



ORIGINAL

Características de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B. Análisis de una serie de 474 pacientes

Rafael Gómez Rodríguez^{a,*}, Antonio Guardiola Arévalo^a, Ana Zaida Gómez Moreno^a, Almudena García Vela^a, César Gómez Hernando^b, Rufo Rodríguez Merlo^c, Juan José Sánchez Ruano^a y Gema de la Cruz Pérez^a

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

^b Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

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

Recibido el 24 de julio de 2012; aceptado el 29 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis B;
Infección crónica por virus de la hepatitis B;
Epidemiología

Resumen

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio fue conocer las características clínicas, analíticas, serológicas e histológicas de los portadores crónicos del virus de la hepatitis B en nuestra área. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 13 años portadores crónicos del AgHBs, valorados en nuestro servicio desde enero de 2000.

Resultados: Se incluyeron 474 enfermos. Al diagnóstico el 55,49% fueron varones, con una edad media de 41,05±13,93 y GPT normal en el 57,17% de los casos, siendo el 87,76% AgHBe(–). Las coinfecciones VHC y VHD ocurrieron en el 3,62 y 1,86%, respectivamente. Se realizó biopsia hepática al 31,22%, presentando el 63,51% grados variables de inflamación-fibrosis, y el 12,84% cirrosis. Los pacientes AgHBe(+) en comparación con los (–) fueron más jóvenes y presentaron mayor actividad de la enfermedad de forma estadísticamente significativa. Los pacientes en fase inmunitolerante fueron los más infrecuentes (5,26%), y los que presentaban HBC AgHBe(–) los más numerosos (48,32%). Los pacientes en fase inmunorreactiva presentaron mayor afectación histológica (16,67% cirrosis). El 21,52% presentaba antecedentes familiares de infección crónica por el VHB. Los pacientes con nacionalidad distinta a la española fueron el 18,78%, habiéndose incrementado en los últimos años.

Conclusión: La infección crónica por el VHB en nuestra área se da predominantemente en personas de edad media, con GPT normal en más de la mitad de los casos, siendo la mayoría AgHBe(–) y aproximadamente la mitad de estos son portadores inactivos. Existe un incremento de la incidencia en los últimos años de los pacientes de nacionalidad no española.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 925252585@telefonica.net (R. Gómez Rodríguez).

KEYWORDS

Hepatitis B virus;
Chronic hepatitis B
virus infection;
Epidemiology

Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. analysis of a series of 474 patients

Abstract

Objective: To determine the clinical, laboratory, serological and histologic characteristics of chronic hepatitis B virus carriers in our environment.

Material and methods: A retrospective cohort study was performed that included chronic AgHBs carriers aged more than 13 years attending our service since January 2000.

Results: A total of 474 patients were included. At diagnosis, 55.49% were men, with a mean age of 41.05 ± 13.93 years. Alanine aminotransferase (ALT) levels were within the normal range in 57.17% of the patients, and 87.76% were AgHBe(-). Hepatitis C and D virus coinfection was found in 3.62% and 1.86%, respectively. Liver biopsy was performed in 31.22%; varying grades of inflammation-fibrosis were found in 63.51% and cirrhosis was found in 12.84%. Compared with AgHBe(-) patients, those who were AgHBe(+) were younger and had greater disease activity. This difference was statistically significant. Patients in the immunotolerant phase were the least numerous (5.26%), while AgHBe(-) patients with chronic HBV infection were the most numerous (48.32%). Patients in the immunoreactive phase showed greater histological involvement (16.67% cirrhosis). A familial history of chronic HBV was found in 21.52%. The percentage of non-Spanish patients increased in the last few years and accounted for 18.78%.

Conclusion: Chronic HBV infection in our environment occurs mainly in middle-aged persons. GPT values are normal in more than 50%, most are AgHBe(-), and approximately half are inactive carriers. The incidence of chronic infection has increased in the non-Spanish population in recent years.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Aproximadamente una tercera parte de la población mundial presenta datos serológicos de infección pasada o presente por el virus de la hepatitis B (VHB). A su vez 350 millones de personas en el mundo presentan infección crónica¹, estando el 75% en el Sudeste Asiático. Se estima que se diagnostican más de 50 millones de nuevos casos anualmente². Un reciente informe calcula que la prevalencia de la infección crónica por VHB puede llegar al 5% de la población mundial³. Sin embargo, aunque el VHB es un problema de salud pública, no todas las zonas del mundo presentan la misma endemidad, distinguiéndose 3 zonas: endemidad alta (prevalencia > 8%), media (2-7%) y baja (< 2%)⁴⁻⁶. España ha estado considerada como un país de endemidad media⁴, si bien los pocos estudios publicados indican que la prevalencia no sería tan alta⁷⁻⁹, dato que ratifica una publicación reciente de la Organización Mundial de la Salud¹⁰. Asimismo, los movimientos migratorios actuales pueden estar haciendo cambiar la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en muchos países con endemidad media-baja¹¹⁻¹⁴.

La infección crónica por el VHB es un proceso dinámico y su historia natural se puede dividir en estadios o fases, los cuales no son necesariamente secuenciales ni se presentan en todos los enfermos. El estado «inmunotolerante» se caracteriza por presentar antígeno e del VHB (AgHBe) positivo, niveles elevados de replicación viral, niveles de aminotransferasas normales o bajas y escasas lesiones histológicas en el hígado^{15,16}. El estado «inmunorreactivo» presenta AgHBe positivo, niveles altos de replicación viral, aminotransferasas elevadas o fluctuantes, actividad necroinflamatoria moderada o severa en el hígado con

progresión más rápida a fibrosis^{15,16}. El estado de «portador inactivo» aparece tras la pérdida del AgHBe y la aparición de los anticuerpos anti-AgHBe, caracterizándose por niveles muy bajos o indetectables en el suero del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VHB y aminotransferasas normales¹⁷. La hepatitis B crónica (HBC) se puede presentar como hepatitis B AgHBe positivo (+) o negativo (-). La HBC con AgHBe(+) representa la fase temprana de la infección crónica por el VHB. La HBC con AgHBe(-) se produce tras la seroconversión del AgHBe, perdiendo este y apareciendo los anticuerpos anti-AgHBe durante la fase inmunorreactiva, y se caracteriza por periodos de reactivación con un patrón de niveles fluctuantes de ADN del VHB, aminotransferasas y de hepatitis crónica¹⁸. La HBC con HBeAg(-) es debida a mutaciones que se producen en los nucleótidos de la región precore y/o del promotor del core, y representa una fase tardía de la infección crónica por el VHB. La prevalencia de la HBC con AgHBe (-) ha ido incrementándose en la última década como resultado del envejecimiento de la población infectada con el VHB y representa la mayoría de los casos en muchas áreas, incluida Europa^{11,13,19,20}.

La situación actual de la infección crónica por el VHB ha podido cambiar en los últimos años debido al mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, el aumento de los movimientos migratorios, las campañas de vacunación cada vez más extendidas por todo el mundo²¹, y a los nuevos y eficaces tratamientos disponibles.

En España existen pocas series amplias de referencia publicadas recientemente, no habiéndose estudiado la infección crónica por el VHB nunca antes en nuestra zona de influencia. El objetivo de nuestro trabajo es conocer las características epidemiológicas, analíticas, serológicas

e histológicas de los portadores crónicos del VHB en nuestra área de salud.

Material y métodos

Población y diseño

El estudio se ha realizado en un hospital de tercer nivel, que atiende en la actualidad a una población de unos 430.000 habitantes. Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes con infección crónica por el VHB que son seguidos en el servicio de aparato digestivo de nuestro centro. Como criterios de inclusión se seleccionaron todos los pacientes mayores de 13 años con antígeno de superficie del VHB (AgHBs) positivo durante más de 6 meses y que han sido seguidos en nuestro servicio desde enero de 2000 hasta julio de 2011, ya que desde esa fecha disponemos de un registro informatizado de los pacientes según su enfermedad, existiendo además consulta monográfica para la infección por VHB desde enero de 2005. *Se excluyeron los enfermos con infección conocida por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o que presentaban insuficiencia renal avanzada que eran seguidos por otros servicios y en los que su enfermedad extrahepática condicionaba la evolución del paciente.*

Variables

Se recogieron los datos epidemiológicos, analíticos, serológicos e histológicos. Entre los datos epidemiológicos se incluyeron el sexo, la edad, la nacionalidad, si el diagnóstico se hizo al donar sangre, los antecedentes familiares de infección por VHB, la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), la ingesta etílica, los tatuajes y las transfusiones previas. Entre los datos analíticos se recogió la transaminasa glutamicopirúvica (GPT) (expresada en mU/ml) en la primera consulta. Entre los datos serológicos se detectaron los marcadores completos del VHB: AgHBs, anticuerpos frente al antígeno del core, anticuerpos anti-AgHBs, AgHBe, anticuerpos frente al antígeno e, los anticuerpos totales frente al virus de la hepatitis D (VHD) y al virus de la hepatitis C (VHC) en suero, mediante diferentes técnicas de enzimoimmunoanálisis. La determinación del ADN se realizó mediante diferentes versiones de Branched-DNA hasta mayo de 2005. A partir de junio de 2005 se utilizaron diferentes técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR): de junio de 2005 a febrero de 2009 Cobas Amplicor HBV Monitor (Roche Diagnostics); de marzo de 2009 a noviembre de 2009 Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HBV test (Roche Diagnostics); y de diciembre de 2009 a julio de 2011 Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HBV test versión 2.0 (Roche Diagnostics). La decisión de realizar biopsia hepática se tomó en función de la indicación por guía clínica en cada momento para tomar una decisión terapéutica. Las biopsias hepáticas se realizaron según protocolo (fijadas en formaldehído al 10% durante 36 h, incluidas en parafina, realizándose cortes de 5 μ de espesor), tiñéndose con técnicas habituales (hematoxilina-eosina, reticulina, tricrómico de Masson y Perls), realizándose estudio inmunohistoquímico para AgHBs y AgHBe, y siendo revisadas por un mismo patólogo

expresamente para el presente estudio y clasificadas por el sistema METAVIR^{22,23}.

Se calculó la incidencia de la enfermedad de forma anual, utilizando como numerador el número de casos nuevos y como denominador la población del área sanitaria a 1 de enero de cada uno de los años considerados en el periodo de estudio. Los datos de la población que asume nuestro hospital se consiguieron a través de la Junta de Comunidades de Castilla La Mancha, Consejería de Salud y Bienestar Social, Catálogo de Hospitales²⁴.

Análisis estadístico

La descripción de las principales variables definidas en este estudio se realizó mediante la distribución de frecuencias, cuando la variable era cualitativa, y mediante la media \pm desviación estándar (DE) si la variable era cuantitativa. La comparación de estas características en pacientes con AgHBe positivo con respecto a pacientes con AgHBe negativo se realizó mediante chi-cuadrado y test exacto de Fisher ya que todas las variables se agruparon previamente en categorías.

El análisis multivariable se llevó a cabo mediante regresión logística binaria, con el método «forward conditional» y utilizando una función link asimétrica ya que el número de pacientes en cada uno de los grupos fue muy distinta. Se introdujo como variable dependiente la pertenencia a AgHBe(+) o (-) y como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante o las variables que podían tener una implicación clínicamente plausible. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. El poder discriminatorio del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (*receiver-operator characteristics*) obtenida analizando la probabilidad del valor pronosticado por el modelo multivariable. Los resultados del modelo multivariable se presentan ajustados y en forma de *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

La recogida de información y posterior análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) considerando para todos los contrastes estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital.

Resultados

Se incluyeron un total de 474 pacientes con infección crónica por VHB durante el periodo de estudio. La edad media en el momento de presentación fue de $41,05 \pm 13,93$ años. El 55,49% de los casos eran varones y el 52,95% del total de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 40 años. Había 89 pacientes de áreas geográficas distintas a la española (18,78%), siendo el 40,45% de Europa del Este, el 16,85% de países del Norte de África, el 14,61% asiáticos, el 8,99% del África Subsahariana, el 6,74% del Sahara, el 5,62% de Centro y Sudamérica, el 2,25% de Oriente Medio, el 2,25% portugueses, el 1,12% georgianos y el 1,12% sudafricanos. A 49 pacientes se les diagnosticó de infección crónica del VHB en el momento de donar sangre (el 10,34% de nuestra serie), a 45 en el cribado durante el embarazo (el 9,49% de

Tabla 1 Descripción de las principales características de la muestra

	Total muestra (n=474)
<i>Edad al diagnóstico (media ± DE)</i>	41,05 ± 13,93
< 40 años (%)	52,95
≥ 40 años (%)	47,05
<i>Sexo (% hombres)</i>	55,49
<i>Nacionalidad (% no españoles)</i>	18,78
<i>Diagnóstico al donar sangre (%)</i>	10,34
<i>Diagnóstico en el cribado durante el embarazo (%)</i>	9,49
<i>Antecedentes familiares de infección por VHB (%)</i>	21,52
<i>Ingesta etílica > 40 g/día (%)</i>	11,60
<i>Tatuajes (%)</i>	5,06
<i>Transfusiones previas (%)</i>	3,16
<i>ADVP (%)</i>	0,42
<i>HBeAg(+) (%)</i>	12,24
<i>GPT primera consulta (% > 40 mU/ml)</i>	42,83
<i>ADN del VHB (% positivo)</i>	63,23
<i>Anticuerpos frente VHD (% positivo)</i>	1,86
<i>Anticuerpos frente VHC (% positivo)</i>	3,62
<i>Cirrosis (%)^a</i>	14,77
<i>Biopsia normal o alteraciones mínimas (%)^b</i>	23,65
<i>Grados variables de inflamación-fibrosis (%)^b</i>	63,51
<i>Cirrosis^b</i>	12,84

^a Cirrosis según datos clínico, analíticos, ecográficos e histológicos.

^b Total de biopsias realizadas: 148.

la serie), siendo el 44,44% de estas no españolas. Dentro de los antecedentes epidemiológicos destacables presentaban antecedentes familiares de infección por VHB 102 pacientes (21,52%), ingesta etílica > 40 g/día, 55 (11,60%), y ADVP, 2 pacientes (0,42%). Las principales características epidemiológicas se resumen en la [tabla 1](#).

En relación con los datos bioquímico-serológicos, encontramos que, en el momento del diagnóstico, de los 474 pacientes 416 eran AgHBe(-) (87,76%), y 58 HBeAg(+) (12,24%). Presentaron GPT ≤ 40 U/ml 271 pacientes (57,17%) y GPT > 40 U/ml 203 (42,83%). De los pacientes que fueron enviados al ser diagnosticados al donar sangre presentaban GPT ≤ 40 U/ml el 71,43%. Los anticuerpos frente al VHD fueron (+) en 8 enfermos (1,86%) de los 430 pacientes a los que se les determinó (90,72% de los pacientes de la muestra) y (-) en 422 (98,14%). A su vez se realizó la determinación de anticuerpos frente al VHC en 469 pacientes (98,95% del total de la muestra), siendo (+) en 17 (3,62%) y (-) en 452 (96,38%).

A lo largo del seguimiento de la enfermedad se realizó al menos una biopsia hepática a 148 de los 474 pacientes (31,22%). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización de la misma fue de 32,21 ± 80,02 meses. Como se puede observar en la [tabla 1](#), 35 pacientes presentaban biopsia normal o con cambios mínimos (23,65%), 94 presentaban grados variables de inflamación-fibrosis (63,51%)

y 19 pacientes presentaban cirrosis (12,84%). Teniendo en cuenta no solo los datos histológicos, sino también datos clínico-analíticos y ecográficos fueron diagnosticados de cirrosis hepática 70 pacientes (14,77%).

La incidencia media de la última década fue de 7,86 casos/100.000 habitantes/año ([fig. 1](#)), con una tendencia creciente durante los últimos 10 años. Dividiendo el periodo de estudio en 2 quinquenios y comparando la incidencia en el primer quinquenio con respecto al segundo, en españoles y extranjeros, observamos que, para los españoles la variación en la incidencia no ha sido significativa ($p=0,413$) y sin embargo en los extranjeros sí existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En la [figura 2](#) a se muestran las diferentes fases o estadios en que se encontraban los pacientes al diagnóstico en función del AgHBe y GPT; a su vez, en la [tabla 2](#) se muestra la comparación entre los pacientes AgHBe(+) y (-). Para ello se excluyó previamente a 14 pacientes coinfectados por VHC, 5 por VHD, y 3 por VHC y VHD, quedando un total de 452 pacientes. Los pacientes AgHBe(+), en comparación con los AgHBe(-), presentaron una edad menor de 40 años con mayor frecuencia (64,29 vs 48,48%; $p < 0,05$), un mayor porcentaje no eran de origen español (33,93 vs 17,17%; $p < 0,01$), presentaban mayor ADVP (1,79 vs 0%; $p < 0,008$), tenían GPT > 40 mU/ml con más frecuencia (66,07 vs 38,64%; $p < 0,01$), carga viral positiva en un mayor porcentaje (85,45 vs 61,18%; $p < 0,001$) y datos clínicos/analítico/ecográficos de cirrosis más frecuentemente (26,79 vs 11,87%; $p < 0,01$) o cirrosis en la biopsia (29,63 vs 9,01%; $p < 0,01$). En el análisis multivariante ([tabla 3](#)) se introdujo la edad al diagnóstico, valores de GPT ≤ 40 mU/ml y el ADN cuantificado desde junio de 2005, resultando significativas la carga viral positiva (OR=4,22, $p < 0,001$) y la edad (OR=0,97, $p=0,039$).

Se realizó un subanálisis en 216 pacientes a los que se determinó de forma cuantitativa el ADN en el momento del diagnóstico (desde junio de 2005). Se excluyó a 2 pacientes a los que no se había determinado el ADN, 2 pacientes coinfectados por VHC y 3 por VHD, quedando para dicho subanálisis 209 pacientes. En la [figura 2](#) b se puede observar cómo es la distribución de las diferentes fases o estadios de la enfermedad al diagnóstico en este subgrupo en función del AgHBe, GPT y ADN cuantificado. En este subgrupo de 209 pacientes se realizaron un total de 46 biopsias, pudiendo observarse los resultados en la [tabla 4](#).

En todos estos años de estudio la edad media al diagnóstico ha aumentado de forma progresiva, especialmente en 2004 y 2010, en que hubo una media superior al resto del periodo considerado en el estudio, y además esta tendencia fue estadísticamente significativa ($p=0,026$) ([fig. 3](#)). Por otra parte, la relación hombres/mujeres al diagnóstico ha permanecido constante ($p=0,057$) ([fig. 4](#)). La población no española empezó a estar presente en el diagnóstico de esta enfermedad a finales de la década de los años 1990, pero la mayor presencia se da en los últimos 5 años, donde aumentó desde un 5,17% en el quinquenio anterior a un 37,77% en el último quinquenio, $p < 0,001$ ([fig. 5](#)). Los pacientes con GPT normal han ido aumentando en nuestra serie a lo largo de los años. Así, se han mostrado diferencias estadísticamente significativas en todos los quinquenios cuando comparamos la proporción estimada para los diferentes años con respecto al último periodo, a excepción de los 2 primeros, concretamente: años 1991-1995 ($p < 0,001$),

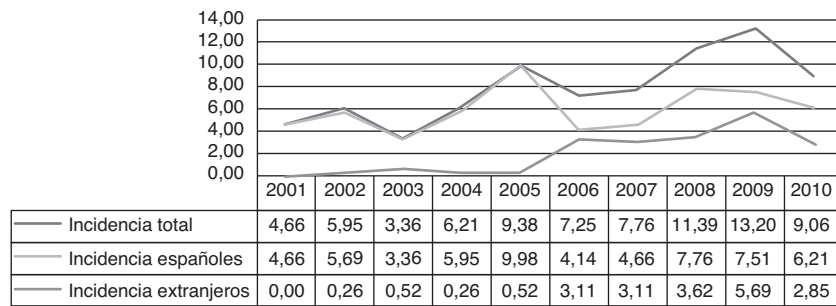


Figura 1 Incidencia anual de casos nuevos en nuestra consulta durante el periodo de estudio (incidencia de extranjeros en el quinquenio 2001-2005 vs 2006-2010: 0,31 vs 3,67; p < 0,01).

Tabla 2 Análisis univariante de pacientes HBeAg(+) vs (-). Excluidos coinfectados por virus de la hepatitis D y C (n = 452)

	AgHBe(+) (n = 56) (12,38%)	AgHBe(-) (n = 396) (87,61%)	Valor p
<i>Edad al diagnóstico (media ± DE)</i>	38,09 ± 16,81	41,27 ± 13,53	0,025
< 40 años (%)	64,29	48,48	0,027
≥ 40 años (%)	35,71	51,52	
<i>Sexo (% hombres)</i>	60,71	54,80	0,404
<i>Nacionalidad (% no españoles)</i>	33,93	17,17	0,013
<i>Antecedentes familiares de infección por VHB (%)</i>	23,21	22,22	0,868
<i>Ingesta etílica > 40 g/día (%)</i>	7,14	12,12	0,274
<i>Tatuajes (%)</i>	7,14	4,55	0,398
<i>Transfusiones previas (%)</i>	0,00	3,79	0,139
<i>ADVP (%)</i>	1,79	0,00	0,008
<i>GPT primera consulta (% > 40 mU/ml)</i>	66,07	38,64	< 0,001
<i>Carga viral (% positivo)^a</i>	85,45	61,18	< 0,001
<i>Cirrosis (%)^b</i>	26,79	11,87	0,002
<i>Biopsia normal o alteraciones mínimas^c</i>	3,70	29,73	< 0,001
<i>Grados variables de inflamación-fibrosis (%)^c</i>	66,67	61,26	0,654
<i>Cirrosis (%)^c</i>	29,63	9,01	0,002

De las 138 biopsias realizadas en estos 452 pacientes todos estaban en el mismo estadio que al diagnóstico cuando se realizó la biopsia, excepto 4 pacientes que al diagnóstico presentaban HBeAg(+) y en el momento de realizar la biopsia habían realizado la seroconversión a anti-HBe (14,81% de los AgHBe(+)).

^a Se consideró positivo: cualquier valor positivo por método cualitativo hasta mayo de 2005, y cualquier valor > 0 U/ml por método cuantitativo desde junio de 2005.

^b Cirrosis según datos clínico-analíticos, ecográficos e histológicos.

^c Total de biopsias realizadas: 138.

Tabla 3 Análisis multivariante de las variables clínicas en pacientes con AgHBe(+) vs AgHBe(-)

Variable dependiente AgHBe(+) (n = 209)	OR	IC 95% de OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Edad al diagnóstico	0,97	0,93	0,99	0,039
Nacionalidad (españoles vs inmigrantes)	0,56	0,24	1,25	0,158
GPT primera consulta (≤ 40 mU/ml vs > 40 mU/ml)	0,62	0,28	1,34	0,225
Carga viral: ADN determinado	4,22	3,56	5,10	0,000
Seudo-R ²	0,427			
Valor p contraste Hosmer-Lemeshow	0,254			
c-statistic	0,92			
Clasificados correctamente	95,82%			

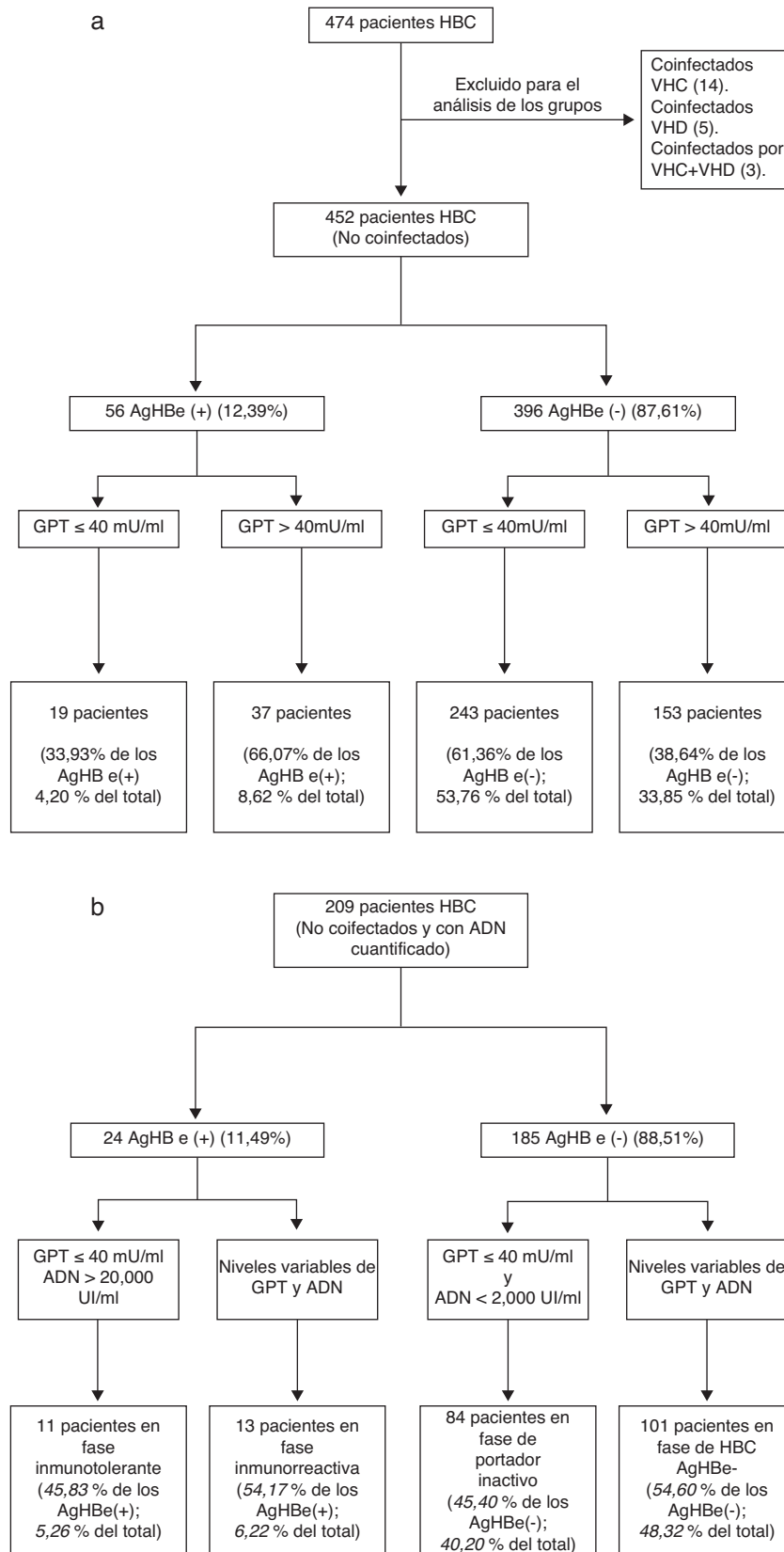


Figura 2 Diagrama de flujo para la captación de la muestra. a) Pacientes al diagnóstico de la serie general. b) Pacientes al diagnóstico en relación con AgHBe, GPT y ADN, desde junio de 2005.

Tabla 4 Biopsias realizadas a los 209 pacientes con ADN cuantificado desde junio de 2005 (n = 46)

	Inmunotolerantes	HBC AgHBe(+)	Portadores inactivos	HBC AgHBe(-)
Biopsia normal o alteraciones mínimas	1 (100%)	0 (0%)	1 (25%)	17 (48,57%)
Grados variables de inflamación-fibrosis	0 (0%)	5 (83,33%)	3 (75%)	15 (42,85%)
Cirrosis	0 (0%)	1 (16,67%)	0 (0%)	3 (8,57%)
Número de biopsias (% en relación con el total de biopsias)	1 2,17%	6 13,04%	4 8,70%	35 76,09%

años 1996-2000 ($p=0,001$), y 2001-2005 ($p=0,005$). La proporción de pacientes AgHBe(+) al diagnóstico respecto a los (-), salvo variaciones puntuales, se ha mantenido estable en los últimos 30 años (en torno al 10,8%) a excepción de los años 1986-1990 donde prácticamente se duplicó hasta alcanzar el 21,53% ($p=0,055$) (fig. 6).

Discusión

En los últimos 25-30 años ha mejorado ampliamente nuestro conocimiento de la epidemiología^{5,25} y la historia natural de la infección crónica por el VHB²⁶, lo que nos ha permitido un mejor manejo de nuestros pacientes.

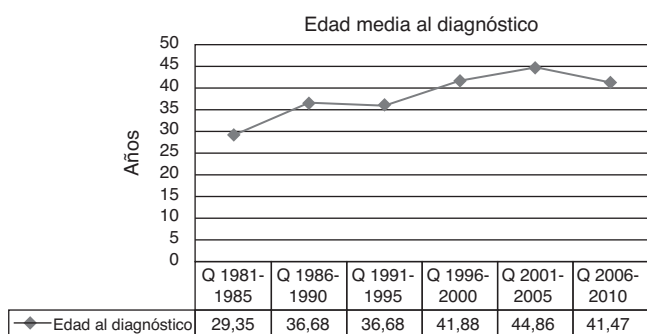


Figura 3 Edad media al diagnóstico por años durante el periodo de estudio (Q: quinquenio).

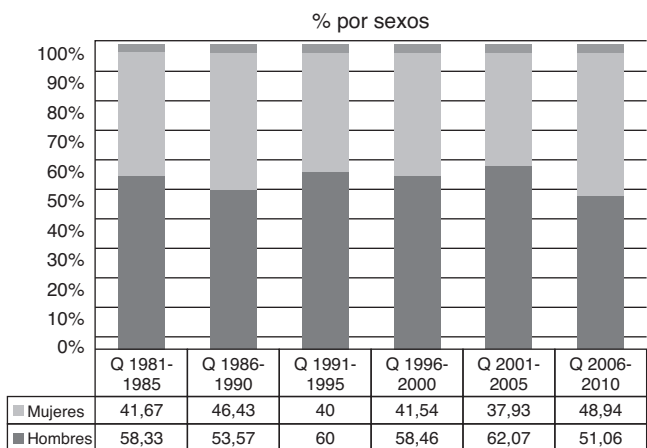


Figura 4 Porcentaje de varones y mujeres.

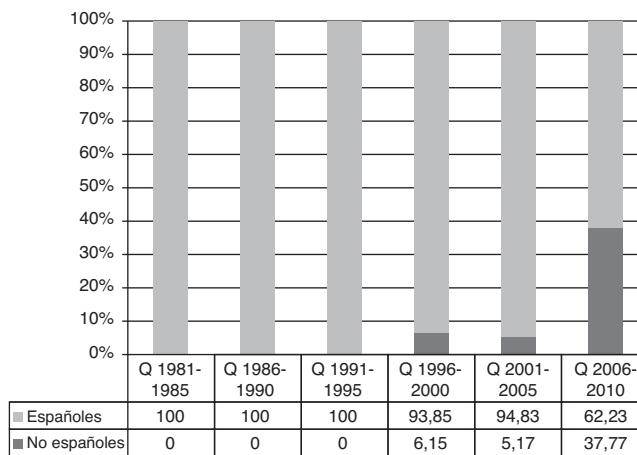


Figura 5 Porcentaje de casos nuevos.

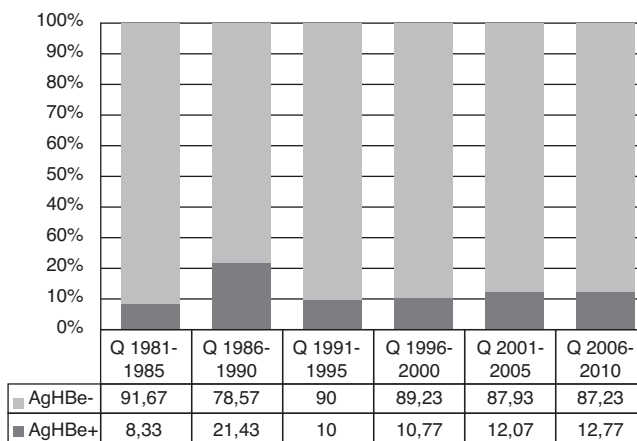


Figura 6 Relación de pacientes HBeAg(+) vs HBeAg(-).

La edad media al diagnóstico en nuestra área de salud está en torno a los 41 años, dato similar a lo publicado en otras áreas del mundo^{27,28}, en países próximos al nuestro¹¹, así como en otras regiones de nuestro propio país²⁹. De los datos de la edad al diagnóstico que disponemos en nuestro centro hospitalario de los últimos 30 años podemos ver cómo ha ido aumentando de forma progresiva, tendiendo a estabilizarse en los últimos 10 años. Esto podría explicarse por el hecho de que en los años 1980 se investigaba serológicamente principalmente a los pacientes con elevación de transaminasas, que son pacientes generalmente en fases precoces de la enfermedad, y por lo tanto más jóvenes.

En relación con el sexo, en nuestra área existe un predominio de varones con respecto a mujeres, dato que encaja con la mayoría de publicaciones, tanto de países próximos al nuestro^{11,13}, como de nuestro propio país²⁹; no sabiéndose si es por una predisposición a la cronicidad o por una mayor exposición. Es de suponer que hechos como la introducción del cribado de la infección por el VHB en el primer trimestre del embarazo haya influido en la proporción hombre-mujer. A pesar de que esta proporción se ha mantenido estable en nuestra área, si no se hubiera realizado dicho cribado se podría haber perdido en torno a un 20% de mujeres, lo que hubiera hecho aumentar la proporción hombre/mujer. Además esto indica la importancia del cribado en embarazadas, haciendo hincapié en el grupo de embarazadas extranjeras que llegan a suponer casi el 45% de las pacientes a las que se realizó el cribado.

La población no española en nuestra serie representa el 18,78%, pero en la evolución se puede apreciar que esta no estaba presente hasta finales de los años 1990, llegando al 37,33% de media en el último quinquenio de estudio. Esto ha influido de forma significativa en la incidencia de la infección por VHB en nuestra área en los últimos años de estudio, indicando la importancia de realizar el cribado de esta infección, sobre todo en pacientes procedentes de áreas con alta endemicidad³¹. En zonas de nuestro país donde la población extranjera es mayor se puede ver que existe una mayor incidencia de infección por VHB²⁹, superando incluso la población extranjera a la española.

De los datos epidemiológicos a reseñar encontramos que casi el 22% de nuestra serie presentaba antecedentes familiares de infección por VHB, habiéndose descrito porcentajes en torno al 13-52% en diferentes series^{3,30}. Este hecho demuestra la importancia de los antecedentes familiares de hepatopatía, del cribado familiar y de las recomendaciones para evitar el contagio en convivientes. Casi el 11% de los pacientes fueron diagnosticados al donar sangre, presentando menor porcentaje de alteración de las enzimas hepáticas, y si no se les hubiesen realizado la serología podrían haber sido un foco de nuevos contagios.

Un mayor porcentaje de nuestros pacientes presentaron GPT normal al diagnóstico, coincidiendo con otras publicaciones actuales de nuestro entorno^{7,29}. En nuestra serie se puede observar la tendencia casi exponencial y estadísticamente significativa a una mayor proporción de pacientes con GPT normal al diagnóstico, probablemente debido al mayor conocimiento de los grupos de riesgo³¹.

En las series publicadas se ha estimado que la coinfección por VHC en pacientes con infección crónica por el VHB se da entre el 10 y el 15%, siendo más común entre pacientes

con ADVP³², los cuales son casi anecdóticos en nuestro estudio, pudiendo explicar la baja incidencia de coinfecciones. En parte puede estar condicionado por el hecho de haber excluido los pacientes infectados por el VIH, en los que la ADVP y la coinfección por VHC no es infrecuente.

De las biopsias realizadas en la serie general la gran mayoría presentaban grados variables de inflamación-fibrosis, y un 12,84% cirrosis, siendo este porcentaje algo menor que en otras series publicadas^{11,13,30}, lo cual probablemente está en relación con la gran proporción de pacientes en estadio de portador inactivo y con HBC AgHBe(-) con GPT normal, así como a la baja frecuencia de otros cofactores de cirrosis en nuestra serie como alcohol o coinfección por VHC y/o VHD. Si bien, al ser un estudio retrospectivo, los resultados del estudio histológico hemos de decir que hay que interpretarlos con precaución, ya que no se ha realizado biopsia a toda la serie que presentamos, sino solo a los pacientes en los que fue necesario en la práctica clínica para tomar una decisión terapéutica. De esta forma, si se hubiera realizado biopsia hepática a toda la serie el porcentaje de cirrosis podría haber sido incluso menor, ya que los pacientes más prevalentes (portadores inactivos y aquellos con HBC AgHBe(-) con transaminasas normales) es posible que no hayan quedado completamente representados.

La disponibilidad de pruebas de detección del ADN del VHB cada vez más sensibles, el conocimiento de la organización del genoma del VHB, del ciclo de replicación y la comprensión de la respuesta inmunitaria del huésped contra el VHB han cambiado nuestro concepto de la historia natural de la HBC³³⁻³⁵. A principios de los años 1980 se pensaba que la historia natural constaba de 2 fases: una fase inicial con presencia de AgHBe, ADN del VHB y enfermedad hepática activa, y una tardía caracterizada por la ausencia de AgHBe, la no detección del ADN del VHB, y enfermedad hepática inactiva^{36,37}. A mediados de los años 1980 el conocimiento de la historia natural pasó de 2 a 3 fases, con el reconocimiento de la fase inmunotolerante³⁸. En nuestra serie se puede observar en el subgrupo en el cual tenemos cuantificado el ADN a partir de junio de 2005 que los enfermos en fase inmunotolerante son el grupo menos numeroso. Probablemente esto es debido a que es la fase más temprana de la enfermedad, ya que se observa sobre todo en pacientes que han adquirido la infección en el parto o en los años posterior a este, posiblemente condicionado por la inmadurez del sistema inmunitario en estas edades y por el efecto tolerogénico del AgHBe que puede atravesar la placenta y causar tolerancia a los antígenos diana de las células T, pudiendo durar de 1 a 4 décadas. Esta situación se da en áreas del mundo con gran endemicidad, donde la vía principal de contagio es la vertical, como en el Sudeste Asiático y en algunas regiones de África³⁹. Por el contrario, cuando la infección se adquiere en la edad adulta, lo que ocurre en países con baja-media endemicidad como España, donde la vía de transmisión es principalmente horizontal, esta fase coincide con el periodo de incubación de la infección, y generalmente dura pocas semanas. Estos pacientes habitualmente presentan poca afectación histológica, y mientras permanecen en esta fase la enfermedad no progresa⁴⁰.

Tras la fase inmunotolerante existe una fase inmunorreactiva o de HBC AgHBe(+), en la que descienden los

niveles de ADN, aumentan las transaminasas y existe actividad histológica. El daño hepático en los diferentes trabajos publicados es leve en el 24-42% de los casos y moderado-severo en el 44-63%, con un 10-24% de cirrosis⁴¹, datos que coinciden con los de nuestra serie.

A principio de los años 1980 se creía que no existía replicación tras la seroconversión del AgHBe, por ello los pacientes en esta fase eran conocidos como «portadores sanos». En el año 2000 el grupo de trabajo en hepatitis del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, dirigido por A. Lok y colaboradores, publicaron un resumen de manejo de la hepatitis B donde apoyaban el uso del término «portador inactivo» mejor que «portador sano» o «asintomático», y señalaban que esta forma de infección del VHB se debería definir entre otros por presentar unos niveles de ADN del VHB por debajo de 20.000 U/ml ($< 10^5$ copias/ml)⁴². Los avances en la biología molecular permitieron el desarrollo de PCR cualitativas que disminuyeron el límite de detección del ADN hasta 2.000 U/ml (10^3 copias/ml)^{43,44}, y posteriormente surgieron análisis de PCR cuantitativas que consiguieron la detección del ADN en niveles tan bajos como 40 U/ml (200 copias)^{45,46}. En la actualidad se ha llegado al consenso de < 2.000 U/ml de ADN del VHB, en pacientes AgHBe(-) y con aminotransferasas normales, para llegar al diagnóstico de portador inactivo^{47,48}. Representan en nuestra serie el segundo grupo en importancia con 84 pacientes (de los pacientes a los que se determinó por PCR, fig. 2b), siendo crucial identificarlos pues, aunque la gran mayoría permanecen en remisión, sin gran afectación histológica¹⁷, como se puede comprobar en nuestra serie, y se ha descrito una supervivencia similar a grupos controles⁴⁹, sí pueden existir reactivaciones, sobre todo si sufren una situación de inmunodepresión^{50,51}.

La fase de HBeAg(-) fue descrita por primera vez en países mediterráneos^{52,53}, estando en la actualidad descrita en todo el mundo⁵⁴. El descubrimiento de esta fase a principios de los años 1990 dio lugar a la aceptación de la existencia de 4 fases en la historia natural de la infección por el VHB, aunque no todos los pacientes discurren por todas las fases. Estudios recientes en Europa, Asia y Estados Unidos describen un incremento en la prevalencia de los pacientes con HBeAg(-)⁵⁵. En nuestra serie el grupo más numeroso también lo representan los pacientes con infección crónica VHB AgHBe(-) (87,61%), siendo similar a otros países mediterráneos, como Italia^{56,57} y Grecia^{58,59}, e incluso en zonas alejadas a la nuestra como Asia^{60,61}. Sin embargo, la proporción de pacientes AgHBe(+)/(-), en general, ha permanecido estable en los últimos 30 años en nuestra área. En otros países de nuestro entorno, como Francia, se ha observado un incremento progresivo de pacientes AgHBe(-) en los últimos años¹¹. En este mismo trabajo lo relacionan con el aumento de población extranjera llegada de zonas con gran prevalencia de HBeAg(-), hecho que no podría explicar nuestra evolución, pues aunque sí hemos tenido un incremento exponencial de pacientes inmigrantes en los últimos años, que con más frecuencia son AgHBe(+), algunos de ellos de zonas de alta endemicidad, no hemos experimentado dicho incremento, probablemente debido a las altas tasas de pacientes con AgHBe(-) de las que partíamos.

En el estudio univariante realizado entre los pacientes AgHBe(+) y (-) se puede observar que los pacientes AgHBe(+) son más jóvenes, existe un mayor porcentaje de

pacientes no españoles, presentan datos de mayor actividad de la enfermedad, y mayor daño hepático en la biopsia. En el estudio multivariante se confirmó que los pacientes AgHBe(+) son más jóvenes y presentan mayor carga viral que los pacientes AgHBe(-). Estos datos coinciden con los de otras series publicadas^{11,13,18,56,58,60-62}, a excepción de los referidos al daño hepático, que se explicarían por las limitaciones del estudio histológico explicadas previamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis. *Lancet*. 2003;3:2089-94.
- Perrillo R. Hepatitis B virus replication x time equals trouble. *Gastroenterology*. 2006;130:989-91.
- Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in the Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33.
- WHO. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_dcscrlyo2002_2.pdf
- Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23:39-46.
- Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49:35-44.
- Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de la hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)*. 2002;22:90-5.
- Alamillos Ortega P, Failde Martínez I. Prevalencia de marcadores serológicos de la hepatitis B en trabajadores hospitalarios y de atención primaria del área de Jerez (Cádiz). *Aten Primaria*. 1999;23:212-7.
- Torella Ramos A, Hernández Aguado I, Santos Rubio C, Fernández García de la Hera M, Avino Rico MJ. Determinaciones de prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B en drogadictos por vía parenteral. *Rev Clin Esp*. 1993;193:457-9.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012;30:2212-9.
- Cadranel JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis-results of a Nation wide survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:565-76.
- Hann H, Hann R, Maddrey W. Hepatitis B virus infection in 6.130 unvaccinated Korean-americans surveyed between 1988 and 1990. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:767-72.
- 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 HBeAg-negative cases. *J Hepatol*. 2006;45:355-60.
- Gutiérrez M, Tajada P, Álvarez A, de Julián R, Baquero M, Soriano V, et al. Prevalence of HIV-1 non-B subtypes, syphilis,

- HTLV, and hepatitis B and C viruses among immigrant sex workers in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2004;74:521-7.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45:1056-75.
 16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
 17. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akreimi 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.
 18. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617-24.
 19. Rizzetto M. Viral hepatitis in the third millennium. *Res Virol.* 1998;149:251-6.
 20. Rizzetto M, Ciancio A. Chronic HBV-related liver disease. *Mol Aspects Med.* 2008;29:72-84.
 21. Zanetti AR, van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine.* 2008;26:6266-73.
 22. The METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;1:15-20.
 23. Bedossa P, Poinard T, The metavir Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24:2189-93.
 24. Disponible en: <http://pagina.jccm.es/sanidad/salud/catalogo.htm>
 25. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012;4:74-80.
 26. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43 2 Suppl 1:S173-81.
 27. Lin SY, Chang ET, So SK. Why we should routinely screen Asian American adults for hepatitis B: a cross-sectional study of Asians in California. *Hepatology.* 2007;46:1034-40.
 28. U.S. Census Bureau. Asian and Pacific Islander Populations [consultado 15 Feb 2009]. Disponible en: http://factfinder.census.gov/servlet/ACSSAFFacts?_submenuId=factsheet_0&_sse=on
 29. Poves Martínez E, del Pozo Prieto D, Costero Pastor B, Borrego Rodríguez G, Beceiro Pedroño I, Sanz García C, et al. Incidencia diagnóstica de AghBs positivo. Características epidemiológicas, clínicas y virológicas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104:10-5.
 30. Mellen JS, Xia VW, Hashemzadeh M, Imagawa D, Jamal M, Hoefs J, et al. The clinical presentation of chronic hepatitis B virus infection in Asian Americans: a single center retrospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:364-70.
 31. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-8):1-20.
 32. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S226-36.
 33. Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2003;23:21-38.
 34. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:3-10.
 35. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S31-5.
 36. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1980;79:195-9.
 37. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1981;94:744-8.
 38. Chu CM, Karayiannis P, Fowler MJ, Monjardino J, Liaw YF, Thomas HC. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology.* 1985;5:431-4.
 39. Yuen MF. Revisiting the natural history of chronic hepatitis B: impact of new concepts on clinical management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:973-6.
 40. Hui CH, Leung N, Yuen S, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology.* 2007;46:395-401.
 41. Fattovich G, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-52.
 42. Lok A, Healthcote J, Hoofnagle J. Management of hepatitis B: 2000 summary of a workshop. *Gastroenterology.* 2001;120:1828-53.
 43. Lioriot MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C, et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 1992;15:32-6.
 44. Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Petit MA, Trépo C, Zoulim F. Persistence of viral replication after anti-HBe seroconversion during antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2000;32:307-16.
 45. Pawlotsky JM, Bastie A, Hézode C, Lonjon I, Darthuy F, Rémiré J, et al. Routine detection and quantification of hepatitis B virus DNA in clinical laboratories: performance of three commercial assays. *J Virol Methods.* 2000;85:11-21.
 46. Kessler HH, Preininger S, Stelzl E, Daghofer E, Santner BI, Marth E, et al. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7:298-300.
 47. 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.
 48. Lok A, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. AASLD Practical Guidelines. *Hepatology.* 2009;50:1-36.
 49. Manno M, Camma 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.
 50. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49(S1):56-65.
 51. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39:857-61.
 52. 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.
 53. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet.* 1989;334:588-91.
 54. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat.* 2002;9:52-61.
 55. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al., U.S. HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology.* 2003;38:619-28.
 56. Lampertico P, del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, et al. A randomized controlled trial of a 24 month course of interferon alpha2b in patients with chronic hepatitis

- B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*. 1997;26:1621-5.
57. Mangia A, Chung YH, Hoofnagle JH, Birken-Meyer L, Mushahwar I, di Bisceglie AM. Pathogenesis of chronic liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection without serum HBeAg. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2447-52.
 58. 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.
 59. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant group. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
 60. Chan HLY, Leung NWY, Hussain M, Wong ML, Lok ASF. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology*. 2000;31:763-8.
 61. 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.
 62. Zarski JP, Marcellin P, Cohard M, Lutz JM, Bouche C, Rais A. Comparison of anti-HBe-positive and HBeAg-positive chronic hepatitis B in France. *J Hepatol*. 1994;20:636-40.