicas y virológicas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:10–5.
- Martín-Mateos RM, Moreira Vicente VF, Téllez-Villajos L, García-Sánchez C, Maroto-Castellanos MT, García-Alonso FJ, et al. HBeAg-positive chronic hepatitis B treatment with oral antiviral agents: Experience and results in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:280–8.
- Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis JJ. The long-term outcome of interferon-treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;34:306–13.
- Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol.* 2003;38:98–103.
- Chachá SG, Ferreira Sda C, Costa TV, Almeida Filho LC, Villanova MG, Souza FF, et al. Clinical, demographic and epidemiological characteristics of patients with hepatitis B followed at a university hospital in southeastern Brazil: predominance of HBeAg negative cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:13–7.
- The METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;1:15–20.
- Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: A cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:353–62.
- Lok A, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *AASLD practical guidelines.* *Hepatology.* 2009;50:661–2.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection.* *J Hepatol.* 2012;57:167–85.
- Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: From clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev.* 1995;1:7–36.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papatheodoridis C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2000;32:847–51.
- Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBeAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology.* 1983;3:656–62.
- El-Zayadi AR, Badran HM, Saied A, Shawky S, Attia Mel-D, Zalata K. Evaluation of liver biopsy in Egyptian HBeAg-negative chronic hepatitis B patients at initial presentation: Implications for therapy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:906–11.
- Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhujia P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134:1376–84.
- Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Tzara F, Vafeiadis N, Papoutselis M, et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg(-) hepatitis B infection: Association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol.* 2008;49:884–91.
- Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression is uncommon in patients with inactive chronic hepatitis B: A prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;1842–8.
- Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassa M, Trivello R, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: A survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:527–32.
- Giannousis IP, Papatheodoridis GV, Deutsch MJ, Manolakopoulos SG, Manesis EK, Koskinas JS, et al. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:172–9.
- Chen E-Q, Huang F-J, He L-L, Bai L, Wang L-C, Zhou T-Y, et al. Histological changes in Chinese chronic hepatitis B patients with ALT lower than two times upper limits of normal. *Dig Dis Sci.* 2010;55:432–7.
- Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S, Niesters HG, Hogh B. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: Implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:465–7.
- Manzano ML, Castellano G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1531–7.
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol.* 2012;57:196–202.
- Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology.* 2008;48:1451–9.
- Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2008;15:434–41.

33. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*. 2009;49:1859-67.
34. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am J Med*. 2006;119:977-85.
35. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36:1408-15.
36. Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*. 2012;19:138-46.
37. Sampliner RE, Hamilton FA, Iseri OA, Tabor E, Boitnott J. The liver histology and frequency and clearance of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) in chronic carriers. *Am J Med Sci*. 1979;277:17-22.
38. Alward WLM, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis DP, Bender TR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis*. 1985;151:604-9.
39. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology*. 1991;13:627-31.
40. Hsu HY, Chang MH, Lee CY, Chen JS, Hsu HC, Chen DS. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1992;15:382-6.
41. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*. 2004;127:756-63.
42. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*. 2007;45:1187-92.
43. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: Replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9.
44. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. 2002;36:543-8.
45. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: Virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*. 2004;39:1694-701.
46. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*. 1998;28:231-6.
47. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 1988;8:493-6.
48. Moreno-Otero R, García-Monzón C, García-Sánchez A, García Buey L, Pajares JM, di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: A clinicopathologic and follow-up study of HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:560-4.
49. Huo T, Wu J, Hwang S, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: A multivariate analysis in longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:687-93.
50. Göbel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Bald us SE, Sagir A, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol*. 2011;83:968-73.
51. Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Shrestha A, Alam AK, Khan M. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2011;31:824-30.
52. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.
53. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
54. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, d'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: Mortality after 25 years. *Gut*. 2008;57:84-90.
55. Li M, Li J, Li P, Li H, Su T, Zhu R, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1561-8.