

Guía de Hepatitis B

SOCIEDAD ARGENTINA DE HEPATOLOGÍA

SALA4

Coordinadoras: Paz Silvia, Campuzano
Soledad, Rodriguez Gazari Mercedes

Colaboradores: Barbero Manuel, Bessone
Fernando, Ciocca Mirta, Colombato Luis,
Darwich Jorge, Fainboim Hugo, Fassio
Eduardo, Fay Fabián, Figueroa Sebastián,
Flichman Diego, Gadano Adrián, Galdame
Omar, Giadans Cecilia, Giovacchini Carlos,
Gonzalez Balerga Esteban, Gonzalez Jorge,
Landeira Graciela, Martinez Karina, Masso
José, Ramonet Margarita, Ridruejo Ezequiel,
Silva Marcelo, Tanno Hugo, Villamil Federico,
Florencia Yamasato.

Abreviaturas:

ADD: Antivirales de acción directa

ADV: Adefovir

AFP: Alfafetoproteína

ALT: Alanino aminotransferasa

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Anti-HBs: Anti-antígeno de superficie de HBV

Anti-HBe: Anti-antígeno e de HBV

Anti-HBc IgM: Anti-core IgM

Anti-HBc total: Anti-core total

APRI: Aspartate aminotransferase/platelets ratio index

AST: Aspartato aminotransferasa

ccc-DNA: DNA circular covalentemente cerrado

CD4+: Linfocitos CD4 positivos

CV: Carga viral

DNA: Ácido desoxiribonucleico

ETV: Entecavir

FTC: Emtricitabina

FDA: Food and Drug Administration (EE.UU.)

FIB-4: Fibrosis-4 score

GGHB: Gamaglobulina anti-HBV

HAV: Virus de hepatitis A

HBeAg: Antígeno e de HBV

HBsAg: Antígeno de superficie de HBV

qHBsAg: Antígeno de superficie cuantitativo

HBV: Virus de hepatitis B

HBV-DNA: Carga viral HBV
HCB: Hepatitis crónica B
HCC: Carcinoma hepatocelular
HCV: Virus de hepatitis C
HDV: Virus de hepatitis D
HEV: Virus de hepatitis E
HGNA: Hígado graso no alcohólico
HIV: Virus de inmunodeficiencia humana
IHA: Insuficiencia hepática aguda
IRC: Insuficiencia renal crónica
LAM: Lamivudine
LdT: Telbivudine
MELD: Modelo de enfermedad hepática terminal
NUCs: Análogos nucleós(t)idos
OBI: Infección oculta por HBV
PAN: Panarteritis nodosa
Peg-IFN: Interferón pegilado
pg-RNA: RNA pregenómico
TAF: Tenofovir alafenamida
TARV: Tratamiento antirretroviral
TDF: Tenofovir disoproxil fumarato
TH: Trasplante hepático
TR/POL: Transcriptasa reversa/Polimerasa
UI: Unidades internacionales
xVN: Veces por sobre el valor normal

MODULO I

1. Virología

El virus de la hepatitis B (HBV) pertenece a la familia hepadnaviridae. Su genoma está compuesto por una doble hebra de DNA relajado que al ingresar al núcleo del hepatocito es reparada y transformada en el cccDNA (DNA circular, covalente y cerrado). Es a partir de esta estructura que por acción de la polimerasa viral se generan los transcriptos que darán lugar al RNA pregenómico (RNA_{pg}), a las enzimas transcriptasa reversa/polimerasa (TR/POL), antígeno de superficie (HBsAg), antígenos e (HBeAg) y core (HBcAg) y proteínas estructurales como la proteína X ⁽¹⁾.

A partir del RNA_{pg}, tendrá lugar el proceso de transcripción reversa para dar lugar a hebras de DNA. Estas pueden tener 3 destinos: a) formar un nuevo virión, que luego será exportado hacia la superficie y liberado para infectar un nuevo hepatocito; b) será trasladado al núcleo para sumarse al pool de cccDNA de ese hepatocito; c) integrarse en forma aleatoria al DNA del huésped (estas formas integradas no tienen rol en el ciclo replicativo)^(2,3). Es importante tener en cuenta que también son liberadas desde el hepatocito infectado proteínas virales libres de DNA que fueron producidas en exceso (HBsAg, HBeAg).

El cccDNA es el responsable de la persistencia de la infección por HBV pese al tratamiento, dado que los antivirales análogos nucleósidos/nucleótidos (NUCs) no tienen acción directa sobre esta estructura, y es en esta también, donde se acumulan las mutaciones de resistencia a NUCs⁽³⁾.

La TR/POL del HBV carece de lectura de prueba, es decir, no chequea si la copia se realizó en forma fidedigna, permitiendo la coexistencia de varias cuasiespecies. Esta variabilidad constituye una ventaja adaptativa que le permite adecuarse a las exigencias del medio (presión inmune o presencia de antivirales), seleccionando y permitiendo el desarrollo de aquellas cuasiespecies más adaptadas a la circunstancia del medio. Inicialmente estas variantes seleccionadas tienen una menor capacidad replicativa pero luego, con la continuidad de la presión del medio, se continúan seleccionando las cuasiespecies, con la consecuente mejora en la capacidad replicativa. Esto determina la resistencia clínica que podemos observar, por ejemplo, con el uso de NUCs⁽⁴⁾.

2. Inmunopatogenia de la infección por virus B

La patogenia de la infección por HBV es el reflejo de una compleja interacción virus-hospedador. El curso de la infección está condicionado por factores del hospedador⁽⁵⁾, mientras que el daño hepático asociado a la cronicidad está determinado sustancialmente por la respuesta inmune ⁽⁶⁾.

El establecimiento de la infección crónica por HBV se sustenta principalmente en dos eventos: la evasión viral de la respuesta inmune innata y la inducción de un estado de tolerancia caracterizado por la disfuncionalidad celular del sistema inmune innato y adaptativo⁽⁷⁾.

La infección crónica por HBV se caracteriza por presentar:

a. Inducción deficiente de la respuesta inmune innata.

Se han identificado diferentes proteínas virales que interfieren con la respuesta inmune innata, inhibiendo la expresión de receptores de tipo Toll (TLRs), bloqueando la activación de factores de regulación del interferón o induciendo la degradación proteosómica de la proteína de señalización antiviral mitocondrial, entre otros ⁽⁸⁾.

b. Disfuncionalidad de las células de la inmunidad innata

La disfuncionalidad de las células de la inmunidad innata (células NK, NKT, células de Kupffer, macrófagos, etc.) es un factor determinante en la evolución a la cronicidad. Las células NK muestran en el curso de la infección crónica una actividad citotóxica intacta o incluso exacerbada y una capacidad de secreción de citoquinas disminuída ⁽⁹⁾. Este desequilibrio se correlaciona con la severidad del daño hepático ⁽¹⁰⁾ y es causado por citoquinas inmunosupresoras, como IL-10 y factor de crecimiento transformante- β (TGF β) ⁽¹¹⁾.

Las células dendríticas derivadas de monocitos y plasmocitoides y los macrófagos, modulan las funciones de las células NK y, durante el curso de la infección por HBV, presentan una significativa disminución de la expresión de citoquinas, lo que altera su capacidad antiviral no citolítica ⁽¹²⁾.

Estos mecanismos contribuyen al establecimiento de la infección crónica y a la injuria hepática mediada por un estado de inflamación persistente.

c. Disfuncionalidad y agotamiento de las células de la inmunidad adaptativa.

Durante las infecciones por HBV autolimitadas, los linfocitos Th presentan un perfil Th1 caracterizado por la secreción de IFN- γ y TNF- β que promueven la producción de anticuerpos neutralizantes, el reclutamiento de células inmunes, el proceso de presentación antigénica y la estimulación de las funciones de los linfocitos T citotóxicos (CTL)específicos. Sin embargo, durante la infección crónica se observa un cambio fenotípico de un perfil antiviral Th1, a un perfil pro-inflamatorio Th17, el cual favorece el

reclutamiento de neutrófilos y monocitos al sitio de lesión contribuyendo tanto a la pérdida de las funciones efectoras de los CTL específicos como a la exacerbación de la inflamación ⁽¹³⁾.

Durante la infección crónica se observa que los CTL específicos presentan un fenotipo agotado, con expresión de receptores inhibitorios del tipo de PD1 y CTLA-4 en su membrana, menor capacidad de proliferación y marcada disfuncionalidad.

d. Inducción de factores reguladores

La exposición prolongada a antígenos virales es una de las principales causas del agotamiento de las células T⁽⁹⁾. Asimismo, diferentes proteínas virales participan en la inhibición de la inmunidad adaptativa suprimiendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias ⁽¹⁴⁾. La proteína Core del HBV favorece la producción de IL-10 y TGF- β , citoquinas con potente actividad anti-inflamatoria y supresora de la respuesta T⁽¹⁵⁾. Además, estas citoquinas también ejercen su actividad sobre las células hepáticas estrelladas, favoreciendo su activación y el desarrollo de fibrosis. Por su parte, el HBsAg promueve un estado de anergia en las células T específicas desencadenado por la constante estimulación antigénica. Finalmente, la proteína X del HBV, interfiere con el procesamiento y la presentación de antígenos virales ^(16,17).

3. Epidemiología del virus de Hepatitis B

La infección por HBV es un problema de salud pública mundial ⁽¹⁸⁾. Se sugiere que más de 2000 millones de personas se han infectado con el HBV y que 248 millones están infectadas de forma crónica ⁽¹⁹⁾. Aproximadamente el 15% a 25% de las personas con infección crónica por HBV mueren de cirrosis o hepatocarcinoma (HCC) ^(19,20). Existen regiones de alta endemicidad en Asia central, sudeste asiático y África subsahariana donde la tasa de portadores es mayor del 8%. Con respecto a Sudamérica, la prevalencia varía enormemente según la región, existiendo una gran diversidad incluso en un mismo país. Regiones con alta prevalencia, como la cuenca del río Amazonas y el noroeste de Sudamérica contrasta con la baja prevalencia de la región sureste. Se estima que hay una tasa de prevalencia del 4.8% en las comunidades rurales de Bolivia, 1.8 a 23% en ciertas regiones de Colombia y 5 a 11% en algunas regiones de Venezuela. La población amerindia de estas regiones presenta las mayores tasas de infección por HVB. En la Amazonia, alrededor del 20% de los portadores del HBV son también infectado con el virus de la hepatitis delta (HDV) ⁽²¹⁾.

En regiones de baja endemicidad, como Estados Unidos, Europa del Norte, Australia y algunas zonas de Sudamérica (incluyendo a Argentina), la prevalencia es inferior al 2%. El medio Oriente, algunos países de Europa del Este y en la cuenca del Mediterráneo, se consideran áreas de endemicidad intermedia con una tasa de entre 2% y 8% ^(20,22). Ha habido una disminución general de la prevalencia de HBsAg a lo largo del tiempo en la mayoría de los países, pero con aumentos notables en los países de África y Europa del Este ⁽²⁰⁾. Esto último está relacionado seguramente con baja cobertura en los programas de inmunización ⁽²³⁾.

Las hepatitis virales en Argentina constituyen Eventos de Notificación Obligatoria según la Ley Nacional 15465/1960 ⁽²⁴⁾ vigente y la actualización de las Normas de Vigilancia y Control de Enfermedades según Resolución 1715/2007⁽²⁵⁾. Se reportan alrededor de 500 casos por año en los últimos años, siendo estos más frecuentes en adultos entre 20 y 40 años. En cuanto a la transmisión materno infantil se destaca una prevalencia baja en el grupo de embarazadas (alrededor del 0.13%) y un muy bajo número de casos notificados en menores de un año. Esta información es recabada por las unidades centinelas que forman parte del sistema de vigilancia. En la Tabla 2 se muestra la prevalencia de antiHBc y HBsAg en donantes de sangre de Argentina en el periodo 2014-2018.

Años	2014	2015	2016	2017	2018
N° DS	510.118	492.682	500.653	369.750	424.796
HBsAg	0.20%	0.18%	0.21%	0.19%	0.21%
antiHBc	1.38%	1.31%	1.36%	1.16%	1.00%

Tabla 1: Prevalencia de antiHBc y HBsAg en donantes de sangre (DS) en Argentina.

Fuente: Elaboración en base a la información consolidada de la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional sobre la Memoria Anual de Actividades de los Programas

4. Vías de transmisión

El HBV es altamente infeccioso y puede transmitirse aún en ausencia de sangre visible, ya que permanece viable en superficies ambientales durante por lo menos siete días ⁽²⁶⁻²⁹⁾. Todas las personas HBsAg positivas son potencialmente infectantes, pero aquellos con HBV-DNA elevado o aquellos con HBeAg detectable, lo son aún más ⁽²⁸⁾. Personas con infección oculta por HBV (OBI), con HBsAg no detectable, pero que tienen HBV-DNA detectable también podrían transmitir la infección ^(30,31).

Entre los adultos, el HBV se transmite principalmente por vía percutánea, perinatal y por contacto sexual. La vía percutánea es un modo de transmisión muy eficaz. El semen y las secreciones vaginales de personas virémicas son infecciosos. En las áreas de baja prevalencia, la transmisión sexual es la principal vía de contagio. La exposición a mucosas no indemnes aumenta el riesgo de adquirir la infección. El HBV también se puede detectar en saliva, lágrimas y bilis. Los líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico también se consideran potencialmente infecciosos. La transmisión perinatal de madre a hijo puede ocurrir en el útero o en el parto. Presumiblemente, los bebés adquieren el HBV por filtración de sangre de la madre a través de la placenta (especialmente común durante el trabajo de parto) o por contacto con la sangre de la madre durante el parto a través de abrasiones en la piel o membranas mucosas, al tragar sangre materna o iatrogénicamente por procedimientos médicos ⁽³²⁻³⁴⁾. El HBsAg que se encuentra en la leche materna es poco probable que transmita la infección y, por lo tanto, la infección por HBV no es una contraindicación para la lactancia ⁽³⁵⁻³⁶⁾.

La orina, heces, vómitos, lavados nasofaríngeos, esputo y sudor no son vehículos eficientes de transmisión a menos que contengan sangre debido a que contienen bajas concentraciones de HBV ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

La transmisión también puede ocurrir desde contacto horizontal inaparente, por ejemplo, por compartir un cepillo de dientes o una máquina de afeitar, contacto con exudados de lesiones dermatológicas, o contacto con superficies contaminadas ⁽²⁹⁾.

La transmisión del HBV por transfusión de sangre o productos sanguíneos en la actualidad son excepcionales debido al tamizaje serológico y molecular previo de donantes ^(37,38).

Otras posibles fuentes de transmisión incluyen instrumentos médicos o dentales contaminados, inyecciones no seguras, lesiones cortopunzantes, trasplante de órganos, diálisis y medicina alternativa o estética invasivas ⁽³⁹⁾.

En nuestro medio, el reporte de las Unidades Centinela para el periodo 2007-2018, ha registrado los factores de riesgo (FR) en hepatitis agudas por HBV: 49% vía sexual, 36 % FRdesconocidos, 6% cirugías previas, siendo muy baja la drogadicción endovenosa. Para el reporte de hepatitis B crónicas los FR son: desconocidos 40%, vía sexual 31% y cirugía 13% ⁽⁴⁰⁾.

5. Diagnóstico y tamizaje

La primera aproximación al diagnóstico de la infección por HBV se alcanza principalmente por los marcadores serológicos, tanto de antígenos (Ag) virales como de anticuerpos (Ac). Existen diferentes marcadores de utilidad clínica:

- HBsAg (Ag de superficie): producido a partir del cccDNA y/o del HBV integrado, es el principal marcador para diagnosticar la infección.
- HBeAg y antiHBe: la positividad del HBeAg se observa en fases altamente replicativas. La seroconversión a antiHBe indica el pasaje a una fase de menor replicación.
- AntiHBc (Ac anti core total): indica contacto con el HBV, tanto pasado como actual. No es generado por la vacunación.
- AntiHBcIgM: La positividad de IgM es necesaria para el diagnóstico de HBV aguda aunque también puede estar presente durante los flares en la fase crónica.
- AntiHBs: indica la presencia de Ac protectores (secundarios a vacunación o infección HBV resuelta)

En la tabla 2 se describen los principales patrones serológicos ⁽⁴⁰⁾.

HBsAg	Anti HBc total	Anti HBc IgM	Anti HBs	Interpretación
POS	POS	POS	NEG	HBV aguda; reactivación aguda de infección crónica

NEG	POS	POS	POS/NEG	Infección aguda en resolución
NEG	POS	NEG	POS	HBV resuelta
POS	POS	NEG	NEG	HBV crónica
NEG	NEG	NEG	POS	Respuesta a la vacuna o transferencia pasiva por administración de gamaglobulina
NEG	POS	NEG	NEG	HBV resuelta; falso positivo
POS	NEG	NEG	NEG	HBV aguda temprana; inmunosuprimidos (evaluar HBeAg y HBV-DNA)

Tabla 2. Perfiles serológicos posibles en hepatitis B.

POS: Positivo - NEG: Negativo

La infección por HBV se caracteriza por su historia natural variable, producto de la interacción virus – hospedador, por lo que se requieren muchos otros elementos diagnósticos que se describen en la sección ‘Evaluación inicial’.

En cuanto al tamizaje, el testeo universal de infección por virus B está iniciado en aquellas áreas de endemicidad intermedia o alta ($\geq 2\%$), o en aquellos nacidos en países con dicha endemicidad. Argentina es considerado un país de baja endemicidad por lo que debería realizarse el testeo por grupos de riesgo, sin embargo, dado que se trata de una enfermedad inmunoprevenible recomendamos el testeo universal, tal y como se realiza en HCV y HIV.

Los grupos de riesgo para infección por HBV son:

- Transaminasas elevadas o enfermedad hepática en estudio
- Convivientes de HBV crónicos
- Parejas de HBV crónicos
- Antecedentes de uso de drogas
- Conductas sexuales no seguras
- Personas privadas de la libertad
- Residentes de instituciones
- Personas que requieren tratamiento inmunosupresor
- Coinfectados con HCV o HIV

- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
- Embarazadas y niños nacidos de madres HBsAg positivo
- Residentes o viajeros a áreas de intermedia o alta endemicidad
- Personas expuestas a material biológico
- Donantes de sangre, órganos o semen

Debe realizarse al menos con antiHBs y HBsAg, y vacunar a aquellos con ambos marcadores negativos. El testeo de antiHBc permite evaluar si ocurrió una infección por HBV previamente, y debe ser realizado en pacientes infectados con HIV, en aquellos pasibles de recibir tratamiento inmunosupresor, con infección por HCV previo al tratamiento, en insuficientes renales en plan de hemodiálisis y/o en donantes de hemoderivados u órganos ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Aunque los inmunoensayos efectivamente detectan HBsAg, estas pruebas tienen limitaciones en áreas de pocos recursos, dado que requieren equipamiento y personal entrenado para su realización. Los test rápidos para detección de HBsAg ofrecerían amplias ventajas en este escenario, permitiendo un menor costo y rapidez en el diagnóstico, que permitiría un inicio temprano del tratamiento ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Su sensibilidad varía ampliamente (43,5 a 99,8%), mientras que la especificidad es más robusta, cercana al 100% (90 a 100%).

Por alguna razón aún no dilucidada, estos test tienen menor sensibilidad cuando existe coinfección con HIV ⁽⁴⁷⁾.



Gráfico 1: Algoritmo de tamizaje.

Recomendaciones

- El testeo de infección por HBV está indicado en todas las personas al menos una vez en la vida, teniendo fuerte evidencia en mujeres embarazadas, donantes de sangre y pacientes con factores de riesgo de infección.
- El testeo debe realizarse con HBsAg y anti-HBs. En los pacientes infectados con HIV, HCV o aquellos que requieran tratamiento inmunosupresor, debe realizarse también antiHBc total.
- Pacientes con testeo negativo deben ser vacunados.

6. Vacunación

La vacunación, entre otras medidas, es la estrategia más eficiente en lograr un impacto significativo en la transmisión del virus de la hepatitis B, lo que convierte esta infección en una enfermedad inmunoprevenible.

En 1992, en Argentina, mediante la Ley Nacional Nro. 24.151/92, se indica la vacuna a grupos de riesgo y, en forma obligatoria, al personal de salud. En noviembre del año 2000, se incorporó en el Calendario Nacional Obligatorio (Resol. Nro. 940/00) la vacuna al niño recién nacido, y tres años más tarde se agrega la vacunación a preadolescentes (11 años) que no hayan sido vacunados previamente.

Finalmente, en 2012 se establece la vacunación universal. Desde entonces, la vacuna se encuentra en centros de salud públicos y vacunatorios, se administra de forma gratuita y sin necesidad de orden médica ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾.

Agente Inmunizante

Versión monovalente: Contiene entre 10µg y 20µg deHBsAg depurado (según dosis pediátrica o de adulto respectivamente) elaborado mediante la técnica de ingeniería genética, ADN recombinante.

Vacuna pentavalente (quíntuple celular), o la séxtuple acelular, contienen 10µg de HBsAg depurado. No debe ser utilizada como primera dosis en recién nacido. Si puede utilizarse para completar el esquema en niños a partir de los 2 meses de vida, según el esquema 2,4 y 6 meses de vida.

Vacuna anti Hepatitis A y B: Indicada a partir del año de vida.

Esquemas recomendados

Recién nacido:

- ✓ Solo utilizar versión monovalente de 5µg o 10µg (según laboratorio productor).
- ✓ Aplicar en las primeras 12hs de vida.
- ✓ Intramuscular (muslo).
- ✓ Se debe completar esquema con versión combinada en el 2do, 4to y 6to mes de vida, completando así las 4 dosis recomendadas (inmunogenicidad del 95%)
- ✓ En neonatos con menos de 2 kg de peso al nacer, diferir la primera dosis para la semana 4.

Niños, adolescentes y adultos:

- ✓ Intramuscular en deltoidea a partir de los 12 meses de vida.
- ✓ Clásico: 3 dosis, 0-1-6 meses.
- ✓ Alternativos: 3 dosis, 0-1-4 meses, o 0-2-4 meses.
- ✓ Esquema acelerado (debe indicarse en personas susceptibles y con alta exposición al virus):
 - Alternativa 1: 3 dosis y 1 de refuerzo, 0-1-2-12 meses.
 - Alternativa 2: 0-7-30 días, y refuerzo al año de la primera dosis.

*Hemodializados mayores de 20 años utilizar dosis de 40µg.

*En caso de esquema interrumpido o incompleto debe administrarse la o las dosis faltantes, sin importar el tiempo transcurrido desde la última dosis.

- ✓ Esta vacuna puede ser administrada durante el embarazo y la lactancia ⁽⁵⁰⁾.

Efectos adversos y contraindicaciones

Es una vacuna muy segura. El dolor en la zona es la manifestación más frecuente (2%-29%). Fiebre y anafilaxia son extremadamente raras ⁽⁵¹⁾.

La única contraindicación es el antecedente de alergia grave a la vacuna o a alguno de sus componentes. Se sugiere evitar durante una enfermedad aguda, moderada a severa, con o sin fiebre. Puede ser aplicada sucesivamente, o al mismo tiempo, con cualquier otra vacuna del calendario nacional.

No respondedores

Aproximadamente un 10% de las personas que reciben el esquema de vacunación clásico no llegan a elevar los niveles de anti-HBs a valores protectores (>10 mUI/ml). Si es una persona en situación de riesgo elevado y continuo, deberá recibir nuevo esquema de vacunación completo.

En el caso de inmunodepresión (pacientes en diálisis, HIV, cirróticos, trasplantados) se sugiere nuevo esquema de vacunación, pero con dosis doble (40µg)⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

Situaciones especiales:

- Cuando evaluar niveles de antiHBs: En personal de salud, usuarios de drogas endovenosas activos, personas con prácticas sexuales de alto riesgo e inmunocomprometidos, al menos 4 semanas después de la última dosis recibida ⁽⁵⁶⁾. Se sugiere hacer controles anuales en pacientes hemodializados e indicar una dosis booster de vacuna según los niveles de antiHBs. No ha sido determinada la necesidad de adoptar la misma conducta con otros inmunocomprometidos.
- Personal de salud: no testear nuevamente a aquellos que hayan alcanzado niveles de antiHBs > 10 mUI/ml.

Profilaxis post exposición: población general y trabajadores de la salud.

Si el personal de salud sufre una exposición a sustancias biológicas con riesgo de contagio, debe evaluarse a la fuente y al expuesto, y actuar según las siguientes recomendaciones ⁽⁵⁶⁾:

		Situación post exposición inmediata		Profilaxis Post exposición		Evaluar niveles de Anti-HBs post vacunación
		HBsAg (Fuente)	AntiHBs (PS)	HBIG	Vacunación	
Personal de la Salud (PS)	Respondedor documentado	No se requiere toma de conducta				
	No respondedor documentado, luego de 2 series de vacunación	Positivo/Desconocido	No está indicado	2 dosis, con 1 mes de intervalo.	-	-
	Vacunado, con respuesta incierta	Positivo/Desconocido	<10 mIU/mL	1 dosis	Iniciar revacunación	Si
		Negativo	<10 mIU/mL	No	Iniciar revacunación	Si
		Cualquier resultado	≥10 mIU/mL	No se requiere toma de conducta		
	No vacunado/esquema incompleto	Positivo/Desconocido	-	1 dosis	Completar vacunación	Si
		Negativo	-	No	Completar vacunación	Si

Tabla 3: Pautas de manejo en Personal de salud, frente a una exposición a material biológico, con riesgo de contagio de hepatitis B.

En población general, la conducta recomendada sería la siguiente ⁽⁵⁶⁾:

	Expuesto no vacunado	Expuesto vacunado
Fuente: HBsAg positivo	Iniciar esquema de vacunación y administrar HBIG	1 dosis de vacuna
Fuente: HBsAg desconocido	Iniciar esquema de vacunación	No se requiere toma de conducta

Tabla 4: Pautas de manejo en población general, frente a una exposición a material biológico, con riesgo de contagio de hepatitis B.

Recomendaciones:

- La vacunación para HBV debe ser aplicada de forma universal.
- La vacuna para HBV debe ser aplicada en el recién nacido dentro de las primeras 12 horas de vida.
- La respuesta a la vacunación debe ser evaluada en personal de salud, inmunosuprimidos y personas con alto riesgo de infección.
- Se consideran protectores niveles de antiHBs >10 mUI/ml, y una vez obtenidos no se requieren controles posteriores, excepto en pacientes en hemodiálisis. Considerarlo en otros pacientes inmunosuprimidos.

MODULO II

7. HISTORIA NATURAL

a. Hepatitis Aguda

La mayoría de las infecciones agudas por HBV en adultos inmunocompetentes son asintomáticas. Solo 20-30% de los infectados desarrolla cuadro clínico de hepatitis aguda con ictericia, astenia y elevación significativa de AST/ALT. La resolución de la hepatitis aguda, con aclaramiento del HBsAg se produce dentro de las 24 semanas de la infección en el 95% de los casos. Menos de 1% de los casos agudos desarrolla insuficiencia hepática aguda. En promedio el 5% de los pacientes con hepatitis aguda B evolucionan a la fase crónica.

Otro cuadro a considerar es el del *flare* o reactivación aguda que puede darse en pacientes con hepatitis crónica B (HCB), previamente desconocida. El diagnóstico diferencial es importante porque estos casos pueden requerir tratamiento antiviral a la brevedad, mientras que la hepatitis aguda B no. La discriminación entre ambas situaciones es muy difícil dado que los parámetros clínico-bioquímicos se superponen. Varios estudios han hallado que, en la hepatitis aguda los niveles de anti-HBc IgM son mayores y los de HBV-DNA menores que en la exacerbación del paciente crónico, pero hay discrepancias en los valores de *cut-off*. En el caso del anti-HBc IgM, los *cut-off* que han sido propuestos van de >5 S/CO (*sample/cut-off* del método) a >8 S/CO hasta un máximo de >20 S/CO ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Se ha propuesto que el nivel de HBV-DNA más eficaz en el diagnóstico diferencial entre pacientes agudos y crónicos es $5.5 \log^{10}$ IU/mL ⁽⁵⁸⁾.

Menos de 1% de los casos agudos desarrolla insuficiencia hepática aguda (IHA), definida como hepatitis aguda asociada a coagulopatía (RIN <1.5), en ausencia de

hepatopatía previa. Estos pacientes pueden desarrollar encefalopatía hepática evolucionando así a una falla hepática fulminante, cuadro con altísima mortalidad. Es por esto que se recomienda, ante una IHA, contactarse con un centro de trasplante. La fisiopatología subyacente en esta forma clínica es la respuesta inmune exagerada. Coincidentemente, en el momento de la presentación de IHA ya no se detectan HBV-DNA ni HBsAg séricos en una proporción de los pacientes ⁽⁵⁷⁾.

En promedio, 5% de los pacientes con hepatitis aguda B aparente, no consiguen aclarar el HBsAg dentro de los 6 meses y evolucionan a la HCB.

b. Hepatitis crónica

En el portador crónico del HBV, el curso de la enfermedad se clasifica en fases determinadas por la respuesta inmune del huésped que conduce a cambios en la actividad replicativa viral, y de cuya interacción resulta la presencia y severidad de la necroinflamación hepática, y por ende las indicaciones de tratamiento. La *European Association for the Study of the Liver* (EASL) propuso en el año 2017 una nomenclatura basada en diferenciar los estados de hepatitis de los de infección ⁽⁴¹⁾.

A continuación, se describen las fases de hepatitis crónica con su denominación clásica y, entre paréntesis, la propuesta por EASL. Es importante aclarar que los pacientes pueden no transitar todas las fases.

Fase 1 o de tolerancia inmune (infección crónica HBeAg-positivo): Esta fase es característica de los infectados en el período perinatal, en quienes puede extenderse de una a cuatro décadas. Presentan niveles muy elevados de HBV-DNA y HBeAg séricos, en tanto que las AST/ALT son persistentemente normales. La inflamación hepática está ausente o es mínima. La tasa de seroconversión de HBeAg a anti-HBe, espontánea o inducida por tratamiento, es muy baja, menor al 5% anual.

Fase 2 o de *clearance* inmune (hepatitis crónica HBeAg-positivo): El paciente que se infecta en la edad adulta ingresa directamente en esta etapa, caracterizada por la presencia de HBeAg, altos niveles de HBV-DNA, con AST/ALT elevados y actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Los picos sucesivos de elevación de transaminasas (*flares*) son característicos de esta fase. Existe relación directa entre la duración de esta etapa y el quantum de fibrosis, incluida la progresión a cirrosis. La tasa de seroconversión de HBeAg espontánea o inducida por el tratamiento es mayor que en la fase 1.

Fase 3 o de portador inactivo (infección crónica HBeAg-negativo): El ingreso a esta fase,

también llamada de control inmune, en general ocurre luego de un *flare* de fase 2 con lisis extensa de hepatocitos infectados por HBV, y seroconversión de HBeAg a anti-HBe, HBV-DNA no detectable o <2.000 UI/ml, AST/ALT persistentemente normales e inflamación hepática mínima o ausente. Cabe señalar, sin embargo, que el paciente puede haber alcanzado histología de cirrosis (ahora inactiva) particularmente si la fase 2 precedente fue muy extendida. Usualmente, los pacientes permanecen en fase 3 por muchos años. La tasa de aclaramiento del HBsAg es baja, de 1-3% anual. El pronóstico es bueno, la progresión a cirrosis o HCC durante esta fase es bajo ⁽⁶⁰⁾.

Fase 4 o de reactivación (hepatitis crónica HBeAg-negativo): puede desencadenarse por pérdida del control inmune durante la fase 3 espontáneamente o secundaria a tratamientos inmunosupresores; o bien por la emergencia de una variante del HBV incapaz de expresar el HBeAg. Estos pacientes tienen HBeAg negativo, anti-HBe positivo, HBV-DNA > 2.000 UI/ml solo que en niveles más bajos que en la fase 2. Las AST/ALT son elevadas o fluctuantes y la actividad necroinflamatoria está presente. Son pacientes de mayor edad, tienen fibrosis avanzada en mayor porcentaje y tasas bajas de remisión espontánea.

Fase 5 o de hepatitis crónica B resuelta (fase HBsAg negativo): caracterizada por la negativización del HBsAg en pacientes previamente positivos, con o sin aparición de anti-HBs, con HBV-DNA sérico no detectable (aunque el ccc-DNA puede ser detectable en hígado) y con AST/ALT persistentemente normales. Si el *clearance* del HBsAg se alcanzó antes del estadio de cirrosis, el pronóstico es mejor que si sucedió con cirrosis establecida, ante lo cual se impone implementar la vigilancia de HCC.

En una reciente guía española, esta etapa fue denominada también como cura funcional ⁽⁶¹⁾.

De acuerdo con lo previamente mencionado, el riesgo de progresión a cirrosis y/o a HCC es variable, dependiendo del tiempo transcurrido en las fases inmunoactivas. La incidencia acumulativa de cirrosis a 5 años oscila de 8 a 20%, siendo mayor en pacientes con hepatitis crónica HBeAg-negativo.

Pese a la existencia de antivirales que pueden modificar el curso natural de la hepatitis crónica B, un estudio reciente basado en la población general de Estados Unidos, mostró que los individuos portadores de HBsAg presentan riesgo de mortalidad de todas las causas aumentado 1.9 (IC 95%, 1.1-3.3) veces con respecto a personas nunca infectadas; mientras que el riesgo de mortalidad de causa hepática es 13.3 (IC 95%, 3.9-45.5) veces mayor que en la población general ⁽⁶²⁾.

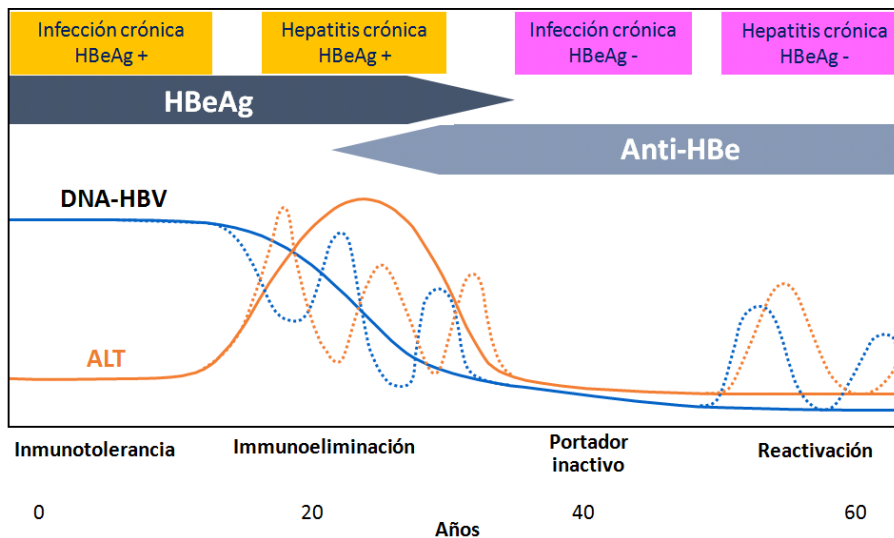


Gráfico 2: Fases de la enfermedad crónica por HBV con nomenclaturas clásica y nueva (Adaptado de Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006 Feb;43:S173-81)

8. Evaluación inicial de la infección crónica por HBV

La infección crónica por HBV se define por la presencia de HBsAg por más de 6 meses. Actualmente los estadios se dividen esquemáticamente en 5 fases en función de la presencia o ausencia del HBeAg, del aumento o no de transaminasas, de los niveles de HBV-DNA y del nivel de actividad inflamatoria ⁽⁴¹⁾. Por lo tanto, en un paciente con HBsAg positivo se requiere definir el estadio de la infección para establecer la indicación de tratamiento, la posibilidad de progresión de la fibrosis y definir el adecuado seguimiento. Para ello, la evaluación inicial debe comprender una correcta historia clínica con antecedentes familiares, exploración física, estudios serológicos, cuantificación del HBV-DNA, un estudio ecográfico adecuado, métodos no invasivos de evaluación de fibrosis y eventualmente biopsia hepática.

Se debe investigar la presencia de enfermedades autoinmunes, hepatopatía alcohólica, esteatosis, coinfecciones con HDV, HCV y/o HIV, dado que pueden influir en la evolución y en el grado de replicación viral ⁽⁶³⁾. Se debe solicitar IgG anti-HAV y vacunar en caso

de resultado negativo. También evaluar las manifestaciones extrahepáticas del HBV y si existen antecedentes familiares de HCC.

Dentro de los estudios bioquímicos, la determinación de ALT/AST es importante para ubicar el estadio de la infección. Valores normales no descartan la presencia de actividad inflamatoria significativa y/o de enfermedad hepática avanzada. Deben realizarse múltiples determinaciones pues el aumento puede ser intermitente. El tiempo de protrombina, Factor V y albúmina evalúan la gravedad de la enfermedad hepática.

Deben realizarse las siguientes determinaciones serológicas:

HBeAg y antiHBe: fundamentales para identificar la fase de la infección.

HBsAg cuantitativo (qHBsAg): En los últimos años creció el interés por este método para predecir el estadio de la infección. Desde el punto de vista virológico la producción de HBsAg refleja la actividad transcripcional del cccDNA en el núcleo de los hepatocitos infectados por HBV y del HBV-DNA integrado al genoma del hepatocito por lo cual la cuantificación del HBsAg no refleja exclusivamente la transcripción del cccDNA. Además, durante el ciclo de replicación viral, el HBsAg es liberado en cantidades superiores a las que se requieren para la formación del virión. Este exceso está presente como pseudo partículas virales, no infecciosas, de estructura filamentosa o esférica. Con las técnicas actuales se detectan todas las formas de HBsAg, sin poder diferenciar su origen ⁽⁶⁴⁾. En la evaluación inicial podría tener importancia para diferenciar la forma de infección crónica de la hepatitis crónica HBeAg negativo. De acuerdo con EASL ⁽⁴¹⁾ y APASL ⁽⁶⁵⁾, valores de HBsAg <1000 UI/ml con HBV-DNA <2000 UI/ml presentan un alto valor predictivo de infección crónica HBeAg negativo. Hay que tener en cuenta que estas conclusiones fueron hechas por trabajos realizados en genotipo B,C y/o D. En genotipos A y F no se confirmó este comportamiento ⁽⁶⁶⁾. Estos dos genotipos, junto con el D, son los más frecuentes en Argentina, por lo que los niveles de qHBsAg podrían no ser útiles en nuestro medio ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Se requieren estudios locales para aclarar esta situación.

Un nuevo marcador serológico aún no disponible en nuestro medio es el antígeno core. Se determina con técnica de electroquimioluminiscencia y se relaciona con la actividad transcripcional del cccDNA. Existen evidencias de que puede ser más útil que la cuantificación del HBsAg para diferenciar los estadios de infección crónica y de hepatitis crónica en pacientes HBeAg negativo porque es genotipo independiente ⁽⁷⁰⁾.

La determinación del HBV-DNA cuantitativo es de utilidad para identificar estadio, especialmente para diferenciar infección crónica HBeAg negativo, habitualmente con niveles menores a 2.000 UI/ml, de las que se presentan en hepatitis crónica HBeAg negativo, generalmente mayores a 20.000 UI/ml. Existen zonas grises con valores entre

2.000 UI/ml y 20.000 UI/ml con ALT normal que en la evolución se comportan parecido a la infección crónica HBeAg negativo. Antes de definir un estadio hay que realizar varias determinaciones (al menos tres en un año) para diferenciar especialmente los estadios HBeAg negativos ⁽⁴¹⁾.

La ecografía abdominal es de gran utilidad en la evaluación inicial para detectar signos de hepatopatía avanzada: bordes hepáticos irregulares y/o ecoestructura heterogénea y/o aumento de lóbulo caudado y signos de hipertensión portal como esplenomegalia, presencia de colaterales y/o ascitis. La presencia de adenopatías en el hilio hepático se relaciona con respuesta inmune inflamatoria, por lo que orienta al estadio de la infección. La ecografía también permite evaluar la presencia de esteatosis hepática. Asimismo, permite la detección de nódulos sospechosos de hepatocarcinoma.

Dentro de los métodos no invasivos para evaluar el grado de fibrosis hepática, la elastografía mide la rigidez hepática, y de esta manera, valora inicialmente la presencia de fibrosis significativa o cirrosis. Los valores de corte diagnóstico en Kpa fueron muy variables en los diferentes estudios y es por eso que resulta muy útil el uso de dos valores de corte en Kpa ⁽⁷¹⁾. Los valores <6.2 Kpa y > 9.4 Kpa presentan alto valor predictivo negativo y positivo respectivamente para fibrosis avanzada (F2 o más). Los valores < 9.4 Kpa y >13.1 Kpa son excelentes valores predictores negativos y positivos de cirrosis. En pacientes HBeAg negativo la elastografía hepática con valores menores a 7.1 Kpa más los valores de HBV-DNA<2000 UI/ml y ALT normales orientan al diagnóstico de infección crónica HBeAg negativo ⁽⁷²⁾. Tener en cuenta que la presencia de inflamación hepática reflejada por un aumento de ALT >5 veces el valor normal puede sobrestimar el grado de fibrosis.

Los scores bioquímicos para la determinación del grado de fibrosis como el FIB-4 o el APRI presentan poca precisión diagnóstica en portadores crónicos de HBV ⁽⁷³⁾. Sin embargo, en el caso del FIB-4, valores menores a 0.7 descartan la presencia de cirrosis en pacientes mayores a 30 años en un 97% de los casos.

Actualmente la biopsia hepática tiene pocas indicaciones, pudiendo ser útil en:

- Pacientes con infección HBeAg negativo en zona gris (HBV-DNA entre 2000-20.000 UI/ml con ALT normal)
- Pacientes con características de infección crónica HBeAg negativo pero con ALT elevada, para descartar causas asociadas
- Evaluación de enfermedades asociadas para determinar la importancia de cada una de ellas
- Resultados de elastografía no concluyentes o discordantes

Recomendaciones:

- Se debe realizar el diagnóstico adecuado del estadio de la infección mediante el uso de: HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA cuantitativo y niveles de ALT
- Se recomienda la elastografía hepática como método no invasivo para descartar fibrosis avanzada especialmente, ya que es superior a las determinaciones bioquímicas
- La ecografía debe ser realizada como parte de la evaluación inicial
- La biopsia hepática es de utilidad en situaciones especiales como evaluaciones de enfermedades asociadas, dudas diagnósticas en paciente HBeAg negativo y en los resultados de la elastografía

9. Cura funcional y cura virológica de HBV

Los principales obstáculos para lograr la cura de la infección por virus B son: la persistencia del cccDNA y la presencia de HBV-DNA integrado. Por lo tanto, se han propuesto varias definiciones de cura ⁽⁷⁴⁾.

Cura virológica: Indetectabilidad en suero del HBsAg y erradicación del HBV-DNA, incluyendo el cccDNA intrahepático y el integrado.

Cura funcional: Indetectabilidad sostenida en suero del HBsAg y del HBV-DNA con o sin seroconversión a antiHBs, con la persistencia de pequeñas cantidades de cccDNA y HBV-DNA integrado ⁽⁷⁵⁾.

La cura virológica se presenta como un objetivo difícil de alcanzar dado que no es observado en ningún estadio de la historia natural del HBV. En cambio, la cura funcional, es la observada tras una infección aguda resuelta o una HCB que alcance la seroconversión del HBsAg, por lo que se presenta más factible de ser alcanzada con tratamiento.

Obteniendo este último objetivo se lograría:

- i) Detener el tratamiento sin riesgo de recaída virológica y sin riesgo de progresión de la enfermedad hepática.
- ii) Reducir aún más el riesgo de HCC.
- iii) Cortar la cadena de transmisión.

MODULO III

10- OBJETIVOS E INDICACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

La infección por HBV no puede ser completamente erradicada con el tratamiento actual. Los objetivos últimos del tratamiento son mejorar la calidad de vida y la supervivencia mediante la prevención del desarrollo de cirrosis, de la descompensación de la cirrosis, de la enfermedad hepática terminal, del HCC y de la muerte relacionada con la enfermedad hepática. Además, el tratamiento previene la transmisión materno-fetal, la reactivación de la HCB y la prevención y el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al HBV ^(41,42,65).

Los objetivos del tratamiento antiviral son:

- Alcanzar la supresión sostenida del HBV-DNA (HBV-DNA no detectable) durante el tratamiento con NUCs. Esto se asocia con reducción de la actividad necroinflamatoria y con reducción de la progresión y/o reversión de la fibrosis ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾.
- En pacientes HBeAg-positivo, lograr la pérdida sostenida del HBeAg con o sin la seroconversión a anti-HBe, lo cual se asocia a un control parcial de la actividad del HBV y logra llevar la enfermedad a una fase de menor replicación viral ^(41,42,65).
- Alcanzar la pérdida sostenida del HBsAg con o sin la seroconversión a anti-HBs (cura funcional), pero pocas veces se logra ^(41,42,65).
- Alcanzar la normalización de los niveles de ALT.

Indicaciones de tratamiento

La indicación del tratamiento se basa en la combinación de tres criterios: carga viral, niveles de ALT y severidad de la enfermedad hepática. Las recomendaciones de las distintas sociedades científicas internacionales coinciden en éstas, aunque con pequeñas diferencias (Tabla 5) ^(41,42,65). Debemos tener presente los diferentes escenarios de la infección por HBV y, en función de ellos, indicar solo la terapia en los pacientes en las fases de hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo ^(41,42,65). Antes de iniciarse el tratamiento debe realizarse un seguimiento durante al menos 6 meses para evaluar la relación hospedador-virus y una eventual seroconversión, excepto en cirróticos donde el tratamiento debe iniciarse de forma inmediata ante una viremia positiva.

Se *deben* tratar los pacientes: HBeAg positivos o negativos, con HBV-DNA mayor o igual a 2.000 UI/ml y ALT mayor al VN y/o actividad necroinflamatoria o fibrosis al menos moderada (lesión igual o mayor a A2 y/o F2).

Los pacientes con cirrosis compensada o descompensada *deben* tratarse independientemente de los niveles de HBV-DNA y de ALT. Lo mismo sucede con los pacientes que presentan manifestaciones extrahepáticas.

Los pacientes HBeAg positivos o negativos, con HBV-DNA mayor o igual a 20.000 UI/ml y ALT mayor de 2 veces el VN *deben* tratarse independientemente del nivel de fibrosis, luego de haber descartado otras causas de hipertransaminasemia.

Los pacientes con infección crónica HBeAg positivo con altos niveles de HBV-DNA *podrían* tratarse si son mayores de 30 años, independientemente de la severidad histológica de la lesión hepática. Algunos autores consideran que todos los pacientes en esta fase debieran recibir tratamiento para prevenir el desarrollo de cirrosis y reducir el riesgo de HCC, aunque todavía no hay un consenso a este respecto ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

En los pacientes con infección crónica HBeAg positivo o negativo que no cumplan con los criterios de tratamiento pero que tengan antecedentes familiares de HCC y/o cirrosis, riesgo de desarrollar un HCC, de reactivación por el uso de inmunosupresión o de transmisión del HBV, la decisión de iniciar o no un tratamiento se deberá tomar individualmente.

En el caso de los pacientes HBeAg negativos existe una zona gris entre las fases de infección y hepatitis crónica ^(41,42,65). Esto está dado por fluctuaciones en los niveles de ALT y/o de HBV-DNA. En estos casos, debe hacerse un seguimiento clínico y virológico y decidir el inicio o no del tratamiento en cada caso en particular. La biopsia es de utilidad en este escenario ⁽⁸³⁾.

Seguimiento de los pacientes sin indicación de tratamiento

Los pacientes que no reciben tratamiento deben controlarse periódicamente con determinaciones de ALT, niveles de HBV-DNA y estadificación no invasiva de la fibrosis. El monitoreo varía según cada situación ^(41,42,65):

- Los pacientes con infección crónica HBeAg-positiva menores de 30 años que no cumplen con los criterios mencionados deberían realizarse determinaciones de ALT, niveles de HBV-DNA, HBeAg y HBsAg cada 6-12 meses, y evaluación no invasiva de la fibrosis cada 12 meses.
- Los pacientes con infección crónica HBeAg-negativa y HBV-DNA <2.000 IU/ml que no cumplen con los criterios mencionados deben seguirse con determinaciones de ALT y niveles de HBV-DNA y HBsAg cada 6 a 12 meses. Se recomienda una evaluación no invasiva de la fibrosis cada 2 a 3 años. Según la cuantificación del HBsAg, podrían dividirse en 2 grupos de pacientes: aquellos con qHBsAg <1000 UI /ml podrían realizar determinaciones de ALT y niveles de HBV-DNA cada 12 meses y una evaluación no invasiva de la fibrosis cada 3 años; los pacientes que tengan qHBsAg ≥1000 UI/ml deberán realizar determinaciones de ALT y niveles de HBV-DNA cada 6

meses y una evaluación no invasiva de la fibrosis cada 2 años. Cabe destacar aquí que el valor de la cuantificación del HBsAg ha sido evaluado en genotipo A, B, C y D, pero en genotipo F, el predominante en nuestro medio, aún debe ser estudiado ⁽⁸⁴⁾.

- Los pacientes con infección crónica HBeAg negativo y HBV-DNA ≥ 2.000 IU/ml que no cumplen con los criterios mencionados deben seguirse con niveles de ALT, HBV-DNA y HBsAg cada 3 meses durante el primer año, y luego cada 6 meses. Sería recomendable realizar una evaluación no invasiva de la fibrosis anual por 3 años. Si no presenta indicación de tratamiento durante los primeros 3 años, deberán seguirse como todos los pacientes en esta fase.

	HBV-DNA		ALT	Biopsia hepática
	HBeAg-positivo	HBeAg-negativo		
EASL ⁽⁴¹⁾	>2000	>2000	>xVN**	Necroinflamación/fibrosis Moderada
AASLD ⁽⁴²⁾	>20000	≥ 2000	≥ 2 xVN***	$\geq A3/\geq F2^*$
APASL ⁽⁵⁸⁾	>20000	>2000	> 2 xVN**	$\geq A2/\geq F2^*$
SAHE	>2000	>2000	\geq VN**	$\geq A2/\geq F2^*$

Tabla 5: Criterios de inicio de tratamiento en HBV sin cirrosis

xVN: Veces por sobre el valor normal

*Según METAVIR

**VN: 40 UI/L en hombres y mujeres

***VN: 35 UI/L en hombres y 25 UI/L en mujeres

Recomendaciones de tratamiento:

- Se debe indicar tratamiento a los pacientes:
 - HBeAg positivos o negativos, con HBV-DNA mayor o igual a 2.000 UI/ml y ALT mayor al VN y/o actividad necroinflamatoria o fibrosis al menos moderada (lesión igual o mayor a A2 y/o F2 por METAVIR).
 - Cirróticos (compensados o descompensados) con HBV-DNA detectable independientemente del nivel
 - Pacientes con aumento de transaminasas y HBV-DNA >20.000 UI/ml, independientemente del grado de fibrosis.
 - Presencia de manifestaciones extrahepáticas
- Considerar tratamiento individualizado en infección crónica:

- En pacientes HBeAg positivos mayores de 30 años con altos niveles de HBV-DNA
- Antecedentes familiares de cirrosis y/o HCC
- Riesgo de transmisión
- Riesgo de reactivación por inmunosupresión

Recomendaciones en pacientes sin indicación de tratamiento:

- En pacientes con infección crónica HBeAg positivo se recomienda: seguimiento con ALT, HBV-DNA, HBeAg y HBsAg cada 6-12 meses. Evaluación no invasiva de la fibrosis cada 12 meses.
- En pacientes con infección crónica HBeAg negativo y HBV-DNA <2.000 IU/ml se recomienda: seguimiento con ALT, HBV-DNA y HBsAg cada 6 a 12 meses. Evaluación no invasiva de la fibrosis cada 2 a 3 años.

11. Estrategias de tratamiento en pacientes *naive*

En el mundo actualmente existen dos estrategias principales de tratamiento para pacientes con HCB, una con NUCs y la otra con Interferón pegilado alfa-2a (PegIFNa). Debido a la falta de disponibilidad de este último en Argentina no se desarrollará en detalle dicho tratamiento. Los NUCs actualmente recomendados para el tratamiento del HBV incluyen aquellos con alta barrera genética al virus como lo son Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y Tenofovir alafenamida (TAF)⁽⁴¹⁾. El uso de Lamivudina (LAM), Adefovir (ADV) y Telbivudine (TBV) no está recomendado debido a su baja barrera genética y por lo tanto a la elevada posibilidad de que se genere resistencia a mediano/largo plazo ⁽⁴¹⁾.

La principal ventaja del tratamiento con un NUC potente es su perfil de seguridad favorable, y su alta y predecible eficacia antiviral a largo plazo que conduce a niveles indetectables del HBV-DNA en la gran mayoría de los pacientes ^(42,85). La inhibición de la replicación viral que se obtiene con el tratamiento con NUCs mejora significativamente la necroinflamación y la fibrosis hepática, pudiendo incluso conseguir la reversión de la cirrosis en algunos casos ⁽⁸⁶⁾. Como consecuencia de lo anterior, el tratamiento con NUCs reduce el riesgo de complicaciones de la enfermedad hepática y aumenta la supervivencia. Estos medicamentos pueden ser utilizados en la gran mayoría de los pacientes infectados por el HBV y representan la única opción de tratamiento para varios subgrupos, incluidos

aquellos con enfermedad hepática descompensada, trasplantes de hígado u otros órganos, manifestaciones extrahepáticas, hepatitis B aguda o exacerbación grave de una hepatitis crónica ⁽⁶¹⁾. Asimismo, los NUCs también son la única opción para prevenir la reactivación del HBV en pacientes bajo inmunosupresión. Además, es la estrategia indicada para prevenir la transmisión materno-fetal del HBV en pacientes embarazadas con viremia alta. En este escenario, el TDF ha demostrado eficacia y seguridad en la prevención de la transmisión materno fetal y el TAF se está posicionando como una alternativa segura ⁽⁸⁷⁾. Por el contrario, el principal inconveniente en el uso de NUCs en pacientes con HBC es la necesidad de un tratamiento prolongado, cuya duración es inicialmente indefinida.

La administración prolongada de TDF se ha asociado con deterioro de la función renal, disfunción tubular, incluyendo síndrome de Fanconi, y con un descenso de la densidad mineral ósea. Debido a esto, los pacientes deben ser monitoreados regularmente con función renal y densitometría ósea ⁽⁸⁸⁾.

TAF es un profármaco que alcanza altos niveles de TDF en las células hepáticas con una dosis menor que TDF, lo que se traduce en menores concentraciones plasmáticas y una menor exposición del fármaco en riñones, huesos y otros órganos, de manera que el uso de TAF se asoció de forma significativa con un menor deterioro de la función renal y una menor pérdida de densidad mineral ósea. Por otra parte, se ha observado que la disfunción renal desarrollada durante el tratamiento con TDF mejora al cambiar a ETV o a TAF ⁽⁸⁹⁾. Por ende, en pacientes con enfermedad renal crónica (eGFR < 60 ml/min) o con factores que predispongan a su desarrollo, incluyendo la edad mayor de 60 años, así como en aquellos con osteoporosis o riesgo de desarrollarla, ETV y TAF serían de elección. En pacientes con eGFR < 50 ml/min, TAF tiene la ventaja sobre ETV de que no precisa ajuste de dosis.

Al momento actual no existen evidencias suficientes para sustentar una diferente evolución clínica en cuanto a probabilidades de desarrollo de HCC, necesidad de trasplante hepático o muerte entre pacientes tratados con ETV o con TDF.

El fundamento de un enfoque basado en PegIFNa es inducir un control inmunológico a largo plazo con un tratamiento de duración finita. Teóricamente, el PegIFNa tiene la ventaja de su doble actividad, antiviral e inmunoestimulante ^(41,61).

Las tasas de negativización del HBeAg y del HBsAg que se obtienen con PegIFNa son superiores a las obtenidas con NUCs. La principal desventaja de este tratamiento es la alta variabilidad de respuesta y su perfil de seguridad desfavorable.

Recomendaciones:

- En HCB se recomienda el uso de NUCs con alta barrera genética (ETV, TDF, TAF)
- Se recomienda TDF para la prevención de la transmisión materno-fetal
- ETV y TAF serían de elección en pacientes con enfermedad renal crónica o con factores predisponentes, así como en aquellos con osteoporosis o riesgo de desarrollarla.

12. Evaluación de respuesta a tratamiento

El primer objetivo del tratamiento es obtener una respuesta virológica completa, definida por niveles no detectables de HBV-DNA en suero para los pacientes tratados con NUCs. Durante el tratamiento es recomendable monitorizar los niveles de HBV-DNA en suero cada 3 meses durante el primer año o hasta alcanzar la negatividad. Este intervalo puede prolongarse a determinaciones semestrales en los años posteriores. Esta estrategia permitirá detectar en tiempo y forma la falta de respuesta adecuada al tratamiento incluyendo el fallo primario, la respuesta virológica parcial y las recaídas virológicas, ya que todas se definen por el valor de la carga viral.

El segundo objetivo explorable solamente en pacientes con hepatitis crónica con HBeAg positivo, es la negativización del HBeAg, idealmente con seroconversión a anti-HBe. Esta respuesta indica un control inmunológico parcial del HBV y sugiere una evolución favorable que puede llevar al paciente a la fase de infección crónica por HBV, también llamada de portador inactivo. Sin embargo, y aún completando el tratamiento de consolidación, algunos pacientes presentan seroreversión con reaparición del HBeAg y HBV-DNA en suero mientras que otros evolucionan a una hepatitis crónica con HBeAg negativo debido a la emergencia de mutantes de la región pre-core o del promotor del core ⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾. Algunos autores han sugerido que la prolongación de la fase de consolidación puede mejorar la durabilidad de la respuesta al tratamiento ⁽⁹²⁻⁹³⁾. Por lo tanto, en los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo debe agregarse el HBeAg/antiHBe a los controles de HBV-DNA y ALT durante el tratamiento y el seguimiento alejado.

El tercer objetivo, y el más ambicioso, es la negativización del HBsAg, con o sin seroconversión a antiHBs, ya que representa la cura funcional, aunque no la cura virológica. La ausencia de HBsAg indica no solo una profunda inhibición de la replicación

viral sino también de las proteínas del HBV que son producidas a partir del cccDNA. Es recomendable solicitar HBsAg cada 12 meses durante y después del tratamiento, pero solo en pacientes con HBV-DNA no detectable. A su vez, el antiHBs debe investigarse solo en aquellos que hayan negativizado el HBsAg.

La normalización de aminotransferasas, o respuesta bioquímica, es un punto final menos relevante del tratamiento, ya que en la mayoría de los pacientes esto ocurre al suprimirse la replicación viral. Los brotes de ALT durante el tratamiento pueden ser inducidos por el hospedador o por el virus ⁽⁹⁴⁾. En el primer caso, el incremento de ALT es precedido por un descenso del HBV-DNA en un intento del sistema inmune de controlar la infección, mientras que en el segundo ocurre lo contrario y en general está asociado a suspensión del tratamiento o resistencia. En pacientes con incremento de ALT con carga viral no detectable para HBV deben descartarse otras causas comunes de incremento de las enzimas como coinfección con HCV o esteatohepatitis no alcohólica o alcohólica. Luego de iniciado el tratamiento con NUCs es recomendable solicitar ALT con los mismos intervalos que el HBV-DNA.

Los pacientes con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento y aquellos que reciben TDF deben tener controles trimestrales de creatinina o filtrado glomerular y de fosfatemia para evaluar la necesidad de conversión a ETV o TAF.

Recientemente se ha incorporado el dosaje cuantitativo del HBsAg (qHBsAg) al armamentario disponible para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infección por HBV, tanto antes como después del tratamiento. Conceptualmente, el qHBsAg, para algunos genotipos, es un marcador surrogante del cccDNA y por lo tanto un complemento del HBV-DNA en suero ya que, una vez inhibida la replicación viral, persiste la producción de las proteínas estructurales. En otros genotipos, como el F, la utilidad del qHBsAg es menor dado que reconoce otros orígenes ⁽⁹⁵⁾. La utilidad del qHBsAg para monitorizar la respuesta al tratamiento con NUCs es limitada y no existen reglas de suspensión basadas en sus niveles. Aun así, es importante destacar que en el curso de una infección crónica por HBV, con o sin tratamiento, la asociación de HBV-DNA no detectable con concentraciones bajas de qHBsAg (<1000 UI/ml) es un parámetro muy favorable ya que expresa una inactivación sostenida de la infección ⁽⁹⁶⁾. Por un lado, esto incrementa la chance de seroconversión del HBsAg y por otro lado puede ser un hallazgo útil para suspender el tratamiento en base a parámetros objetivos. Por su sencillez y bajo costo, la determinación de qHBsAg es recomendable en el seguimiento alejado de los pacientes con supresión de la replicación viral por NUCs. De hecho, algunos laboratorios informan de rutina la concentración en suero de HBsAg en vez de la prueba cualitativa.

Recomendaciones

- Luego de iniciar el tratamiento con NUCs debe solicitarse HBV-DNA y ALT cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo debe solicitarse también HBeAg/anti-HBe en los mismos intervalos.
- El HBsAg debe solicitarse cada 6 a 12 meses durante y después del tratamiento, pero solamente en los pacientes con HBV-DNA no detectable. En los pacientes que hayan negativizado el HBsAg se recomienda solicitar anti-HBs cada 6 a 12 meses.
- En los pacientes con insuficiencia renal antes del tratamiento o en los que reciben TDF se recomienda solicitar creatinina o filtrado glomerular y fosfatemia cada 3 meses.

13. Estrategias en no respondedores al tratamiento

Cuando se observa una falta de respuesta al tratamiento con NUCs debe pensarse en dos causas principales: la falta de adherencia al tratamiento y la resistencia. La posibilidad de resistencia aumenta con el tiempo de uso de la droga y guarda relación con la alta carga viral en el comienzo de la terapéutica, las características de la droga elegida y la historia previa de tratamiento con NUCs. La aparición de NUCs como el ETV, TDF y TAF, drogas de alta barrera genética y mayor potencia antiviral, han disminuido sustancialmente la resistencia al tratamiento. El problema del fracaso terapéutico sigue siendo importante en aquellos países en que no se puede disponer de estas drogas ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

Se define como *falta de respuesta primaria* a la caída del HBV-DNA menor a 1 log luego de 3 meses de tratamiento con NUCs y como *respuesta parcial* a la caída mayor a 1 log pero con HBV-DNA aún detectable luego de 1 año de tratamiento ⁽⁴¹⁾.

La *resistencia primaria* a los NUCs está condicionada por la adherencia al tratamiento y por las características del NUC elegido. La baja barrera genética de antivirales como LAM, ADV y TBV, más aún cuando se asocia a potencia antiviral baja (ADV) o media (LAM), incrementa este riesgo ⁽⁴²⁾. La falta de respuesta primaria por baja potencia antiviral era observada con el tratamiento con ADV.

El aumento de HBV-DNA > 1 log durante el tratamiento (*breakthrough virológico*) obliga a reevaluar la adherencia como principal causa de fallo. En un paciente adherente esto se debe a resistencia al NUC utilizado. Ésta se acompaña en el tiempo de un ascenso de la ALT en aquellos pacientes que hasta entonces presentaban respuesta bioquímica ⁽¹⁰⁰⁾ y las posibles manifestaciones clínicas del fracaso terapéutico.

La respuesta virológica parcial puede ser observada con cualquier NUC y ocurre en aquellos con alta carga viral basal. Cuando se utiliza un NUC con baja barrera genética es necesario cambiarlo a ETV, TDF o TAF. Si ocurre en pacientes que reciben NUCs de alta barrera genética se aconseja esperar hasta la semana 48 y medir el HBV-DNA, si se mantiene en descenso progresivo, debe continuarse el mismo tratamiento. En caso contrario puede cambiarse a un NUC no utilizado o combinarse con otro NUC de alta barrera genética (ETV + TDF o TAF). Esta doble terapéutica es aconsejable, en especial si el paciente tiene una enfermedad hepática avanzada. Es de utilidad realizar un test de resistencia para evaluar esta situación y guiar el cambio de terapéutica ⁽⁴¹⁾.

Elección de tratamiento de la resistencia viral por uso de NUCs

El monitoreo periódico del HBV-DNA durante el tratamiento permite el diagnóstico precoz de la resistencia, en especial en aquellos que reciben NUCs de baja barrera genética ⁽⁴²⁾.

El ETV como monoterapia en pacientes con HCB no tratados previamente con LAM o TBV tiene un bajo grado de resistencia siendo menor al 1% durante 5 años de tratamiento, pero aumenta al 50% en 5 años en aquellos pacientes con resistencia a LAM por la presencia de las mutaciones M204V o M204I. La selección posterior de mutaciones como la rtT184, rtT202 o rtM250 determinan la resistencia a ETV.

El uso de ETV en dosis mayores (1 mg vs 0,5 mg/diario) reduce la resistencia transitoriamente pero no supera la eficacia del TDF o TAF como monoterapia, por lo cual no es aconsejable su uso en pacientes con resistencia documentada o sospechada al LAM.

La resistencia al TDF es controversial. La mutación hallada ocurre en la posición rtA194T pero, cabe aclarar, que también ha sido encontrada como cuasiespecie basal excepcionalmente ⁽¹⁰¹⁾. Fue reportada en 2 pacientes con coinfección HBV y HIV ⁽¹⁰²⁾, pero su rol certero en la resistencia a TDF aún no ha podido ser establecido. En pacientes mono infectados por HBV, sin tratamiento previo, no se reportaron casos de resistencia en seguimiento a 8 años.

En pacientes tratados con TDF por resistencia a LAM, no hubo casos de resistencia, si bien puede observarse un más lento descenso del HBV-DNA con el tratamiento con TDF.

La resistencia al TAF no ha sido reportada hasta la fecha, si bien su experiencia en el tiempo es menor ⁽¹⁰³⁾.

Se podría concluir que en la actualidad en el fracaso por resistencia a los NUCs la combinación de tratamientos es innecesaria, salvo en escasas excepciones, y deben utilizarse antivirales de alta barrera genética como el ETV, TDF o TAF.

TDF monoterapia puede utilizarse en pacientes con resistencia a LAM, ADV o ETV, así como también en pacientes con un pasado de terapéutica antiviral no claro. ETV debe ser elegido en pacientes con resistencia a ADV o TDF.

ETV no debe usarse en pacientes con resistencia a LAM y TBV dado el alto riesgo de generar resistencia. En la resistencia al ADV con mutación N236T o A181V/T, si bien TDF es útil, ante la existencia de ambas mutaciones puede haber una disminución de la eficacia.

Recomendaciones:

- La principal causa de fallo de tratamiento es la falta de adherencia, descartada la misma debe considerarse la resistencia.
- La resistencia puede prevenirse utilizando NUCs de alta barrera genética como primera línea de tratamiento.
- El tratamiento de la falta de respuesta por resistencia obliga a modificar el NUC rápidamente una vez detectada. Debe utilizarse monoterapia con TDF o TAF en pacientes con resistencia a LAM, ADV o ETV, y en pacientes con terapéutica previa desconocida. ETV está indicado en pacientes con resistencia a ADV o TDF.

14. Suspensión del tratamiento antiviral en pacientes HBeAg positivos y HBeAg negativos.

Existe acuerdo en la suspensión del tratamiento con NUCs en las HCB HBeAg positivo sin cirrosis, luego de un período de consolidación que varía entre 1 a 3 años, en aquellos casos que alcanzaron una seroconversión del HBeAg y un HBV-DNA indetectable. Alternativamente, todos los consensos concuerdan también en detener los NUCs en pacientes que pierden el HBsAg ^(41,42,65). Sin embargo, existen aún controversias sobre cuándo detener los NUCs en los pacientes HBeAg negativo sin cirrosis.

Pacientes HBeAg negativo

La conducta más conservadora propone la discontinuación de la terapia antiviral únicamente en aquellos casos que pierdan el HBsAg ⁽⁶⁵⁾. Una propuesta diferente es la suspensión del tratamiento en los pacientes que presentaron una supresión virológica estable luego de al menos 2-3 años de tratamiento con NUCs ^(41,42).

Numerosos estudios han abordado el tema de la suspensión del tratamiento en HBeAg negativos, con resultados similares. Se estableció entre 3 a 5 años el tiempo requerido de supresión con el tratamiento antes de intentar la suspensión del NUC. A pesar de lograrse la remisión viral a largo plazo en la mayoría, el HBV-DNA se volvió detectable en el suero en todos los pacientes ⁽¹⁰⁴⁾. Sin embargo, el aumento del HBV-DNA en suero fue transitorio y a bajo título, se asoció a remisión bioquímica y pérdida de HBsAg en algunos de ellos. Los niveles más bajos de HBsAg al final del tratamiento se asociaron con una mayor probabilidad futura de pérdida espontánea del HBsAg ⁽¹⁰⁵⁾. La mayor edad, el genotipo B y los altos niveles de HBsAg basales y al final del tratamiento, asociados a una menor duración de la terapia de consolidación, fueron factores predictivos de recaída ⁽¹⁰⁶⁾.

Los pacientes que mostraron una prologada y sostenida inhibición viral hasta las 24 semanas de suspensión del tratamiento raramente se reactivaron ^(41,42,65).

La incidencia acumulada de recaída clínica y retratamiento luego de 5 años de terapia antiviral en pacientes HBeAg negativo fueron del 62% y el 55% respectivamente ⁽¹⁰⁷⁾. La duración media desde el final de tratamiento hasta la recaída y el retratamiento fueron de 40 y 57 semanas, respectivamente.

En los pacientes en quienes se suspende el tratamiento se debe realizar un seguimiento clínico, virológico y bioquímico estricto para detectar reactivaciones. Debe ser siempre tenido en cuenta que la suspensión de la terapia antiviral puede conducir a severos brotes de injuria hepática e incluso a la muerte en aquellos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis ⁽¹⁰⁸⁾.

Existen argumentos en contra de la suspensión del tratamiento que recomiendan solo retirar los NUCs una vez que el HBsAg haya desaparecido del plasma, ya que la tasa de remisión virológica es globalmente muy baja aunque ésta aumenta considerablemente a medida que transcurre el tiempo de seguimiento ⁽¹⁰⁹⁾. En una reciente revisión sistemática (que involucra principalmente a pacientes asiáticos) el 70% de los pacientes HBeAg-negativo que presentaron una recaída virológica lo hicieron dentro de los 36 meses posteriores a la interrupción del tratamiento ⁽¹¹⁰⁾.

Van Bommel y colaboradores presentaron en el Congreso Europeo de Hepatología (EASL) 2020, el primer estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado a gran escala, el cuál

incluyó dos ramas de 79 pacientes cada una, con HBeAg negativo, no cirróticos, que habían recibido al menos 4 años de tratamiento con NUCs con respuesta virológica (HBV-DNA < 1000 UI/ml), donde una de ellas recibió suspensión de los NUCs. A la semana 96 de seguimiento, la tasa de pérdida del HBsAg en la rama que suspendió los antivirales alcanzó el 10% vs 0% para aquellos que continuaron la terapia. En aquellos pacientes que presentaban HBsAg basal <1000 UI/ml y suspendieron el tratamiento, la pérdida del HBsAg fue aún mayor, alcanzando el 28%. Globalmente, el 67.9% de los pacientes en quienes se discontinuaron los NUCs, no requirieron reiniciar el tratamiento ⁽¹¹¹⁾.

Una de las variables importantes para lograr la negativización del HBsAg es el tiempo transcurrido hasta el reinicio del tratamiento. A mayor tiempo de suspensión se observó una mayor tasa de negativización del HBsAg ⁽¹¹²⁻¹¹³⁾. Si bien no existen recomendaciones claras de cuando reiniciar el tratamiento, debe tenerse en cuenta que un reinicio temprano puede disminuir la probabilidad de seroconversión pero que diferirlo puede tener consecuencias negativas. Futuros trabajos podrán definir mejor este punto. Hasta entonces, la hiperbilirrubinemia, el aumento de ALT mayor a 10 veces el VN, el aumento de ALT mayor a 5 veces el VN por más de 1 mes o el aumento de ALT con HBV-DNA mayor a 20.000 UI/ml por más de 4 meses parecen ser criterios útiles para indicar el reinicio del tratamiento ⁽¹¹¹⁾.

En el 30% de los casos que eliminan el HBsAg durante una terapia prolongada con NUCs sin desarrollar anti-HBs, el tratamiento puede ser interrumpido con seguridad después de 12 a 18 meses de consolidación.

Aunque el qHBsAg es actualmente el marcador mejor posicionado para guiar la discontinuación de la terapia antiviral, la mayor parte de estos resultados son muy preliminares y no están aún confirmados por estudios prospectivos, por lo tanto, no deben ser aún trasladados a la práctica ⁽¹¹⁴⁾.

Pacientes HBeAg positivo

La regla más convincente sugerida para la suspensión del tratamiento con NUCs a largo plazo, es la seroconversión del HBsAg. Este status serológico se puede lograr hasta en el 20% de los pacientes con infección crónica por HBV. La recomendación de la suspensión ante la seroconversión a anti-HBs puede hacerse extensiva incluso a pacientes cirróticos, independientemente del status HBeAg basal ⁽¹¹¹⁾.

Una segunda regla de suspensión también sugerida para los pacientes HBeAg positivo sin cirrosis es aquella que propone detener los NUCs solo si se ha logrado una indetectabilidad del HBV-DNA y una seroconversión del HBeAg a antiHBe seguido de un período de consolidación de al menos 12- 18 meses. Sin embargo, en estos casos es obligatorio el seguimiento virológico, serológico y bioquímico estricto porque la viremia y la hepatitis pueden recaer en aproximadamente el 50% de los casos, situación que requerirá el reinicio de la terapia antiviral ^(114,115). Los criterios de reinicio del tratamiento antiviral en pacientes HBeAg positivo son básicamente los mismos que los del inicio de la terapia.

Recomendaciones

- No está recomendado suspender el tratamiento con NUCs en aquellos pacientes cirróticos por el riesgo de flares severos y descompensación de la enfermedad hepática, excepto que seroconviertan a anti-HBs.
- Se puede interrumpir la terapia con NUCs en aquellos pacientes HBeAg positivo sin cirrosis que hayan logrado la seroconversión del HBeAg asociado a un HBV-DNA indetectable durante 12 a 18 meses.
- Se puede interrumpir el tratamiento con NUCs en aquellos pacientes HBeAg negativo sin cirrosis con al menos 3 años de indetectabilidad del HBV-DNA
- Debe realizarse una determinación de HBV-DNA y transaminasas al menos cada 3 meses durante el primer año en todos los pacientes con HCB que interrumpen NUCs, mientras que aquellos casos HBeAg negativo debieran ser seguidos mensualmente durante los primeros tres meses a fin de detectar recaídas que motiven el reinicio del tratamiento
- En pacientes HBeAg positivo en quienes se observa recaída luego de la suspensión, las reglas de reinicio son similares a las de inicio de la terapéutica
- En pacientes HBeAg negativo que discontinúan el tratamiento las indicaciones de reinicio aún no son claras. Debe evitarse el reinicio precoz salvo en situaciones que pudieran resultar perjudiciales (aumento de bilirrubina, ALT mayor a 10 VN, ALT mayor a 5 VN por más de 1 mes, ALT elevada con HBV DNA mayor a 20.000 UI/ml por más de 4 meses)

MODULO IV

15. POBLACIONES ESPECIALES

a. Personal de salud con HBV crónica que realiza procedimientos invasivos.

Dada la posibilidad de contagio del HBV por vía percutánea, las lesiones ocurridas en el personal de salud durante un procedimiento invasivo (cirujanos, obstetras, ginecólogos, odontólogos, etc) constituyen vías posibles de contagio ⁽¹¹⁶⁾. Sin embargo, la infección por HBV no debe impedir el estudio y práctica de especialidades relacionadas al cuidado de la salud. El personal de salud con HBV crónica que no necesita tratamiento, tiene bajas posibilidades de contagiar, sin embargo, aquellos que realizan intervenciones quirúrgicas e invasivas deben tener la carga viral del HBV-DNA por debajo de 200 UI/ml, por lo que tienen indicación de tratamiento con ETV, TDF o TAF a los fines de evitar el riesgo eventual de contagio, aunque no cumplan con las indicaciones de tratamiento habituales ^(41,42).

Recomendaciones

- La infección por HBV no debe impedir el estudio y práctica de especialidades relacionadas al cuidado de la salud
- Se recomienda el testeo de HBV-DNA al menos anualmente

- El personal de salud que realiza procedimientos invasivos y presenta niveles de HBV-DNA mayores a 200 UI/ml debe ser tratado, independientemente de su indicación clínica, para disminuir el riesgo de contagio

b. Infección HBV oculta

La infección HBV oculta (OBI) se define por la presencia de HBV-DNA con capacidad replicativa (cccDNA) en el hígado y/o HBV-DNA detectable en suero, con HBsAg sérico no detectable con las técnicas actualmente disponibles ⁽⁴¹⁾. La OBI puede transmitirse principalmente por hemoderivados y trasplante de órganos ⁽¹¹⁷⁾. Los escenarios clínicos en los que puede presentarse la OBI son: pacientes con historia conocida de HCB al alcanzar la negativización del HBsAg, individuos con antecedentes de una HBV aguda resuelta, y pacientes sin una historia previa conocida de infección por HBV ^(118,119).

En la OBI, el HBV-DNA replica en un muy bajo nivel, vía el cccDNA nuclear, debido al control epigenético e inmunológico de la transcripción viral. La cronicidad de la OBI se perpetúa debido a la estabilidad y persistencia en el tiempo del genoma viral completo y competente intranuclear, facilitado por la prolongada vida media de los hepatocitos. Un subgrupo de pacientes con OBI está constituido por los infectados con el HBV con variantes de escape en la secuencia que codifica el determinante "a" del HBsAg. El HBsAg en estos pacientes no se detecta con las pruebas de laboratorio disponibles. Está en discusión si corresponde a una verdadera OBI debido a que el HBV-DNA es similar al de aquellos con HBsAg detectable ⁽¹¹⁷⁻¹²²⁾.

Según el perfil de anticuerpos séricos, la OBI puede ser seropositiva: antiHBc y/o antiHBs positivos, óseronegativa: antiHBc y antiHBs negativos. Esta última es la menos frecuente y ha sido reportada entre el 1% y 20% de los casos ^(41,117,118,123). En la variante seropositiva, se considera que el HBsAg pudo haberse negativizado durante la resolución de una hepatitis aguda o crónica, con o sin enfermedad hepática subyacente ^(117,119).

Se desconoce la verdadera prevalencia global de la OBI y es muy variable en diferentes poblaciones como coinfectados con HCV, HIV, adictos endovenosos, hemodializados, pacientes con HCC y trasplantados hepáticos y renales ^(117, 124-126).

Es posible desarrollar infección HBV *de novo* en aquellos pacientes que reciben un órgano de un donante con OBI con antiHBc positivo o negativo, o por reactivación de una OBI en el receptor de trasplante ^(127,128).

Una importante vía de transmisión la constituye la hemotransfusión. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) permiten detectar la presencia de material genético viral en la sangre, antes de que los ensayos serológicos sean positivos. El nivel de detección del NAT para prevenir la transmisión, debería ser menor al actual (3.4 UI/ml) por lo que se propone un límite inferior de detección de 0.15 UI/ml ^(129,130). En la Argentina, país de baja endemicidad para HBV, un estudio detectó por NAT el HBV-DNA en 1.81% (antiHBc positivos, HBsAg negativos), ⁽¹³¹⁾ y otro detectó infección HBV en 0.06% y OBI en 0.0057% del total de donantes ⁽¹³²⁾.

La OBI también puede reactivarse en el contexto de inmunosupresión (ver sección correspondiente).

Aún existen controversias en el rol de la OBI en la evolución más agresiva del HCV, alcoholismo y cirrosis criptogénica, y en la progresión de las dos primeras a la cirrosis, y de todas ellas al HCC ^(117,133).

La conducta a seguir en los pacientes con OBI es similar a la fase de infección crónica HBeAg-negativo o estadio de portador crónico inactivo, por lo tanto, no tienen indicación de tratamiento con los antivirales actualmente disponibles.

Recomendaciones:

- Todo paciente con antecedente de infección por HBV debe ser considerado como posible OBI
- Se debe tener presente la potencialidad de contagio de HBV a partir de la OBI, así como de reactivación frente a un tratamiento inmunosupresor.
- No requieren tratamiento dado que su comportamiento es similar a la infección crónica HBeAg negativo.

C. Coinfección HBV – HIV

Aproximadamente 37 millones de personas tienen HIV en el mundo, de éstas un 5–20 % están coinfectadas con el HBV. Esta proporción varía ampliamente según la región geográfica y los grupos de riesgo ^(134,135).

En los pacientes coinfectados la mortalidad por causa hepática es 19 veces mayor que en los mono infectados por HBV, y 8 veces mayor que en los mono infectados por HIV⁽¹³⁶⁾.

Desde hace más de 10 años se recomienda que todos los pacientes HIV positivos con coinfección por HBV deben iniciar la terapia antirretroviral (TARV) independientemente del recuento de células CD4+ y que deben hacerlo con TARV que incluya LAM o Emtricitabina (FTC) asociado a TDF o TAF⁽¹³⁷⁾. En pacientes que inician TARV con niveles bajos de CD4+ (<200/ml) e infección por HBV puede desarrollarse un síndrome de reconstitución inmune (SRI), semejante al observado ante patógenos oportunistas o neoplasias malignas como reflejo de la caída de la carga viral de HIV y la consecuente reconstitución inmunológica. En la coinfección con HBV se define como un aumento significativo de las transaminasas tras una a cuatro semanas de inicio de un TARV efectivo. Este aumento de los niveles de transaminasas conlleva a una mayor posibilidad de seroconversión y de pérdida del HBsAg observados en la coinfección HBV/HIV ^(138,139). Sin embargo, en pacientes con cirrosis se han observado descompensaciones y muertes secundarias a estos *flares* de transaminasas motivados por SRI, siendo esta complicación más frecuente cuando se inicia TARV con LAM y sin TDF/TAF⁽¹⁴⁰⁾.

En pacientes coinfectados HIV/HBV, el tratamiento se debe continuar indefinidamente ⁽¹⁴¹⁾. La interrupción o discontinuación del TDF (por mala adherencia o por cambio de TARV), creará la posibilidad de un rebote de la replicación del HBV y aumento en las enzimas hepáticas ^(138,139). Lo mismo podría evidenciarse ante la emergencia de cepas resistentes de HBV.

Con el advenimiento del TAF al tratamiento tanto del HIV como del HBV, son pocas las situaciones en que puede ser necesario recurrir al ETV. Al indicar ETV, debe tenerse en cuenta la historia de TARV de ese paciente, ya que puede haber estado expuesto a LAM dentro del TARV y, por ende, estar infectado con cepas de HBV resistentes a LAM. No existen situaciones en que deba tratarse solo el HBV (sin TARV) y debe recordarse que solo debe usarse ETV asociado a un TARV efectivo, dado que, usado como monoterapia en un paciente coinfectado, puede seleccionar mutaciones de resistencia de HIV para LAM (M184V) ⁽¹⁴²⁾.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que, ante la ocurrencia de un aumento de la actividad inflamatoria en pacientes coinfectados con bajos niveles de HBV-DNA séricos

deben descartarse otras causas: hepatotoxicidad por drogas, otras hepatitis virales agudas (HCV, HDV) o seroconversión de HBeAg con o sin seroconversión simultánea del HBsAg ⁽¹³⁸⁾.

Recomendaciones

- Todos los pacientes con infección por HBV deben ser testeados para HIV y HCV.
- Todos los pacientes HIV positivos con coinfección por HBV deben iniciar TARV basado en TDF o TAF asociado a LAM o FTC
- Pacientes coinfectados por HIV con cirrosis y CD4+ basales bajos (<200/ml) deben iniciar TARV con monitorización cercana para detectar eventuales *flares* de transaminasas secundario a síndrome de reconstitución inmune

d. Coinfección HBV – HCV

Ambos virus comparten características, como su tropismo hepático, tendencia a la cronicidad y similares rutas de transmisión, por esto la coinfección no es infrecuente. La infección dual por HBV/HCV a nivel global sería entre 3,2 y 12,8 millones de los 320 millones de portadores del HBV ⁽¹⁴³⁾. Ambos virus pueden influir en su replicación, la interferencia entre los dos virus se caracteriza con mayor frecuencia por una inhibición del HBV ejercida por el HCV ⁽¹⁴⁴⁾. Los estudios in vitro revelaron que el HCV es capaz de suprimir la replicación del HBV, y este efecto inhibitorio posiblemente esté mediado por la proteína core del HCV y NS5A, sin embargo, otros estudios señalan una acción de la inmunidad innata y/o adaptativa sobre ambos virus como responsable de esta interacción ⁽¹⁴⁴⁾.

Todos los pacientes con diagnóstico de HBV deben ser testeados para otras infecciones adquiridas de forma parenteral como HCV y HIV.

Los pacientes con HCV y HBV-DNA documentado tienen un riesgo significativamente mayor de cirrosis, HCC y muerte en general que los pacientes mono infectados con HCV. La ausencia de replicación del HBV se asoció con un curso clínico similar al de los pacientes mono infectados por HCV ⁽¹⁴⁵⁾.

Cabe destacar que en la coinfección el tratamiento de un virus puede dar lugar a cambios en la actividad del otro virus. Se ha descrito la reactivación de HBV durante el tratamiento de HCV con antivirales de acción directa (AAD). La FDA identificó 29

informes de reactivación de HBV en pacientes que recibieron AAD desde el 22 de noviembre de 2013 al 15 de octubre de 2016 (definido como un aumento brusco de la replicación del HBV en pacientes con infección por HBV inactiva o resuelta) ⁽¹⁴⁶⁾. La mayoría de las reactivaciones ocurren entre las 4 – 12 semanas del tratamiento ⁽¹⁴⁷⁾. En una revisión del año 2018 ⁽¹⁴⁸⁾ se encuentra que la tasa de reactivación para los pacientes con HBsAg positivo fue del 21% en los que recibieron AAD. La incidencia fue menor en los pacientes con HBsAg positivo y HBV-DNA indetectable quienes tuvieron un riesgo relativo de 0.2 ($p < 0.007$) de reactivar respecto a los que presentaban un HBV-DNA detectable. El tratamiento preventivo para HBV redujo significativamente el riesgo potencial de reactivación en pacientes positivos para HBsAg sometidos a terapia basada en AAD (RR = 0.31).

Si el HCV-RNA es detectable se debe iniciar tratamiento para dicho virus con AAD. Si el HBV-DNA es detectable su tratamiento vendrá determinado según el status de su carga viral y ALT según se describe en el apartado correspondiente de esta guía igual que en los pacientes mono infectados. En caso de tener criterio de tratamiento el HBV se puede iniciar el mismo junto con los AAD para el HCV, ya que no hay interacciones conocidas con ETV, TDF o TAF ⁽¹⁴⁹⁾.

Para los pacientes cuyo nivel de HBV-DNA basal no cumple con los criterios de tratamiento, se pueden tomar las siguientes opciones:

1. Iniciar tratamiento antiviral profiláctico en pacientes con niveles bajos o indetectables de HBV-DNA. Si se elige esta opción, se recomienda continuar la profilaxis hasta 12 semanas después de la finalización del tratamiento con AAD.
2. Controlar los niveles de HBV-DNA durante e inmediatamente después del tratamiento con AAD. Iniciar el tratamiento para el HBV en caso de: aumento del HBV-DNA > 10 veces el valor basal o en pacientes con un nivel de HBV-DNA previamente indetectable o no cuantificable en quienes la carga viral sea > 1000 UI / ml ⁽¹⁴⁹⁾.

Recomendaciones

- Todos los pacientes con diagnóstico de HBV deben ser testeados para otras infecciones adquiridas de forma parenteral como HCV y HIV.
- Si el HBV requiere tratamiento, se seguirán las recomendaciones como en los pacientes mono infectados, pudiendo ser concomitante al tratamiento del HCV

- Si no se requiriera tratamiento para el HBV por el nivel de HBV-DNA, se debe evaluar el tratamiento profiláctico o el monitoreo durante el tratamiento con AAD para HCV

e. Coinfección HBV-HDV

El virus de la hepatitis delta (HDV) infecta a los pacientes HBsAg positivo. Está descrita como la forma más grave y rápidamente progresiva de hepatitis viral crónica. Es un virus incompleto y requiere la presencia del HBV ya que utiliza el HBsAg como envoltura viral y comparte el mismo receptor de entrada en el hepatocito ⁽¹⁵⁰⁾.

Las regiones con altas tasas de endemidad son África central y septentrional, la cuenca del Amazonas, Europa Oriental y el Mediterráneo, Oriente Medio y regiones de Asia. Un reciente metaanálisis estimó a nivel mundial, una prevalencia del 4.5% de anti-HDV entre las personas HBsAg positivas, lo que representa aproximadamente 12 millones de personas ⁽¹⁵⁰⁾. La prevalencia del HDV es mayor en usuarios de drogas endovenosas y en personas que padecen HCV o HIV.

En Argentina son muy pocos los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento. En un estudio de 2012 en donantes de sangre (n=56983) se encontró una prevalencia de 2,12% para HDV en un grupo de 47 donantes con HBsAg ⁽¹⁵¹⁾.

Se debe testear para HDV a pacientes con HBsAg positivo que presenten actividad inflamatoria severa no correlacionada con el nivel de HBV-DNA, en casos de HBV aguda que se presenten con dos picos de hipertransaminasemia y en pacientes con rápida progresión de la fibrosis, principalmente si provienen de zonas de alta endemidad.

La hepatitis delta se caracteriza por una mayor gravedad de la enfermedad hepática. La progresión a cirrosis ocurre en el 10-15% de los pacientes dentro de los 2 años y en un 70-80% dentro de los 5 a 10 años. Además, la coinfección por HBV/HDV da como resultado un mayor riesgo de HCC y mortalidad en comparación con la monoinfección por HBV ⁽¹⁵⁰⁾.

La infección aguda por HDV puede ocurrir como:

- Coinfección con HBV: Infección simultánea con ambos virus durante la misma exposición. El curso clínico es similar, causando habitualmente una enfermedad más grave, con un mayor riesgo de insuficiencia hepática. Una característica, es que puede

manifestarse con curso bifásico, a menudo con varias semanas de diferencia entre los picos, ya que la infección por HBV debe establecerse primero antes de que el HDV pueda comenzar a propagarse. Con la recuperación, la infección simultánea en adultos generalmente resulta en la eliminación de ambos virus ⁽¹⁵⁰⁾.

- **Sobreinfección:** Infección por HDV después de una infección por HBV establecida. Tiene un curso clínico aún más grave que la coinfección aguda, con un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda ⁽¹⁵²⁾. En pacientes con infección conocida por HBV, la sobreinfección aguda puede confundirse con un brote de HBV, mientras que en los pacientes con hepatitis B no diagnosticada, una sobreinfección aguda puede confundirse con una infección aguda por este virus.

De manera similar a las monoinfecciones por HBV, la infección por HDV se vuelve crónica en menos del 5% de los pacientes que se coinfectan en la edad adulta y en más del 90% en aquellas coinfecciones durante el período neonatal y en las sobreinfecciones ⁽¹⁵³⁾.

El primer paso en el diagnóstico de HDV es la detección de anticuerpos IgM y/o IgG en pacientes con HBsAg positivo. En pacientes con el anti-HDV reactivo, el siguiente paso es detectar HDV-RNA en el suero para determinar si la presencia del anticuerpo contra HDV refleja una infección activa persistente (HDV-RNA positivo) o solo representa un marcador serológico de una infección pasada (HDV-RNA negativo). En individuos con una infección por HDV y aumento de transaminasas, es crucial distinguir el tipo de infección por HDV/HBV, ya sea una coinfección aguda (reciente aparición del HBsAg) o una sobreinfección (HBsAg previo), por lo que se recomienda determinar el anti-HBc total e IgM ⁽¹⁵¹⁾.

Los métodos de elastografía hepática aún no se han validado para HDV y, por lo tanto, no se pueden recomendar. De forma individual y en un contexto clínico adecuado, estos métodos pueden ser útiles para identificar los extremos de la fibrosis, avanzada o mínima.

El mejor tratamiento para la HDV crónica es aún ampliamente debatido debido a la falta de una droga eficaz. El peg-IFNa es actualmente la única terapia autorizada para sutratamiento, pero solo alrededor del 25% de los pacientes mantienen una respuesta viral sostenida después de 1 año de tratamiento y la recaída ocurre entre el 60-97% de los casos ⁽¹⁵⁴⁾.

Dado que el HDV y el HBV comparten la misma vía de ingreso al hepatocito, los inhibidores de entrada, como el Bulevirtide tienen una posible aplicación en la coinfección por HDV/HBV. Si bien el efecto sobre el HBV-DNA es modesto, puede observarse una disminución continua del HDV-RNA con la monoterapia y se observó una fuerte sinergia con Peg-IFNa ⁽²⁶⁹⁾.

Recomendaciones:

- Se debe testear para HDV a pacientes con HBsAg positivo que presenten actividad inflamatoria severa no correlacionada con el nivel de HBV-DNA, casos de HBV aguda que se presenten con dos picos de hipertransaminasemia y pacientes con rápida progresión de la fibrosis
- El tratamiento actual de elección en pacientes coinfectados con HDV/HBV con enfermedad hepática compensada es Peg-IFNa durante al menos 48 semanas
- En pacientes coinfectados con HDV/HBV con replicación viral activa del HBV, se debe considerar la terapia con NUCs

f. HBV y esteatosis hepática

El hígado graso no alcohólico (HGNA) y la HCB son enfermedades hepáticas con una elevada prevalencia. Se estima que un 25% de la población mayor de 18 años tiene HGNA ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁶⁾ y publicaciones recientes muestran una prevalencia de HGNA en pacientes con HCB que oscila entre un 13% y un 38% ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. Es importante resaltar que recientemente se ha propuesto una nueva denominación para el HGNA, debido al mayor conocimiento de su patogénesis que permite ahora un diagnóstico positivo y no de exclusión, como era requerido en las definiciones previas. Esta denominación es MAFLD, por sus siglas en inglés (Metabolic Associated Fatty liver disease) que en español se traduce como "enfermedad hepática grasa asociada a trastornos metabólicos" ⁽¹⁵⁶⁾.

La HCB, así como también el HGNA, pueden evolucionar a la cirrosis compensada y descompensada y al HCC ⁽¹⁶⁰⁾.

En la HCB continúa siendo motivo de debate el rol del HBV en el desarrollo de grasa en el hígado, a pesar de que la mayoría de los estudios sugieren que factores metabólicos o genéticos del hospedador, y no los virológicos, estarían involucrados con la esteatosis ^(161,162). Algunas publicaciones concluyen que el HBV tiene un rol protector contra la hiperlipidemia y la insulinoresistencia ⁽¹⁶³⁾. Por otro lado, no se observan diferencias significativas entre los niveles de ALT y HBV-DNA sérico, así como tampoco con el status HBeAg al comparar pacientes con HCB/HGNA versus aquellos con HCB sin HGNA, lo que sugiere que la esteatosis no está provocada por la infección viral. El aumento del nivel de triglicéridos, glucemia, IMC, sobrepeso-obesidad, circunferencia de cintura e insulinemia en ayunas en los pacientes con HCB/HGNA sugieren que la esteatosis está relacionada con factores metabólicos independientes de la infección viral ^(158,161,163-166).

Ante la coexistencia de HCB/HGNA, algunas publicaciones refieren haber observado una mayor inflamación y fibrosis hepática cuantos más componentes del síndrome metabólico estaban presentes ⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁷⁾. Sin embargo, algunas investigaciones no asociaron a la esteatosis hepática con estadios más avanzados de fibrosis y vinculan a esta última con la inflamación, edad y nivel de HBV-DNA ^(168,169). En general, hay una mayor coincidencia en que aquellos pacientes con HCB/HGNA tienen un riesgo incrementado de desarrollar HCC al compararlos con los portadores de HCB sin HGNA ^(164,170,171).

Recientes estudios asocian a la esteatosis hepática con la historia natural del HBV ^(172,173). Su presencia, así como la obesidad, se asoció a menores niveles de HBV-DNA y a mayor porcentaje de seroreversión del HBsAg (curación funcional) en pacientes con infección crónica HBeAg-negativo y, a su vez, a mayor progresión de la fibrosis.

Hasta la actualidad no hay evidencias para hacer recomendaciones en lo que respecta a terapia de la HCB con HGNA.

Recomendaciones

- Se recomienda la evaluación de HGNA en los pacientes con infección por HBV dada la influencia que ejerce en su historia natural (mayor progresión de fibrosis, mayor seroconversión del HBsAg).

- No existe una recomendación diferente para el tratamiento de HBV ante la coexistencia de HGNA

g. Embarazo: tratamiento, profilaxis del recién nacido, vacuna y gamma

Estudiar el HBsAg es una fuerte recomendación desde el primer trimestre del embarazo. Si este es positivo se debe estudiar el estadio de la enfermedad solicitando HBeAg, antiHBe, HBV-DNA y ALT. La indicación de tratamiento según la actividad de la enfermedad es como en la población general y el riesgo de transmisión madre-hijo varía según el nivel de HBV-DNA. Durante el embarazo los NUCs que pueden ser utilizados y que están disponibles son TDF y LAM ⁽⁴²⁾. Se recomienda el uso de TDF como primera opción ya que es de mayor eficacia y alta barrera genética ⁽¹⁷⁴⁾. LAM está categorizado como un fármaco clase C basado en algunos efectos teratogénicos en conejos. Es importante destacar la fuerte evidencia y experiencia con el uso de LAM en pacientes con HBV y HIV que sostienen la seguridad de esta droga durante el embarazo ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾.

En las pacientes con HCB que están programando un embarazo, así como en las pacientes con embarazo reciente y que están bajo tratamiento, no se recomienda la suspensión del NUC por el riesgo de reactivación posterior. En ambos casos se debe rotar a TDF si no es el NUC en uso, el cual se continuará administrando durante todo el embarazo. En caso de no contar con esta droga, se puede usar LAM como segunda opción ⁽¹⁷⁵⁾. Recientemente, ha sido propuesto el TAF como otra alternativa segura ⁽⁸⁷⁾. ETV está contraindicado en el embarazo.

En 2016, Brown y col elaboraron un metaanálisis donde incluyeron 26 estudios con un total de 3622 mujeres embarazadas con HBV crónica donde demostraron que el uso de estos NUCs reduce significativamente la transmisión perinatal, asociado al uso de gammaglobulina hiperinmune B (GGHB) con vacunación en el neonato. Además, concluyeron que el tratamiento con TDF, LAM y TBV a partir del segundo trimestre es seguro y no aumenta la ocurrencia de eventos adversos maternos ni fetales ⁽¹⁷⁶⁾. En estudios recientes se evaluó el TAF en embarazadas con HBV crónica, la mayoría HBeAg positiva, y con HBV-DNA >200.000 UI/ml. Los resultados muestran que las pacientes llegaron al parto con niveles adecuados de HBV-DNA, fue efectivo para evitar la transmisión de la infección, y tampoco se registraron eventos adversos en madres ni en recién nacidos ^(178,179).

Es importante conocer el HBV-DNA de la paciente, ya que un nivel mayor a 200.000 UI/ml en el momento del parto aumenta el riesgo de contagio en el recién nacido. En los casos en que la paciente no está tratada previamente, el tratamiento con NUCs debe comenzarse entre las 28-32 semanas de gestación, pero hay que considerar iniciar antes, es decir durante el segundo trimestre, en mujeres con niveles muy altos de HBV-DNA que, de caso contrario, pueden no alcanzar los niveles de carga viral seguros para el nacimiento. El tratamiento con NUCs debe continuar hasta tres meses después del parto ⁽¹⁷⁵⁻¹⁸⁰⁾. La lactancia no está contraindicada. La excreción de antivirales es mínima en la leche materna y no se ha demostrado toxicidad. La transmisión perinatal se considera que se produce principalmente durante el parto. Por tal motivo se utiliza en la prevención del contagio la GGHB asociado a la vacunación administrada dentro de las 12 hs del nacimiento. Esta prevención reduce el contagio del 90% a menos del 10%. Los casos de falla en esta doble protección pueden ocurrir en madres HBeAg positivas con altos niveles de HBV-DNA (mayor a 200.000 IU/ml) al momento del parto. En embarazadas tratadas con NUCs durante el embarazo combinado con la inmunoprofilaxis del recién nacido, las posibilidades de contagio se reducen al 0% ⁽¹⁷⁵⁻¹⁸⁰⁾.

Recomendaciones

- El testeo de HBV está indicado en todas las embarazadas. Se recomienda realizarlo trimestralmente a partir del diagnóstico del embarazo.
- Debe realizarse la cuantificación del HBV-DNA en toda embarazada HBsAg positiva a fin de indicar tratamiento con TDF si este fuera mayor a 200.000 UI/ml y continuarlo al menos hasta 3 meses después del parto
- Si la paciente ya recibía tratamiento con NUCs al momento de diagnosticarse el embarazo, la recomendación es continuarlo. Si recibía tratamiento con ETV, debe rotarse a TDF
- Todo recién nacido de madre HBsAg positiva debe recibir GGHB y vacuna en las primeras 12 horas de vida
- La lactancia no está contraindicada en madres HBsAg positivas no tratadas, o tratadas con TDF

h. Hepatitis B en pediatría

La distribución geográfica de la infección por el HBV es similar en niños y adultos. En la infancia, la mayor ruta de transmisión es la madre-hijo (vertical), que puede ocurrir por transmisión intrauterina o falla en la profilaxis. Hasta un tercio de la infección por HBV en la infancia, puede relacionarse con la transmisión horizontal, ya sea entre niños no vacunados, cuidadores o intrafamiliar. La transmisión parenteral también es posible durante procedimientos médicos u odontológicos no seguros ⁽¹⁸¹⁻¹⁸⁵⁾.

Es indispensable vacunar a los recién nacidos (RN) de madres HBsAg positivas antes de las doce horas de vida, y administrar la gammaglobulina específica lo más precozmente posible (dosis de 0,5 ml). Esta es una estrategia esencial en la prevención de la infección vertical. Si un RN no hubiera recibido la vacuna dentro de las doce horas de vida, debe recibirla tan pronto como sea posible y posteriormente completar el esquema. Una vez finalizado, los recién nacidos deben ser testeados con antiHBs cuantitativo y HBsAg a los 3 meses de aplicada la última dosis, y a los 18 meses de vida ⁽¹⁸¹⁻¹⁸⁵⁾.

La infección suele ser asintomática y anictérica en aquellos niños infectados verticalmente. El riesgo de evolución crónica con el HBV está vinculado directamente con la edad de la infección, siendo del 90% cuando la infección se produce durante el período neonatal hasta los 6 meses de edad, disminuyendo al 20-60% cuando la infección ocurre entre los 6 meses y 5 años, y menos del 5% cuando se adquiere en la edad adulta ^(181,186,187). El HBsAg y el HBV-DNA pueden estar presentes de forma transitoria al nacer o en los primeros meses de vida, por lo que las pruebas serológicas en los lactantes expuestos en los primeros 6 meses de vida se deben interpretar con precaución y se debe repetir el HBsAg, al menos 6 meses después de la primera prueba positiva para confirmar la infección crónica por HBV ⁽¹⁸¹⁾.

La enfermedad crónica puede conducir hacia el desarrollo de enfermedad hepática progresiva y complicaciones como cirrosis y HCC (principalmente en la edad adulta), así como manifestaciones extrahepáticas que pueden estar presentes aún en la infancia temprana.

La infección adquirida perinatalmente o durante la infancia temprana se caracteriza por presentar HBeAg positivo, concentraciones séricas de HBV-DNA elevadas, ALT normal y

lesión hepática leve. Esta fase es conocida como inmunotolerante o infección crónica HBeAg positivo y puede mantenerse por décadas. La tasa de seroconversión espontánea del HBeAg es baja. Al alcanzar los 10-15 años de edad, alrededor del 90% de los niños infectados permanecen HBeAg positivos. La eliminación espontánea del HBsAg es infrecuente con una tasa estimada de 0.6% por año. Se reportó cirrosis en el 1-5% de niños HBeAg positivos. El riesgo de evolución al HCC en niños es muy bajo (< del 1%), presentándose en mayores de 6 años ⁽¹⁸¹⁻¹⁸⁴⁾.

La mayoría de los niños infectados postnatalmente, suelen presentarse a la consulta con hepatitis crónica HBeAg positivo, con ALT elevada y enfermedad hepática activa. La seroconversión HBeAg espontánea ocurre a una tasa promedio del 14-16% por año durante los primeros 10 años de seguimiento. El aclaramiento del HBsAg ocurre aproximadamente en 1% por año. La progresión a la HCB HBeAg negativa o la seroreversión son infrecuentes, ocurriendo en el 5% de los pacientes pediátricos durante un seguimiento medio de 15 años posteriores a la seroconversión HBeAg. La evolución a la cirrosis fue observada en el 3-4% de los casos y al HCC en el 2% durante un período de 20 años ^(41,42,188,189).

A diferencia de los adultos, en los niños, la biopsia hepática todavía se considera el gold estándar para evaluar el grado de inflamación hepática, el estadio de la fibrosis y la indicación del tratamiento. El valor diagnóstico y pronóstico de la elastografía transitoria en adolescentes y niños con HCB aún no está bien establecido ⁽¹⁸¹⁾.

El objetivo del tratamiento antiviral de la HCB pediátrica es disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad a cirrosis y HCC, por intermedio de la supresión sostenida y efectiva de la replicación viral. Independientemente de la edad, todas las guías recomiendan tratamiento en pacientes con cirrosis y hepatitis activa ^(41,42,181,190).

Los fármacos recomendados y aprobados para el tratamiento pediátrico se encuentran expresados en la Tabla 7.

	Edad de aprobación	Dosis	Formulaciones
IFN alfa-2b	≥ 1 año	6 MU/m ² 3 veces por semana	Inyección subcutánea

PEG IFN alfa-2^a	≥ 3 años	180 µg/1.73 m ² / semana	Inyección subcutánea
Lamivudina	≥ 3 años	3 mg/Kg/día	Solución oral o comprimidos
Entecavir	≥ 2 años	10-30 Kg: 0.015 mg/Kg/d > 30 Kg: 0.5 mg/día	Solución oral o comprimidos
Adefovir	≥ 12 años	10 mg/día	Comprimidos
Tenofovir disoproxil fumarato	≥ 2 años (EMA) ≥ 12 años (FDA)	300 mg/día	Polvo oral o comprimidos
Tenofovir alafenamida	≥ 12 años	25 mg/día	Comprimidos

Tabla 6: Tratamiento de la hepatitis B crónica pediátrica ^(181, 191-198)

Recomendaciones

- La evolución en los niños suele tener un curso leve y la mayoría no requerirá tratamiento
- En caso de requerir tratamiento, ETV, TDF, TAF y PegIFNa pueden ser utilizados según la edad y comorbilidades

i. Tratamiento de la infección por HBV en insuficiencia renal

El HBV es prevalente en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), hemodiálisis y en trasplante renal, pudiendo causar una morbilidad y mortalidad significativas ⁽¹⁹⁹⁻²⁰⁰⁾. Todos los pacientes que presenten estas condiciones deben someterse a pruebas de detección de marcadores del HBV. Este grupo de pacientes debe ser vacunado con posterior control de respuesta. En caso de no responder se debe revacunar ⁽⁴¹⁾. La diálisis puede reducir los niveles de ALT, por lo que se debe tener precaución en el uso de este marcador para evaluar el tratamiento, ya que en estos pacientes las transaminasas pueden permanecer en rango normal ⁽²⁰¹⁾. En la población general las tasas de deterioro de la función renal con ETV y TDF son bajas a largo plazo, pero el potencial nefrotóxico es mayor para el TDF. En pacientes bajo tratamiento con TDF se recomienda monitoreo anual de la función renal, y más frecuente en aquellos con factores de riesgo para insuficiencia renal o aquellos que ya tienen una nefropatía preexistente⁽⁴¹⁾.

Las opciones de tratamiento para pacientes con IRC se basan en ETV y TAF.

En los pacientes en hemodiálisis que requieren tratamiento, el ETV es el antiviral de elección para los pacientes *naive*, y TAF puede usarse tanto para pacientes *naive* como para experimentados o con resistencias. Todos los NUCs necesitan ajuste de dosis en pacientes en hemodiálisis debido a alteraciones farmacocinéticas, excepto TAF en el que no es necesario hacerlo ⁽¹⁹⁹⁾. Los NUCs son dializables en gran parte ya que tienen bajo peso molecular y carecen relativamente de unión a las proteínas. Se administran una vez a la semana después de una sesión de hemodiálisis.

Los pacientes receptores de trasplante renal con HBsAg-positivo deben recibir NUCs como profilaxis o tratamiento. En esta población el ETV es de elección para pacientes *naive*. En los casos con resistencia se recomienda el uso de TAF que tiene un fuerte perfil de seguridad a pesar de que en esta población no hay suficiente evidencia aún. TDF debería evitarse por su riesgo de nefrotoxicidad, pero puede considerarse si no hay TAF disponible en el medio. Peg-IFNa está contraindicado en estos pacientes por riesgo de rechazo del injerto. Los pacientes HBsAg-negativos/antiHBc-positivos no requieren tratamiento ni profilaxis, pero deben controlarse para detectar una eventual reactivación^(41,42).

Recomendaciones

- Todos los pacientes en hemodiálisis y receptores de trasplante renal deben ser sometidos a testeo para marcadores de HBV
- Todos los pacientes en hemodiálisis o receptores de trasplante renal que requieran profilaxis o tratamiento deben recibir ETV o TAF
- En pacientes con IRC las dosis de los NUCs deben ajustarse de acuerdo con los valores del filtrado glomerular (eGFR).
- Los pacientes trasplantados renales HBsAg-negativos/antiHBc-positivos no requieren profilaxis, pero deben controlarse para detectar eventual reactivación.

16. Reactivación e inmunosupresión: Indicaciones de profilaxis

La reactivación del HBV se define como la reaparición o el aumento del HBV-DNA en pacientes con una infección pasada o crónica, que suele ocurrir en el contexto de la

inmunosupresión. La reactivación del HBV se ha comunicado más frecuentemente en pacientes con trastornos onco-hematológicos. Sin embargo, nuevos y potentes compuestos para tratar enfermedades reumatológicas, inflamatorias intestinales y tumorales han sido también frecuentemente implicados en este evento ⁽²⁰²⁾.

Los criterios para la reactivación del HBV incluyen: 1) un aumento del HBV-DNA de al menos 1 log comparado con los valores basales o un nivel absoluto de HBV-DNA cuando no se dispone de un valor basal y 2) una seroreversión en un paciente previamente HBsAg negativo que se transforme en HBsAg positivo ^(42,203,204).

Entre las formas clínicas de presentación, puede manifestarse como un aumento de ALT o AST ≥ 3 veces con respecto al basal y/o >100 UI/ml, y en formas graves la hepatitis puede progresar a ictericia y potencialmente a falla hepática fulminante. Sin embargo, lo más común es que los niveles de la HBV-DNA desciendan espontáneamente debido al control inmunológico o la terapia antiviral, y que el paciente finalmente se recupere ⁽²⁰³⁾.

La reactivación viral en sí misma puede ocurrir en cualquier momento, durante o después de suspendida la inmunosupresión, pero la hepatitis y las manifestaciones clínicas relacionadas con la reactivación suelen ocurrir después de que el tratamiento ha terminado, fundamentalmente asociadas a la reconstitución inmunológica ⁽²⁰⁵⁾.

Luego de la utilización de tratamientos con agentes que inducen una profunda depleción de las células B (Rituximab), el tiempo que transcurre hasta la reactivación suele ser prolongado, con casos descritos hasta dos años después de la última dosis del tratamiento inmunosupresor ⁽²⁰⁶⁾.

El sexo masculino y la edad avanzada (≥ 50 años) ⁽²⁰⁷⁾, la positividad del HBsAg, la positividad del HBeAg y los niveles elevados del HBV-DNA antes de comenzar la terapia inmunosupresora se relacionan con mayor riesgo de reactivación ^(208,209).

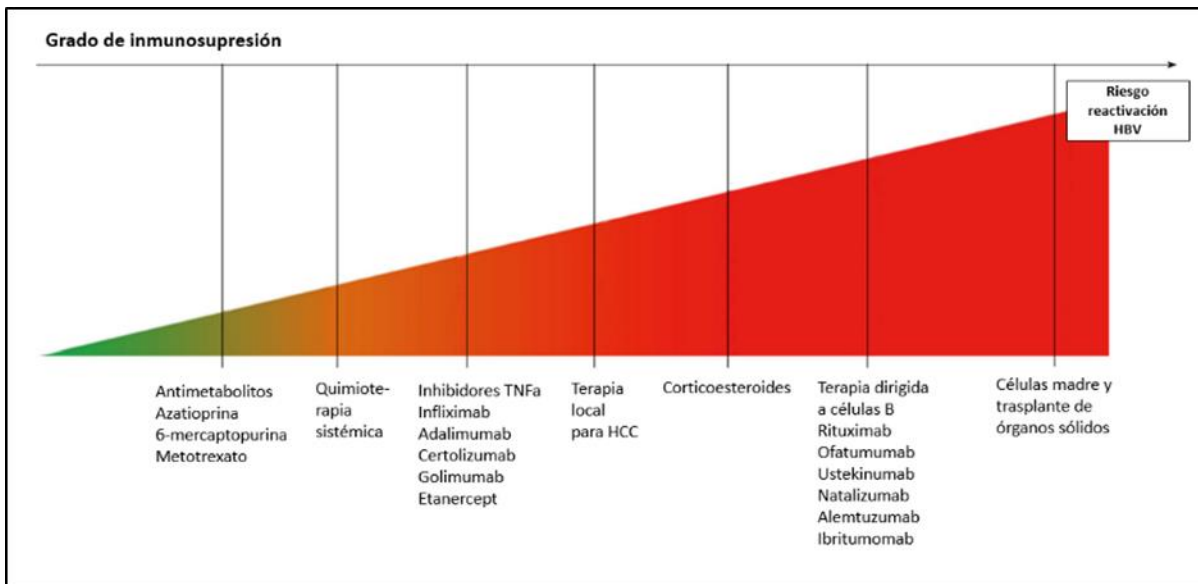


Gráfico 3. Riesgo de reactivación de HBV según grados de inmunosupresión. Adaptado de "Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations", Bessone F, Dirchwolf M. World J Hepatol 2016.

Los agentes inmunosupresores tradicionales como la azatioprina y el metotrexato oral a baja dosis sin combinación con esteroides, los esteroides a baja dosis a corto plazo (Tabla 7), y los esteroides intraarticulares se consideran de bajo riesgo de reactivación. Los compuestos e intervenciones que mayor riesgo representan en este escenario son aquellos que actúan generando una profunda depleción de las células B (rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab y trasplante de células madre y órganos sólidos) ⁽²⁰²⁾. Se considera que el riesgo de reactivación es alto si es superior al 10%, moderado entre el 1 y el 10%, y bajo si es inferior al 1% ⁽²¹⁰⁾.

Riesgo	Serologías	Dosis de prednisona	Tiempo
Bajo (< 1%)	HBsAg -/anti HBc +	< 10 mg/día o tópico	< 4 semanas
Intermedio (1-10%)	HBsAg -/anti HBc +	> 20 mg/día	< 4 semanas
	HBsAg +	< 10 mg/día	Cualquiera
Alto (> 10%)	HBsAg -/anti HBc +	> 20 mg/día	4 semanas
	HBsAg +	> 10 mg/día	

Tabla 7. Uso de corticoides y riesgo de reactivación de HBV ^(211,212).

Todos los pacientes que van a comenzar cualquier terapia inmunosupresora deben ser testeados para HBV con determinación de antiHBc, HBsAg, antiHBs y HBV-DNA en aquellos antiHBc y/o HBsAg positivos. Deben ser vacunados los que lo requieran previo al inicio del tratamiento inmunosupresor ^(41,211-214).

El tratamiento de la reactivación del HBV puede ser profiláctico o preventivo; el primero ofrece una terapia antiviral a todos los pacientes considerados como riesgo moderado o alto antes de comenzar la inmunosupresión, mientras que el segundo implica la vigilancia regular de ALT, HBsAg, y HBV-DNA, focalizando sobre cualquier alteración en alguna de estas determinaciones durante el tratamiento inmunosupresor ⁽²⁰⁶⁾.

Pacientes HBsAg-positivo

Deben recibir terapia antiviral con NUCs antes del comienzo de la inmunosupresión debido al alto riesgo de reactivación⁽⁴¹⁾. El HBV-DNA y la ALT deben ser monitoreados cada tres meses durante la inmunosupresión.

Pacientes HBsAg-negativo, antiHBc positivo

El riesgo de reactivación depende principalmente del régimen inmunosupresor empleado. La profilaxis antiviral está fuertemente recomendada en todos aquellos casos que reciben un agente o esquemas de alto riesgo (>10%), como el rituximab o el trasplante de médula ósea. Los pacientes que reciben regímenes de bajo riesgo (<1%) no requieren profilaxis y pueden ser monitoreados con pruebas regulares de HBV-DNA, ALT y HBsAg ^(202,210).

Existe aún debate sobre cómo manejar el grupo de riesgo moderado (1-10%) donde se puede adoptar por profilaxis o vigilancia ⁽⁴¹⁻⁴²⁾. Requiere una evaluación personalizada y la consideración de otros factores de riesgo, como comorbilidades y el tiempo de duración de la inmunosupresión.

En caso de ser indicada, se recomienda la profilaxis antiviral por un mínimo de 12 meses después de finalizada la inmunosupresión. En el caso del rituximab y otras terapias que deplecionan severamente las células B, la recomendación es una profilaxis con NUCs por un mínimo de 12 a 18 meses ⁽²¹⁰⁾. La situación relacionada con el trasplante de médula ósea es más compleja, y depende de la aparición de complicaciones como la enfermedad injerto vs huésped y del estado viral del receptor y del donante.

Para todos los pacientes, el control incluye determinaciones de ALT, HBsAg y HBV-DNA, que debe continuarse por lo menos hasta seis meses después de que la profilaxis antiviral con ETV o TDF se haya detenido ⁽²¹⁵⁾. LAM sólo debe ser considerada para los pacientes antiHBc-positivo, HBsAg-negativo que requieran una profilaxis de corta duración (< 12 meses) en el marco de la inmunosupresión de riesgo moderado o bajo ⁽⁴¹⁾.

Riesgo de reactivación en HBsAg +	
Alto riesgo (>10%)	Agentes que reducen las células B, incluidos rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, e ibritumomab Corticosteroides en dosis altas Antraciclinas, incluidas doxorubicina y epirubicina. Inhibidores potentes del TNF- α , incluidos infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab Terapia local para el HCC que incluye TACE
Moderado riesgo (1-10%)	Quimioterapia sistémica Inhibidores menos potentes del TNF- α , incluido etanercept Terapias basadas en citocinas que incluyen abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, y vedolizumab Inhibidores de inmunofilinas, incluida ciclosporina Inhibidores de la tirosina quinasa, incluidos imatinib y nilotinib Inhibidores del proteosoma como bortezomib Inhibidores de histona desacetilasa (IDH) como romidepsina Corticosteroides de dosis moderada
Bajo riesgo (<1%)	Antimetabolitos, azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato Corticosteroides de dosis baja a corto plazo Inyecciones de esteroides intraarticulares (riesgo extremadamente bajo)
Riesgo de reactivación HBsAg - / Anti HBc +	
Alto Riesgo (>10%)	Agentes que reducen las células B, incluidos rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, e ibritumomab
Moderado riesgo (1-10%)	Corticosteroides en dosis altas Antraciclinas, incluidas doxorubicina y epirubicina. Inhibidores del TNF- α , incluidos infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab Quimioterapia sistémica contra el cáncer, incluido el CHC Terapias basadas en citocinas que incluyen abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, y vedolizumab Inhibidores de inmunofilinas, incluida ciclosporina Inhibidores de la tirosina quinasa, incluidos imatinib y nilotinib Inhibidores del proteosoma como bortezomib Inhibidores de histona desacetilasa (IDH) como romidepsina
Bajo Riesgo (<1%)	Prednisona en dosis moderadas y bajas Antimetabolitos, azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato

Tabla 8. Estratificación de riesgo de reactivación de HBV asociado a terapias inmunosupresoras. Adaptado de Law MF et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy ⁽²¹²⁾.

Recomendaciones:

- Los pacientes que requieran tratamiento inmunosupresor deben ser testeados para HBV con antiHBc, HBsAg, antiHBs y HBV-DNA en aquellos antiHBc y/o HBsAg positivos. Aquellos negativos deben ser vacunados previo a la inmunosupresión lo más precozmente posible

- Los pacientes con HBsAg positivos deben recibir tratamiento profiláctico con ETV, TDF o TAF
- En todo paciente con antiHBc positivo/HBsAg negativo se debe solicitar HBV-DNA para definir la necesidad de profilaxis según el riesgo de reactivación de la inmunosupresión indicada

17. Hepatocarcinoma en HBV: patogenia, screening

El HCC es el quinto tumor maligno más frecuente en el mundo, con más de 850.000 nuevos casos por año. Sin embargo, entre las causas de muerte por cáncer, asciende al segundo lugar debido a su peor pronóstico en comparación con otros tumores más frecuentes, como los de mama o colon. El HCC constituye el 90% de los casos de cáncer hepático primario.

La infección crónica por el HBV es la causa más frecuente de HCC a nivel mundial ⁽²¹⁶⁾. En Argentina, como la prevalencia de portadores crónicos del HBV es baja, el rol de la hepatitis B en la etiología del HCC no es tan importante como en Oriente ⁽²¹⁷⁻²¹⁹⁾. Existe evidencia como para afirmar que el HBV tiene un rol oncogénico directo. La integración del HBV en el genoma del hepatocito predispone a la activación de oncogenes, inestabilidad cromosómica y daño del DNA; mientras que el estrés oxidativo asociado al proceso inflamatorio crónico también puede contribuir al mismo. Entre los pacientes que son portadores crónicos del HBV, algunos factores que aumentan el riesgo de ocurrencia de HCC son la positividad del HBeAg ⁽²²⁰⁾ y la carga viral elevada ⁽²²¹⁾, así como el género masculino, la historia familiar de HCC, la co-infección con HCV ⁽²²²⁾ y el consumo riesgoso de alcohol ⁽²²³⁾. En estudios de Occidente, el factor más importante en determinar el riesgo de HCC en pacientes con infección por HBV es el grado de actividad inflamatoria y particularmente, el estadio de fibrosis. Un metaanálisis reciente que revisó la incidencia de HCC en la infección crónica por HBV no tratada (66 estudios con más de 340.000 pacientes), concluyó que el riesgo está fuertemente relacionado con el estadio de la hepatopatía y también con la edad de los pacientes ⁽²²⁴⁾. Aún en pacientes que no tienen evaluación histológica de fibrosis, se ha demostrado un riesgo aumentado de desarrollo de HCC a partir de una medición de rigidez hepática ≥ 8 kPa por elastografía de transición, siendo el *hazard ratio* de 5.55

(IC 95%, 1.53–20.04) y de 6.60 (IC 95%, 1.83-23.84) cuando los valores de rigidez son mayores de 18.1 y 23 kPa, respectivamente ⁽²²⁵⁾.

El tratamiento antiviral con ETV o TDF a largo plazo produce una disminución de la incidencia de HCC, como demostró un estudio de cohorte europeo, multicéntrico, que incluyó a 1205 pacientes que no desarrollaron HCC durante los primeros 5 años de la terapia y fueron seguidos hasta los 10 años de tratamiento, demostró una reducción significativa de la incidencia de HCC entre los pacientes con cirrosis en el segundo período con respecto al primero (incidencia anual 1.57% versus 3.22%, respectivamente, $p=0.039$) ⁽²²⁶⁾. El score PAGE-B, que incluye como variables la edad, el género y el recuento de plaquetas, es el único score que estratifica el riesgo de HCC en pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con ETV o TDF validado en Occidente ⁽²²⁷⁾.

Vigilancia para HCC en pacientes con infección crónica por HBV

Los pacientes que tienen HCB con fibrosis avanzada o cirrosis deben ser incluidos en protocolos de vigilancia para HCC. Entre aquellos con cirrosis, la incidencia anual de HCC oscila de 2 a 8%, de acuerdo con diferentes estudios. Los pacientes que tienen historia familiar de HCC tienen mayor riesgo y su inclusión en un programa de vigilancia está recomendada en la 'Guía Argentina de práctica clínica sobre la prevención, vigilancia, diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma' de la Sociedad Argentina de Hepatología ⁽²²⁸⁾. En los portadores crónicos del HBV sin fibrosis avanzada/cirrosis, la relación costo-efectividad de la vigilancia para HCC es incierta, pero aún así, es recomendada por algunas sociedades científicas ⁽²²⁹⁾.

El protocolo de vigilancia recomendado por la guía mencionada de la Sociedad Argentina de Hepatología ⁽²²⁸⁾ incluye la realización de ecografía abdominal cada 6 meses, sin o con dosaje de alfafetoproteína, de acuerdo a si se cuenta o no con operador ecografista experimentado, respectivamente ⁽²²⁸⁾. En pacientes que presenten tests de *screening* positivos, el algoritmo diagnóstico continúa con los estudios contrastados (resonancia magnética o tomografía computada) para evaluar si se constatan los rasgos característicos del HCC.

No está claramente establecida la necesidad de realizar screening en pacientes con fibrosis leve a moderada. Deben evaluarse los factores de riesgo conocidos (antecedentes familiares, asiáticos mayores de 40 años y asiáticas mayores de 50 años, afroamericanos y coinfectados con HDV) y decidir la necesidad de screening de manera individual. De requerir realizarlo éste debe ser semestral.

Recomendaciones

- El tamizaje semestral con ecografía con o sin dosaje de alfafetoproteína está fuertemente recomendado en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis
- La indicación de tamizaje ecográfico en aquellos pacientes con HCB sin fibrosis avanzada es controversial y debe ser evaluada en cada caso individual. Si se decide realizarla, esta debe ser semestral.
- Los pacientes con antecedentes familiares de HCC tienen mayor riesgo de desarrollar HCC por lo que se recomienda el tamizaje semestral aún en aquellos sin fibrosis avanzada o cirrosis

18. Trasplante hepático en HBV

Tratamiento antiviral pre-trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) está indicado en varios subgrupos de pacientes con infección por HBV, todos los cuales deben ser tratados con NUCs al ingreso en lista de espera. El tratamiento con regímenes basados en peg-IFNa está contraindicado en este escenario. En los pacientes con cirrosis por HBV compensada y HCC, o en aquellos con descompensación leve de la cirrosis, con un tiempo estimado en lista de espera de varios meses, el manejo del tratamiento y su monitoreo es igual al de los pacientes fuera del contexto del TH. Sin embargo, en los que necesitan un TH sin demora, sea por cirrosis descompensada con valores de Model for End Stage Liver Disease (MELD) >20, insuficiencia hepática aguda o aguda sobre crónica con HBsAg positivo, el tratamiento antiviral debe iniciarse de inmediato, independientemente de los resultados del HBV-DNA y de otras pruebas como HBeAg/anti-HBe ^(41,42). En todos los casos deben utilizarse NUCs potentes y con barrera genética alta como el ETV o TDF para inhibir la replicación del HBV en el menor tiempo posible.

Numerosos trabajos han demostrado que la supresión de la replicación del HBV con ETV o TDF mejora significativamente la función hepática y la supervivencia libre de TH ⁽²³⁰⁻²³⁶⁾. La experiencia acumulada es mucho mayor con ETV que con TDF. Sin embargo, los estudios que compararon ambos tratamientos demostraron similar eficacia y toxicidad, incluyendo el impacto sobre la función renal ^(233-235, 237). El uso universal de NUCs en candidatos a TH por HBV tiene como objetivo principal disminuir el riesgo de recurrencia de la infección por HBV en el injerto, ya que esto guarda relación con los

niveles de HBV-DNA en el momento de la cirugía ⁽²³⁸⁾. Un objetivo deseable del tratamiento antiviral sería obtener una mejoría clínica de magnitud suficiente como para evitar el TH. Sin embargo, es importante destacar que los cirróticos descompensados tienen un elevado riesgo de muerte y que existe “un punto de no retorno” que es independiente de la respuesta a los antivirales. Por lo tanto, estos pacientes deben ser derivados de inmediato a un centro de TH para ser evaluados y tratados en lista de espera ⁽²³⁶⁾. El tratamiento de los respondedores a ETV o TDF debe ser por tiempo indefinido.

A pesar de ser tratamientos muy seguros, el uso de ETV o TDF en pacientes con cirrosis y valores de MELD >20, especialmente si tienen insuficiencia renal, puede producir acidosis láctica severa que incrementa el riesgo de muerte ^(239,240). Hasta el momento no existen publicaciones sobre el uso de TAF en candidatos a TH. De todos modos, su utilización parece razonable cuando existen contraindicaciones para el tratamiento con TDF, o efectos adversos, especialmente si el ETV tampoco es la mejor opción, como es el caso de los pacientes expuestos previamente al LAM.

Profilaxis de la recurrencia de HBV post-trasplante

Los resultados del TH en pacientes con infección por HBV son similares, o aún mejores, que los obtenidos para otras indicaciones. El riesgo de recurrencia de HBV post-TH disminuyó de alrededor del 80% en los años 90 a <5% en la actualidad. Muy pocos estudios han comparado las estrategias disponibles para prevenir la recurrencia de HBV en el injerto. Por lo tanto, hoy no existe un régimen ideal o validado de profilaxis que sea aceptado universalmente.

La mayor experiencia, y los mejores resultados fueron obtenidos con la combinación de GGHB y NUCs debido a su acción sinérgica para evitar la reinfección del injerto ^(241,242).

En la actualidad la GGHB se combina con antivirales potentes y de alta barrera genética como el ETV o TDF. Respecto al TAF, aún no hay experiencia suficiente como para utilizarlo en esta población de pacientes, sin embargo, resulta atractivo utilizarlo en pacientes con contraindicación para el TDF y que no sean los mejores candidatos para el ETV ⁽⁴¹⁻⁴²⁾. El tratamiento antiviral post-TH debe mantenerse de por vida.

Los regímenes de inmunoprofilaxis con GGHB han tenido marcadas variaciones a lo largo del tiempo y en múltiples aspectos como dosis (de 7600 a 200000 UI por año), vía de administración (intravenosa, intramuscular o subcutánea), duración del tratamiento (de pocos días a indefinido) y esquemas (dosis fijas o individualizadas para obtener determinadas concentraciones de anti-HBs en suero). Al no haber estudios

controlados comparando estos parámetros hoy no existe consenso sobre cuál es el régimen ideal de GGHB en la era de los antivirales modernos ⁽²⁴¹⁻²⁴³⁾. Sabemos que la acción de la GGHB es más importante durante los primeros días o semanas del postoperatorio y que luego puede suspenderse manteniendo la monoterapia con NUCs con un bajo riesgo de recurrencia⁽²⁴⁴⁾. Recientemente, Radhakrishnan y col demostraron que la administración de 5000 UI/día de GGHB por solo 5 días en asociación a NUCs fue suficiente para obtener excelentes resultados con una tasa de recurrencia de 2.9% a los tres años de seguimiento ⁽²⁴⁵⁾. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencia de HBV en los cuales es aconsejable no utilizar esquemas de inmunoprofilaxis de corta duración o monoterapia con NUCs. Ejemplos de ello son los que tienen HBV-DNA detectable en el momento del TH, HCC, coinfección con HDV o HIV o historia previa de mala adherencia a los tratamientos ^(41,42,241-243,246).

Hoy la opción alternativa de profilaxis de la recurrencia B es la monoterapia indefinida con NUCs, sin GGHB. La mayor experiencia fue reportada por Fung y col sobre 265 tratados con ETV pre- y post-TH con una mediana de seguimiento de 59 meses ⁽²⁴⁷⁾. A pesar de la inclusión de un número apreciable de pacientes de alto riesgo (61% con carga viral detectable y 37% con HCC) la tasa de HBV-DNA negativo fue de 95% al año y 100% a los 5 y 8 años y la sobrevida actuarial de 85% a los 9 años de seguimiento. El mayor problema de esta estrategia es la persistencia o más frecuentemente la reaparición del HBsAg luego de ser negativo en el postoperatorio inmediato. La tasa acumulativa de HBsAg negativo fue de 85% al año, 87% a los 5 años y 92% a los 8 años. Estos hallazgos sugieren que, a diferencia del tratamiento combinado, la monoterapia con NUCs no previene la reinfección del injerto como expresa la síntesis y secreción de HBsAg. A pesar de ello, la mera reaparición del HBsAg, en ausencia de replicación viral, no se asoció a daño hepático crónico como lo reflejan los valores normales de ALT y de rigidez hepática (elastografía), que no fueron diferentes a los del grupo que permaneció con HBsAg negativo. Un hallazgo muy interesante de este estudio fue que en los 97 trasplantados por HCC, la reaparición del HBsAg fue significativamente más frecuente en los pacientes con recurrencia del tumor (45.5% vs 7.4%). Se ha sugerido que en algunos de estos casos el HBsAg podría ser producido directamente por las células de HCC con HBV integrado y que por lo tanto no represente una verdadera reinfección del injerto ^(245,248). De todos modos, la excelente sobrevida a largo plazo obtenida con la monoterapia con ETV cuestiona el uso universal

de GGHB por lo que será necesario evaluar en qué pacientes la inmunoprofilaxis aporta beneficios adicionales a la monoterapia con NUCs ^(249,250).

Tratamiento del HBV post-trasplante hepático

El manejo de la hepatitis B post-TH no difiere del propuesto actualmente para los pacientes no trasplantados utilizando ETV, TDF y eventualmente TAF de acuerdo con la función renal, a la exposición previa a otros antivirales y a la adherencia del paciente. El tratamiento con Peg-IFNa no es recomendable ya que puede incrementar el riesgo de infecciones y producir rechazo agudo o crónico del injerto ⁽²⁴⁶⁾.

Profilaxis de la transmisión de HBV por donantes con anti-HBc positivo

El riesgo de transmisión del HBV por el uso de donantes con anti-HBc positivo en pacientes con HBsAg negativo varía según el status serológico del receptor: 75%-80% en anti-HBc y anti-HBs negativos, 15%-20% en anti-HBc o anti-HBs positivo, y 0-5% en aquellos con anti-HBc y anti-HBs positivos ^(251,252). Por tal motivo, es recomendable realizar profilaxis con NUCs por tiempo indefinido en todos los receptores HBsAg-negativos de estos órganos⁽²⁵³⁾. Si bien en un escenario de baja carga viral podría usarse cualquier NUC, como LAM de no haber otro disponible, hoy se recomienda realizar la profilaxis con ETV o TDF ^(41,42,251,252).

Recomendaciones

- Los pacientes con cirrosis descompensada o insuficiencia hepática aguda por HBV deben ser derivados de inmediato a un centro de TH para ser evaluados y tratados en lista de espera
- Todos los candidatos a TH de urgencia con HBsAg-positivo deben ser tratados en forma inmediata con ETV o TDF, sin esperar los resultados de la carga viral
- A pesar de la experiencia acumulada, hoy no existe un régimen de profilaxis de la recurrencia B aceptado universalmente. Los mejores resultados fueron obtenidos con la combinación de GGHB y NUCs aunque no existe consenso sobre cuál es el régimen ideal de inmunoprofilaxis cuando se utilizan antivirales potentes como ETV o TDF
- El manejo de la hepatitis B en el injerto no difiere del propuesto actualmente para los pacientes no trasplantados.

- En todos los receptores HBsA negativos de órganos obtenidos de donantes con anti-HBc positivo es recomendable realizar profilaxis con NUCs por tiempo indefinido

19. Manifestaciones extrahepáticas

Hasta en un 20% de los casos de HCB, se pueden dar manifestaciones extrahepáticas (MEH) que comprometen diferentes órganos como el riñón, el sistema nervioso, la piel y los vasos de pequeño y mediano calibre, con una morbilidad y mortalidad significativa en los casos más severos ⁽²⁵⁴⁾.

Glomerulonefritis

La glomerulonefritis (GN) es más frecuente en niños y en varones ⁽²⁵⁵⁻²⁵⁶⁾. Las tres formas de GN son la membranosa, la membranoproliferativa, y la mesangioproliferativa ⁽²⁵⁶⁾.

La GN membranosa es la forma más frecuentemente asociada al HBV, (hasta en un 70%), y comúnmente se presenta como un síndrome nefrótico. Los niños con GN membranosa asociada al HBV suelen mostrar resolución espontánea, típicamente entre los 2 y 12 años, y evolucionan a la cronicidad menos del 5%. Por el contrario, la resolución espontánea es relativamente rara en adultos, pudiendo progresar a la insuficiencia renal crónica en un 30-50% de los casos ⁽²⁵⁷⁾. Las GN membranoproliferativa y mesangial se manifiestan clínicamente con síndrome nefrótico, microhematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Presentan una fuerte asociación con crioglobulinemia ^(255,256). El diagnóstico de GN asociada a HBV resulta importante, con el objetivo de evitar el uso de glucocorticoides u otras drogas inmunosupresoras, las cuales son los fármacos de primera línea para el tratamiento de las GN idiopáticas, pero aumentan el riesgo de reactivación del HBV. El tratamiento con antivirales constituye uno de los principales factores para la remisión completa de la enfermedad renal y de la proteinuria. Tanto ETV como TAF, son las drogas de primera elección, no así el TDF por su nefrotoxicidad ⁽²⁵⁷⁻²⁵⁸⁾.

Vasculitis

Los tres tipos de vasculitis descritas en asociación a la infección por HBV son: poliarteritis nodosa (PAN), vasculitis crioglobulinémica (VC) y vasculitis leucocitoclástica

(VLC). Todas ellas comparten el mecanismo fisiopatológico, y la diferencia entre las mismas se establece por el tipo de vasos que comprometen.

La VLC es una forma común de vasculitis de la piel, aunque su asociación con HBV es poco frecuente. Se asocia a la inflamación de venas de pequeños calibre y capilares ⁽²⁵⁹⁾. Generalmente, es una enfermedad limitada al compromiso cutáneo, aunque se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central y del Riñón.

La VC se presenta en aproximadamente un 3% de los pacientes con HBV. El hallazgo serológico de crioglobulinas comprende un patron mixto (IgM y/o IgG) ^(259- 260). Entre las manifestaciones clínicas típicas de la crioglobulinemia mixta se han descrito las artralgias y las lesiones purpúricas. En los casos más severos, puede observarse neuropatía periférica, glomerulonefritis, y el fenómeno de Raynaud ⁽²⁶⁰⁾.

La PAN es un tipo de vasculitis necrotizante sistémica que afecta predominantemente arterias de mediano calibre y en menor medida a las de pequeño calibre. Típicamente, este proceso se ha descrito dentro de los 6 meses de producida la infección por el HBV ⁽²⁶¹⁾. Las manifestaciones clínicas son variables, pudiendo comprometer desde un único órgano hasta la falla multiorgánica, no observándose habitualmente compromiso pulmonar. En un gran porcentaje de casos puede asociarse a manifestaciones clínicas inespecíficas como hiporexia, pérdida de peso, fiebre, artralgias y mialgias. El compromiso del sistema nervioso periférico y la piel son los más frecuentes de observar ⁽²⁶²⁾.

El tratamiento se basa en la utilización de NUCs y, en casos moderados-severos, la utilización concomitante de drogas inmunosupresoras y/o corticoides. En las vasculitis pueden utilizarse ciclofosfamida, anti-CD20 como el rituximab o ciclos cortos de corticoides para lograr la regresión de la enfermedad ^(260,263). En casos severos de PAN, puede utilizarse plasmaféresis y suspender lo antes posible el tratamiento con corticoides, con una respuesta terapéutica favorable en un 90-100% de los casos ⁽²⁶⁴⁻²⁶⁶⁾.

Síndrome Símil Enfermedad del Suero

Ocurre en la fase prodrómica de la infección aguda por HBV, entre 1 y 6 semanas antes de las manifestaciones clínicas de la hepatitis aguda. Clínicamente, se caracteriza por presentar poliartralgias o artritis generalizada y simétrica, de pequeñas articulaciones. Característicamente, en el líquido articular se han evidenciado niveles de complemento

bajos y HBsAg. En un 50% de los casos puede asociarse a manifestaciones cutáneas como consecuencia de vasculitis cutánea y compromiso renal, que es el menos frecuente (hematuria y proteinuria, fiebre, y angioedema). Presenta una media de duración de 20 días, y el cuadro clínico remite una vez iniciadas las manifestaciones de hepatitis aguda (259).

Manifestaciones hematológicas

La HBV crónica puede estar asociada a un aumento del riesgo de desarrollar Linfoma no Hodgkin (LNH) de células B entre ellos el Linfoma Difuso de células B grandes y el Linfoma Folicular. En este grupo de pacientes el tratamiento se basa en la utilización de drogas para el tratamiento de la enfermedad oncohematológica asociado a NUCs para el tratamiento del HBV (267).

Recomendaciones

- Ante el diagnóstico de infección por HBV, se debe evaluar la presencia de enfermedades extrahepáticas asociadas
- Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas asociadas al HBV deben recibir tratamiento con NUCs, independientemente del estadio de la infección en que se encuentren

20. Opciones futuras de tratamiento para el HBV

Existen numerosos estudios de investigación en curso para desarrollar nuevos tratamientos que apuntan principalmente a la eliminación del HBsAg en la mayor proporción de pacientes posible (41).

Las nuevas opciones de tratamiento bajo evaluación clínica y preclínica tempranas se pueden clasificar en antivirales directos y agentes inmunoterapéuticos (268).

Los antivirales de acción directa incluyen inhibidores de la entrada del HBV al hepatocito, fármacos con el objetivo de destruir o silenciar el cccDNA, tratamientos dirigidos a inhibir la transcripción viral por RNApi (pequeños de interferencia) u oligonucleótidos antisentido, inhibidores del ensamblaje de nucleocápsides y estrategias dirigidas a impedir o disminuir la eliminación de HBsAg a sangre. Los

inhibidores de entrada se muestran con especial interés ya que se han utilizado con éxito en el tratamiento de otras infecciones virales como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ⁽²⁶⁹⁾. El bloqueo de la reinfección por HBV en pacientes con infección crónica podría reducir la carga viral debido a la reducción de los hepatocitos infectados por HBV. Una inhibición sostenida de la formación *de novo* de cccDNA en los hepatocitos puede contribuir a la eliminación final del virus tras una terapia prolongada, especialmente si se usa en combinación con otros fármacos anti-HBV. Dado que el HDV comparte la misma vía de entrada, otra posible aplicación de los inhibidores de entrada es la coinfección por HDV/HBV.

La entrada del HBV depende en parte de la secuencia pre-S1, más específicamente del extremo N miristoilado de la proteína de envoltura. El modo de acción de los inhibidores peptídicos (Bulevirtide, previamente conocido como Myrcludex B) puede atribuirse a su unión al polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP) en la superficie del hepatocito e interrumpir su interacción con el HBsAg, lo que evita la entrada de ambos virus, HBV y HDV. Bulevirtide demostró una modesta disminución en el nivel de HBV-DNA ($> 1 \log_{10}$) en el 87% de los pacientes a las 12 semanas de tratamiento (10 mg/día), y la disminución continuó con el tratamiento prolongado más allá de las 12 semanas. Demostró ser seguro y bien tolerado ⁽²⁷⁰⁾. En su acción sobre el HDV, puede observarse una disminución continua del ARN del HDV con la monoterapia con Bulevirtide, y se observó una fuerte sinergia con Peg-IFNa contra el HDV.

En lo que respecta a nuevas estrategias de tratamiento con inmunoterapia, existen actualmente varios estudios con diferentes targets para la modulación inmunitaria apuntando a generar o restaurar respuestas inmunitarias específicas al HBV junto con una inhibición profunda de la replicación del HBV y el HBsAg para lograr el control inmunológico ^(271,272). Entre ellos, los agonistas de los receptores Toll-like 7 (TLR7) son los más explorados, pero se están investigando otras estrategias que restauran la capacidad de respuesta al IFNa u otras vías antivirales innatas. La falta de una respuesta mediada por células T en el HBV es en parte debido a la expresión de receptores co-inhibidores y por la expresión de citoquinas inmunosupresoras. Estudios recientes han focalizado en el potencial de los inhibidores de puntos de control (check point) para restaurar la inmunidad adaptativa. La principal preocupación de este enfoque es la potencial inducción de brotes de hepatitis por autoinmunidad. Asimismo, se han evaluado varias vacunas terapéuticas con éxito limitado, pero las nuevas formulaciones de vacunas se encuentran en fase clínica de evaluación.

Para lograr el objetivo de una cura del HBV es probable que se necesiten combinaciones de terapia antiviral dirigidas a múltiples pasos en el ciclo de vida del HBV que suprime la replicación viral y la producción de antígeno viral, y terapia inmunomoduladora para restaurar el sistema inmunológico.

Bibliografía

1. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479–480:672–686.
2. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4–S16.
3. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA–The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016;64:S41–S48.
4. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014;57:141–150.
5. Rybicka M, Woziwodzka A, Romanowski T, Sznarkowska A, Stalke P, Dręczewski M, Bielawski KP. Host genetic background affects the course of infection and treatment response in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol.* 2019; 120:1-5.
6. Wu J, Han M, Li J, Yang X, Yang D. Immunopathogenesis of HBV Infection. *Review Adv Exp Med Biol.* 2020; 1179:71-107.
7. Tsai K-N, Kuo Ch-F, James Ou J-H. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol.* 2018; 26:33-42.
8. Kuiper A, Gehring AJ, Isogawa M. Mechanisms of HBV immune evasion *Antiviral Res.* 2020; 179:104816.
9. Fisticaro P, Rossi M, Vecchi A, Acerbi G, Barili V, Laccabue D et al. The Good and the Bad of Natural Killer Cells in Virus Control: Perspective for Anti-HBV Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:5080.
10. Maini MK, Peppas D. NK Cells: A Double-Edged Sword in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Front Immunol.* 2013; 4: 57.

11. Sun Ch, Fu B, Gao Y, Liao X, Sun R, Tian Z, Wei H. TGF- β 1 down-regulation of NKG2D/DAP10 and 2B4/SAP expression on human NK cells contributes to HBV persistence. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002594.
12. Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, Michelone G, Zaramella M, Mavilio D et al. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 2009; 137:1151-60, 1160.e1-7.
13. Knolle PA, Thimme R. Hepatic immune regulation and its involvement in viral hepatitis infection. *Gastroenterology.* 2014; 146:1193-207.
14. Koutb Megahed FA, Zhou X, Sun P. The Interactions between HBV and the innate immunity of hepatocytes. *Viruses* 2020; 12: 285.
15. Li M, Sun R, Xu L, Yin W, Chen Y, Zheng X et al. Kupffer Cells Support Hepatitis B Virus-Mediated CD8+ T cell exhaustion via hepatitis B core antigen-TLR2 interactions in mice. *J Immunol.* 2015; 195:3100-9.
16. Milich DR. The Concept of Immune Tolerance in Chronic Hepatitis B Virus Infection Is Alive and Well. *Gastroenterology.* 2016; 151:801-804.
17. Kong F, You H, Kong D, Zheng K, Tang R. The interaction of hepatitis B virus with the ubiquitin proteasome system in viral replication and associated pathogenesis. *Virol J.* 2019; 16:73.
18. WHO position paper on hepatitis B vaccines - October 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84:405-20.
19. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015; 386(10003):1546-55.
20. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 385(9963):117-71.
21. Paraná R, Schinoni MI. Implementation and Impact of HAV and HBV Vaccination Programs in South America. *Curr Hepatitis Rep.* 2013. DOI 10.1007/s11901-013-0186-2.
22. Franco E, Bagnato B, Marino MG, et al. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012; 4:74-80.
23. Noele P. Nelson, MD, PhD, MPH et al. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis.* 2016 November; 20(4): 607-628.

24. Ley 15465 Régimen legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria. Disponible en <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/195000-199999/195093/norma.htm>.
25. Resolución 1715/2007 del Ministerio de Salud de la Nación disponible en <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/135000-139999/135830/norma.htm>.
26. CDC. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(No. RR-11):1–52.
27. Preboth M. PHS guidelines for management of occupational exposure to HBV, HCV and HIV: management of occupational blood exposures. *Am Fam Physician* 2001;64:2012–4.
28. CDC. Viral hepatitis—statistics and surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/surveillanceguidelines.htm>.
29. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;317:550–1.
30. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol* 2004;11:18–25.
31. Giovanni Raimondo et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2019 vol. 71 j 397–408.
32. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292(15):771e4.
33. Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, Nagata I. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 1997;130(5):730e5.
34. Van Rood JJ, Scaradavou A, Stevens CE. Indirect evidence that maternal micro chimerism in cord blood mediates a graft-versus-leukemia effect on cord blood transplantation. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2012;109(7):2509e14.
35. Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted HBV infection with HB IG and HB vaccine. *Lancet*. 1983 Nov 12;2(8359):1099-102.
36. Liu J et al. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice. *J. Viral Hepat.* 2019 Oct;26(10):1170-1177.
37. Creación del Plan Nacional de Sangre (Resolución Nº 70/02).

<http://www.legisalud.gov.ar/sitioPLS/sangre/indexSangre.html>

38. Sebastián Blanco et al. Gender-neutral donor deferral policies: experience in Argentina implementing individual risk-assessment policies. *Vox Sang* 2020 May.
39. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053–63.
40. Fainboim H, Marciano S, Di Benedetto N, Gadano A. Consenso argentino de hepatitis B. Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AAEEH). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:59-74
41. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
42. Terrault NA et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018;67:1560- 99.
43. 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;57:1-20.
44. John AS, Price CP. Economic evidence and point-of-care testing. *Clin Biochem Rev.* 2013;34:61–74.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Update: HIV Counseling and Testing Using Rapid Tests—United States In: *Morbidity Mortality Weekly Report.* vol. 47.1995:211–215.
46. Mabey D, Peeling RW, Perkins MD. Rapid and simple point of care diagnostics for STIs (Editorial). *Sex Transm Infect.* 2001;77:397–398.
47. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS Viral Hepatitis STD and TB Prevention. Hepatitis B FAQs for Health Professionals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016.
48. Stecher D, Katz N, Vizzotti C. Hepatitis B en Argentina: Situación actual y estrategia de vacunación universal para su control y eliminación. *Actualizaciones en Sida e Infectología*, Abril 2014. Volumen 22, Numero 83:18-21.
49. Vacuna contra el virus de la hepatitis B: vacunación universal. Lineamientos Técnicos. Argentina 2012. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud.
50. Wood N, Isaacs D. Hepatitis B vaccination in pregnancy. *Expert. Rev. Vaccines* 2012; 11:125-27.
51. Hepatitis B. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012, p 60-69.

52. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 13th Edition*. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *The Pink Book*. Washington, DC: PublicHealthFoundation; 2015:157-174.
53. Aggeletopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017;27:1-8.
54. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
55. Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Mialhes P, Michel ML, Dufour C, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015 15:1283-1291.
56. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Jan 12;67(1):1-31.
57. Dao DY, Hynan LS, Yuan HJ, et al. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels. *Hepatology* 2012;55:676-684.
58. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. *World J Gastroenterol* 2015;21:3953-3959.
59. Lall S, Agarwala P, Kumar G, et al. The dilemma of differentiating between acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute exacerbation: is quantitative serology the answer? *Clin Mol Hepatol* 2020;26:187-195.
60. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-763.

61. Rodríguez M, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020.

62. Zhou K, Dodge JL, Grab J, et al. Mortality in adults with chronic hepatitis B infection in the United States: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:382–389.
-
63. Ganesan M, Eikenberry A, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Role of alcohol in pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 7;26(9):883-903. doi: 10.3748/wjg.v26.i9.883. PMID: 32206001; PMCID: PMC7081008.
64. Cornberg M, Wai-Sun Wong V, Locarnini S, Brunetto M, Janssen H, Lik-Yuen Chan H. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 398–411
65. S. K. Sarin, M. Kumar, G. K. Lau, Z. Abbas, H. L. Y. Chan, C. J. Chen et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* (2016) 10:1–98
66. Kuhnhen L, Jiang B, Kubesch A, Vermehren J, Knop V, Susser S et al. Impact of HBV genotype and mutations on HBV DNA and qHBsAg levels in patients with HBeAg-negative chronic HBV infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1523–1535.
67. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J *Semin Liver Dis* 2013;33(2):97–102
68. Piñeiro Y, Leone FG, Pezzano SC, Torres C, Rodríguez CE, Eugenia Garay M, Fainboim H et al. Hepatitis B virus genetic diversity in Argentina: dissimilar genotype distribution in two different geographical regions; description of hepatitis B surface antigen variants. *J Clin Virol* 2008 ; 42: 381-388
69. Pezzano SC, Torres C, Fainboim H, Bouzas MB, Schroder T, Giuliano SF et al. Hepatitis B virus in Buenos Aires, Argentina: genotypes, virological characteristics and clinical outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Feb; 17(2):223–31
70. Riveiro-Barciela, M. Bes, F. Rodríguez-Frías, D. Tabernero, A. Ruiz, R. Casillas et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype M. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:860-867
71. Viganò M, Paggi S, Lampertico M, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353–362

72. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 455–465
73. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2016;64:773-80
-
74. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015;64:1–13.
75. Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H et al. Members of the ICE-HBV Working Groups; ICE-HBV Stakeholders Group Chairs; ICE-HBV Senior Advisors, Zoulim F. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;4(7):545-558.
76. Lee HW, Park JY, Kim SG, Tak WY, Yim HJ, Jang BK, et al; Soul Study Group. Long-term Outcomes of Antiviral Therapy in Patients With Advanced Chronic HBV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;17(13):2811-2813.e1.
77. Grossi G, Viganò M, Loglio A, Lampertico P. Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs). *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:45-51.
78. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 11:S1542-3565(20)30642-X.
79. Liu K, Choi J, Le A, Yip TC, Wong VW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(9):1037-1048.
80. Attar BM. CON: All Patients With Immune-Tolerated Hepatitis B Virus Do Not Need to Be Treated. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(1):25-30.
81. Klair JS, Vancura J, Murali AR. PRO: Patients With Chronic Hepatitis B in Immune-Tolerant Phase Should Be Treated. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(1):21-24.
82. Howell J, Chan HLY, Feld JJ, Hellard ME, Thompson AJ. Closing the Stable Door After the Horse Has Bolted: Should We Be Treating People With Immune-Tolerant Chronic Hepatitis B to Prevent Hepatocellular Carcinoma? *Gastroenterology*. 2020;158(8):2028-2032.

83. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Londoño MC, Rodríguez-Tajes S, Mas A, et al. Antiviral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(10):1397-1408.
84. ML Ferraz, E Straus, R Mello Perez, L Schiavon, S Kioko Onob, M Pessoa Guimarães, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2020;24(5):434-451
85. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
86. Wu C-Y, Lin J-T, Ho HJ, Su C-W, Lee T-Y, Wang S-Y, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143-151.
87. Perinatal Guidelines: Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
88. Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, et al. Altered underlying renal tubular function in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogs in a real-world setting: The MENTE study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:779-89.
89. Viganò M, Loglio A, Labanca S, Zaltron S, Castelli F, Andreone P, et al. Effectiveness and safety of switching to entecavir hepatitis B patients developing kidney dysfunction during tenofovir. *Liver Int.* 2019;39:484-93.
90. Liaw Y-F, Lau GKK, Kao J-H, Gane E. Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2727-2734
91. Papatheoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-1492

92. Dai C-Y, Tseng T-CC, Wong, Huang JF, Wong VWS, Liu CJ. Consolidation therapy for HBsAg-positive Asian chronic hepatitis B patients receiving lamivudine treatment: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2332-2338
93. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, BAE SH, Choi JY. Durability of viral response after off treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6277-6283
94. Chi H, Arends P, Reijnders JG, Carey I, Brown A, Fasano M et al. Flares during long-term entecavir therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1882-1887
95. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017; 66: 398-411.
96. Liaw YF. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. *2019 Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 631-641
97. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185- 195.
98. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196- 206.
99. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75: 211- 218.
100. Sheppard-Law S, Zablotska-Manos I, Kermeen M, Holdaway S, Lee A, Zekry A, et al. Factors associated with HBV virological breakthrough. *Antivir Ther* 2017; 22: 53- 60.
101. J Dupoueya, R Gerolamic, C Solasd, P Colsonab. Hepatitis B virus variant with the a194t substitution within reverse transcriptase before and under adefovir and tenofovir therapy. *Gastroenterology*. Volume 36, Issue 2, April 2012, Pages e26-e28

102. Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2005; 10: 727- 734.
103. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol* 2017; 66: 11- 18.
104. Hadziyannis SJ, Seveastianos V, Rapti IN, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology*. 2006;44:231A
105. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-636.e1
106. Liu Y, Jiac M, Wub S, Jiangb W et al. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *Inter J Inf Dis* 2019; 86: 201–207
107. Ma TL, Tsung-Hui Hu, Chao-Hung Hung, Jing-Houng Wang, Sheng-Nan Lu, Chien-Hung Chen ID. Incidence and predictors of retreatment in chronic hepatitis B patients after discontinuation of entecavir or tenofovir treatment. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222221> October 4, 2019
108. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002; 51: 597-599
109. Marciano S, Gadano A. Why not to stop antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2018;38(Suppl. 1):97–101.
110. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review. *Hepatology*. 2016;63:1481-1492.
111. Van Bommel F., Stein K, Heyne R, Petersen J et al. Response to discontinuation of long-term nucleos(t)ide analogue treatment in HBeAg negative patients: Results of the Stop-NUC trial. *J Hepatol* 2020; vol. 73: S118 A
112. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide

- analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018 Aug;68(2):425-434. doi: 10.1002/hep.29640.
113. Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol*. 2017;67(5):918-924. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.012
 114. Lampertico P. Discontinuation of Nucleoside Analogues in Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol & Hepatol* 2013; 9 (10): 656-658
 115. Reijnders GP, Janssen HLA. Relapse of Chronic Hepatitis B After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogs: Is the Glass Half Full or Half Empty? *Hepatology* 2013; 58 (6): 1885-1887
 116. Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology* 2014;57:202-211.
 117. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2019;71:397-408.
 118. Zhu HL, Li X, Li J, Zhang ZH. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22:3531-3546.
 119. Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004;126:102-110.
 120. Wang J, Zhang P, Zeng J, et al. Occurrence of occult hepatitis B virus infection associated with envelope protein mutations according to anti-HBs carriage in blood donors. *Int J Infect Dis* 2020;92:38-45.
 121. Tu T, Budzinska MA, Vondran FWR, et al. Hepatitis B virus DNA Integration occurs early in the viral life cycle in an in vitro infection model via sodium taurocholate cotransporting polypeptide-dependent uptake of enveloped virus particles. *J Virol* 2018 May 14;92(11):e02007-17.
 122. Mohd-Ismail NK, Lim Z, Gunaratne J, Tan YJ. Mapping the interactions of HBV cccDNA with host factors. *Int J Mol Sci* 2019;20(17):4276. Published 2019 Sep 1.
 123. HY, Chang MH, Ni YH, et al. Chronologic changes in serum hepatitis B virus DNA, genotypes, surface antigen mutants and reverse transcriptase mutants during 25-year nationwide immunization in Taiwan. *J Viral Hepat* 2017;24:645-653.

124. Park YM, Lee SG. Clinical features of HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study. *World J Gastroenterol* 2016;22:9836-9843.
125. Javanmard D, Namaei MH, Farahmand M, et al. Molecular and serological characterization of occult hepatitis B virus infection among patients with hemophilia. *J Med Virol* 2019;91:1519-1527.
126. Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B, et al. Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *J Hepatol* 2015;63:1068-1076.
127. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272-279.
128. Xie M, Rao W, Yang T, et al. Occult hepatitis B virus infection predicts de novo hepatitis B infection in patients with alcoholic cirrhosis after liver transplantation. *Liver Int* 2015;35:897-904.
129. Locarnini S, Raimondo G. How infectious is the hepatitis B virus? Readings from the occult (Commentary). *Gut* 2019 Feb;68:182-183.
130. Xiao X, Zhai J, Zeng J, et al. Comparative evaluation of a triplex nucleic acid test for detection of HBV DNA, HCV RNA, and HIV-1RNA, with the Procleix Tigris System. *J Virol Methods* 2013;187:357-361.
131. Trinks, J, Gambino G, Toledano A, et al. Infección oculta por virus hepatitis B (HBV) en hemodonantes: detección y caracterización genómica parcial. *Rev Argent Microbiol* 2008;40 Suppl 1:52.
132. Pisano MB, Blanco S, Carrizo H, et al. Hepatitis B virus infection in blood donors in Argentina: prevalence of infection, genotype distribution and frequency of occult HBV infection. *Arch Virol* 2016;161:2813-2817.
133. Muto J, Sugiyama M, Shirabe K, et al. Frequency and characteristics of occult hepatitis B infection among hepatocellular carcinoma patients in Japan. *Ann Hepatol* 2018;17:596-663.
134. HIV/AIDS JUNPo. , editor. UNAIDS. Global AIDS Update. Geneva: United Nations; 2016 Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):144-148.

135. Singh KP, Crane M, Audsley J, AHIVingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052.
136. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002;360(9349):1921-1926.
137. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART, *Clin Infect Dis*, 2004, vol. 39 (pg. 129-32)
138. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: Hepatitis B/HIV Coinfection Available at:
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
139. Soriano V, Labarga P, de Mendoza C, et al. Emerging challenges in managing hepatitis B in HIV patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):344-352.
140. Mitsumoto F, Murata M, Ura K, Takayama K, Hiramane S, Shimizu M, et al. The kinetics of the hepatitis B surface antigen level after the initiation of antiretroviral therapy for hepatitis B virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015; 21(4):264-271.
141. Carr A, Cooper D. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor, *Lancet*, 1997, vol. 349 (pg. 995-6)
142. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. Jun 21 2007;356(25):2614-2621. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582071>.
143. Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, Tseng TC, Kao JH. Perspectives on dual hepatitis B and C infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(5):298-305. doi:10.1016/j.jfma.2015.06.005
144. Liu CJ, Chen PJ, Chen DS. Dual chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2009;3(4):517-525. doi:10.1007/s12072-009-9147-9
145. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2014;60(6):1871-1878. doi:10.1002/hep.27337

146. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med.* 2017;166(11):792-798. doi:10.7326/M17-0377.
147. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *HEPATOLOGY* 2017;66:13-26.
148. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(28):3181-3191.
149. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis por virus C. actualización 2020. AAEEH.
150. Alexander J. Stockdale, Benno Kreuels, Marc YR Henrion, Emanuele Giorgi, Irene Kyomuhangi, et al. La prevalencia mundial de la infección por el virus de la hepatitis D :revisión sistemática y metanálisis. *J Hepatol.* 2020 Sep; 73 (3): 523–532.
151. Delfino CM, Gentile EA, Castillo AI, Cuestas ML, Pataccini G, Cánepa C, Malan R, Blejer J, Berini C, Eirin ME, Pedrozo W, Oubiña JR, Biglione MM, Mathet VL. Hepatitis B virus and hepatitis D virus in blood donors from Argentina: circulation of HBsAg and reverse transcriptase mutants. *ArchVirol.* 2013 Dec 4
152. Luan Felipo Botelho-Souza, Mariana Pinheiro Alves Vasconcelos, Alcione de Oliveira dos Santos, Juan Miguel Villalobos Salcedo, Deusilene Souza Vieira. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J.* 2017; 14: 177. Published online 2017 Sep 13.
153. Christopher Koh, Theo Heller, Jeffrey S. Glenn. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology.* 2019 Jan; 156(2): 461–476.
154. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012) M Buti, J García-Samaniego, M Prieto, y colaboradores. *Gastroenterología y Hepatología*, 2012
155. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11–20.

156. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
157. Zhu L, Jiang J, Zhai X, et al. Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based cohort study. *Liver Int* 2019;39:70-80.
158. Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. *Liver Int* 2017;37:542-551.
159. Lin CW, Huang XL, Liu HL, Wang Y. Interactions of hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease: possible mechanisms and clinical impact. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3513- 3524.
160. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:383-403.
161. Suliman I, Adelgelil N, Kassamali F, Hassanein TI. The effects of hepatic steatosis on the natural history of HBV infection. *Clin Liver Dis* 2019;23:433-450.
162. Lin CW, Huang XL, Liu HL, Wang Y. Interactions of hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease: possible mechanisms and clinical impact. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3513- 3524.
163. Yang RX, Hu CX, Sun WL, et al. Serum monounsaturated triacylglycerol predicts steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis B. *Sci Rep* 2017;7(1):10517.
164. Liu A, Le A, Zhang J, et al. Increasing co-morbidities in chronic hepatitis B patients: experience in primary care and referral practices during 2000-2015. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9:141.
165. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: Meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1361-1367
166. Wang B, Li W, Fang H, et al. Hepatitis B virus infection is not associated with fatty liver disease: evidence from a cohort study and functional analysis. *Mol Med Rep* 2019;19:320-326.

167. Cai S, Ou Z, Liu D, et al. Risk factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis B patient with component of metabolic syndrome. *United European Gastroenterol J* 2018;6:558–566.
168. Pais R, Rusu E, Zilisteanu D, et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med* 2015; 26:30-36.
169. Zheng RD, Chen JN, Zhuang QY, et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 2013;10:641–646.
170. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:539-548.
171. Chan AW, Wong GL, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667–676.
172. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B Lung-Yi Mak, Rex Wan-Hin Hui, James Fung, Fen Liu, Danny Ka-Ho Wong, Ka-Shing Cheung, Man-Fung Yuen, Wai-Kay Seto *J of hepatology* 2020 vol 73 n:4 pag 800-806
173. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? Jianbin Zhang, Shuangzhe Lin , Daixi Jiang, Mengting Li , Yuanwen Chen,Jun Li, Jianguo Fan. *Liver International*. 2020;40:496–508
174. C.Q. Pan, Z. Duan, E. Dai, S. Zhang, G. Han, Y. Wang, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load, *N Engl J Med*, 374 (2016), pp. 2324-2334.
175. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 June; 31(3): 311–320
176. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):319-33
177. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services.

178. Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, Xu JH, Chen ZM et al. Tenofovir Alafenamide to Prevent Perinatal Hepatitis B Transmission: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 4;ciaa1939. doi: 10.1093/cid/ciaa1939. Epub ahead of print.
179. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1377-1386. doi: 10.1111/apt.16043. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.16043>
180. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18(34): 4677-4683
181. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, Bulterys M, Chan PL, El-Sayed MH, Giaquinto C, Jonas MM, Meyers T, Walsh N, Wirth S, Penazzato M. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 466-76.
182. Álvarez F, Cuarterolo ML, Ciocca M. Hepatitis B Crónica en Pediatría: Tratar o no Tratar, esa es la Pregunta. *Arch Argent Pediatr*. 2020 en prensa.
183. Schwarz KB, Cloonan YC, Ling SC, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, Teckman J, Ganova-Raeva L, and Rosenthal P, on behalf of the Hepatitis B Research Network. Children with Chronic Hepatitis B in the US and Canada. *J Pediatr*. 2015 December ; 167(6): 1287-94.
184. Karnsakul W, and Schwarz KB. Hepatitis B and C. *Pediatr Clin North Am*. 2017 June ; 64(3): 641-58.
185. AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES and AAP COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Elimination of Perinatal Hepatitis B: Providing the First Vaccine Dose Within 24 Hours of Birth. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171870.
186. WHO. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
187. Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Arch Dis Child* 2016; 102: 676-80.
188. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 335-52.
189. Wu JF, Chiu YCh, Chang KCH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. Predictors of hepatitis B e antigen-negative hepatitis in chronic hepatitis B virus-infected patients from childhood to adulthood. *Hepatology* 2016; 63: 74-82.

190. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann TranslMed* 2017; 5(3): 37-50.
191. Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Mouchli MA, Singh S, Prokop LJ, Murad MH, and Mohammed K. Antiviral Therapy in Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 307-18.
192. Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, Teckman J, Lin HHS, Schwarz KB, and for the Hepatitis B Research Network (HBRN). Combination of entecavir/ peginterferon alfa-2a in children with HBeAg-positive immunetolerant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2019 June ; 69(6): 2326–37.
193. Murray K, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, McHutchison J, Pang PS, Luminos LM, Pawlowska M, Mizerski J. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxi lfumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018–26.
194. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, Ling SC, Rosenthal P, Oraseanu D, Reynolds L, Thiry A, Ackerman P. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 377–87.
195. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, Fan H, Morozov V, Mao Q, Deng H, Huang Y, Yang L, Frey N, Nasmyth-Miller C, Pavlovic V, Wat C. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: the PEG-B-ACTIVE study. *Hepatology* 2018; 68: 1681–94.
196. Sokal, E, Conjeevaram, H S, Roberts E A, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988–95.
197. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, and Sokal EM. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706–13.
198. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, Mondou E, Rousseau F, Sokal E. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovirdipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863–71.

199. Vivek Soi, Sandeep Soman. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 May;26(3):179-184.
200. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38(9):471-480.
201. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: an update. *J Transl Intern Med*. 2015;3(3):93-105.
202. Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol*. 2016 Mar 18;8(8):385-94.
203. Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (5 suppl):S156-S165.
204. Feld J. Hepatitis B Reactivation: The Controversies Continue. *Dig Dis* 2017;35:351-358
205. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100(1):182-188.
206. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3736-3743.
207. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1192-1199.
208. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2002;99(7): 2324-2330.
209. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of a immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1009-1022.
210. Wang B, Mufti G and Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2019; 104(3): 435-443

211. Loomba R, Liang J. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297–1309
212. Law MF, Ho R, Cheung CK, Tam LH, Ma K, So KC, Ip B, So J, Lai J, Ng J, Tam TH. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 28;22(28):6484-500.
213. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-244.
214. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174(1):43-56.
215. Myers RP, Swain MG, Urbanski SJ, et al. Reactivation of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in a bone marrow transplant recipient following lamivudine withdrawal. *Can J Gastroenterol.* 2001;15 (9):599-603.
216. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*2006;45:529-538.
217. Fassio E, Míguez C, Soria S, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multicenter retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam*2009;39:47-52.
218. Piñero F, Pages J, Marciano S, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *World J Hepatol* 2018;10:41-50.
219. Fassio E, Fernández N, Mazzolini Rizzo G. Hepatocarcinoma: Epidemiologia, Diagnóstico e Abordagem Terapêutica. En: "Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas" Editor: Focaccia R. Editora Atheneu, São Paulo, 3ª Edição, 2013:733-758.
220. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174.

221. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
222. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections on causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
223. Lin CW, Lin CC, Mo LR, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:730-735.
224. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016;36:1239-1251.
225. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*2011;53:885-894.
226. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma is decreasing after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*2017;66:1444-1453.
227. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-806.
228. Piñero F, Tanno M, Aballay Soteras G, et al. Argentinian clinical practice guideline for surveillance, diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2020;19:546-565.
229. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
230. Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du y, An Y et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol* 2015; 14: 150-160
231. Wang FY, Li B, Li Y, Liu H, Qu WD, Hu HW et al. Entecavir for patients with hepatitis B decompensated cirrhosis in China: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 32722

232. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 674-689
233. Liaw YF, Sheen I-S, Lee C-M, Akarca US, Papatheoridis GV et al. Tenofovir disoproxil (TDF), emtricitabine/TDF and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72
234. Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee TH, Kang YW et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2396-2403
235. Park J, Jung KS, Lee HW, Kim BK, Kim SU, Kim DY et al. Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis. *Gut Liver* 2017; 11:828-834
236. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61:1809-20.
237. Cholongitas E, Papatheoridis GV, Goulis J, Vlachogiannakos J , Karatapanis S, Ketikoglou J et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 109-117
238. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 2018.
239. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009; 50: 2001-2006
240. Ying Y, Hu YK, Jin JL, Zhang JM, Zhang WH, Huang YX. Case report: lactic acidosis and rhabdomyolysis during telbivudine and tenofovir treatment for chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2018; 18:45
241. Nasir M, Wu GY. Prevention of HBV recurrence after liver transplant: A review. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 150–160
242. Villamil FG. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *J Hepatol* 2003; 39:466-74.
243. Roche B, Roque-Afonso AM, Nevens F, Samuel D. Rational basis for optimizing short and long-term hepatitis B virus prophylaxis post liver

transplantation: role of hepatitis B immune globulin. *Transplantation* 2015; 99:1321-1334

244. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIg in the prevention of hepatitis virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 38: 811-817
245. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short course of postoperative hepatitis B immunoglobulin plus antivirals prevents reinfection of liver transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101:2079-2082.
246. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Mostazo Torres J, González Arjona C, Rando-Muñoz FJ. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21:12083-12090
247. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai J, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology* 2017; 66:1036-1044.
248. Brancacio G, Gaeta G. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) re-infection in liver transplantation: Is the reappearance of hepatitis B surface antigen (HBsAg) significant? *Ann Transplant* 2020, 25: e920969
249. Gane EJ. Is hepatitis B immune globulin still needed after liver transplantation for chronic hepatitis B? *Hepatology* 2017; 66: 1023-1025
250. Martini S, Caccamo L, Rizzetto M. Are immunoglobulins against the HBsAg still needed in liver transplantation for hepatitis D? *Hepatology* 2018, 67. 2475-2476
251. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52:272-279.
252. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015;15:1162-1172
253. Yang y, Huang A, Zhao Y. Effect of hepatitis B surface antibody in patients with core antibody-positive liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 202-211

254. Cacoub P, Sadoun D, Bourliere M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extra-hepatic manifestations. *J Hepatol*2005;43:764–770.
255. Kupin WL. Viral-Associated GN: hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol*2017;12:1529–1533.
256. Liu Y, Shi C, Fan J, et al. Hepatitis B-related glomerulonephritis and optimization of treatment. *Expert Rev GastroenterolHepatol*2020;14:113–215.
257. Fu B, Ji Y, Hu S, et al. (2020) Efficacy and safety of anti-viral therapy for Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *PLoS ONE*;2020:15:e0227532.
258. Yang Y, Ma Y, Chen DP, et al. A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus- Associated Membranous Nephropathy. *PloS ONE*2016; 11:e0160437.
259. Grigorescu I. Spontaneous and antiviral-induced cutaneous lesions in chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15860-15866
260. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the GruppoItaliano di Studio delleCrioglobulinemie – GISC. *Dig Liver Dis*2016;48:780–784
261. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*2016 Jun;15:564–570.
262. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis b virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine*2005;84:313–322.
263. Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: Results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *JAutoimmun*2015;65:74–81.
264. Guillevin L, Lhote F, Leon A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheumatol*1993;20:289–298.
265. Guillevin L, Mahr A, Cohen P, et al. Short- term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2004;51:482–7

266. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F, et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994;53:334–337.
267. Li M, Gan Y, Fan C, et al. Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis of 58 studies. *J Viral Hepat.* 2018;25(8):894-903. doi:10.1111/jvh.12892
268. Haqqani AA, Tilton JC. Entry inhibitors and their use in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res* 2013;98:158-170.
269. Liang et al. Present and Future Therapies of Hepatitis B: From Discovery to Cure. *HEPATOLOGY* 2015;62:1893-1908.
270. Kang and Syed. Bulevirtide: First Approval. *Drugs* 2020;80:1601–1605.
271. Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions-report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015;64:1–13.
272. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016;64: S117–S131.