

Hepatitis B en la enfermedad renal crónica

Rebeca García-Agudo^a, Sami Aoufi Rabih^a

^a Hospital La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Fecha actualización: 11/08/2021

TEXTO COMPLETO

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un reto en el paciente con enfermedad renal. Además de la capacidad para desencadenar fenómenos autoinmunes que ocasionen daño a nivel glomerular, las limitaciones de una terapia antiviral o la posibilidad de una reactivación ante un tratamiento inmunosupresor hacen que el VHB siga presente en la nefrología, a pesar de que su prevalencia pueda mantenerse bajo control gracias a estrategias adecuadas de vacunación.

CARACTERÍSTICAS DEL VHB

La familia Hepadnaviridae, de la que el VHB es el prototipo, está comprendida por un grupo de virus de ácido desoxirribonucleico (ADN), que se replican por transcripción inversa y son hepatotropos y específicos para cada especie [1].

El VHB presenta una envoltura que contiene el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y una nucleocápside con el antígeno del core (AgHBc). Existen ocho genotipos, que se clasifican de la A a la H, con una distribución geográfica característica. Recientemente se han descrito dos nuevos genotipos, I y J. Los genotipos A, B, C, D, F e I se subdividen a su vez en subgenotipos. Algunos genotipos se recombinan entre sí, como el B/C y el C/D [1] [2] [3] [4] [5]. No obstante, estos genotipos y subtipos carecen de significación clínica en cuanto al contagio y el tratamiento. El VHB se transmite por vía perinatal, percutánea y sexual [6] [7].

Epidemiología del VHB

La infección por el VHB en la población general se ha reducido en las últimas dos décadas, alcanzando un 0,7% en 2013 [8]. En los pacientes con ERC sigue siendo algo más alta. En España, el estudio PIBHE evaluó 215 centros (15.645 pacientes) en 2016 y situó la prevalencia del VHB en hemodiálisis en el 1,03% [9]. En otros países oscila entre el 0% y el 10% en hemodiálisis [10], a

pesar de la reducción del contagio del VHB en todos los ámbitos, gracias a la instauración de medidas generales de prevención en los años setenta y al inicio de la vacunación en 1986.

En los trasplantados renales, la prevalencia de la infección por el VHB ronda el 2% [11], también con una amplia variabilidad geográfica y demográfica.

Historia natural del VHB en la ERC

La historia natural de la infección por VHB en la población en diálisis es pobremente conocida debido a su lenta progresión, promovida por factores como la coinfección por el virus de la hepatitis C, la ingesta concomitante de alcohol y la presencia de inmunosupresión (natural o farmacológica). Los medicamentos inmunosupresores y la baja actividad de linfocitos T citotóxicos aumentan la replicación viral, haciendo la evolución más agresiva en los pacientes trasplantados renales [12].

Los pacientes en diálisis no suelen desarrollar síntomas de hepatitis B aguda y sus niveles de transaminasas suelen ser normales o estar poco elevados en la infección crónica [13] [14]. La carga viral se mantiene baja y estable a lo largo del tiempo [15]. Las causas no han sido aclaradas, pero se ha sugerido que pueden jugar un papel la uremia, el déficit de la vitamina B y el estado nutricional.

CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VHB

El cribado del VHB es fundamental en los pacientes con ERC, dado que permite la vacunación de los individuos no inmunizados antes de que se produzca la infección y el consecuente riesgo de cronicidad, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El riesgo de desarrollar infección crónica por el VHB después de una exposición aguda varía del 90% en recién nacidos de madres positivas al 25-30% en niños menores de cinco años y a menos del 5% en adultos [16] [17] [18] [19] [20]. Las personas inmunodeprimidas tienen más riesgo de desarrollar una infección crónica, como es el caso de los pacientes con ERC [21].

La presencia de AgHBs establece el diagnóstico de hepatitis B. La infección crónica se diferencia de la aguda en la positividad del AgHBs durante al menos seis meses [22] [23].

El cribado debe realizarse con el AgHBs y el anticuerpo antiHBs (Tabla 1). El anticuerpo antiHBc puede utilizarse para diferenciar la infección aguda (antiHBc negativo) de la exposición previa (antiHBc positivo), en la que los sujetos quedan con títulos de antiHBs superiores a 10 mUI/ml (inmunizados de manera natural) o inferiores (no inmunizados), debiendo ser vacunados [24] [25] [26]. En algunos casos, los anticuerpos antiHBc son el único marcador de infección por el VHB

durante el período ventana de una hepatitis B aguda, que se acompaña de una Ig M antiHBc positiva [27] [28].

La American Association of Liver Diseases (AASLD) determina los grupos de personas con alto riesgo de infección por VHB, que deberían ser cribados de manera periódica si cumplen alguna de las siguientes condiciones [29] [30] [31]:

- Tratamiento inmunosupresor
- Elevación de transaminasas hepáticas de origen desconocido
- ERC
- Diabetes sin vacunación
- Procedencia de áreas endémicas
- Nacidos de madres con AgHBs positivo
- Usuarios de drogas por vía parenteral
- Homosexuales varones
- Donantes de sangre, plasma, semen, tejidos u órganos
- Gestantes
- Hepatopatía crónica
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Convivientes o parejas con AgHBs positivo
- Contacto sexual de más de una pareja en seis meses
- Trabajadores expuestos al contacto con sangre u otros fluidos
- Viajeros a áreas endémicas
- Reclusos de instituciones penitenciarias

VACUNACIÓN E INMUNOPROFILAXIS FRENTE AL VHB

Los pacientes con ERC, especialmente los que están en hemodiálisis, tienen un riesgo aumentado de contagio y transmisión del VHB [32]. En el trasplante renal, la infección por VHB se ha asociado a complicaciones a corto y largo plazo, como hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma.

Todas las guías recomiendan la vacunación universal de los pacientes con ERC frente al VHB [33] [34]. Las KDIGO recomiendan vacunar a los pacientes en cuanto se detecte su falta de inmunización y siempre antes de comenzar diálisis y recibir un trasplante renal. Esto es debido a que las personas con ERC tienen peor respuesta a la vacunación del VHB que la población general. Se ha demostrado que, a mayor edad y peor función renal, existe menor probabilidad de generar anticuerpos [35]. Se han implicado varios factores en la respuesta a la vacunación frente al VHB: anemia, malnutrición, obesidad, sexo masculino, función renal, hiperparatiroidismo secundario, disminución en la producción de inmunoglobulinas, disminución de la interleucina-2 por los linfocitos T, disfunción en los macrófagos y niveles altos de indoleamina-2,3-dioxigenasa [36] [37] [38] [39] [40].

Existen dos opciones de vacunación. La pauta más utilizada y recomendada [33] es la dosis doble (40 mcg) de la vacuna convencional (Engerix®, HBVAXPRO®) a los 0, 1, 2 y 6 meses. El uso de una dosis doble de vacuna convencional (40 mcg) ha demostrado aumentar el porcentaje de pacientes que logra títulos protectores de anticuerpos, el nivel de antiHBs alcanzado y/o la duración de la inmunización [40] [41] [42]. Las tasas de inmunización en los pacientes vacunados frente al VHB en hemodiálisis son del 40-70% en comparación con el 97% de la población general [43], con una posterior pérdida progresiva de la inmunización a medida que pasa el tiempo. Se han estudiado diferentes adyuvantes para mejorar la tasa de inmunización en poblaciones especiales (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interleucina-2, interferón, timopentina) [44], hasta el desarrollo de una vacuna con 3-O-desacil-40-monofosforil lípido A. En un ensayo clínico realizado por Tong et al. [45], se comparó la inmunización con la vacuna convencional a doble dosis frente a la dosis simple de la vacuna adyuvada (Fendrix®) a los 0, 1, 2 y 6 meses, lográndose unas tasas de inmunización del 84 vs. 91%. La vacuna adyuvada está especialmente indicada para pacientes con ERC y se administra a dosis simple (20 mcg). Varios estudios han demostrado su mayor eficacia con menor número de dosis administradas [46], siendo aun así más cara, pero ocasionando menor número de pinchazos y visitas a centros sanitarios.

Se han descrito algunas estrategias para mejorar la respuesta a la vacunación frente al VHB, como la administración intradérmica o la adición de selenio oral, levamisol o imiquimod tópico [47] [48].

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan vacunar y confirmar la

respuesta a la vacunación frente al VHB en pacientes inmunocomprometidos y en hemodiálisis [49] [50], aunque en etapas previas al tratamiento sustitutivo renal hay también no respondedores. Se aconseja una dosis de recuerdo o revacunación cuando los niveles de antiHBs disminuyen por debajo de 10 mUI/ml y no antes [51]. El control postvacunal debe realizarse 1-2 meses después de la última dosis y anualmente en los pacientes en diálisis. Se recomienda repetir el ciclo de vacunación en los no respondedores. La pauta más coste-efectiva incluye dos ciclos de Engerix® y uno de Fendrix®, obteniéndose respuestas mayores del 95% en pacientes con ERC avanzada [52]. Tras esta pauta vacunal puede considerarse al paciente no respondedor si sus niveles de anticuerpos antiHBs son inferiores a 10 mUI/ml. Se considera que los pacientes tienen una respuesta pobre si sus niveles de anticuerpos antiHBs son de 10-99 mUI/ml; óptima si son de 100-999 mUI/ml; y excelente si son mayores de 1000 mUI/ml.

La vacuna del VHB y la inmunoglobulina humana antiVHB se recomiendan como inmunoprofilaxis postexposición en los sujetos no inmunizados que han tenido exposición percutánea, mucosa o sexual con personas portadoras de AgHBs positivo o no testadas. La inmunoprofilaxis debe administrarse en las 24 horas siguientes a la exposición.

CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR VHB 1. Infección aguda por VHB

La infección aguda por VHB suele pasar desapercibida o bien se manifiesta con síndrome pseudogripal, ictericia y astenia. En muy raros casos hay complicaciones graves.

El tratamiento antiviral no es habitualmente necesario en los pacientes con hepatitis B aguda, pues más del 95% de los adultos inmunocompetentes se recupera espontáneamente. La lamivudina ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con infección grave o fallo hepático agudo [53] [54].

2. Infección crónica por VHB

La infección crónica por el VHB es asintomática. Dado que el VHB no es directamente citopático, se cree que la inflamación crónica y respuesta inmunomediada de los hepatocitos contribuyen al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular [55]. La hepatitis B crónica es una enfermedad dinámica y los individuos que la padecen pueden tener fases clínicas con niveles variables de transaminasas hepáticas, carga viral y antígenos del VHB. Los niveles de transaminasas, la carga viral y el grado de fibrosis hepática han resultado ser importantes predictores de resultado a largo plazo, convirtiéndose en determinantes tanto para el inicio de un tratamiento como de la respuesta

al mismo. Para la evaluación de la fibrosis hepática se usa la biopsia hepática (método directo) o la elastografía (FibroScan®, método indirecto).

En estos pacientes debe valorarse la periodicidad de cribado de carcinoma hepatocelular, haciendo más hincapié en aquellos con fibrosis hepática más avanzada (F3-F4) y/o antecedentes familiares de hepatocarcinoma [56], en los que el cribado se realiza mediante ecografía cada seis meses.

3. Manifestaciones renales de la infección por el VHB

Las manifestaciones renales del VHB pueden aparecer en el 3-5% de los pacientes con infección crónica [57]. Según los hallazgos histológicos, la patología renal asociada al VHB puede clasificarse en la que tiene lugar por depósito de inmunocomplejos (glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa y nefropatía IgA) y la vasculitis relacionada con inmunocomplejos (panarteritis nodosa) [58]. También se han descrito casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La patología glomerular más frecuente es la membranosa, seguida de la membranoproliferativa con o sin crioglobulinemia [59].

Véase Enfermedades sistémicas y riñón

Véase Glomerulonefritis e infecciones

4. Reactivación del VHB

La reactivación del VHB refleja la pérdida del control inmune sobre el VHB en sujetos con antiHBc positivo (AgHBs positivo o negativo) que reciben medicación inmunosupresora por otra patología. La tasa de reactivación del VHB es del 41-53% en pacientes con AgHBs positivo y antiHBc positivo y del 8% con AgHBs negativo y antiHBc positivo tras terapias antineoplásicas [60] y del 12,3% y 1,7% tras terapias antirreumáticas, respectivamente [61].

Cuando se produce una reactivación del VHB puede observarse un aumento de los niveles de transaminasas y la aparición de fallo hepático (con disfunción hepática, ascitis o encefalopatía). Los criterios que definen una reactivación del VHB son [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69]:

- Aumento de al menos un logaritmo en la carga del VHB frente a la basal o
- Seroconversión de AgHBs negativo a positivo

Los individuos con AgHBs positivo tienen un riesgo alto de reactivación del VHB, sobre todo si su carga viral es elevada, y deben recibir profilaxis antiviral antes del inicio de un tratamiento

inmunosupresor o citotóxico [70] [71] [72]. Aquellos con AgHBs negativo y antiHBc positivo tienen menor riesgo de reactivación, por lo que la indicación depende de su situación clínica y del tratamiento que se va a administrar. Se recomienda seguimiento estrecho (carga viral y serología completa cada 1-3 meses) e inicio de tratamiento antiviral ante el menor signo de reactivación, excepto si el tratamiento afecta a los linfocitos B (rituximab), en cuyo caso se recomienda dar profilaxis previa.

La profilaxis incluye terapia antiviral una semana antes del inicio del tratamiento en cuestión [73]. Se prefiere el uso de entecavir o tenofovir frente a otros análogos de los nucleós(t)idos por su alta potencia y barrera de resistencia. Estos antivirales reducen la reactivación, hepatitis, mortalidad e interrupción de la terapia antineoplásica [74] [75] [76] [77]. Se recomienda una duración de 6-12 meses después de terminar la inmunosupresión o terapia antineoplásica [75], aunque debe mantenerse el control de la reactivación más allá de un año, pues se han descrito casos de reactivación en pacientes tratados sobre todo con rituximab [73] [78] [79]. Se desconoce la duración adecuada de la profilaxis en pacientes trasplantados o con terapias biológicas [80] [81] [82] [83] [84].

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHB Prevención de la transmisión del VHB

Los individuos con AgHBs positivo deben seguir las siguientes recomendaciones para evitar contagiar a otras personas [85]:

- Tener vacunados frente al VHB a sus convivientes y contactos sexuales
- Usar anticoncepción de barrera durante las relaciones sexuales si su pareja no está vacunada frente al VHB o no tiene inmunización natural
- No compartir cepillos de dientes o cuchillas
- No compartir agujas
- Limpiar con lejía los restos de sangre de las superficies

En hemodiálisis, las guías KDIGO recomiendan el aislamiento de los pacientes positivos en salas específicas con monitor propio y el empleo de guantes y bata por personal exclusivo [86]. Aun así, estas indicaciones no han demostrado evitar la transmisión nosocomial del VHB, por lo que deben extremarse las medidas universales de higiene y la exposición accidental a sangre u otros fluidos.

Medidas generales

Los pacientes con infección crónica por el VHB deben evitar el consumo de alcohol, optimizar su peso, controlar su diabetes y dislipemia y prevenir la aparición de síndrome metabólico y esteatohepatitis no alcohólica [85].

Tratamiento farmacológico

El objetivo primordial en el tratamiento de la infección crónica por el VHB es conseguir el aclaramiento del AgHBs o AgHBe con seroconversión a antiHBs o antiHBe, respectivamente. Sin embargo, esta meta se alcanza solo en una minoría de pacientes inmunocompetentes y resulta menos frecuente en pacientes inmunocomprometidos. Un objetivo más realista es lograr suprimir eficiente y persistentemente la replicación del VHB para reducir la actividad necroinflamatoria hepática y detener o retrasar la progresión de la fibrosis con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones como la cirrosis, la descompensación hepática y el hepatocarcinoma.

Las indicaciones para el tratamiento de la infección por el VHB están basadas en la carga viral, el nivel de transaminasas y la gravedad de la insuficiencia hepática. Todos los fármacos precisan ajuste de dosis en los pacientes con ERC y deben ser utilizados con precaución, monitorización de los niveles séricos de creatinina y, en algunos casos, de fósforo. El uso de interferón está contraindicado en el trasplante renal por el riesgo de rechazo.

Las guías KDIGO estipulan que los pacientes con ERC deben ser tratados de acuerdo con los estándares clínicos para la infección por VHB en población sin ERC, ajustando la dosis del antiviral a la función renal [86]. Se recomienda que el manejo del paciente se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar y se tenga en cuenta la edad, carga viral, tipo de enfermedad renal, riesgo de resistencia viral, tratamiento concomitante, tratamiento inmunosupresor y perfil de seguridad del fármaco. Se aconseja el tratamiento a largo plazo con análogos de los nucleós(t)idos independientemente de la presencia de enfermedad renal. En el caso de candidatos a trasplante renal, todos los pacientes con AgHBs positivo deben ser tratados antes del trasplante para alcanzar una carga viral indetectable, reducir el riesgo de fibrosis hepática y prevenir complicaciones asociadas.

El tratamiento antiviral está indicado en los pacientes con AgHBs positivo que tienen evidencia de enfermedad hepática activa, basada en un nivel de transaminasas de más de dos veces el valor superior de la normalidad y una carga viral mayor de 2.000 UI/ml (Tabla 2). Los pacientes que no

cumplen estos criterios deben realizar un seguimiento periódico y los que lo hacen de manera incompleta deben ser valorados mediante elastografía o biopsia hepática. Los pacientes en diálisis pueden presentar un menor nivel de transaminasas, mayor riesgo de infección oculta por el VHB y más comorbilidad [87], por lo que deberá individualizarse cada caso.

El desarrollo de los análogos de los nucleós(t)idos ha permitido minimizar las complicaciones asociadas al VHB en los pacientes con ERC [88]. Entecavir y tenofovir tienen gran potencia, alta barrera genética a las resistencias y un buen perfil de seguridad, pero ambos requieren ajuste de dosis a la función renal. Además, con tenofovir existe el riesgo de hipofosforemia [89]. Actualmente el tratamiento con lamivudina está en desuso, ya que presenta altos índices de resistencia a largo plazo y recurrencia de la proteinuria tras su suspensión [90] [91].

El tratamiento debe suspenderse en los pacientes con infección crónica por el VHB y AgHBe positivo que alcanzan una seroconversión estable del AgHBe y que tienen carga viral indetectable durante al menos 12 meses, así como en los pacientes con AgHBe negativo que pierden el AgHBs. No se ha determinado la duración óptima de la terapia antiviral, proponiendo algunos autores un tratamiento a largo plazo para evitar recaídas tras la remisión inicial, mientras que otros sugieren continuar solo en pacientes con historia de recaída o ausencia de remisión.

En los pacientes con vasculitis crioglobulinémica, glomerulonefritis rápidamente progresiva o panarteritis nodosa debe valorarse el tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y/o rituximab +/- plasmaféresis, además de los análogos de los nucleós(t)idos.

TABLAS

Tabla 1: Serología del VHB.

SEROLOGÍA	Negativo	Positivo
AgHBs	Ausencia de infección actual	Infección actual
Ac antiHBc	Ausencia de infección pasada	Infección pasada
Ac antiHBs	Ausencia de inmunización natural o adquirida (< 10 mUI/ml)	Inmunización actual o adquirida (> 10 mUI/ml)

Tabla 1.

Tabla 2. Manejo de la infección por VHB.

Infección activa	
- Hipertransaminasemia - Carga viral > 2.000 UI	Tratamiento
criterios intermedios	Elastografía o biopsia hepática
Portador inactivo	
- Normotransaminasemia - Carga viral < 2.000 UI	Seguimiento

Tabla 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Locarnini SA, Roggendorf M. Other hepadnaviridae [Avihepadnavirida (DHBV) and Orthohepadnaviridae (WHV)]. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editors. Viral Hepatitis. 4th ed. Wiley-Blackwell: Oxford; 2014:96-106. [Pubmed]
2. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. Intervirology 2014;57:141-150. 20. Tran TT, Trinh TN, Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. J Virol 2008;82:5657-63. [Pubmed]
3. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. J Virol 2009;83:10538-47. [Pubmed]
4. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of

- hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol* 2014;20:7152-68. [Pubmed]
5. Araujo NM. Hepatitis B virus intergenotypic recombinants worldwide: an overview. *Infect Genet Evol* 2015;36:500-10. [Pubmed]
 6. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31. [Pubmed]
 7. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, Maynard JE. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. *Appl Environ Microbiol* 1976;32:572-4. [Pubmed]
 8. Calleja Panero JL, Llop Herrera E, Ruiz Moraga M, de la Revilla Negro J, Calvo Bonacho E, Pons Renedo F, et al. Prevalence of viral hepatitis (Band C) serological markers in healthy working population. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:249-54. [Pubmed]
 9. García Agudo R, Aoufi Rabih S, Barril Cuadrado G, Proy Vega B, Arias Arias A, Herruzo Gallego JA; investigadores del estudio PIBHE. Spanish multicentre PIBHE study: Prevalence and immunization of chronic hepatitis B in haemodialysis patients in Spain. *Nefrologia* 2016;36(2):126-32. [Pubmed]
 10. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from 3 continents: The DOPPS. *Kidney Int* 2003;63:2222-9. [Pubmed]
 11. Morales JM, Domínguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernández J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:iii72-iii76. [Pubmed]
 12. Maissonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international and collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-9. [Pubmed]
 13. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, Hayashi H, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology* 1995;109:1295-300. [Pubmed]
 14. Guh JY, Lai YH, Yang CY, Chen SC, Chuang WL, Hsu TC, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995;69:459-65. [Pubmed]
 15. Moutinho RS, Perez RM, Median-Pestana JO, Figueredo MS, Koide S, Alberto FL, et al. Low HBV DNA levels in end-stage renal disease patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med virol* 2006;78:1284-8. [Pubmed]
 16. Beasley RP, Huang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-90. [Pubmed]
 17. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146:198-204. [Pubmed]
 18. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, Chiron JP, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* 1987;22:1-5. [Pubmed]

19. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603. [Pubmed]
20. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Detection of hepatitis B virus DNA in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers: relation to sexual transmission. *Am J Epidemiol* 1987;126:587-91. [Pubmed]
21. Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-40. [Pubmed]
22. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:607-28. [Pubmed]
23. 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. [Pubmed]
24. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G, Gandhi RT, Wurcel A, McGovern B, Lee H, Shopis J, Corcoran CP, et al. Low prevalence of ongoing hepatitis B viremia in HIV-positive individuals with isolated antibody to hepatitis B core antigen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:439-41. [Pubmed]
25. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, et al. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007;146:649-56. [Pubmed]
26. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766-70. [Pubmed]
27. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007;46:160-70. [Pubmed]
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2. [Pubmed]
29. 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. [Pubmed]
30. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1709-11. [Pubmed]
31. 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. [Pubmed]
32. Fabrizi F, Lunghi G, Martin P. Hepatitis B virus infection in haemodialysis: recent discoveries. *J Nephrol* 2002;15:463-8. [Pubmed]
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients in California, Nebraska and Texas. 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(14):285-289. [Pubmed]
34. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3(9). [Pubmed]

35. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1184-92. [Pubmed]
36. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia (review). *Kidney Int Suppl* 2001;78:S206-S211. [Pubmed]
37. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1217-23. [Pubmed]
38. Sezer S, Ozdemir FN, Guz G, Arat Z, Colak T, Sengul S, et al. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2000;32:607-8. [Pubmed]
39. Vagelli G, Calabrese G, Mazzotta A, Pratesi G, Gonella M. More about response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1988;49:171. [Pubmed]
40. Eleftheriadis, V. Liakopoulos, G. Antoniadis, I. Stefanidis. Galaktidou G. Indoleamine 2,3-dioxygenase is increased in hemodialysis patients and affects immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2011;29:2242-7. [Pubmed]
41. 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;15:1283-91. [Pubmed]
42. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:300. [Pubmed]
43. Girndt M, Kohler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysed patients. *Semin Nephrol* 2002;22:356-60. [Pubmed]
44. Evans TG, Schiff M, Graves B, Agosti J, Barritt ML, Garner D, et al. The safety and efficacy of GM-CSF as an adjuvant in hepatitis B vaccination of chronic hemodialysis patients who have failed primary vaccination. *Clin Nephrol* 2000;54:138-42. [Pubmed]
45. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:2298-303. [Pubmed]
46. Fabrizi F, Cerutti R, Garcia-Agudo R, Bellincioni C, Porata G, Frontini G, Aoufi-Rabih S, Messa P. Adjuvanted recombinant HBV vaccine (HBV-AS04) is effective over extended follow-up in dialysis population. An open-label non randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(6):905-12. [Pubmed]
47. Choy BY, Peiris JS, Chan TM, et al. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2:965-9. [Pubmed]
48. Hung IF, Tang SCW, Chan JF, et al. Topical imiquimod before intradermal hepatitis B vaccination overcome hyporesponsiveness in chronic renal failure patients on dialysis, a double blind randomised controlled trial. 27th ECCMID 2017. [Pubmed]
49. Agerton TB, Mahoney FJ, Polish LB, Shapiro CN. Impact of the bloodborne pathogens standard on vaccination of healthcare workers with hepatitis B vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:287-91. [Pubmed]
50. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health* 2001;91:31-7. [Pubmed]

51. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1986;153:1149-51. [Pubmed]
52. García-Agudo R, Aoufi Rabih S, Araque Torres P, Fraga Fuentes MD, Valenzuela Gámez JC, Mancha Ramos J, Tenías Burillo JM. Efficacy of a hepatitis B vaccination schedule with two cycles of four double doses of conventional vaccine and four doses of adjuvanted vaccine in chronic kidney disease patients evaluated for renal transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(9):2532-4. [Pubmed]
53. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004;11:427-31. [Pubmed]
54. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-263. [Pubmed]
55. Bengsch B, Chang KM. Evolution in Our Understanding of Hepatitis B Virus Virology and Immunology. *Clin Liver Dis* 2016;20:629-44. [Pubmed]
56. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80. [Pubmed]
57. Gupta A, Quigg RJ. Glomerular Diseases Associated with Hepatitis B and C. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:343-51. [Pubmed]
58. Kupin WL. Viral-Associated GN. Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1529-33. [Pubmed]
59. Zhang Y, Zhou JH, Yin XL et al. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:770-7. [Pubmed]
60. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9. [Pubmed]
61. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-31. [Pubmed]
62. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8. [Pubmed]
63. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307. [Pubmed]
64. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15: 1661-6. [Pubmed]
65. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-40. [Pubmed]
66. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68. [Pubmed]

67. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, Chu CJ, Lin YC, Chao TC, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:84-94. [Pubmed]
68. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528. [Pubmed]
69. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:30-40. [Pubmed]
70. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006;43:233-40. [Pubmed]
71. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9. [Pubmed]
72. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-53. [Pubmed]
73. Liu WP, Wang XP, Zheng W, Ping LY, Zhang C, Wang GQ, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1355-62. [Pubmed]
74. 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;148:221-44. [Pubmed]
75. Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, Zheng JN, Cheng Z, Zou ZL, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget* 2016;7:30642-58. [Pubmed]
76. Yang C, Qin B, Yuan Z, Chen L, Zhou HY. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation. *Ann Hepatol* 2016;15:501-11. [Pubmed]
77. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, Zhang Z. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1035-43. [Pubmed]
78. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBVnegative recipients with an anti-HBc-positive donor. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:946. [Pubmed]
79. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: how long should we continue antiviral prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leuk Res* 2016; 50:46-9. [Pubmed]
80. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol* 2015;21:10274-89. [Pubmed]
81. Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tariciotti L, Ciotti M, et al. Safety of complete and

- sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol* 2011;55:587-93. [Pubmed]
82. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Stroffolini T, Vitale R, Sansone S, et al. Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2011;43(Suppl 1):S40-S48. [Pubmed]
83. Cho JH, Lim JH, Park GY, Kim JS, Kang YJ, Kwon O, et al. Successful withdrawal of antiviral treatment in kidney transplant recipients with chronic hepatitis B viral infection. *Transpl Infect Dis* 2014;16:295-303. [Pubmed]
84. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-19. [Pubmed]
85. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-99. [Pubmed]
86. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2018;8:91-165. [Pubmed]
87. Lledo JL, Fernández C, Gutiérrez ML et al. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician. *World J Gastroenterol* 2011;17:1563-8. [Pubmed]
88. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155. [Pubmed]
89. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease Chrysoula L. *Kidney International* 2013;84:880-5. [Pubmed]
90. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2011;10:165-73. [Pubmed]
91. Mesquita M, Lasser L, Langlet P. Long-term (7-year-) treatment with lamivudine monotherapy in HBV-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2008;70:69-71. [Pubmed]
-