

# Hepatitis B crónica

## HISTORIA NATURAL

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 1*

TRATAMIENTO HBeAg + *pág. 11*

TRATAMIENTO antiHBe + *pág. 18*

FRANCISCO JORQUERA  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital de León. León. España.

## Historia natural, diagnóstico serológico y manifestaciones clínicas

### Puntos clave

El 30% de los pacientes con infección crónica por el VHB desarrollará una cirrosis hepática y entre un 5 y un 10% de los infectados de forma crónica tendrá también un hepatocarcinoma.

Es importante saber si la infección crónica por el VHB está producida por la cepa salvaje o por la cepa mutada del virus y para ello es necesario conocer el HBeAg, el anti-HBe y las tasas de replicación viral.

El ADN-VHB es el indicador más específico de replicación viral y hoy día sus valores se consideran indispensables para decidir tratar a los pacientes (> 10<sup>5</sup> copias/ml) y para controlar su respuesta al tratamiento.

Para cuantificar los valores de ADN-VHB circulante es necesario utilizar técnicas de alta sensibilidad, como las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La infección crónica por el VHB no suele tener traducción clínica, salvo en fases avanzadas de la enfermedad, en las que se descompensa una cirrosis establecida o se injerta un hepatocarcinoma.

En 1967 Krugman et al<sup>1</sup> establecieron la existencia de al menos dos tipos de hepatitis; una de ellas, la que hoy conocemos como hepatitis B, se denominó hepatitis sérica por su transmisión presumiblemente parenteral. Desde unos años antes se conocía el antígeno de superficie que Blumberg et al<sup>2</sup> habían descubierto estudiando polimorfismos de diferentes enfermedades, aunque su relación con la hepatitis sérica tardó todavía tiempo en establecerse con seguridad. Desde entonces hasta hoy han sido muchos los descubrimientos, tanto en el conocimiento del virus como en su relación con el huésped, en los procedimientos para diagnosticar su infección o en las formas de tratar la enfermedad que provoca.

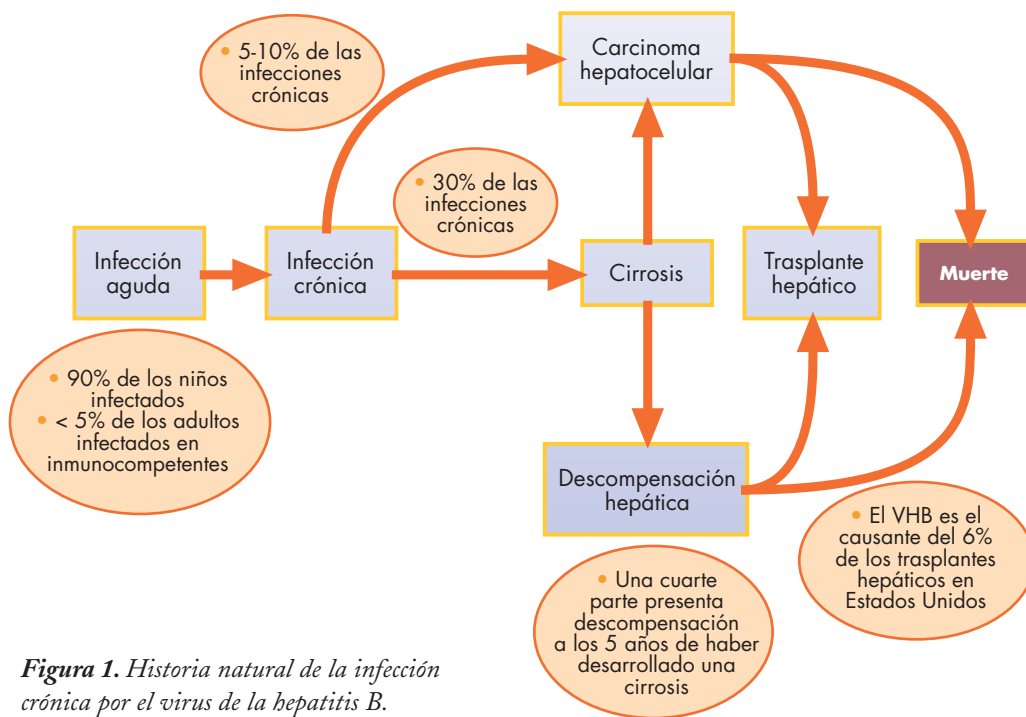
### Historia natural de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) no es un virus citopático; la lesión hepatocelular y el aclaramiento de las células infectadas se establecen por la acción del propio sistema inmunintario<sup>3</sup>. Por ello, la infección por el VHB se autolimita en la mayoría de los adultos inmunocompetentes. Sin embargo, en alrededor de un 5% de adultos sanos, en un alto porcentaje de niños que adquieren la infección en el período perinatal y, por supuesto, en inmunodeprimidos, la infección evoluciona a la cronicidad<sup>4-6</sup> (fig. 1). Sorprendentemente, tras la resolución de la infección aguda pueden detectarse valores bajos de ADN-VHB en sangre durante mucho tiempo e incluso de forma permanente<sup>7</sup>. Se desconoce si este ADN contiene toda la secuencia del genoma del VHB, aunque la inoculación a chimpancés del suero de 3 pacientes con ADN-VHB persistente tras la aparente curación no reprodujo la infección<sup>7</sup>. La historia natural de la hepatitis B está condicionada por muchas circunstancias que se

relacionan y generan interacciones sumamente complejas (tabla 1). La evolución a la cronicidad está marcada por una notable morbilidad, ya que el 30% de los infectados desarrolla una cirrosis y el 5-10%, un carcinoma hepatocelular. Un buen ejemplo del impacto de la evolución a la cronicidad se puede apreciar en un estudio italiano que, en la última década, encuentra una mortalidad en los pacientes con hepatitis B crónica 5 veces mayor que en la población general de igual edad y sexo<sup>8</sup>. La persistencia del HBsAg y la elevación de forma continua o intermitente de los valores de transaminasas permite identificar a los pacientes con hepatitis B crónica. Pero hoy día, para establecer el momento evolutivo de la enfermedad, es preciso conocer el estado de replicación del virus utilizando técnicas de alta sensibilidad para la detección del ADN-VHB y determinar si el paciente está infectado por la cepa salvaje del virus o por una mutada, esto último determinando el HBeAg.

### Hepatitis B crónica HBeAg positivo

Producida por la cepa salvaje del VHB, se caracteriza por 3 etapas de duración muy variable. La primera, conocida como de alta replicación, se caracteriza por positividad del HBeAg y valores elevados de ADN-VHB. Los valores de transaminasas están poco elevados y en el tejido hepático se pueden apreciar diversos grados de lesión hepatocelular con HBcAg en citoplasma y núcleo de las células infectadas. En esta etapa existe un cierto grado de inmunotolerancia que permite que las células hepáticas que expresan antígenos virales no sean atacadas y destruidas por el sistema inmunario. Tras años de evolución se produce lo que conocemos como seroconversión, que se caracteriza por un incremento de los valores de transaminasas y una marcada disminución o desaparición del ADN-VHB. Esta fase se produce espontáneamente con una incidencia del



**Figura 1.** Historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis B.

10-20% anual, y es más frecuente cuando la infección se adquiere por vía horizontal, en la edad adulta y con una inmunidad intacta. Esta fase se completa con la desaparición del HBeAg y la aparición posterior de antiHBe. Los pacientes con más probabilidades de presentar seroconversión son aquellos con mayor presión del sistema inmunitario, caracterizados por una baja replicación, valores elevados de transaminasas y lesiones floridas en la biopsia hepática. Esta fase no se suele acompañar de expresión clínica, aunque en algunos casos puede simular una hepatitis aguda icterica y en alrededor del 2% de los casos se puede producir una descompensación hepática que excepcionalmente puede llevar al fallecimiento<sup>9</sup>. Es importante subrayar que sólo alrededor de un tercio de los episodios de exacerbación se siguen de seroconversión<sup>10</sup>, y al resto se aplica el término de “seroconversión frustrada”.

Tras la etapa de seroconversión se inicia la etapa no replicativa, caracterizada por normalización de las enzimas hepáticas y ausencia de actividad inflamatoria en el tejido hepático. Desde el punto de vista serológico, los pacientes tienen el HBsAg positivo, el HBeAg negativo, el antiHBe positivo y el ADN-VHB indetectable. En esta etapa, secuencias específicas del genoma del VHB pueden integrarse en el genoma del hepatocito<sup>11</sup> y mantener una replicación residual sólo detectable por técnicas de alta sensibilidad para la detección del ADN-VHB, como son las técnicas de PCR. Puede encontrarse daño residual en el tejido hepático que va a ser ma-

yor o menor, dependiendo del tiempo que se haya tardado en llegar hasta esta etapa. En general, el pronóstico es bueno, y el fallecimiento por enfermedad hepática descompensada es poco frecuente<sup>12</sup>. Esta etapa, conocida como de “portador inactivo del VHB”, puede ser engañosa, ya que en entre un tercio y un cuarto de los casos la seroconversión no va seguida de una remisión estable de la enfermedad<sup>10,12</sup>. En estos pacientes la replicación viral continúa, por lo que la clave para identificarlos será determinar en ellos las tasas de ADN-VHB. Estos pacientes tienen un pronóstico notablemente peor que los que tienen un ADN indetectable<sup>10</sup>. También es posible la reactivación tardía de la infección por el VHB, lo que puede ocurrir de manera espontánea o, como es más habitual, en relación con la inmunosupresión ocasionada por tratamientos quimioterapéuticos. La serocon-

**Tabla 1.** Factores que influyen en la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis

Factores dependientes del huésped	Factores virales
Inmunidad	Genotipo
Alcohol	Replicación
Otros virus	Mutaciones
Tratamientos	Integración en el genoma

### Lectura rápida



La infección por el VHB se cronifica en un 5% de los adultos inmunocompetentes, en un alto porcentaje de los recién nacidos y en la mayoría de los inmunodeprimidos.

La evolución a la cronicidad está gravada con una importante morbilidad, ya que el 30% de los pacientes desarrollará una cirrosis hepática y un 5-10% presentará un hepatocarcinoma.

Son diversas las circunstancias que influyen en la historia natural de la infección por el VHB, y destaca la presencia de mutaciones, el genotipo infectante, las tasas de replicación y la situación inmune del huésped.

La hepatitis crónica HBeAg positivo la produce la cepa salvaje del virus y tiene tendencia a la remisión espontánea con el paso de los años, y la seroconversión, que es la desaparición del HBeAg con la aparición del anti-Hbe, es un dato de buen pronóstico.

Antes de la seroconversión suele producirse un episodio de exacerbación de la enfermedad hepática, aunque sólo un tercio de las exacerbaciones se siguen de seroconversión.



## Lectura rápida



La seroconversión suele ir seguida de una remisión estable de la enfermedad en alrededor del 70% de los casos, haciéndose casi indetectable el ADN-VHB en suero, que es un parámetro que marca el pronóstico en estos pacientes.

La mutación más frecuente en nuestro medio es la mutante *precore*, que es la causante de la mitad de los casos de hepatitis crónica en nuestra zona geográfica, y se caracteriza por la presencia de HBeAg negativo, antiHBe positivo y altas tasas de replicación viral.

La hepatitis crónica antiHBe positivo se caracteriza por altas tasas de replicación y brotes repetidos de reactivación que provocan una evolución a formas graves de la enfermedad con mayor frecuencia, y la remisión espontánea o debida al tratamiento es mucho menos frecuente.

La situación de portador inactivo del VHB sólo se puede asegurar tras la determinación de ADN-VHB con valores muy bajos e incluso indetectables con técnicas de alta sensibilidad para determinar el ADN-VHB.

El aclaramiento del HBsAg es poco habitual (0,3% anual), es más frecuente que ocurra en pacientes con cirrosis de larga evolución y en infectados por el genotipo A, e implica siempre un buen pronóstico.



versión estable es más frecuente con infecciones por genotipo A que por genotipo D<sup>10</sup>.

### Hepatitis crónica B HBeAg negativo

Estos pacientes suelen estar infectados por una cepa del VHB que presenta una mutación *precore* que impide la síntesis de HBeAg. La mutación que con más frecuencia provoca esta variante es la sustitución de una base de guanina por adenina en el nucleótido 1896. Esta sustitución hace que el codón 28 se convierta en un codón de parada que impide la expresión de la secuencia *precore* y, con ello, de la secreción del HBeAg. Esta variante del virus, conocida como mutante *precore*, mutante mediterránea o variedad “e menos”, es causante de la mitad de los casos de hepatitis B crónica en el área mediterránea y en España<sup>13</sup>. El descubrimiento de esta variante supuso una sorpresa, dado que hasta entonces la presencia de HbeAg se asumía como indicador de alta replicación en la hepatitis B crónica<sup>14</sup>.

Esta forma de hepatitis crónica sigue un curso desordenado, con numerosos brotes de reactivación durante los años en los que hay altas tasas de replicación viral. Los repetidos brotes de reactivación provocan una evolución más rápida a formas graves de lesión hepática<sup>15</sup> y se desarrolla cirrosis hepática en el 50% de estos pacientes. Estudios transversales muestran cómo pacientes con muy poca expresión clínica tienen lesiones importantes en la biopsia<sup>14,16</sup>. A medida que pasa el tiempo, los episodios de reactivación se hacen menos frecuentes, aunque las remisiones prolongadas son raras y alcanzan a menos del 10% de los pacientes, con frecuencia a pacientes infectados por el genotipo A<sup>10</sup>. Quizás esta rareza esté relacionada con la poca frecuencia con que la variante mediterránea afecta al genotipo A; sin embargo, es habitual que afecte al genotipo D<sup>17</sup>. No obstante, entre los pacientes HBeAg negativo parece haber un subgrupo con enfermedad mucho más estable y mejor pronóstico. Son pacientes con

lesiones menos graves en la evaluación inicial y menor frecuencia de reactivaciones, en los que la evolución a cirrosis sería inferior al 20%<sup>18</sup>.

## Diagnóstico serológico

Entre el 5 y el 10% de los pacientes que se infectan por el VHB siguen produciendo HBsAg pasados los 6 meses del contagio y permanecen así durante muchos años e incluso durante toda la vida. De este modo, el HbsAg es el marcador que nos informa de la situación de infectado por el VHB y la permanencia de la evolución a la cronicidad. A partir de aquí disponemos de numerosos indicadores que nos informan de diferentes aspectos y situaciones relacionados con la infección por el VHB (tabla 2).

El antiHBs sólo se produce en casos de recuperación de la enfermedad (seroconversión antiHBs), tiene un efecto neutralizante y persiste durante años. Además, es el único indicador que aparece en suero en personas vacunadas, y su valor nos informa del grado de protección. El antiHBe IgM es el primer anticuerpo que aparece en la infección por el VHB y a veces es el único marcador en el período ventana de la enfermedad. En la fase aguda o de convalecencia se detecta a valores muy elevados, disminuye notablemente en la infección crónica y desaparece en la infección pasada, aunque pueden detectarse valores bajos meses después de la recuperación, en la que lo habitual es encontrar antiHBe pero de clase IgG. El HBeAg se produce por autólisis parcial del antígeno del *core*. Durante muchos años fue el marcador de replicación viral por excelencia, aunque más tarde se ha sabido que puede haber alta replicación con HBeAg negativo en casos de mutaciones del VHB con incapacidad para sintetizar el antígeno del *core*, como ocurre en la variante mediterránea que comentamos en el apartado anterior.

**Tabla 2.** Marcadores serológicos en la infección por el virus de la hepatitis B

	Fase replicativa	Fase no replicativa	Mutante <i>precore</i>	Infección pasada
HBsAg	+	+	+	-
AntiHBs	-	-	-	+
AntiHBe total	+	+	+	+
AntiHBe IgM	+/-	-	+/-	-
HBeAg	+	-	-	-
AntiHBe	-	+	+	+/-
ADN-VHB (copias/ml)	> 10 <sup>5</sup>	< 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>	-

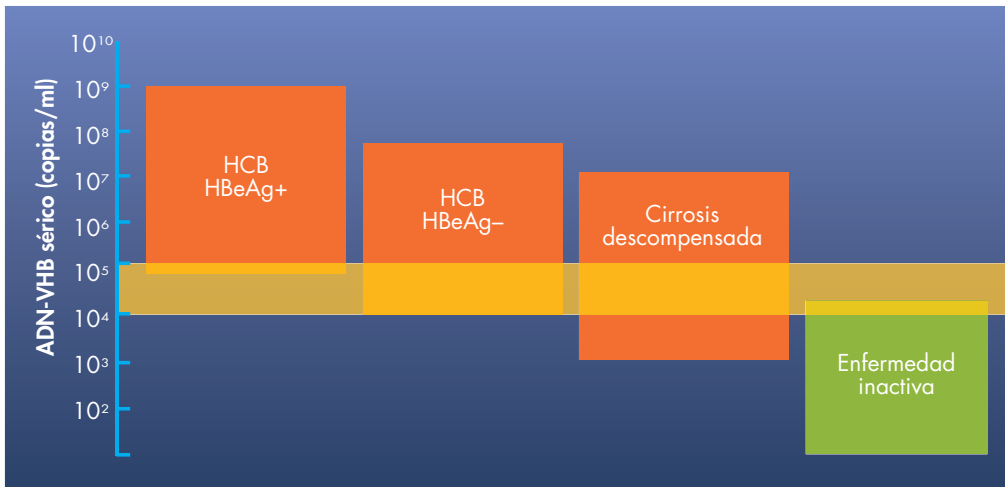


Figura 2. ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en la hepatitis crónica por el VHB.

La desaparición del HBeAg y la aparición del antiHBe indican buena evolución en la enfermedad aguda y una disminución marcada de la actividad en la enfermedad crónica. En esta situación asistimos a un descenso notable o incluso a la desaparición de la replicación viral. Esta fase es la que denominamos de seroconversión y es algo que, de manera espontánea o inducida por los tratamientos antivirales, pretendemos en la infección crónica B. En la mutante *precore* nos podemos encontrar con una situación confusa, ya que el HBeAg es negativo y el antiHBe es positivo; sin embargo, se mantienen grados elevados de replicación viral cuando cuantificamos el ADN-VHB. El ADN polimerasa indica infectividad y replicación viral pero no se utiliza de manera habitual, ya que la determinación del ADN-VHB ofrece claras ventajas. La desaparición del HBsAg es poco frecuente (0,3% anual) y tardía, y es más frecuente en pacientes con cirrosis de larga evolución, en los que el aclaramiento mejora el pronóstico<sup>19-21</sup>, o en infecciones por genotipo A<sup>10</sup>.

#### ADN-virus de la hepatitis B

Es el marcador más específico de replicación viral y su importancia no es que nos informe de la infección sino que cuantifica la replicación. De este modo, conocer los valores de ADN se considera indispensable para tomar la decisión de tratar y para controlar el tratamiento<sup>22-24</sup>. Un paso de gran importancia ha sido conseguir técnicas de alta sensibilidad para determinar el ADN-VHB, con las que pueden detectarse valores muy bajos de ADN-VHB y de ADNccc, que suponen pequeñas cantidades de virus residual y podrían ser una fuente de reactivación de la infección al detener el tratamiento. De este modo, técnicas de PCR detectan viremia donde las técnicas de hibridación resultaban negativas<sup>25</sup>.

Existe “consenso” en aconsejar tratamiento a los pacientes con cargas virales superiores a 10<sup>5</sup> copias/ml y definir la respuesta al tratamiento por la detección de valores de ADN-VHB por debajo de este valor durante el tratamiento y entre 6-12 meses tras su finalización<sup>23</sup>. La cifra de 10<sup>5</sup> copias/ml está aceptada para los pacientes HBeAg positivos pero para los HBeAg negativos y los cirróticos compensados se propone una cifra inferior, de 10<sup>4</sup> y de 10<sup>3</sup> copias/ml, respectivamente (fig. 2)<sup>26-29</sup>. Para todo esto es muy importante estandarizar las técnicas de determinación del ADN-VHB (fig. 3). Los valores mínimos que detectan las técnicas de hibridación oscilan entre 142.000 copias/ml (HBV Digene Irbid-Capture II)<sup>30</sup> y 700.000 copias/ml (HBV Digene Irbid-Capture I); en cambio, por PCR se pueden detectar entorno a las 100 copias/ml (Cobas AmpliCor HBV Monitor<sup>31</sup>) y, sobre todo, con PCR en tiempo real basada en tecnología TaqMan<sup>25,32-34</sup>. El adecuado control del ADN-VHB nos va a permitir no sólo conocer la respuesta al tratamiento sino detectar de manera temprana los rebrotes relacionados con la aparición de resistencias a los antivirales.

## Manifestaciones clínicas

La hepatitis crónica por el VHB suele cursar de forma asintomática en la mayoría de los casos. Ocasionalmente, en brotes de exacerbación que preceden con frecuencia a la seroconversión, los pacientes pueden referir astenia, molestias en el hipocondrio derecho e ictericia. En raras ocasiones en estos brotes los pacientes pueden mostrar signos de insuficiencia hepática con disminución de los valores de protrombina coincidentes con citólisis notable y marcados aumentos de los valores de bilirrubina.

### Lectura rápida



El modo de conocer la replicación viral es determinar el ADN-VHB, dado que es su marcador más específico.

Para conocer el grado de replicación viral hay que utilizar técnicas de alta sensibilidad para determinar las tasas de ADN-VHB, como son las técnicas de PCR, capaces de determinar entorno a 100 copias de VHB por mililitro.

El grado de replicación viral es indispensable para tomar la decisión de tratar a los pacientes, para controlar la respuesta al tratamiento y para la detección temprana de resistencias al tratamiento.

En una hepatitis crónica HBeAg positivo se debe plantear tratamiento con valores de ADN-VHB superiores a 10<sup>5</sup> copias/ml, en la antiHBe positivo y cirróticos compensados con valores superiores a 10<sup>4</sup> copias/ml, mientras que en pacientes con cirrosis descompensada se recomienda tratamiento con valores superiores a 10<sup>3</sup> copias/ml.

La infección crónica por el VHB suele cursar de forma asintomática durante años y los pacientes sólo van a presentar síntomas en fases avanzadas de la enfermedad, en las que se descompensa una cirrosis o se injerta un hepatocarcinoma.



## Bibliografía recomendada

Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterology*. 2002;123:1848-56.

*Ensayo clínico controlado que evalúa la evolución de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) según el genotipo por el que estén infectados. Los pacientes con genotipo A mantienen estable la remisión de la enfermedad tras la seroconversión, a diferencia de los que tienen genotipo D.*

Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis. En: Buti M, Esteban R, editors. *Viral hepatitis*. Barcelona: Acción Médica SA; 2003. p. 19-27.

*Capítulo de revisión donde hay una completa actualización de la historia natural de la hepatitis B y la influencia sobre ésta de las mutaciones del genoma del VHB y de los diferentes genotipos.*

Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of HBs Ag in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13:627-31.

*Estudio epidemiológico que incluye a 984 pacientes con hepatitis crónica activa y a 1.598 portadores asintomáticos. Encuentra que el aclaramiento del HBsAg es poco frecuente y ocurre tardíamente en la evolución y con más frecuencia en pacientes con cirrosis. El aclaramiento del HBsAg supone un buen pronóstico, ya que los pacientes que aclaraban tenían biopsias hepáticas sin actividad.*

Gerken G, Gomes J, Lampertico P, Colombo M, Rothaar T, Trippler M, et al. Clinical evaluation and applications of the Amplicor HBV DNA PCR assay. *J Virol Methods*. 1998;74:155-65.

*Estudio en el que se pudo comprobar la utilidad clínica de una técnica de alta sensibilidad, la PCR, para la determinación del ADN-VHB. En este trabajo se propone la determinación de carga viral para el control de la respuesta al tratamiento.*

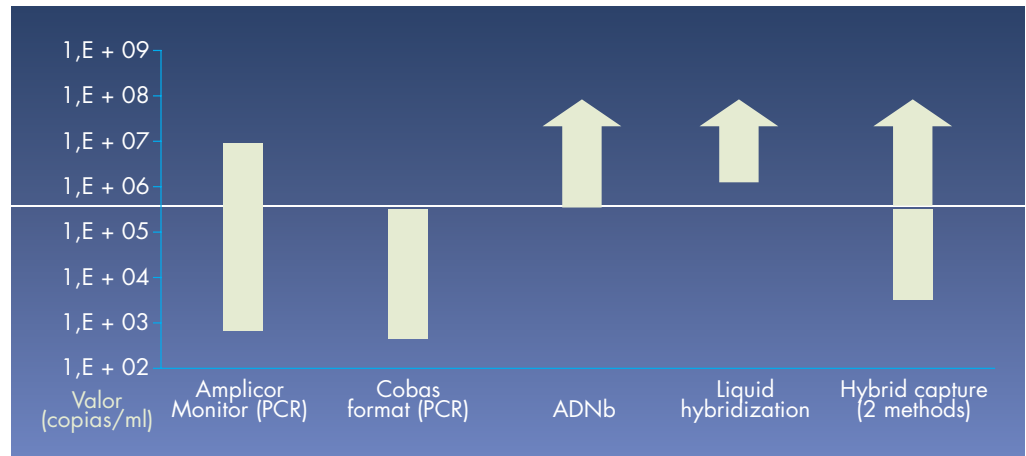


Figura 3. Intervalos de detección de las técnicas de determinación de ADN viral en suero.

## Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA*. 1967;200:365-73.
2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965;191:541-6.
3. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest*. 1997;99:1472-7.
4. Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: virology, epidemiology, disease, and prevention, and an overview of viral hepatitis. *Am J Prev Med*. 1994;10 Supl:45-55.
5. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sánchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21:77-82.
6. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology*. 2000;118 Supl 1:S83-103.
7. Prince AM, Lee DH, Brotman D. Infectivity of blood from PCR-positive vases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*. 2001;41:329-32.
8. Di Marco V, Lo I, Cammá C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, et al. The long term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999;30:257-64.
9. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1985;89:732-5.
10. ● Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterology*. 2002;123:1848-56.
11. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med*. 1981;305:1067-73.
12. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35:1522-7.
13. ●● Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis. En: Buti M, Esteban R, editors. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Acción Médica SA; 2003. p. 19-27.
14. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBe Ag, viral replication, and virus DNA in liver and serum of HBe Ag vs anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1983;5:656-62.
15. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617-24.
16. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in France. French Multicentre Group. *J Hepatol*. 1994;20:636-40.
17. Li JS, Tong SP, Wen YM, Vivitski L, Zhang Q, Trepco C. Hepatitis B genotype. A rarely circulates as an HBe minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol*. 1993;67:5402-10.
18. Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis B. En: Buti M, Esteban R, Guardia J, editors. *Viral hepatitis*. Barcelona: Acción Médica SA; 2000. p. 21-31.
19. ● Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of HBs Ag in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology*. 1991;13:627-31.
20. Fattovich G, Giustina G, Sánchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivetto PG, et al. Delayed clearance of serum HBs Ag in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease progression. *Am J Gastroenterol*. 1998;6:896-900.
21. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2000;118:554-9.
22. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis*. 1999;3:349-60.
23. Lok AS, Heathcote EJ, Hoonagle JH. Management of hepatitis B: 2000- summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828-53.
24. Buti M. Actualización en el tratamiento de la hepatitis crónica B. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:55-7.
25. Noborg U, Gusdal A, Pisa EK, Hedrum A, Lindh M. Automated quantitative analysis of hepatitis B virus DNA by using the Cobas Amplicor HBV Monitor test. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2793-7.
26. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. Long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology*. 1994;106:1000-5.
27. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. 2002;36:543-6.
28. Mommeja-Marín H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*. 2003;37:1309-19.
29. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:87-106.
30. Niesters HG, Krajden M, Cork L, De Medina M, Hill M, Fries E, et al. A multicenter study evaluation of the digene hybrid capture II signal amplification technique for detection of hepatitis B virus DNA in serum samples and testing of EUROHEP standards. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2150-5.
31. ●● Gerken G, Gomes J, Lampertico P, Colombo M, Rothaar T, Trippler M, et al. Clinical evaluation and applications of the Amplicor HBV Monitor test, a quantitative HBV DNA PCR assay. *J Virol Methods*. 1998;74:155-65.
32. Loeb KR, Jerome KR, Goddard J, Huang M, Cent A, Corey L. High-throughput quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in serum using the TaqMan fluorogenic detection system. *Hepatology*. 2000;32:626-9.
33. Pas SD, Fries E, De Man RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2897-901.
34. Chen RW, Piipariinen H, Seppanen M, Koskela P, Sarna S, Lappalainen M. Real-time PCR for detection and quantitation of hepatitis B virus DNA. *J Med Virol*. 2001;65:250-6.