



Artículo original

## **Cuantificación del antígeno de superficie de la hepatitis B, implicaciones clínicas en pacientes con infección crónica**

### **Quantification of Hepatitis B Surface Antigen, Clinical Implications in Chronic Infected Patients**

Deyanira La Rosa Hernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>

Marlen Ivón Castellanos Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7386-2064>

Eric Mauro Teixeira Brad<sup>1</sup>

Zaily Dorta Guridi<sup>1</sup>

Cira Rodríguez Pelier<sup>2</sup>

Héctor Vega Sánchez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Calixto García, Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [deyani@infomed.sld.cu](mailto:deyani@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** La determinación de los valores séricos del antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) es útil para la atención de los pacientes con infección crónica.

**Objetivo:** Cuantificar las concentraciones de HBsAg en pacientes cubanos con infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB).

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal con 121 pacientes atendidos en el Instituto de Gastroenterología, quienes tenían al menos un antecedente de 6 meses de infección crónica por VHB, en el periodo comprendido desde enero de 2016 hasta enero de 2018. A todos, previo consentimiento informado se les confeccionó una ficha de recolección de datos, en la

que se registraron las características clínicas, la terapia antiviral recibida y los resultados de los estudios bioquímicos y virológicos. Se realizó un análisis descriptivo de los datos y se determinó la correlación de Pearson entre la concentración de antígeno de superficie de la hepatitis B y la carga viral.

**Resultados:** El 57,8 % de los pacientes eran masculinos con una mediana de edad de 45 años. El 67 % estaba en fase inactiva de la enfermedad. Las concentraciones de HBsAg fueron en su mayoría (77,6 %) altas o muy altas; el 82,7 % tenía carga viral detectable. La correlación entre la carga viral y la cuantificación del HBsAg fue positiva y evidente para los inmunotolerantes e inmunorreactivos. No se observaron diferencias en las medianas de concentración de HBsAg de acuerdo con el tipo de tratamiento antiviral.

**Conclusiones:** Las concentraciones de HBsAg en los pacientes infectados crónicos por el VHB son altas o muy altas, a pesar de que la mayoría son portadores inactivos. Existe una correlación positiva entre las concentraciones de HBsAg y los niveles de ADN-VHB.

**Palabras claves:** hepatitis B; antígeno de superficie de la hepatitis B; hepatitis B crónica.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Determining serum values of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) is useful for the care of chronic infected patients.

**Objective:** To quantify HBsAg concentrations in Cuban patients with hepatitis B virus chronic (HBV) infection.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted with 121 patients treated at the Institute of Gastroenterology, who had at least a history of chronic 6-month HBV infection, from January 2016 to January 2018. Prior informed consent, a data collection was performed using a sheet prepared to that purpose. This form recorded the clinical characteristics, the received antiviral therapy and the results of the biochemical and virological studies. A descriptive analysis of the data was performed and Pearson's correlation between hepatitis B surface antigen concentration and viral load was determined.

**Results:** 57.8% of the patients were male with a median age of 45 years. 67% were in the inactive phase of the disease. HBsAg concentrations were mostly (77.6%) high or very high; 82.7% had detectable viral load. The correlation between viral load and the quantification of HBsAg was positive and evident for immunotolerants and immunoreactive agents. No

differences were observed in the medians of HBsAg concentration according to the type of antiviral treatment.

**Conclusions:** HBsAg concentrations in chronic HBV infected patients are high or very high, although most are inactive carriers. There is a positive correlation between HBsAg concentrations and HBV-DNA levels.

**Keywords:** hepatitis B; hepatitis B surface antigen; chronic hepatitis B.

Recibido: 12/6/2019

Aceptado: 15/7/2019

## Introducción

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) del inglés *hepatitis B surface antigen* fue descubierto en la década de los 60 del siglo XX por *Blumberg*.<sup>(1)</sup> Durante muchos años fue denominado antígeno Australia, debido a su detección en un aborigen de ese país. Hoy a más de 50 años de su descubrimiento, los mecanismos de su producción y secreción no están bien establecidos.<sup>(2)</sup>

La desaparición del HBsAg del suero de pacientes con infección crónica y aparición de títulos protectores de anticuerpos antiantígeno de superficie (Anti-HBsAg) se considera criterio de curación y refleja la existencia de un control inmunológico de la infección, lo cual confiere un excelente pronóstico si no hay cirrosis o infección simultánea por otros virus.<sup>(3)</sup>

Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que más de 2000 millones de habitantes en el mundo han sido infectados por el virus de la hepatitis B, de los cuales 350 millones son portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg).<sup>(4)</sup>

Tradicionalmente, los valores de HBsAg se han medido de forma cualitativa, mediante métodos inmunoenzimáticos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado y comercializado técnicas que permiten su cuantificación, lo que ha despertado un creciente interés acerca del significado y la utilidad clínica que puede tener la determinación de los valores séricos del antígeno, tanto en lo que se refiere a la monitorización de la historia natural de la enfermedad, como a la predicción de la respuesta al tratamiento antiviral.<sup>(5, 6)</sup>

La cuantificación del HBsAg se ha asociado con los valores de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) que sirve de matriz para la replicación viral dentro del núcleo de los hepatocitos y, en última instancia, con el número de células infectadas, por lo que pudiera ser el marcador más próximo para evaluar la magnitud del problema.<sup>(7)</sup> El HBsAg circula en el suero de los pacientes infectados formando parte de los viriones completos o como partículas subvirales no infecciosas, filamentosas o esféricas, producidas a partir del ADNccc o por secuencias de la envoltura viral integradas en el genoma del huésped.

La cuantificación del HBsAg sérico no puede sustituir a la cuantificación del ADN-VHB, pero ofrece información adicional a esta, ya que ayuda a una mejor caracterización del paciente.<sup>(7-9)</sup> Por lo tanto, conocer el comportamiento de la concentración de HBsAg en pacientes cubanos con infección crónica por virus B es una herramienta muy útil.

El propósito de este estudio es cuantificar las concentraciones de antígeno de superficie en pacientes cubanos con infección crónica por virus de la hepatitis B y su relación con las características clínicas, biomoleculares e inmunológicas.

## **Métodos**

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba, en el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018. El universo estuvo representado por todos los pacientes que se atendieron en las consultas de hepatología de la institución durante el periodo declarado. La muestra quedó conformada por los adultos, con infección crónica por virus de la hepatitis B con antígeno de superficie positivo por más de 6 meses o ADN-VHB cuantificable. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de hepatopatías por fármacos, enfermedades hepáticas crónicas conocidas (autoinmunes, metabólicas o heredofamiliares) o coinfección con virus de la hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De 128 pacientes evaluados con diagnóstico de la hepatitis por virus B en el periodo que duró el estudio, 121 cumplieron los criterios de selección, que representa el 94,5 % del total evaluable.

A todos, previo consentimiento informado, se les confeccionó una ficha de recolección de datos, en la que se registró la información obtenida de su historia clínica: características clínicas, estudios bioquímicos, virológicos y los tratamientos recibidos. Los pacientes fueron consultados cada 4 meses para la evaluación clínica, bioquímica y virológica. Una vez completado el seguimiento durante un año, fueron clasificados según su fase inmunológica. Para la emisión final de su estado inmunológico, se tomaron los resultados de los últimos estudios realizados. Las variables estudiadas fueron:

- Antígeno de superficie del VHB (HBsAg): según el paquete comercial UMELISA® HBsAg PLUS (SUMA, CIE) para la detección de antígeno de superficie de la hepatitis B en suero, que se clasificó en: Negativo o Positivo.
- Concentración de antígeno de superficie del VHB: cuantificación de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) mediante inmunoensayo enzimático heterogéneo de doble anticuerpo normalizado y validado por el Centro Nacional de Genética.<sup>(10)</sup> Los resultados se expresaron en UI/mL y se estratificaron de la manera siguiente:
  - Bajas: menor de 10 UI/mL.
  - Medias: entre 11-100 UI/mL.
  - Altas: entre 101-1000 UI/mL.
  - Muy altas: mayor de 1000 UI/mL.
- ADN-VHB (carga viral): cuantificación de ADN para virus de la hepatitis B mediante prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Se utilizaron técnicas de reverso-transcripción por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) mediante paquetes comercialmente disponibles (prueba COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCB) que tiene un límite de detección de 12 UI/mL. Se consideraron dos categorías: No detectable o Detectable.
- Sexo: según el sexo biológico se clasificó en Masculino o Femenino.
- Edad: según años cumplidos.
- Tratamientos antivirales: fue evaluado en dos categorías: Sí o NO, de acuerdo con el uso de interferón o análogos de nucleósido/tido.
- Fases inmunológicas: se definieron de acuerdo con la clasificación de European Association for the Study of the Liver:<sup>(11)</sup>

- Inmunotolerante: transaminasas normales y ADN-VHB > 20 000 UI/mL, ligera o nula actividad necroinflamatoria y fibrosis ligera o nula.
- Inmunorreactivo: transaminasas elevadas persistentemente o con fluctuaciones, y ADN-VHB < 20 000 UI/mL, moderada a grave actividad necroinflamatoria y presencia de fibrosis.
- Infección inactiva: transaminasas normales y ADN-VHB < 20 000 UI/mL.

Se registraron las variables en una base de datos creada en Excel 2013, y luego se procesó en SPSS versión 21.0. El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante el cálculo de la media y la desviación estándar (DE), el intervalo de confianza para la media y la mediana (rango) para las variables cuantitativas, y para las cualitativas, los números absolutos y porcentajes. En todos los análisis se consideró un nivel de significación del 5 %. Se determinó la correlación de Pearson entre los niveles en suero del HBsAg y la carga viral, y entre los niveles en suero del HBsAg y la terapia antiviral. Se determinó el tipo de correlación (positiva o negativa) y la fuerza de la relación: 1,0 a 0,5 fuerte; 0,5 a 0,3 moderada; 0,3 a 0,1 débil; y < 0,1 ninguna o muy débil.

Los datos se comprobaron mediante la prueba de chi-cuadrado con corrección de Yate y la prueba T de Student cuando correspondió. La presentación de los resultados se organizó mediante tablas y gráficos resumidos en porcentajes y números absolutos. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigaciones del Instituto de Gastroenterología siguiendo los preceptos de la Declaración de Helsinki en su versión del año 2014.<sup>(12)</sup>

## **Resultados**

La muestra de estudio estuvo integrada por 121 pacientes, predominantemente por hombres 70 (57,8 %), con una mediana de edad (rango) de 45 años (19-84). La mayor proporción de pacientes atendidos (81) se encontraba en fase inactiva (67 %); los inmunorreactivos e inmunotolerantes correspondieron a los 20 casos en cada estado respectivamente, y representaron el 33 % restante. Del total de pacientes, 20 (16,5 %) no recibieron antivirales porque no poseían criterio de tratamiento; el resto 98 (81%) había recibido diversos tratamientos antivirales en el tiempo, y llevaban entre 1 a 3 años de terapia antiviral. De los

83 pacientes con tratamiento de lamivudina, 24 (28,9 %) presentaron resistencia y reanudaron el tratamiento con tenofovir (Tabla 1).

**Tabla 1** - Características generales de los pacientes infectados crónicos por virus de la hepatitis B. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

Características generales		No.	%
Sexo	Masculino	70	57,8
	Femenino	51	42,2
Edad (años)	Mediana	45	
	Rango		19-84
Estado inmunológico		<b>No.</b>	<b>%</b>
	Infección inactiva	81	67
	Inmunotolerante	20	16,5
	Inmunorreactivo	20	16,5
Tratamiento antiviral	Lamivudina	83	68,6
	Tenofovir	26	21,5
	Interferón pegilado	26	21,5
	Interferón $\alpha$ 2b recombinante	20	16,5

Fuente: datos obtenidos de la Historia clínica.

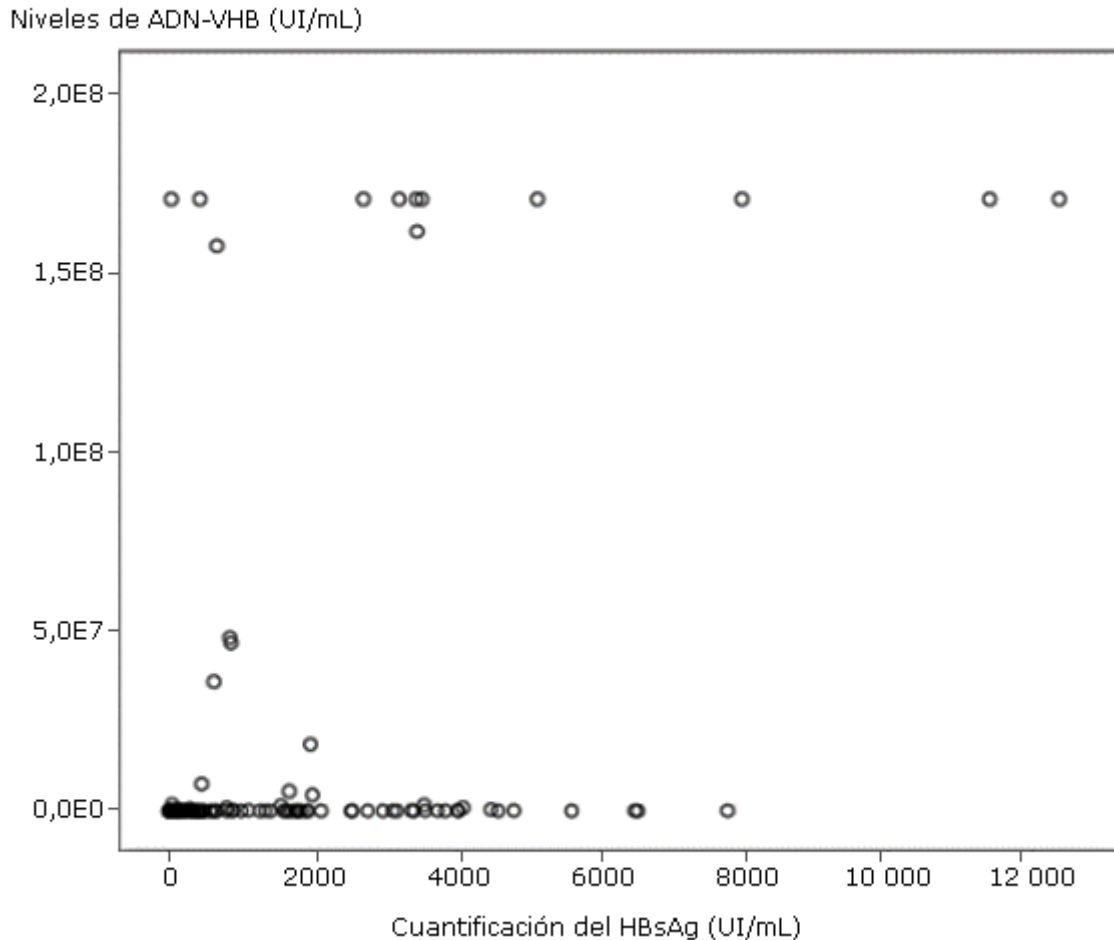
Dentro de las características biomoleculares llama la atención la identificación de dos pacientes con HBsAg negativo por el análisis cualitativo, cuyas concentraciones de HBsAg fueron bajas 0,192 y 0,166 UI/mL, respectivamente. Las concentraciones de HBsAg fueron en su mayoría 94 (77,6 %) altas o muy altas. La mayor parte de los pacientes (más del 80 %) presentaron niveles detectables de viremia ADN-VHB (Tabla 2).

**Tabla 2** - Características biomoleculares de los pacientes infectados crónicos por virus de la hepatitis B. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

Características biomoleculares		No.	%
Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)	Positivo	119	98,3
	Negativo	2	1,7
Concentración de HBsAg	Bajas	10	8,2
	Medias	17	14
	Altas	43	35,6
	Muy altas	51	42,2
Títulos de ADN-VHB (carga viral)	No detectable	21	17,3
	Detectable	100	82,7

Fuente: datos obtenidos de la Historia clínica.

La correlación o relación lineal entre títulos de ADN-VHB y la cuantificación del HBsAg fue positiva: 0,433 ( $p < 0,001$ ) según se muestra en la figura 1. Los valores crecientes de ADN-VHB se correspondieron con valores ascendentes de HBsAg. La fuerza de esta relación fue moderada, ya que el valor de la correlación general fue superior a 0,3.



**Fig. 1** -Correlación entre títulos de ADN-VHB y la cuantificación del HBsAg de los pacientes infectados crónicos por virus de la hepatitis B. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

La correlación entre la cuantificación de HBsAg y el ADN-VHB, de acuerdo con las fases inmunológicas, fue positiva, y de fuerza moderada para los pacientes en las fases inmunológicas inmutoleras e inmunorreactivas, mientras que para los portadores inactivos la fuerza de correlación fue débil (Tabla 3).



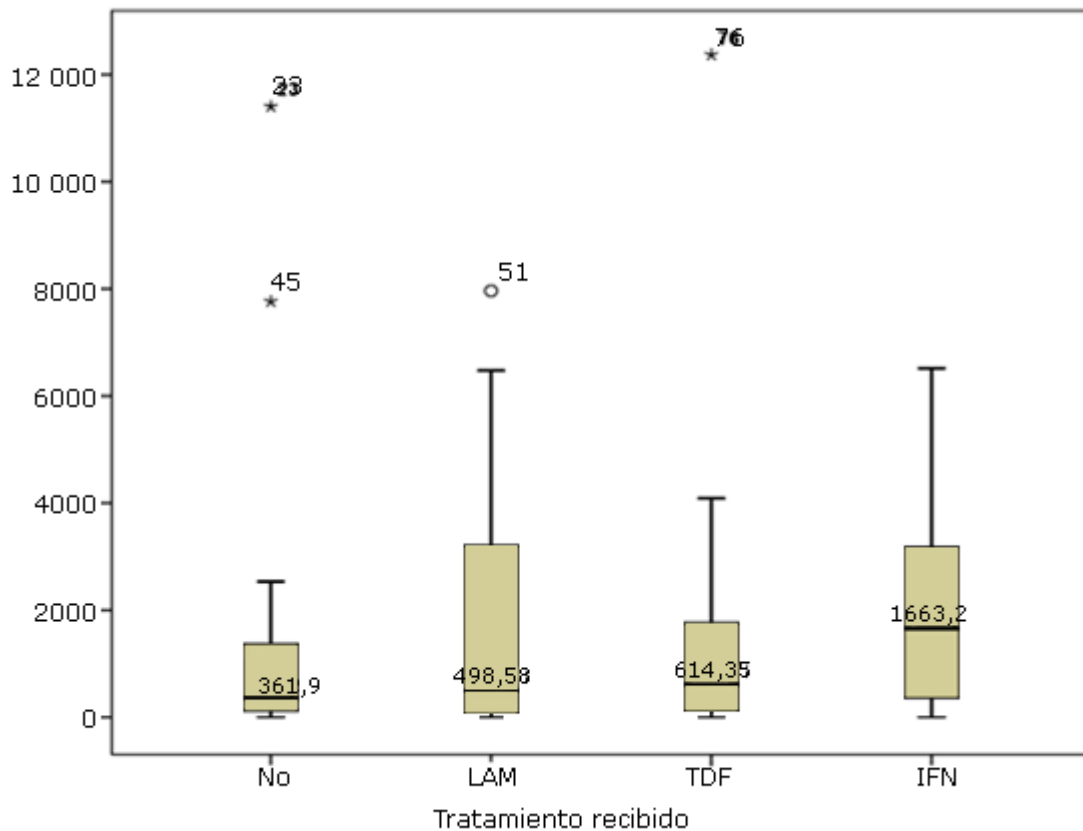
**Tabla 3** - Correlación entre cuantificación de HBsAg y ADN-VHB, según los estados de la infección crónica por virus de la hepatitis B. Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

Correlación	ADN-VHB(UI/mL) Mediana (rango)	Cuantificación del HBsAg (UI/mL) Mediana (rango)	rxxy	p
Portadores inactivos N = 81	2,0 x 10 <sup>1</sup> (0,0-1,0 x 10 <sup>4</sup> )	3,7 x 10 <sup>2</sup> (0,2-6,5 x 10 <sup>3</sup> )	0,290	0,001
Inmunotolerantes N = 20	1,1 x 10 <sup>6</sup> (5,6 x 10 <sup>1</sup> -1,7 x 10 <sup>8</sup> )	1,9 x 10 <sup>3</sup> (3,5 x 10 <sup>1</sup> -7,9 x 10 <sup>3</sup> )	0,390	< 0,001*
Inmunorreactivos N = 20	1,5 x 10 <sup>6</sup> (0,0-1,7 x 10 <sup>8</sup> )	2,3 x 10 <sup>3</sup> (4,8 x 10 <sup>1</sup> -1,2 x 10 <sup>4</sup> )	0,377	< 0,001*

Fuente: datos obtenidos de la Historia clínica.  
rxxy: correlación de Pearson.

No se observaron diferencias en las medianas de HBsAg en los pacientes, de acuerdo con el tipo de tratamiento antiviral recibido, sea lamivudina, tenofovir o interferón (Fig. 2).

Cuantificación del HBsAg (UI/mL)



**Fig. 2** - Medianas de concentración de HBsAg de acuerdo con el fármaco antiviral recibido.

Instituto de Gastroenterología, 2016-2018.

## Discusión

La mayoría de los pacientes estudiados tenía una adherencia al tratamiento antiviral oral superior al año, que pudiera ser la causa de la elevada frecuencia de fase inactiva de la enfermedad en ellos. Se debe destacar que los análogos de nucleótidos/sidos fueron los más usados, lo que obedece a las ventajas que ofrece esta terapia, dada su potente actividad antiviral y la administración oral con buena tolerancia, además de la disponibilidad y accesibilidad a los medicamentos que tiene la institución y el país. Los resultados de los principales estudios realizados hasta la fecha han demostrado una mayor inclinación al uso de los antivirales orales, pues en estos se reflejan respuestas en la reducción del ADN-VHB, normalización de alanina aminotransferasa en diferentes proporciones porcentuales, según el medicamento.<sup>(4)</sup>

Las características biomoleculares del grupo de estudio se corroboran con la literatura internacional, donde el HBsAg es el marcador de laboratorio más empleado en el diagnóstico de la infección crónica del VHB. Por eso, la mayoría presenta persistencia de los niveles de HBsAg como signo de replicación de la envoltura viral. La desaparición del HBsAg en pacientes con infección crónica representa el momento más próximo a la curación y refleja la existencia de un control inmunológico de la infección. En este trabajo, la mayoría de los pacientes no solo poseía HBsAg reactivo, sino que también titularon valores altos y muy altos de concentración del HBsAg y presentaron niveles detectables de viremia (ADN-VHB). Los resultados encontrados coinciden con otras investigaciones publicadas.<sup>(7,10,13,14)</sup>

Según los estudios reportados hasta la fecha se ha demostrado que la relación entre los títulos de HBsAg y los valores de ADN-VHB es compleja. Se ha invocado que la secreción de HBsAg es muy dinámica y varía a lo largo de la infección crónica, tanto de forma cuantitativa como cualitativa e influyen factores como el genotipo del VHB y la expresión del antígeno de la hepatitis B (HBeAg).<sup>(7,13)</sup>

Otro hallazgo importante de la investigación fue la detección de concentraciones de HBsAg de forma general en el rango de altas a muy altas en todas las fases inmunológicas. Hay que tener en cuenta que el número de hepatocitos que expresan HBsAg y la intensidad de esta expresión se puede conservar, a pesar del bajo nivel de replicación viral;<sup>(15)</sup> además, el rango definido para las concentraciones altas es amplio, por lo que un gran número de pacientes quedan incluidos en fase de portador inactivo.

Asimismo, las concentraciones más elevadas de este antígeno se observaron esencialmente a expensas de los inmunotolerantes e inmunorreactivos que presentaron los mayores niveles de replicación viral y, por tanto, las mayores concentraciones del HBsAg. Varios grupos han estudiado el comportamiento de la concentración del HBsAg en las distintas fases de la infección y han obtenido resultados diversos, ya que los estudios se han realizado en distintas poblaciones.<sup>(16,17,18)</sup>

Los valores de concentración de HBsAg se relacionan inversamente con el control inmunitario: a mayor control inmunitario, menores concentraciones de HBsAg. Se conoce que el VHB no es un virus citopático y su capacidad de lesión está condicionada por una respuesta inmunológica, básicamente a través de la inmunidad celular, que es capaz de eliminar las células infectadas y bloquear la infección de nuevas células. La eliminación de las partículas virales intracelulares no depende solo de una actividad citolítica específica, sino también de la supresión de la actividad viral por factores solubles como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón- $\gamma$  liberado por células T. En el caso particular de los inmunotolerantes, ellos presentan un sistema inmunitario comprometido de forma selectiva, por lo que se observan múltiples disfunciones de células T globales y células T específicas del VHB, las que muestran errores de la inmunidad innata y adaptativa; la falta de respuesta mediada por células T en el VHB crónico se debe en parte a la expresión de receptores coinhibidores y a la expresión de citocinas inmunosupresoras con dificultad para el aclaramiento viral que está asociada con la edad. Otra explicación puede ser la diferencia en la expresión del HBsAg relacionada con diferentes genotipos del VHB.<sup>(4,5,15,18,19,20)</sup>

Es conveniente aclarar que las técnicas de cuantificación de HBsAg detectan todas las formas de antígenos circulantes, debido a que los anticuerpos usados identifican epítomos de la proteína S del genoma del VHB y no son capaces de diferenciar entre el HBsAg asociado a viriones completos (infecciosas) y las partículas subvirales no infecciosas (filamentosas y esféricas), lo que explica por qué se registran valores altos en los pacientes en fase inactiva y en los pacientes que estaban en tratamiento.<sup>(7,21-23)</sup> El número de hepatocitos que expresan HBsAg y la intensidad de esta expresión se puede conservar, a pesar del bajo nivel de replicación. En el momento de la integración del genoma del virus en el genoma del huésped, no surge una plantilla que defina producción-replicación, por lo que el HBsAg podría

continuar produciéndose de forma integrada, independientemente de la replicación (viremia).<sup>(16,24)</sup>

El estudio realizado por *Moucari y Marcellin* demostró que la caída temprana en los valores séricos del HBsAg tiene un alto valor predictivo de respuesta virológica persistente al interferón pegilado en pacientes HBeAg negativos.<sup>(25)</sup> En un estudio similar, *Rijckborst* concluyó que en los pacientes que consiguieron una respuesta virológica persistente, los valores séricos de HBsAg disminuyeron de forma más marcada a partir de la semana 8, mientras que en los *no respondedores* estos valores permanecieron estables o disminuyeron ligeramente.<sup>(26)</sup>

La utilidad de la cuantificación del HBsAg durante el tratamiento con análogos de nucleósidos/tidos todavía no está bien definida. *Wursthon* y otros demostraron que el tratamiento con telbivudina redujo progresivamente los valores de HBsAg desde el inicio del tratamiento.<sup>(27)</sup> La determinación cuantitativa del HBsAg podría ser útil en el seguimiento y para la valoración del tratamiento antivírico, pues mediante la cuantificación del HBsAg se identificarían a los pacientes que tienen una mayor probabilidad de eliminar el virus, herramienta útil para predecir la respuesta virológica persistente, y también para interrumpir el tratamiento en casos de ausencia de caídas en los valores del HBsAg.<sup>(26)</sup>

La utilidad de la cuantificación de HBsAg está mejor establecida para los tratamientos con interferón que para los análogos de nucleósidos/tidos.<sup>(4,27)</sup> Sin embargo, este resultado no lo compartimos, pues la mayoría de los pacientes está en curso de tratamiento con antivirales orales de baja barrera de resistencia (lamivudina), reflejo de la resistencia terapéutica frente al interferón. Además, pudiera ser que el valor de la concentración del antígeno de superficie esté subestimado por la falta de capacidad de diferenciar entre partículas virales completas de las incompletas. Estos planteamientos hipotéticos se establecen, ya que el trabajo no estuvo diseñado para medir esta variable.

Por ello, es necesario diseñar futuros estudios en esta línea. Las investigaciones sobre la cuantificación del HBsAg sérico han demostrado que la caída de dichos valores predice la pérdida del HBsAg. Por eso, se usa actualmente para seleccionar pacientes para el tratamiento, controlar la respuesta al tratamiento, así como para detectar la aparición de resistencia a los fármacos. También es posible que la cuantificación del HBsAg sérico sirva para predecir la presencia o ausencia de fibrosis. La cuantificación del HBsAg sérico no

puede sustituir a la cuantificación del ADN-VHB, pero ofrece información adicional a esta, ya que ayuda a la mejor caracterización del paciente.<sup>(4,6,16,17)</sup>

## **Limitaciones del estudio**

Los resultados de la investigación no pueden ser generalizados a toda la población cubana, dadas las características del muestreo en que se basa el estudio, que se limitó a los pacientes atendidos en un centro de atención terciaria.

La principal limitación de la investigación fue la imposibilidad de realizar el estudio de HBeAg, e identificar a los pacientes en cuanto a la presencia o no de HBeAg y anticuerpo antiantígeno (e) (HBeAc), por no disponer de reactivos. Ello impide el reconocimiento más completo de sus características clínicas y biomoleculares.

## **Conclusiones**

Las concentraciones de HBsAg en los pacientes infectados crónicos por el VHB son altas o muy altas, a pesar de que la mayoría son portadores inactivos. Existe una correlación positiva entre las concentraciones de HBsAg y los niveles de ADN-VHB. Estas concentraciones no difieren en los pacientes en relación con el tratamiento antiviral recibido.

## **Recomendaciones**

Realizar estudios con una muestra más heterogénea de infectados crónicos y valorar el comportamiento de la concentración de HBsAg por VHB de acuerdo con los diferentes genotipos HBeAg positivo/negativo y el daño histológico.

## **Referencias bibliográficas**

1. Blumberg, Baruch S, Harvey J Alter and Sam Visnich. A “new” antigen in leukemia sera. Hepatitis B and The Prevention of Primary Cancer of the Liver: Selected Publications

- of Baruch S Blumberg. 2000. 248-253. Available from: [https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812813688\\_0019](https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812813688_0019)
2. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos (t) ide analogues cessation among Asian chronic hepatitis B patients: a systematic review. *Hepatology*. 2018. [updated Dec 18]. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30474>
  3. Xu CJ, Zhang CP, Luo BF, Liu LJ, Wang YZ, Wang XH, *et al*. Prevalence and characterization of hepatitis B and C virus infections in a needle-sharing population in Northern China. *BMC Public Health*. 2015:460. [updated May 2; cited 15/1]. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1808-0>
  4. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017 [updated Aug; cited 67 2]. 370-98]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781730185X>
  5. Ahn, Sang Hoon, *et al*. Hepatitis B surface antigen loss with tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a: week 120 analysis. *Digestive diseases and sciences* 63.12 (2018): 3487-3497. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-018-5251-9>
  6. Alidjinou EK, Michel C, Canva V, Ajana F, Hober D, Bocket L. Very slow decline of hepatitis B virus surface antigen and core related antigen in chronic hepatitis B patients successfully treated with nucleos (t) ide analogues. *Journal of Medical Virology*. 2018:989-993. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25028>
  7. Cheng J, Dai Y, Yan L, Zhou H, Xu X, Sun C, *et al*. Clinical Characteristics and Correlation Analysis of Subjects with Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Sustained Low Levels of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) 2018 [updated Mar 29; cited 24]. 1826-35]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29593208>
  8. Hsu WF, Chen CF, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, *et al*. Trajectories of serum hepatitis B surface antigen kinetics in patients with chronic hepatitis B receiving long-term nucleos (t) ide analogue therapy. *Liver International*. 2018: 627-635. [updated Apr; cited 38 4]. 627-35]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13564>

9. Kuo MT, Tseng PL, Chou YP, Chang KC, Tsai MC, Kuo YH, *et al.* Role of hepatitis B surface antigen in hepatitis B virus relapse after entecavir or tenofovir prophylaxis in patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2018:1766-1772. [updated Oct; cited 33 10]. 1766-72]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14142>
10. Rodríguez-Pelicer, Cira V, *et al.* Validación de un inmunoensayo tipo ELISA para la cuantificación de los niveles séricos de antígeno de superficie en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B. *Revista Biomédica* (2017): 111-123. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-84472017000300111&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-84472017000300111&script=sci_arttext)
11. European Association for The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 2012: 167-185. [cited 57 1]. 167-85]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00167-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00167-5/abstract)
12. The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical principles of medical research involving human subjects. 2014 [updated May; cited 3/6/2015]. DeklaracjaHelsinkiSwiatowegoStowarzyszeniaLekarzy (WMA). Etycznezasadyprowadzeniabadanmedycznych z udzialemludzi.; 298-301]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964504>
13. Rodríguez, Manuel, and María Luisa González-Diéguéz. Cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en la caracterización y seguimiento. *Gastroenterología y Hepatología.* 2014; 37:8-14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570514700639>
14. Li MR, Zheng HW, Ma SM, Liu YY, Qie LX, Li JQ, *et al.* Correlations between serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody titers and liver fibrosis in treatment-naive CHB patients 2018 [updated Dec; cited 81 12]. 1052-9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143430>
15. Lin TC, Chiu YC, Chiu HC, Liu WC, Cheng PN, Chen CY, *et al.* Clinical utility of hepatitis B surface antigen kinetics in treatment-naive chronic hepatitis B patients during long-term entecavir therapy 2018 [updated Feb 14; cited 24 6]. 725-36]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29456411>

16. Qiu YW, Huang LH, Yang WL, Wang Z, Zhang B, Li YG, *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients 2016 [updated Feb; cited 43/8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523639>
17. Ozkan H. HBV Treatment in Turkey: The Value of Hepatitis B Surface Antigen Quantification of Chronic Hepatitis B Patients in the Long-term Follow-up-A Single-center Study 2017 [updated Jan-Jun; cited 7/18/2-3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29201779>
18. Wu CC, Chen YS, Cao L, Chen XW, Lu MJ. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis 2018 [updated Aug 21; cited 2/4/19. 3488-99]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30131655>
19. Chakrabarty G, Bruce M, Horner M, Wang B, Agarwal K, Carey I. Can quantitative hepatitis B surface antigen levels predict the severity of liver disease in genotype E Patients? 2018 [updated Jan; cited 25/1/19:80-7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28710798>
20. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions 2017 [updated May; cited 15/6/19: 1297-309]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219691>
21. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang T-T, *et al.* Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA 2014 [cited 1/4/19:65]. 1240-8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462735>
23. Chan, Henry Lik-Yuen, *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011—a core group report. *Journal of Hepatology*. 2011;1121-1131. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827811004971>
24. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis 2016 [updated Jan; cited 6/3/18:284-306]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566246>



25. Moucari R, Marcellin P. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B 2011 [updated Jan; cited 31 Suppl 1]. 122-8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205149>
26. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, *et al.* Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels 2010 [updated Aug; cited 52 2]. 454-61]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683945>.
27. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, *et al.* Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients 2010 [updated Nov; cited 5/2/19: 1611-20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931556>

#### **Conflicto de intereses**

No existen conflictos de tipo financiero ni de interés actual o potencial relacionados con este manuscrito.