

# **DADES EPIDEMIOLÒGIQUES, CLÍNiques I TRACTAMENT DE PACIENTS AMB INFECCIÓ CRÒNICA PEL VIRUS HEPATITIS B EN L'ÀREA BARCELONÈS NORD I MARESME**

**Autor: Fausto Riu Pons**

**Directors de treball:**

**Dr Ramon Planas i Vilà (Cap de Servei Aparell Digestiu)**

**Dra Rosa Maria Morillas i Cunill (Metge Adjunt Unitat Hepatologia)**

Servei d'Aparell Digestiu, Unitat d'Hepatologia  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona  
Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona  
Treball d'investigació, convocatòria maig 2013  
e-mail: [friu.germanstrias@gencat.cat](mailto:friu.germanstrias@gencat.cat)

## ABREVIATURES

**ADN-VHB:** ADN del virus de l'hepatitis B

**ADN:** àcid desoxiribonucleic

**ALT:** alanino aminotransferasa

**Anti-HBc o HBc-Ac:** anticòs IgG contra el core del virus de l'hepatitis B

**Anti-HBeAg o HBe-Ac:** anticòs IgG contra l'antigen e del virus de l'hepatitis B

**Anti-HBsAg o HBs-Ac:** anticòs IgG contra l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B

**AST:** aspartat aminotransferasa

**cccDNA:** ADN circular covalentment tancat (*covalently closed circular DNA*)

**CHC:** carcinoma hepatocel.lular

**FA:** fosfatasa alcalina

**GGT:** gamma-glutamil transpeptidasa

**HBcAg:** antigen del core del virus de l'hepatitis B

**HBeAg:** antigen e del virus de l'hepatitis B

**HBsAg:** antigen de superfície del virus de l'hepatitis B

**VHB:** virus de la hepatitis B

**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la immunodeficiència humana

**WHO:** Organització Mundial de la Salut (*World Health Organization*)

## INDEX

<b>CERTIFICATS</b>	<b>4</b>
<b>RESUM</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓ</b>	<b>9</b>
<b>GENERALITATS</b>	<b>10</b>
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	<i>10</i>
<i>BIOLOGIA MOLECULAR</i>	<i>11</i>
<i>IMMUNOPATOGENIA</i>	<i>14</i>
<i>HISTÒRIA NATURAL DE L'HEPATITIS CRÒNICA PEL VHB</i>	<i>15</i>
1. <i>HEPATITIS AGUDA VHB</i>	<i>15</i>
2. <i>INFECCIÓ CRÒNICA VHB</i>	<i>16</i>
<b>DIAGNOSI</b>	<b>19</b>
<b>TRACTAMENT</b>	<b>21</b>
<i>INTERFERONS</i>	<i>21</i>
<i>ANÀLEGS DE NUCLEÒSID(T)S</i>	<i>22</i>
<b>PREVENCIÓ</b>	<b>25</b>
<b>OBJECTIUS DEL TREBALL</b>	<b>28</b>
<b>MATERIAL I MÈTODES</b>	<b>28</b>
<i>CRITERIS INCLUSIÓ</i>	<i>30</i>
<i>CRITERIS EXCLUSIÓ</i>	<i>30</i>
<b>RESULTATS</b>	<b>31</b>
<i>Característiques clínico-epidemiològiques</i>	<i>31</i>
<i>Característiques bioquímiques-serològiques</i>	<i>35</i>
<i>Anàlisi de regressió</i>	<i>36</i>
<b>DISCUSSIÓ</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>44</b>

## CERTIFICATS

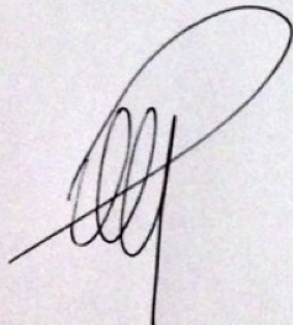
CERTIFICATS

### CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

**RAMON PLANAS i VILÀ**, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Dades epidemiològiques, clíniques i tractament de pacients amb infecció crònica pel virus hepatitis B en l'àrea Barcelonès Nord i Maresme**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **FAUSTO RIU PONS**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2012-2013), a la convocatòria de maig.



Barcelona, 30 de maig de dos mil tretze.



## CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

**ROSA MORILLAS i CUNILL**, Metge Adjunt de la Unitat d'Hepatologia del Servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

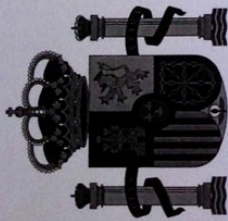
FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Dades epidemiològiques, clíniques i tractament de pacients amb infecció crònica pel virus hepatitis B en l'àrea Barcelonès Nord i Maresme**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **FAUSTO RIU PONS**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2012-2013), a la convocatòria de maig.



Barcelona, 30 de maig de dos mil tretze.





# Juan Carlos I, Rey de España

i en nom seu el y en su nombre el

## Rector de la Universitat de Lleida



Universitat de Lleida

ales que d'acord amb les disposicions i circumstàncies que preveu la legislació vigent.

### Fausto Riu Pons

que va néixer el dia 4 de gener de 1962, a Alguire (Segrià), de nacionalitat espanyola, ha superat els estudis universitaris corresponents, organitzats per la

### FACULTAT DE MEDICINA

segons un pla d'estudis homologat pel Consell d'Universitats, expeteix aquest

**TÍTOL UNIVERSITARI OFICIAL de LLICENCIAT en MEDICINA**

amb validesa a tot el territori nacional, que facilita la persona interessada el dret que les disposicions vigents atorguen a aquest títol.

Lleida, 28 de setembre de 2006

La persona interessada,

Fausto Riu Pons

considerado que, conforme a las disposiciones y circunstancias previstas por la legislación vigente,

### Fausto Riu Pons

nacido el día 4 de enero de 1962, en Alguire (Segrià), de nacionalidad española, ha superado los estudios universitarios correspondientes, organizados por la

### FACULTAT DE MEDICINA

conforme a un plan de estudios homologado por el Consejo de Universidades, expite el presente

**TÍTULO UNIVERSITARIO OFICIAL de LICENCIADO en MEDICINA**

con validez en todo el territorio nacional, que facilita la persona interesada los derechos que a este título otorgan las disposiciones vigentes.

Lleida, 28 de septiembre de 2006

La cap del Servei,

M. Dama Sarradell Pamies

Universitat de Lleida  
Ciències de la Salut  
Unitat de gestió de campus

Còpia autenticada de l'original fidel i exacta nùm. \_\_\_\_\_  
Lleida, 25 d'abril de 2008

En/Na Josip Ramon Jau Obiga

Universitat de Lleida  
Facultat de Medicina  
Secretaria

Registro Nacional de Títulos | Código de CENTRO | Registro Universitario de Títulos  
2007/011688 | 25005247 | 20060600

1-BC-971907





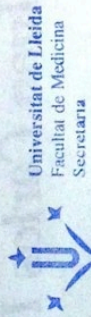
UNIVERSITAT DE LLEIDA

FRUIT DE MEDICINA
Aquest títol està registrat al foli 37, núm 418/06
del llibre de registre de LICENCIATS/AIRES
en MEDICINA

que es custodia a la secretaria d'aquest centre.
que es custodia en la secretaria de este centro.

El/la secretari/a

[Signature]



CLAVE ALFANUMERICA:
1-BC-971907

Nº REGISTRO NAL. DE TITULOS:
2007/011688

CODIGO DE CENTRO:
25005247

REGISTRO UNIV. DE TITULOS:
20060600

NRO EXP UNIV
MED9400004306
II III III III III III III III III III

Revers del títol universitari oficial de
Licenciar en Medicina
expedit el dia 28 de setembre de 2006
a favor de FRANCISCA RUI PONS
que supleix, en julió de 2006,
los estudios conducentes al mencionado título,
según un plan de estudios homologado
por el Consejo de Universidades (B.O.E. 22/29/94)
La deli del Sr/ve/a
M. Damián Bartrómi Ferrer

HCN-FMT Mod 1100



## RESUM

**Introducció:** La infecció crònica pel virus de la hepatitis B (VHB) és una malaltia que suposa un problema global seriós amb una alta morbimortalitat. No obstant, són pocs els estudis que ho avaluin en el nostre medi.

**Objectiu:** Descriure les característiques clíniques, epidemiològiques, analítiques i de tractament en pacients amb infecció crònica pel VHB diagnosticats en el nostre hospital.

**Material i mètodes:** S'avaluaren variables clíniques, epidemiològiques, analítiques i serològiques de pacients amb antígen de superfície del VHB positiu en el nostre hospital en un període de 5 anys (juny 2007 a juny 2012).

**Resultats:** S'analitzaren un total de 335 pacients HBsAg positius (268 HBeAg negatiu i 67 HBeAg positiu). Al diagnòstic: 67,2% eren homes d'edat mitjana  $44,1 \pm 16$  anys, 40,4% foren immigrants. Com antecedents epidemiològics: professio de risc: 1,8%; pearcings 3,2%; tatuatges: 6,4%; antecedent trasfusional: 7,1%; transmissio vertical: 7,1%; relacions sexuals de risc: 2,9%. El 12,8% eren pacients cirròtics amb bona funció hepàtica. El 45,1% rebien tractament antiviral. Els pacients HBeAg positiu en comparació amb HBeAg negatiu presentaren una edat menor, xifres de transaminases i càrrega viral més elevada. La mortalitat a causa de carcinoma hepatocel.lular fou 3,8%.

**Conclusions:** En el nostre medi la infecció crònica pel VHB predomina en homes, de mitjana edat i portadors inactius. Els pacients amb malaltia hepàtica activa pel VHB són majoritàriament hepatitis crònica HBeAg negatiu i presenten fibrosi hepàtica més avançada. Els immigrants infectats pel VHB són generalment més joves i HBeAg positiu.

**Paraules clau:** virus de la hepatitis B; infecció crònica VHB; epidemiologia



## INTRODUCCIÓ

Al voltant de 2 bilions de persones han estat exposades pel virus de l'hepatitis B (VHB), de les quals més de 240 milions es troben infectades crònicament, essent la 10<sup>a</sup> causa de mort amb 600000 morts/any<sup>1</sup>. A Europa suposa un total de 14 milions d'infectats crònicament, en comparació amb els 1,5 milions d'infectats pel VIH<sup>2</sup>. Entre un 25-40% es produirà cirrosi, insuficiència hepàtica o carcinoma hepatocel·lular (CHC)<sup>3</sup>, aquesta última representa la sisena causa de mort per càncer globalment.

Malgrat ser una malaltia que provoca una elevada morbi-mortalitat, existeix una falta de coneixement i de preocupació en poblacions de risc, serveis socials, centres de Salut i del públic en general. Com a conseqüència, es genera una falta d'informació en les mesures preventives per a persones d'alt risc, la desconeixença de l'estat portador per part de persones infectades crònicament, o que el maneig i seguiment de les persones ja infectades no sigui l'idoni.<sup>4</sup>

En els darrers 20 anys, la vacunació a nivell poblacional ha suposat un gran avenç per tal de disminuir la incidència del VHB entre infants, nens i adolescents arreu del món. No obstant, existeix un gran nombre d'infectats prèviament a aquests programes a més d'un canvi poblacional degut a la immigració de persones procedents d'àrees endèmiques cap el nostre medi.<sup>5</sup>

Estudis de cribratge amb població immigrant als Estats Units<sup>6,7</sup> i Holanda<sup>8</sup> són exemples que demostren que els programes de cribratge, tractament i vacunació són cost-efectius.

L'objectiu doncs del present treball és identificar les característiques clínic-epidemiològiques dels pacients amb infecció crònica pel VHB en una àrea de referència, a fi de poder aplicar mesures de control, vacunació i tractament adequats.

## GENERALITATS

Inicialment el virus de l'hepatitis B es coneixia com antigen Austràlia, que fou descobert fortuïtament pel Dr Blumberg quan transfonia el sèrum d'un aborigen australià a pacients afectes de leucèmia aguda l'any 1965.<sup>9</sup> Per aquest descobriment, Blumberg rebria el premi Nobel de Medicina l'any 1976. Aquest antigen (conegut posteriorment com l'antigen de superfície del VHB, o HBsAg) s'associà amb *l'hepatitis del sèrum*, incloent casos que es transmetien després d'una transfusió. El 1970, Dane visualitzà per microscopi electrònic els virions del VHB en la sang de pacients infectats. Aquests virions foren anomenats partícules de Dane, que són l'agent etiològic responsable de la infecció pel VHB.<sup>10</sup>

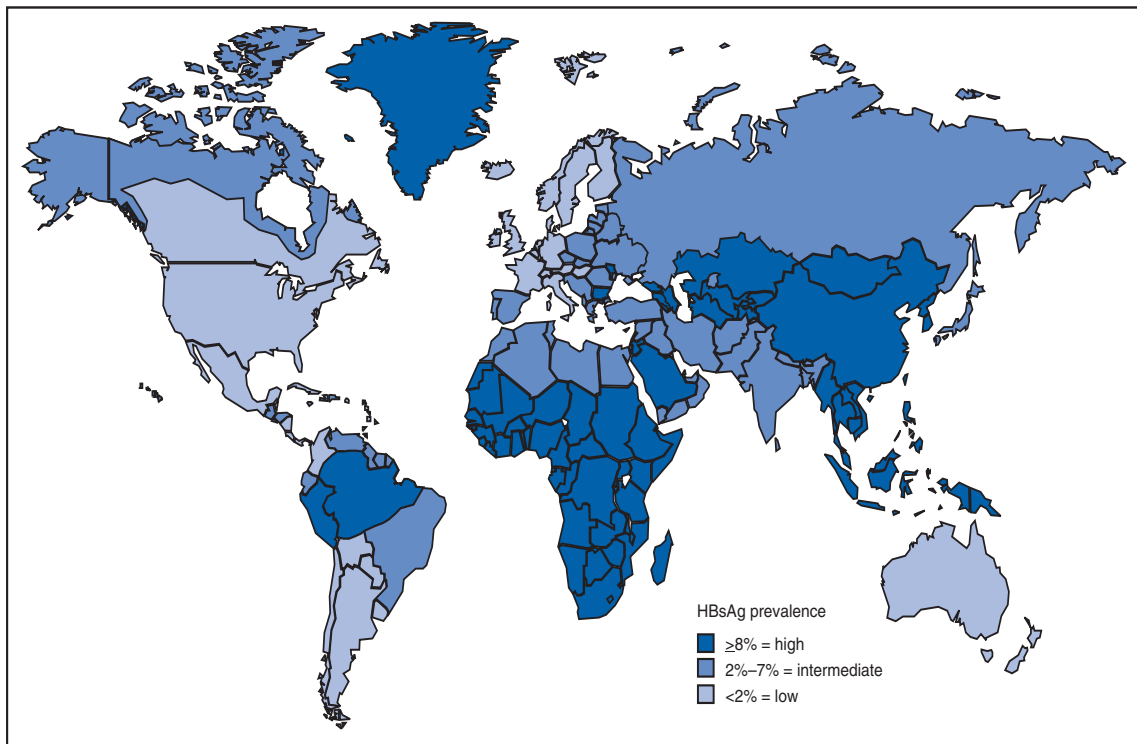
Més endavant es confirmaria que el VHB produeix hepatitis crònica, progressió a cirrosi i/o carcinoma hepatocel·lular i finalment la mort.

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalença d'aquesta infecció presenta una variabilitat geogràfica (**Figura 1**). Es distingeixen àrees amb endèmia alta ( $\geq 8\%$ ), inter-mitja (2-7%), baixa ( $< 2\%$ ) o molt baixa ( $< 0,5\%$ ). Aproximadament un 45% de la població global viu en àrees d'alta endèmia. Països com el Sud-Est Asiàtic, la Xina, la zona de l'Amazones i l'Àfrica Sub-Sahariana mostren una prevalença d'infecció crònica d'un 10%. En aquestes zones, la transmissió perinatal i horitzontal durant la infància són les vies principals de transmissió. En canvi, la prevalença és inferior al 1% a Europa Occidental<sup>11,12</sup> i Nord Amèrica, i les vies de transmissió més freqüents són la sexual i la parenteral. Al nostre país suposa entorn un 2-7%, i a Catalunya un 1,69%.<sup>13</sup>

Els humans són l'únic reservori del virus. La transmissió és altament contagiosa a través de l'exposició percutània i entre membranes mucoses de sang infectada o altres fluids (sèrum, semen, líquid vaginal i saliva). Els mecanismes de transmissió més comuns són mare-fill, nen-nen, contacte sexual, usuaris de drogues per via parenteral, personal mèdic exposat, pacients en hemodiàlisi o viatgers a països amb prevalença intermitja-alta d'infecció. Aquest model de transmissió és similiar al del virus de la immunodeficiència humana (VIH), però el VHB és 50-100 cops més infectiu, donat que pot sobreviure fora de l'organisme durant set dies.<sup>14</sup>





**Figura 1.** Distribució mundial de la infecció crònica pel VHB (2006). Centers for Disease Control and Prevention. Travelers' health yellow book.

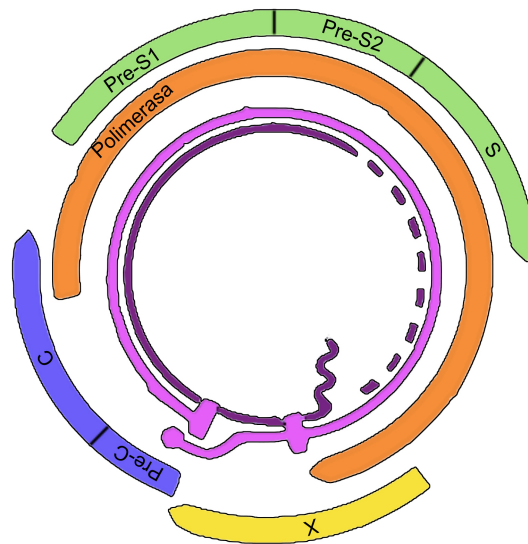
L'edat en el moment de la infecció condiciona la cronicitat de la malaltia. Així, en la transmissió vertical (mare-fill) la infecció aguda esdevindrà crònica en un 70-90% dels casos, en la transmissió horitzontal durant la infància és d'un 20-50%. En canvi, la infecció en l'edat adulta esdevindrà crònica menys d'un 5%.

## BIOLOGIA MOLECULAR

El virus de l'Hepatitis B (família *Hepadnaviridae*) és format per la partícula de Dane, d'uns 42-nm, que consta de la nucleocàpside i d'una capa lipídica que l'embolcalla. La nucleocàpside conté una doble cadena incompleta i circular d'ADN d'uns 3200 parells de bases. El genoma consta de quatre marcs de lectura oberta (de l'anglès ORF, *Open Reading Frames*) amb un disseny compacte en el qual els gens es solapen i usen el mateix ADN per codificar 7 proteïnes. Aquests quatre gens són:

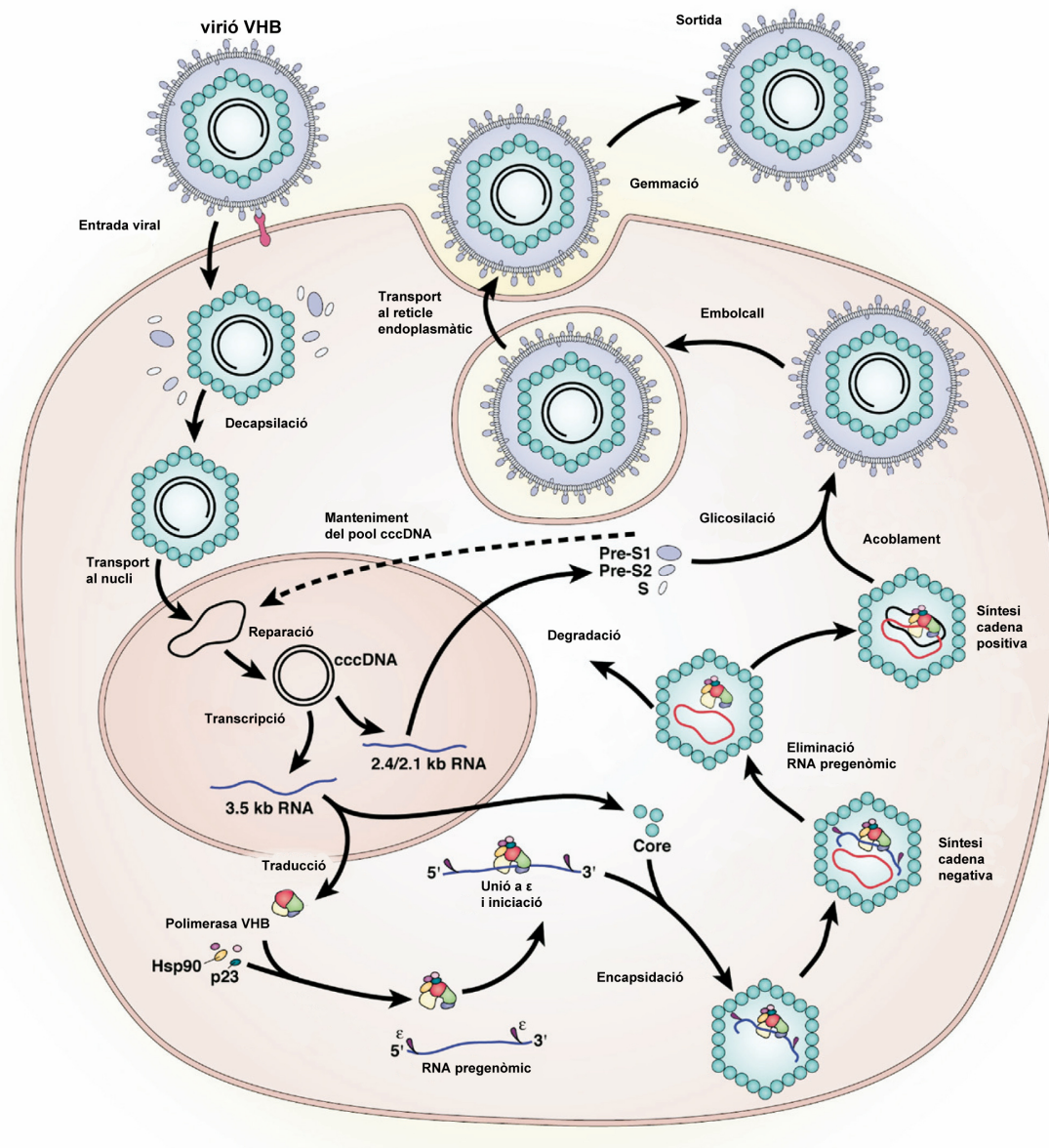
(1) El gen del nucli o core (C) que codifica la proteïna de la nucleocàpside del nucli (tant el core com l'antigen e, HBcAg i HBeAg);

- (2) El gen de superfície (S) codifica les proteïnes pre-S1, pre-S2 i proteïna S (que comprenen les proteïnes gran [L], mitjana [M] i petita [S] respectivament);
- (3) El gen X que codifica la proteïna X la qual es creu que té importància en la carcinogènesi;
- (4) El gen de la polimerasa (P), el més gran, codifica una proteïna important en la síntesi i replicació de l'ADN. **(Figura 2)**



**Figura 2. Genoma del VHB.** Al centre es mostra l'ADN circular que s'empaqueta dins el virió, els punts suspensius és ADN parcialment de doble cadena (color rosa). Per fora es mostren en colors els quatre gens o marcs de lectura (ORF): **verd** (gens pre-S1, pre-S2 i S), **taronja** (gen la polimerasa), **blau** (gen pre-C i core) i **groc** (gen X).





**Figura 3.** Cicle replicació VHB. Adaptació de Ghany et al.<sup>15</sup>

L'entrada del virus a l'hepatòcit no es coneix a la perfecció, però un cop dins, la nucleocàpsid s'allibera al citoplasma i es transporta al nucli. L'ADN del virus és reparat a una forma circular i tancada per enllaços covalents (cccDNA). Aquest serveix de motlle per a la transcripció per l'ARN polimerasa de l'hoste a un ARN pregenòmic. En un segon pas, l'ARN polimerasa del virus realitza la transcripció inversa de l'ARN pregenòmic a una cadena d'ADN viral. La cadena d'ADN viral s'incorpora a uns dímers de proteïna que formen la càpsida (nucleocàpsid, HBcAg). Posteriorment, al reticle endoplasmàtic, s'ensambla l'antigen de superfície amb la nucleocàpsid que finalment s'allibera fora l'hepatòcit.

El genoma viral té una elevada tasa de replicació, formant grans quantitats d'antigen de superfície (de forma esfèrica i filamentosa) i de virions madurs (es produeixen  $10^{12}$  virions al dia). Això es tradueix a  $10^{10-11}$  mutacions puntuals per dia, la major part de forma silent, però d'altres produint canvis en la polimerasa del VHB. Aquesta proteïna és cabdal en la replicació viral, i per això és el lloc diana dels actuals fàrmacs antivirals (anàlegs de nucleòsids). Per tant, entendre el mecanisme del virus és important per crear fàrmacs que inhibeixen la replicació i alhora evitar resistències.<sup>15</sup>

Es coneixen 8 genotips (A-H). El genotip A es troba en el nord d'Europa, Nord Amèrica i Àfrica Sub-Sahariana; els genotips B i C a l'Est d'Àsia i el genotip D en la zona del Mediterrani i Europa de l'Est. El genotip C s'associa a un elevat risc de progressió a cirrosi i carcinoma hepatocel·lular.<sup>16</sup>

## IMMUNOPATOGENIA

Una característica del cicle replicatiu del VHB és que no produeix la mort de les cèl·lules infectades (no és citopàtic), així es pot replicar activament durant llargs períodes de temps. La destrucció cel·lular es deu a mecanismes de resposta immunològica (tant innata com adaptativa) que destrueixen els hepatòcits infectats amb l'objectiu d'eliminar la infecció.<sup>17</sup>

La resposta immune cel·lular inicial és deguda a la resposta innata o natural per les cèl·lules Natural Killer i sistemes d'interferons que inhibeixen la replicació del VHB i les cèl·lules presentadores d'antigen (com macròfags i cèl·lules dendrítiques) que presentaran els pèptids virals als limfòcits B, limfòcits T col·laboradors (CD4+) i limfòcits T citotòxics (CD8+).

La resposta immune humoral es caracteritza per la producció d'anticossos (HBsAc) pels limfòcits B, que tenen la capacitat d'aclarir el virus circulant i protegir la reinfecció. No obstant, la formació d'anticossos i el dipòsit d'immunocomplexes Ag-Ac produeixen els síndromes extrahepàtics associats a la infecció pel VHB (glomerulonefritis, crioglobulinèmia, artritis, dermatitis, poliarteritis nodosa i altres vasculitis).

La resposta immune cel·lular, i sobretot, els limfòcits T-CD8+ contribueixen principalment a la immunopatogènia de la infecció pel VHB. Aquests



reconeixen a pèptids vírics que són presentats per molècules del Complex Major d'Histocompatibilitat de classe I (HLA-I) resultant en l'apoptosi dels hepatòcits, però també, per una via no citolítica i mitjançant la producció de citoquines, inhibint la replicació viral.<sup>18</sup> Tot i l'efecte citotòxic dels limfòcits T (que inactiven el VHB), poden haver petites quantitats de virus, inclús amb absència de l'HBsAg i ADN viral.

## **HISTÒRIA NATURAL DE L'HEPATITIS CRÒNICA PEL VHB**

El VHB pot causar una infecció aguda o bé crònica. L'espectre clínic varia des d'una hepatitis aguda subclínica, una hepatitis aguda simptomàtica, una hepatitis aguda fulminant (tant aguda com crònica), una hepatitis crònica o bé una cirrosi amb les seves complicacions.

### **1. HEPATITIS AGUDA VHB**

Aproximadament el 70% dels pacients presenten un curs subclínic o també anomenat hepatitis anictèrica (sobretot en noutats i nens) i només un 30% es presenta en forma d'hepatitis ictèrica (més freqüent en adults). Els símptomes durant el període prodròmic es manifesten en forma de febre, rash cutani, artràlgies i rarament artritis, el que es coneix com la síndrome del sèrum (*serum sickness-like syndrome*) que es basa en la producció d'immunocomplexes antigen-anticòs contribuint a la inflamació vascular. Aquests es continuen en símptomes constitucionals tals com fatiga, anorèxia, nàusea i dolor abdominal. Posteriorment, la icterícia s'inicia 10 dies després dels símptomes constitucionals. Els símptomes i la icterícia solen desaparèixer després de 1 a 3 mesos, però alguns pacients poden tenir fatiga persistent després de normalitzar les transaminases.

El període d'incubació té una mitjana de 90 dies (en un rang de 30-180 dies). El virus pot detectar-se 30-60 dies després de la infecció i persisteix per un temps variable.

Menys de l'1% dels casos es pot presentar com una hepatitis fulminant i necessitar d'un trasplantament urgent.

El diagnòstic d'hepatitis aguda es basa en l'elevació de les transaminases (entre 1.000-2.000 UI/L a expenses d'ALT), la positivitat de l'HBsAg i del HBc-

Ac IgM i menys freqüentment HBeAg. Els nivells d'ADN-VHB també es troben elevats. El temps de protrombina és el millor indicador pronòstic, donat que reflecteix la funció hepàtica.

Si l'HBsAg, HBeAg i l'ADN-VHB es mantenen més enllà dels 6 mesos, indica la progressió a una infecció crònica pel VHB. Això ocorre en el 70-90% dels casos d'infecció perinatal, en el 20-50% a la infància i menys d'un 5% en els adults.

## **2. INFECCIÓ CRÒNICA VHB**

La disponibilitat de tècniques per detectar l'ADN del VHB més sensibles, l'organització genòmica i cicle replicatiu així com la resposta immune de l'hoste envers el VHB ha fet canviar la història natural de la infecció crònica pel VHB.

La història natural de la infecció crònica pel VHB s'explica com un procés dinàmic, caracteritzat per fases replicatives i no replicatives segons la interacció virus-hoste (**Figura 4**).

### **1. Primera fase: fase immunotolerant**

En la qual existeix l'HBsAg i es caracteritza per la presència de HBeAg, nivells elevats d'ADN-VHB ( $\geq 20.000$  UI/ml) i nivells normals o baixos de transaminases. En aquesta fase, l'hoste no reconeix l'HBeAg com antigen estrany pel què no es produeix una resposta immune. La histologia hepàtica mostra inflamació mínima i rarament fibrosi. En pacients amb infecció adquirida durant el naixement pot durar entre 10 a 40 anys, en canvi, aquesta fase és més curta o absent durant la infància o l'edat adulta. El pronòstic és favorable. La pèrdua espontània de l'HBeAg és molt baixa, i donat els alts nivells d'ADN-VHB és altament contagiosa.

### **2. Segona fase: fase d'aclariment immune HBeAg-positiu**

Es caracteritza per la presència d'HBeAg, un augment persistent o intermitent dels nivells de transaminases, nivells d'ADN-VHB fluctuants però baixos (menors que en la fase immunotolerant) i una hepatitis crònica activa (moderada o greu) en la biòpsia hepàtica. En aquesta fase es produeix un augment de les transaminases en la que es creu que existeix una destrucció dels hepatòcits secundària a una resposta immune mediada per cèl·lules T

citotòxiques contra l'antigen del core de l'hepatitis B (HBcAg) i HBeAg.<sup>19</sup> Aquesta fase ocorre després d'anys d'immunotolerància, més freqüentment durant l'edat adulta i pot durar des d'unes setmanes a varis anys. La proporció de pèrdua HBeAg espontània és major. Aquesta fase finalitza amb la seroconversió de l'anticòs anti-HBe (ocorre entre un 10-15% anualment).

### **3. Tercera fase: fase de portador inactiu**

Es produeix l'absència d'HBeAg i la presència d'HBe-Ac (seroconversió HBeAg), normalització dels nivells de transaminases, i nivells baixos o indetectables d'ADN-VHB. La histologia hepàtica mostra hepatitis lleu i mínima fibrosi. La reactivació pot ocórrer espontàniament o degut a immunosupressió, per exemple quimioteràpia.<sup>20</sup> La seroconversió de l'HBeAg es produeix anualment en un 4-10% dels pacients. Per establir aquesta fase, cal un seguiment d'almenys un any amb mesura de les transaminases (ALT) i nivells d'ADN-VHB cada 3-4 mesos. Les transaminases s'han de mantenir dins la normalitat i els nivells d'ADN-VHB <2.000 UI/ml, en cas contrari caldria plantejar una biòpsia hepàtica i valorar si ens trobem en una reactivació. La pèrdua espontània de l'HBsAg i seroconversió a HBsAc apareix en 1-3% de casos per any, normalment després d'anys d'ADN-VHB indetectable. Aquesta fase confereix un pronòstic bo amb un risc baix, però no absent, de cirrosi o CHC.<sup>21</sup>

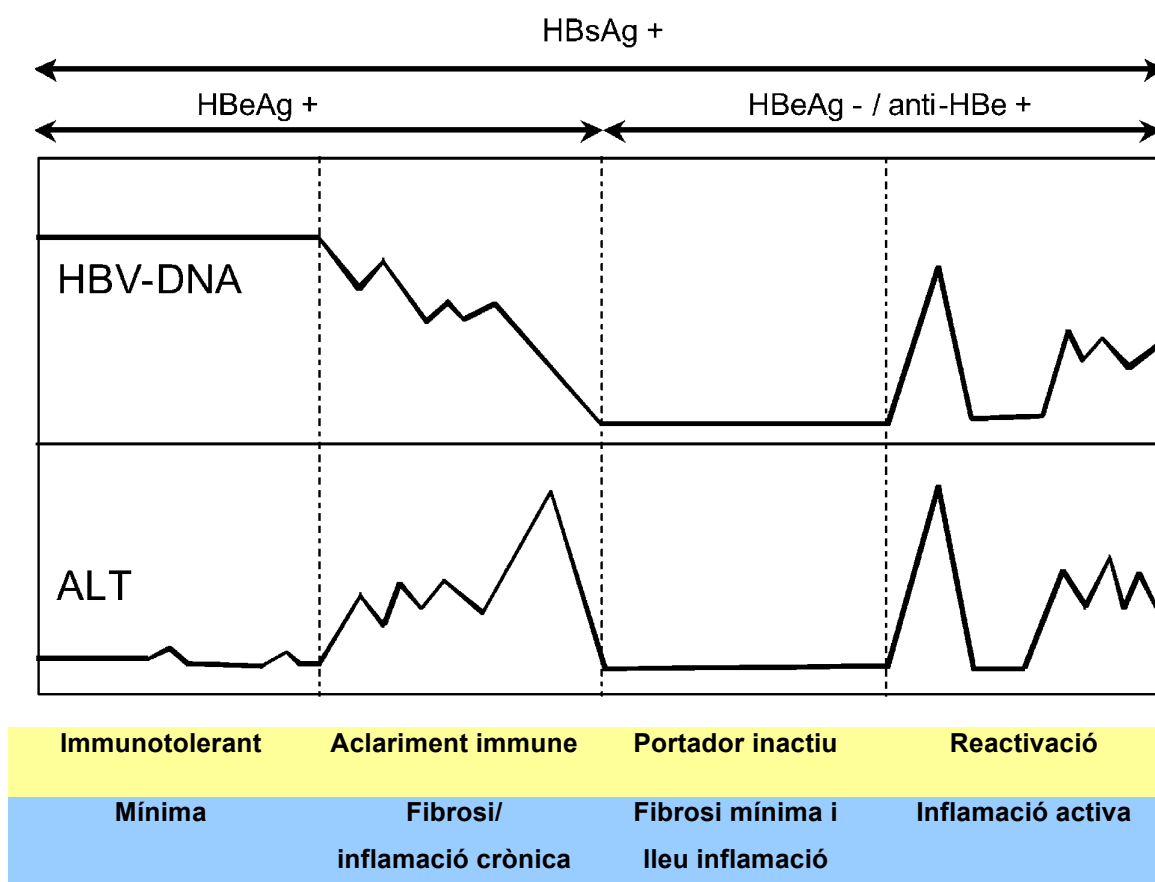
### **4. Quarta fase: fase de reactivació o hepatitis crònica HBeAg negatiu**

Es caracteritza per una reactivació periòdica amb nivells fluctuants d'ADN-VHB (>2.000 UI/ml) i de transaminases amb hepatitis activa en la biòpsia hepàtica. Es desenvolupa després de la seroconversió de l'HBeAg durant la fase d'aclariment immune o després d'anys d'una fase de portador inactiu. Els virions expressen baixos nivells d'HBeAg degut a que es creen substitucions de nucleòtids en la regió pre-core i/o la regió basal del core. A diferència de l'estat portador inactiu, aquesta fase comporta un elevat risc de progressió a fibrosi hepàtica, cirrosi i CHC. D'aquí la importància d'assegurar-se descartar els signes de reactivació durant l'estat portador, que vénen donats per l'augment de les transaminases i la càrrega d'ADN-VHB.



## 5. Fase HBsAg negatiu

La seroconversió espontània de l'HBsAg es produeix amb una taxa molt baixa, del 0.5-1% anual, i comporta la resolució de la infecció. No obstant, pot haver nivells detectables d'ADN-VHB en sèrum, tot i haver anticossos anti-HBsAg i anti-HBc. Existeix, per tant, el risc de reactivació en pacients immunodeprimits o que rebin quimioteràpia.<sup>22</sup> A més a més, si la cirrosi s'ha establert prèviament a la pèrdua de l'HBsAg, els pacients no estan exempts del risc de desenvolupar carcinoma hepatocel·lular, pel què caldrà fer-ne un seguiment i cribratge.



**Figura 4.** Història natural de la infecció crònica pel VHB. En groc s'indiquen les quatre fases d'infecció crònica determinades pels nivells d'ADN-VHB, nivells d'ALT i la histologia hepàtica (en blau). Adaptació de Fattovich et al.<sup>23</sup>

## Cirrosi i carcinoma hepatocel·lular

La incidència anual de cirrosi s'estima entre un 2-6% per pacients HBeAg postiu i entre un 8-10% pels HBeAg negatiu.<sup>24</sup> L'elevada proporció de cirrosi entre els pacients HBeAg negatiu es relaciona amb una edat més gran i una malaltia hepàtica avançada en el moment del diagnòstic. Altres factors que s'han associat amb la progressió a cirrosi són: ingesta d'alcohol diària, coinfecció pel virus de la hepatitis C o el VIH, elevats nivells de ADN-VHB, i el genotip C del VHB.

La incidència acumulada en 5 anys de CHC en pacients amb cirrosi pel VHB és del 15% en àrees endèmiques i del 10% en països de l'Occident.<sup>25</sup> Els factors de risc de patir CHC inclouen el gènere masculí, edat major a 45 anys, ingesta d'alcohol, antecedents familiars de primer grau amb CHC, presència de cirrosi, nivells elevats de ADN-VHB<sup>26</sup>, el genotip C, la positivitat HBeAg, les mutacions en la regió precore<sup>27</sup> i coinfecció amb el virus de l'hepatitis C o el virus delta.

## DIAGNOSI

Establir el diagnòstic i el grau de lesió hepàtica en relació a la història natural del VHB és important des d'un bon inici i en el seguiment en cas de què la infecció es cronifiqui. S'ha de realitzar una correcta anamnesi, dirigida als antecedents epidemiològics, i una exploració física completa. Les proves de laboratori han d'incloure una analítica amb hemograma i bioquímica amb perfil hepàtic: temps de protrombina, albúmina, bilirrubina total i directa, AST, ALT, FA i GGT. Normalment els nivells ALT es troben més elevats que AST, però quan la malaltia progressa a cirrosi la raó pot invertir-se. Els marcadors serològics de l'hepatitis B (**Taula 1**) inclouran HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc i ADN-VHB. El genotip del VHB és una prova que no es fa de rutina i generalment no és necessària, però pot ser útil per decidir tractar amb interferó pegilat en alguns pacients amb hepatitis crònica HBeAg postiu. A més, s'ha de descartar coinfecció pel VHC, VHD i VIH i altres malalties hepàtiques (autoimmunes, malalties metabòliques, estudi del ferro).

HBsAg	HBs-Ac	HBc-Ac IgM	HBc-Ac IgG	Interpretació
-	-	-	-	-Mai infectat
+	-	-	-	-Període d'incubació
+	-	+	+	-Hepatitis aguda
-	-	+	+	-Hepatitis aguda en fase de resolució -Període finestra
-	+	+	+	-Hepatitis aguda tardana -Fase de convalescència
-	+	-	+	-Infecció passada i resolta -Immunització
+	+	-	-	-Infecció crònica amb mutació HBsAg -Dissociació immuno-complexes HBs/HBs-Ac durant el test
+	-	-	+	-Infecció crònica -Fals positiu (susceptible)
-	-	-	+	-Infecció crònica baix nivell -Transferència passiva anti-HBc de mare portadora a nadó

**Taula 1.** Perfils serològics d'infecció pel VHB.

L'ecografia abdominal és útil per detectar lesió hepàtica avançada i el despistatge del CHC. La biòpsia hepàtica és la tècnica, encara que invasiva, que permet conèixer el grau de fibrosi hepàtica i inflamació. Serà útil per establir el diagnòstic en casos dubtosos o per decidir iniciar un tractament, però no s'aconsella en presència de cirrosi establerta o en els casos en què el tractament s'indiqui independentment del grau de fibrosi. Existeixen mètodes no invasius que detecten fibrosi avançada tal és el cas de la elastometria o elastografia hepàtica (mesura la rigidesa o elasticitat hepàtica a través de la propagació d'una ona mecànica pel parènquima hepàtic) que a dia d'avui encara no està validat en la infecció crònica pel VHB a diferència de l'hepatitis crònica pel VHC.



Després d'una avaluació inicial, si el pacient roman portador (HBsAg positiu) caldrà monitoritzar els nivells d'ADN-VHB i les transaminases (ALT) entre 3-12 mesos en funció de l'estat de l'hepatitis crònica o si està rebent tractament antiviral.

## TRACTAMENT

L'objectiu del tractament antiviral en l'hepatitis crònica B és reduir el risc de CHC i les complicacions derivades de la lesió hepàtica. Per aquest motiu s'han creat unes guies de consens de la societat Espanyola (Asociación Española para el Estudio del Hígado, AEEH)<sup>28</sup>, Europea (European Association for the Study of the Liver, EASL)<sup>29</sup>, Americana (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)<sup>30</sup> i Asiàtica (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)<sup>31</sup> a fi d'unificar criteris i indicacions.

Els objectius del tractament seran: (1) Pèrdua persistent de HBsAg amb o sense aparició anti-HBs, (2) Seroconversió HBeAg a anti-HBe, (3) Mantenir nivells indetectables d'ADN-VHB en pacients HBeAg positiu que no fan seroconversió i en pacients HBeAg negatiu.

El tractament està indicat si: (1) els valors d'ALT es troben elevats, (2) els nivells d'ADN-VHB són > 2.000 UI/ml i (3) existeix almenys activitat necroinflamatòria i/o fibrosi moderada en la biòpsia hepàtica.<sup>32</sup>

Els fàrmacs antivirals aprovats a Espanya pel tractament de l'hepatitis crònica B es divideixen en tres categories:

- (1) **Inteferons:** Interferó estàndard, Inteferó-pegilat alfa-2a.
- (2) **Anàlegs de nucleòsids:** Lamivudina, Telbivudina i Entecavir.
- (3) **Anàlegs de nucleòtids:** Adefovir-dipivoxil i Tenofovir disoproxil fumarat.

## INTERFERONS

L'interferó exerceix una acció directament antiviral i a més estimula l'activitat del sistema immunitari contra el VHB, que pot donar un augment de la lisi dels hepatòcits infectats. Actualment està indicat la forma pegilada interferó  $\alpha$ -2a en pacients amb hepatitis crònica HBeAg positiu, que presenten transaminases

elevades, una concentració baixa d'ADN-VHB i són infectats pel genotips A o B. S'administra un cop per setmana, de forma subcutània i durant 48 setmanes, aconseguint la seroconversió de HBeAg en un 30% dels casos. Els efectes secundaris més freqüents són l'aparició d'un quadre pseudogripal post-injecció, astènia, cefalea, insomni, diarrea, pruíja, dolor osteoarticular, depressió i citopènia. Aquests efectes són transitoris i milloren un cop acabat el tractament. Està contraindicat en pacients amb malalties neurològiques o psiquiàtriques greus, malalties autoimmunes, citopènies o cirrosi descompensada.

### ANÀLEGS DE NUCLEÒS(T)IDS

Aquests fàrmacs tenen en comú la seva capacitat per interferir la replicació del VHB, bloquejant la polimerasa de l'ARN viral. S'administren per via oral, tenen molt bona biodisponibilitat i són especialment útils en la cirrosi descompensada. L'inconvenient que presenten és que no modifiquen l'ADN circular del VHB situat al nucli dels hepatòcits (cccDNA), que és un reservori pel virus permetent la reactivació de la infecció quan s'interromp el tractament. Això fa que el tractament, en la majoria dels casos, es mantingui de forma indefinida però per contra, afavoreixen les resistències.

Lamivudina i Adefovir han quedat en desús donada la menor eficàcia i major taxa de resistències 65%<sup>33</sup> i 30 % als 5 anys respectivament. Igualment la Telbivudina no s'aconsella el seu ús com a fàrmac de primera línia pel risc de resistències (33% als 3 anys).<sup>34</sup>

Entecavir és un anàleg de nucleòsid amb una elevada eficàcia i baixa resistència (també anomenat d'elevada barrera genètica). L'ADN-VHB es manté indetectable en un 74% als 2 anys de tractament en pacients HBeAg positiu i en un 95% als 3 anys dels pacients HBeAg negatiu, amb un risc molt baix de desenvolupar resistències al cap de 6 anys de 1,2%.<sup>35</sup>

Tenofovir és un anàleg de nucleòtid igualment eficaç amb un bon perfil de seguretat encara que s'han descrit casos d'alteració de la funció renal. Estudis a 3 anys mostren ADN-VHB indetectable en el 87% de HBeAg negatiu i 72% HBeAg positiu, no objectivant resistències al tractament.<sup>36</sup>

## **POBLACIONS ESPECIALS**

### **1. COINFECCIÓ VIH**

Els pacients coinfectats pel VIH presenten nivells ADN-VHB més elevats i una elevada morbimortalitat. Les indicacions de tractament són les mateixes que els pacients no infectats pel VIH. Cal administrar fàrmacs que tinguin activitat enfront VHB com és el cas de Tenofovir més Emtricitabina i juntament a un tercer antiretroviral. Els pacients VIH no infectats pel VHB, es recomana la vacunació (sempre que la xifra de limfòcits CD4 sigui > 300-350 µl).

### **2. COINFECCIÓ VHC**

La coinfecció VHB-VHC suposa un risc augmentat de cirrosi i CHC. Tots dos virus repliquen dins l'hepatòcit sense interferir-se entre ells. Normalment aquests pacients presenten una dominància pel VHC, amb càrrega d'ADN-VHB baixa. El tractament amb Interferó pegilat i Ribavirina elimina el VHC però a expenses de produir una reactivació del VHB. En aquests està indicat tractament amb anàlegs de nucleòs(t)ids.

### **3. COINFECCIÓ VHD**

El virus de l'hepatitis D només infecta a pacients portadors de l'hepatitis B, produint casos d'hepatitis greu o fulminant. Es caracteritza per una major lesió hepàtica i incidència de cirrosi. El tractament en aquests casos és Interferó pegilat durant 48 setmanes, i en cas de reactivació del VHB afegir anàlegs de nucleòsid(t)s.

### **4. EMBARÀS**

En el cas de la dona embarassada, és important saber el tipus de tractament adequat. La FDA americana (Food and Drug Administration) agrupa els fàrmacs en cinc categories (de més segurs a menys: A, B, C, D, X) segons el risc de teratogenicitat en humans i animals. Els fàrmacs antivirals es classifiquen en categoria C: Lamivudina, Adefovir, Entecavir i categoria B: Telbivudina i Tenofovir. L'Interferó pegilat està contraindicat. Si la dona vol quedar-se embarassada i no presenta fibrosi el tractament es pot retardar, tot el contrari si presenta fibrosi avançada o cirrosi. Si la dona es queda embarassada i ja es trobava sota tractament, s'haurà d'avaluar si precisa un canvi a un fàrmac de categoria B. Especial menció si la mare és HBeAg positiu



i té una càrrega viral elevada (ADN-VHB  $>10^{6-7}$  U/l), perquè cal iniciar tractament a partir del tercer trimestre de l'embaràs (Lamivudina, Telbivudina o Tenofovir), per tal de reduir el risc de transmissió vertical i millorar els efectes de la vacunació activa i passiva amb immunoglobulina al nou-nat.

## **5. NENS**

L'hepatitis crònica en infants es desenvolupa de forma asimptomàtica i en la fase d'immunotolerància. Només estan aprovats l'Interferó i la Lamivudina amb resultats poc alentadors. En general, s'adopta una actitud conservadora.

## **6. HEPATITIS AGUDA**

Més d'un 95% d'hepatitis aguda en adults es resoldran espontàniament, sense requerir tractament antiviral. Només en els casos d'hepatitis aguda greu o fulminant que requereixin trasplantament hepàtic es considera administrar Entecavir o Tenofovir.

## **7. QUIMIOTERÀPIA**

Pacients que han de rebre qualsevol quimioteràpia o tractament immunosupressor (sobretot Rituximab) han de realitzar prèviament cribratge HBsAg, anti-HBc i nivells ADN-VHB en cas de ser portadors. Entre un 20 i 50% dels pacients amb infecció crònica desenvoluparan reactivació, mentre que sols ocorre en un 5% dels que presenten una infecció resolta.

Els pacients HBsAg positiu es recomana l'ús d'anàlegs de nucleòsid(t)s durant el tractament i mantenir-lo després de 12 mesos de finalitzar la teràpia. Lamivudina és el fàrmac amb més experiència, però en casos amb nivells elevats de càrrega viral o que precisin múltiples cicles de quimioteràpia la millor opció és Entecavir o Tenofovir.

Els pacients HBsAg negatiu i anti-HBc positius s'ha de sol·licitar ADN-VHB. Es realitzarà un estret monitoratge (ALT i càrrega viral cada 1-3 mesos) durant la teràpia i en el cas de reactivació iniciar tractament antiviral. Tot i que alguns experts consideren profilaxi antiviral a tots aquells que rebin Rituximab o immunosupressió per tumors hematològics, trasplantament moll d'os o de cèl·lules mare.

## 8. INSUFICIÈNCIA RENAL

Pacients amb insuficiència renal crònica en hemodiàlisi o pendents de trasplantament renal han de realitzar cribratge pel VHB. Si no estan infectats s'aconsella vacunació, tot i que la resposta vacunal és més baixa. Els fàrmacs antivirals s'han d'ajustar a funció renal i seguir un control estricte. Els portadors que precisin trasplantament renal i immunosupressió rebran profilaxi amb anàlegs de nucleòs(t)ids.

## PREVENCIÓ

Es disposa de vacuna contra el VHB desde 1982, essent efectiva en un 90-95% de casos. La protecció dura més de 20 anys. El programa de vacunes en la població general impulsat per la WHO es coneix des de 1991 i des de llavors un total de 177 països han implementat programes de vacunació universal amb resultats excepcionals en quan a seguretat i eficàcia. A més a més, la vacunació redueix la incidència, l'estat portador i la mortalitat pel VHB. L'exemple més clar el tenim amb la vacunació universal d'infants i nois joves Taiwanesos que ha demostrat, després d'un seguiment de 20 anys, una disminució en el nombre de casos infectats pel VHB i una disminució en la incidència de carcinoma hepatocel·lular. Remarcant que el fracàs en la prevenció del CHC ve donada per un mal control perinatal en mares portadores del HBsAg i HBeAg+ (no rebent la immunoglobulina al naixement) o bé per aquells nens en què reberen una vacunació incompleta (menys de tres dosis).<sup>37,38</sup>

La immunoprofilaxi pot ser de dos tipus: immunització passiva (utilitzant Immunoglobulina hiperimmune antihepatitis B) i immunització activa (usant HBsAg inactiu).

La vacuna s'obté mitjançant recombinació genètica, introduint el gen HBsAg al genoma del llevat *Saccharomyces cerevisiae*. S'administra en tres dosis de 10-20µg cada una i repartides als 0, 1 i 6 mesos. La protecció ve donada per la formació d'anticossos anti-HBs (títols >10UI/l). És una vacuna segura i amb pocs efectes secundaris (els més freqüents són eritema, induració i dolor en la zona de punció).

Entre un 5-15% de la població sana no respondrà a la dosi vacunal, i es recomana revacunar-los. Si persisteixen els títols negatius a una segona vacunació cal descartar que no siguin portadors (comprovant l'estat HBsAg) i aplicar les precaucions necessàries en cas d'exposició (seran individus no protegits).

Donat que la vacuna produeix un estat immunològic perllongat, no es recomana administrar dosi de reforç a persones immunocompetents, però sí en canvi a pacients en situació d'hemodiàlisi i en altres situacions d'immunosupressió (portadors del VIH, pacients cirròtics amb insuficiència hepàtica avançada o descompensada, quimioteràpia o trasplantament de progenitors hematopoètics). En aquests serà preferible usar dosis més altes de vacuna (dosis de 40µg).

Grups d'alt risc en el què es considera ser vacunats:

- Usuaris de drogues per via parenteral
- Persones amb alt risc comportament sexual (tant homosexuals com heterosexuels promiscus)
- Tots els infants i adolescents menors de 18 anys
- Amics, familiars i parella en contacte amb la persona infectada crònicament com en l'hepatitis aguda B
- Persones amb risc ocupacional per la infecció del VHB, incloent treballadors sanitaris
- Presoners
- Persones que requereixen freqüents transfusions sanguínees o hemoderivats
- Persones receptores d'òrgans per trasplantament
- Pacients amb hepatopatia crònica
- Pacients amb insuficiència renal crònica en situació d'hemodiàlisi
- Viatgers de països amb elevada endèmia de VHB

La profilaxi post-exposició a l'hepatitis B es basa amb la situació de l'individu exposat. Si no està vacunat, rebrà una dosi d'immunoglobulina i completarà la serie vacunal; si ha estat vacunat i es coneix no responentor s'administrarà una dosi d'immunoglobulina i posterior vacunació o bé rebrà dos dosis

d'immunoglobulina; si ha estat vacunat però es desconeix la resposta es farà profilaxi en funció de l'anti-HBs; per últim, si ha estat vacunat i es coneix responedor no precisa tractament. En la profilaxi perinatal és important conèixer l'estat portador de la mare sobretot si és HBsAg i HBeAg positius (el risc d'infecció al nen és 70-90%). S'administrarà la immunoglobulina en les primeres 12h després del naixement i la primera de les tres vacunes.

## OBJECTIU DEL TREBALL

Descriure les característiques (epidemiològiques, clíniques i de tractament) de la infecció crònica pel VHB en el nostre àmbit.

## MATERIAL I MÈTODES

És un estudi observacional. Per l'obtenció de la mostra s'ha realitzat una cerca en la base de dades del servei de Microbiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol, de pacients que presenten HBsAg positiu en un període de 5 anys (juny 2007 a juny 2012). D'aquests solament s'avaluaren aquells amb infecció crònica pel VHB (HBsAg positiu durant més de 6 mesos) i/o coinfectats pel VHD, excloent la coinfecció pel VHC, coinfecció pel VIH, hepatitis aguda pel VHB resolta o la falta de dades. Les dades clíniques i seguiment s'han consultat a través de la història clínica o bé, segons el cas, contactant amb els pacients.

### **1-Població inclosa**

L'Hospital Germans Trias i Pujol forma part, dins la Regió Sanitària de Barcelona, de l'àrea del Barcelonès Nord i Maresme que comprèn les poblacions de Santa Coloma de Gramanet, Sant Adrià del Besòs, Badalona, Montgat, Masnou, Premià de Mar, Mataró i Pineda de Mar entre les més importants. La població l'any 2010 fou de 804.047 habitants (font idescat.cat).

### **2-Variables analitzades**

S'avaluaren variables epidemiològiques, clíniques, analítiques i de tractament.

*Variables epidemiològiques:* edat, sexe, raça, pes i IMC (Index de Massa Corporal que equival al pes en Kg dividit pel quadrat de l'alçada en metres) nivell d'estudis (cap, primaris, secundaris, universitaris), hàbits tòxics (tabac, alcohol i drogues per via parenteral o transnasal), portadors de *pearings*, *tattoos*, antecedents personals de transfusió sanguínia, transmissió vertical (mare-fill), relacions sexuals de risc i antecedents familiars de CHC.

*Variables clíniques:* antecedents patològics (hipertensió arterial, diabetes mellitus o malaltia tiroïdal), cirrosi i grau d'insuficiència hepàtica segons la



classificació Child-Pugh (a més puntuació indica més gravetat, A: 5-6 punts, B: 7-9 punts, C: 10-15 punts), o presència de CHC.

*Variables analítiques:* Es recolliren els nivells d'ALT (normal < 40 UI/L), com a paràmetre de lesió hepàtica, en la primera analítica disponible. Els paràmetres de laboratori corresponents a la serologia del VHB analitzats foren: l'antigen de superfície del VHB (HBsAg), l'antigen e (HBeAg), l'anticòs del core positiu (anti-HBc) i l'ADN-VHB. La detecció de la càrrega viral es realitza mitjançant una tècnica de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a temps real, la sensibilitat de la qual és >10 UI/ml. El genotip del VHB no és una tècnica de rutina i per tant no s'ha analitzat. A més s'han obtingut les serologies pel VHC, VHD i VIH.

*Variables tractament:* pacients sota tractament mèdic, el tipus d'antiviral, la realització de biòpsia hepàtica previ al tractament i el grau de fibrosi. El grau de fibrosi es defineix per l'índex METAVIR<sup>39</sup> que classifica els pacients en dues categories: grau d'activitat (A), avaluant lesió periportal i lobulillar i el grau de fibrosi (F).

<b>Grau activitat</b>	<b>Estadi fibrosi</b>
A0 = Absent	F0 = Absent
A1 = Lleu	F1 = Fibrosi portal sense septes
A2 = Moderada	F2 = Fibrosi portal amb escassos septes
A3 = Intensa	F3 = Ponts fibrosos interportals
	F4 = Cirrosi

Index METAVIR

#### **4-Anàlisi estadístic**

Les variables quantitatives es varen expressar en mitjana o mediana i desviació estàndard, i les variables qualitatives en freqüències. L'anàlisi univariant en la comparació de pacients HBeAg positiu respecte HBeAg negatiu es realitzà mitjançant regressió logística binària. Els càlculs foren realitzats usant el paquet estadístic SPSS 20.0 (Inc., Chicago, IL, EEUU) considerant estadísticament significatiu valors de  $p < 0,05$ .

### **CRITERIS INCLUSIÓ**

- Pacients que presenten infecció crònica pel VHB (HBsAg positiu durant més de 6 mesos) entre juny 2007 a juny 2012
- Pacients coinfectats pel VHD
- Pacients de qualsevol edat
- Ser controlats almenys un cop en el nostre centre

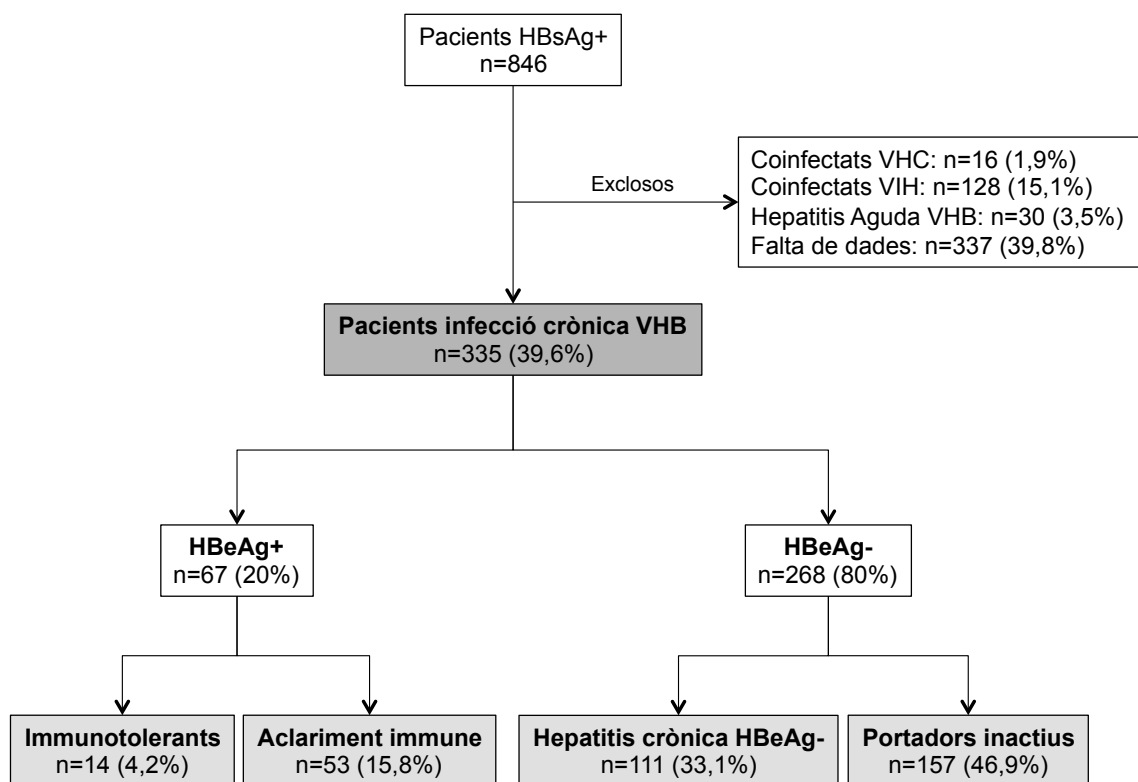
### **CRITERIS EXCLUSIÓ**

- Pacients coinfectats pel VHC o VIH
- Pacients que presenten una hepatitis aguda per VHB resolta
- Pacients que no tenen cap informació en la història clínica, o falta de dades

## RESULTATS

### Característiques clínico-epidemiològiques

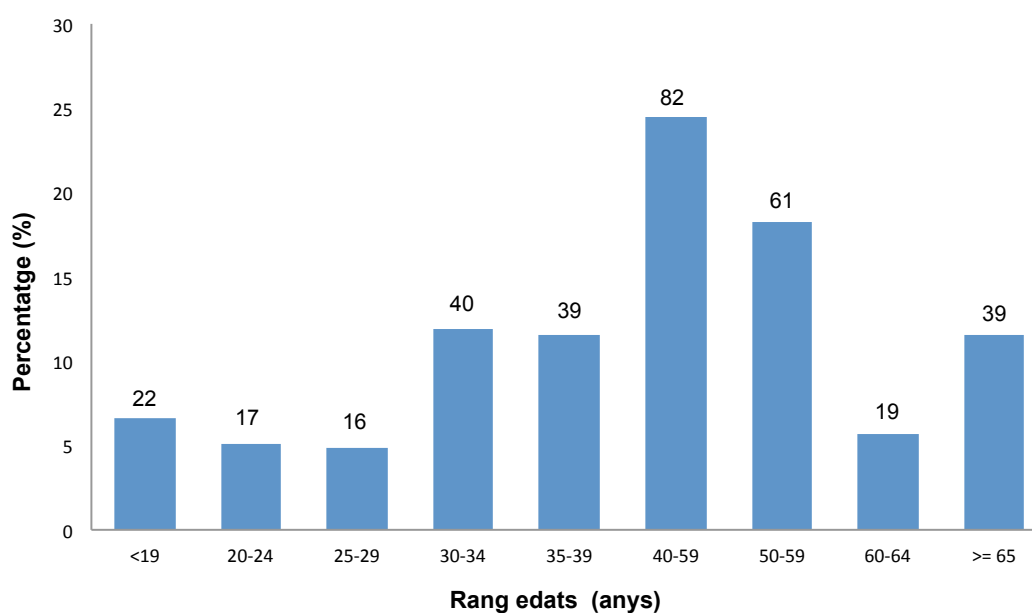
De la mostra inicial recollida com HBsAg positius (846 pacients), s'han exclòs: hepatitis aguda pel VHB resolta (n=30; 3,5%), coinfecció per VIH (n=128; 15,1%), coinfecció per VHC (n=16; 1,89%) i els casos amb falta de dades en la història clínica (n=337; 39,83%). Per tant, en aquest estudi s'han analitzat un total de 335 pacients amb infecció crònica pel VHB monoinfectats i coinfectats pel VHD (n=7). **(Figura 1)**



**Figura 1.** Diagrama de fluxe de la mostra.

## 1. Edat i sexe

El sexe masculí fou majoritari (67,2%) i la mitjana d'edat de 44,1 anys (rang 6-85 anys). El nombre de casos d'infecció crònica segons rang d'edat fou: <19 anys: 22 (6,6%), 20-24 anys: 17 (5,1%), 25-29 anys: 16 (4,8%), 30-34 anys: 40 (11,9%), 35-39 anys: 39 (11,6%), 40-59: 82 (24,5%), 50-59: 61 (18,2%), 60-64: 19 (5,7%), ≥65: 39 (11,6%). **(Figura 2)**



**Figura 2.** Percentatge d'infecció crònica B per rangs d'edat.

## 2. Raça

Els caucàsics foren el grup majoritari en 207 pacients (62,91%), en segon lloc els asiàtics amb 75 pacients (22,8%), seguit dels africans amb 40 pacients (12,2%) i en menor proporció els sudamericans amb 7 pacients (2,1%). Per països, els més freqüents foren Espanya, la Xina, el Pakistan i el Marroc.

## 3. Nivells d'estudis

S'avaluaren a 119 pacients (35,5%). D'aquests, 24 pacients (20,2%) no tenien cap formació, 49 pacients (41,2%) tenien els estudis bàsics, 28 pacients (23,5%) la secundària i 18 pacients (15,1%) estudis universitaris. No es van trobar diferències entre grups ètnics ni per edats.

#### **4. Hàbits tòxics**

El tabac s'avaluà a 318 pacients (94,9%): 78 pacients (24,5%) eren fumadors, 47 pacients (14,8%) exfumadors i 193 pacients (60,7%) no fumadors.

L'hàbit enòlic s'avaluà a 317 pacients (94,6%): 242 pacients (76,3%) no eren bebedors, 61 pacients eren bebedors (19,3%) i 14 pacients (4,4%) eren exconsumidors. Dels bebedors, 38 pacients (12,0%) tenien un consum diari de menys 40 g/dia i 23 pacients (7,3%) de més de 40 g/dia.

#### **5. Vies de contagi**

En general, les probables vies de contagi foren difícils d'aclarir i en molts casos no es van poder analitzar per falta de dades.

Un consum de drogues, sobretot de cocaïna inhalada, foren reconeguts en 2% (6/302) dels pacients. Només 1,8% (4/228) tenien una professió de risc (infermeres, policies), el 3,2% (9/283) tenien algun *pearcing* i 6,4% (18/283) algun tatuatge. El 11,2% (20/178) havien rebut algun tipus de transfusió sanguínia, el 7,1 % (20/283) s'havien infectat per transmissió vertical i 2,9% (8/274) havien manifestat relacions sexuals de risc.

#### **6. Antecedents patològics**

Es recolliren factors de risc cardiovascular tals com la *hipertensió arterial* present en el 20,3% dels pacients (68/335); la *dislipèmia* 17,3% dels pacients (58/335) i la *diabetes mellitus* en 9,6% dels pacients (32/335).

La presència d'insuficiència renal fou en 7,5% dels pacients (25/335). D'aquestos, majoritàriament foren per insuficiència renal crònica (n=20) i la resta, per insuficiència renal aguda (n=4) i per síndrome hepatorenal tipus 2 (n=1).



## 7. Mortalitat i CHC

En la població estudiada, 16 pacients (4,8%) desenvoluparen un CHC. D'aquests, 13 es van morir (3,8%). De la mostra estudi, 7 pacients (2,5%) tenia història familiar de CHC, no obstant, cap dels pacients afectes de CHC mostrava història familiar de CHC.

En els pacients diagnosticats de CHC destaca un predomini d'homes de raça caucàsica (n=13; 81,2%), tots ells majors de 40 anys, HBeAg negatiu (n=13; 81,2%) i amb cirrosi (n=14; 87,5%).

Dels 335 pacients, 29 pacients es van morir (8,7%). D'aquests, 24 (82,75%) van ser secundari a neoplàsia, tretze dels quals per CHC (44,82%) i els 11 casos restants (37,9%) per: limfoma no Hodgkin (n=3), leucèmia limfàtica crònica (n=2), neoplàsia de pulmó (n=2), neoplàsia de còlon (n=1), neoplàsia de pàncrees (n=1), mieloma múltiple (n=1) i neoplàsia gàstrica (n=1). En 4 dels 6 tumors hematològics, la mort va ser deguda per reactivació del VHB secundari a la quimioteràpia.

## Característiques bioquímiques-serològiques

### 1. Fase d'infecció

Segons el tipus de fase d'infecció crònica es classificaren: 14 pacients (4,2%) immunotolerants; 53 pacients (15,8%) en fase d'aclariment immune (hepatitis crònica HBeAg positiu); 111 pacients (33,1%) hepatitis crònica HBeAg negatiu i 157 pacients (46,9%) portadors inactius. **(Figura 1)**

### 2. Cirrosi

A 43 pacients (12,8%) foren diagnosticats de cirrosi per criteris clínics, analítics, radiològics o histològics i majoritàriament amb bona funció hepàtica: Child-Pugh A: 29 (67,4%), B: 8 (18,6%), C: 6 (13,9%). D'aquests, vint-i-nou pacients presentaren varices esofàgiques objectivades per endoscòpia. El 88,4% tenien una edat major de 40 anys. Es recolliren a més a més, les descompensacions de la cirrosi: descompensació ascítico-edematosa (n=18), hemorràgia digestiva secundària a varices esofàgiques (n=6), encefalopatia hepàtica (n=6) i síndrome hepatorenal tipus 2 (n=1).

### 3. Coinfecció VHD

En 7 pacients (2,1%) presentaven coinfecció pel VHD: 4 portadors inactius i 3 amb hepatitis crònica HBeAg negatiu.

### 4. Nivells de transaminases

La mitjana dels nivells d'ALT fou de 67,03 UI/L (DE 165,86). Dins el rang de la normalitat ( $ALT \leq 40$  UI/L) es trobaven 220 pacients (67,27%) i la resta ( $ALT > 40$  UI/L) 107 pacients (32,72%).

Els pacients HBeAg positiu presentaven de mitjana, ALT 129,55 UI/L i els pacients HBeAg negatiu presentaven ALT 51,52 UI/L (diferència significativa  $p=0,01$ ).

## 5. Càrrega viral del VHB

La càrrega viral fou disponible en 303 pacients: 26 casos (8,58%) indetectable, 168 casos (55,45%) en valors inferiors o igual a 2000 UI/mL i 135 casos (44,55%) en valors superiors a 2000 UI/mL.

Pacients HBeAg positiu presentaren l'ADN-VHB, com a mediana, 14.399.999,5 UI/mL; en els pacients HBeAg negatiu de 465 UI/mL.

## 6. Histologia

La biòpsia hepàtica es va fer a 78 pacients (23,6%). D'aquests, segons l'estadi histològic es classificaren en: F0: 27 (34,6%), F1: 23 (29,5%), F2: 9 (11,5%), F3: 11 (14,1%), F4: 8 (10,3%).

## 7. Tractament i seguiment

A 90,7% dels pacients havien estat visitats almenys un cop a consultes de digestiu del nostre Hospital. Dels qui ho feien, 151 pacients (45,1%) havien rebut tractament antiviral, tant durant el període estudiat com prèviament.

Aquells pacients que rebien tractament, els fàrmacs antivirals més freqüents foren entecavir (50,3%) i tenofovir (25,5%).

Els pacients HBeAg positiu sota tractament foren 44 pacients (65,7%) i els pacients HBeAg negatiu sota tractament foren 107 pacients (39,9%).

### Anàlisi de regresió

En la **taula 3** es mostra la comparació entre els pacients HBeAg positius (20%) i HBeAg negatius (80%). Com es pot observar, en el nostre medi predomina els pacients amb infecció crònica HBeAg negatiu. Els pacients HBeAg positiu respecte HBeAg negatiu són més joves (inferior a 40 anys), tenen nivells de transaminases més elevats, nivells d'ADN-VHB >2000 UI/L, i refereixen un antecedent de transmissió vertical mare-fill de forma estadísticament significativa. Per altra banda, els pacients HBeAg negatiu presenten més proporció d'hipertensió arterial i/o dislipèmia, tenen una edat més elevada, i malgrat tenir les transaminases i la càrrega viral més baixes, tenen més lesió hepàtica amb un elevat grau de fibrosi en la biòpsia hepàtica.

L'edat entre caucàsics i asiàtics fou també significatiu (50 anys respecte 33 anys,  $p=0,034$ ).

En canvi, el consum d'alcohol major de 40g/dia, l'ús de drogues, la presència de cirrosi o la mortalitat no es van trobar relacionades entre els dos grups.

<b>Característiques clínico-epidemiològiques pacients HBsAg+ (n=335)</b>	
<b>Fase infecció — n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Immunotolerant	14 (4,2)
HBeAg+	53 (15,8)
HBeAg-	111 (33,1)
Portador inactiu	157 (46,9)
<b>Coinfecció VHD — n (%)</b>	<b>7 (2,1)</b>
<b>Sexe — n (%)</b>	
Homes	225 (67,2)
Dones	110 (32,8)
<b>Edat mitjana — anys (DE)</b>	<b>44,1 (16)</b>
<b>Raça — n(%)</b>	
Caucàsics	207 (62,9) – Espanya: 196 (94,6)
Asiàtics	75 (22,8) – Xina: 39 (52), Pakistan: 31 (41)
Africans	40 (12,2) – Marroc: 16 (40)
Sudamericans	7 (2,1) – Rep. Dominicana 3 (42,8)
<b>Pes — Kg (DE)</b>	<b>72,9 (±16)</b>
<b>IMC — (DE)</b>	<b>26,3 (±5)</b>
<b>Estudis — n (%)</b>	
Cap	24 (20,2)
Primaris	49 (41,2)
Secundaris	28 (23,5)
Universitaris	18 (15,1)
<b>Professió de risc — n (%)</b>	<b>4 (1,8)</b>
<b>Tabac — n (%)</b>	
Fumador	78 (24,5)
Exfumador	47 (14,8)
No fumador	193 (60,7)
<b>Alcohol — n (%)</b>	
<40g/d	38 (12,0)
>40g/d	23 (7,3)
Exenol	14 (4,4)
No enol	242 (76,3)
<b>Altres drogues — n (%)</b>	<b>6 (2)</b>
<b>Pearcings — n (%)</b>	<b>9 (3,2)</b>
<b>Tatoos — n (%)</b>	<b>18 (6,4)</b>
<b>Transfusió — n (%)</b>	<b>30 (10,5)</b>
<b>Transmissió vertical — n (%)</b>	<b>20 (7,1)</b>
<b>Relacions sexuals de risc — n (%)</b>	<b>8 (2,9)</b>
<b>Antecedents familiars CHC — n (%)</b>	<b>7 (2,5)</b>
<b>HTA, DLP, DM2, tiroïdes, IR — n (%)</b>	<b>68 (20,3), 58 (17,3), 32 (9,6), 6 (1,8), 25 (7,5)</b>
<b>CHC — n (%)</b>	<b>16 (4,8)</b>
<b>ALT basal (UI/L) — mitjana (DE)</b>	<b>67,03 (165,87)</b>
<b>Cirrosi i Child-Pugh — n (%)</b>	<b>43 (12,8) – A: 29 (67,4), B: 8 (18,6) C: 6 (13,9)</b>
<b>Èxitus — n (%)</b>	<b>29 (8,7)</b>

Taula 1. DE: Desviació estàndard, n: nombre, DLP: dislipèmia, IR: insuficiència renal

<b>Característiques basals segons fase infecció VHB</b>				
<b>n (%)</b>	<b>Immuno-tolerants</b>	<b>HBeAg+</b>	<b>HBeAg-</b>	<b>Portadors inactius</b>
<b>Homes</b>	8 (57,1)	41 (77,4)	75 (64,3)	101 (67,6)
<b>Edat &lt; 40 anys</b>	14 (100)	31 (58,5)	26 (23,4)	63 (40,1)
<b>Raça</b>				
Caucàsics	2 (14,3)	21 (42,0)	84 (76,4)	100 (64,5)
Asiàtics	11 (78,6)	22 (44,0)	15 (13,6)	27 (17,4)
Africans	1 (7,1)	6 (12,0)	10 (9,1)	23 (14,8)
Sudamericans	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (0,9)	5 (3,2)
<b>IMC &gt; 26</b>	1 (9,1)	14 (33,3)	51 (61,4)	66 (58,9)
<b>HTA</b>	0 (0,0)	3 (5,7)	34 (30,6)	31 (19,7)
<b>DLP</b>	0 (0,0)	3 (5,7)	20 (18,0)	35 (22,3)
<b>DM2</b>	0 (0,0)	1 (1,9)	17 (15,3)	14 (8,9)
<b>Fumadors</b>	1 (8,3)	10 (20,0)	24 (22,2)	43 (29,1)
<b>Enol &gt;40g/d</b>	0 (0,0)	4 (8,0)	8 (7,5)	11 (7,4)
<b>Drogues</b>	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,0)	4 (2,9)
<b>Transfusions</b>	1 (9,1)	6 (13,3)	15 (15,5)	8 (6,1)
<b>Transmissió vertical</b>	3 (30,0)	5 (11,1)	6 (6,2)	6 (4,6)
<b>Tatoos</b>	0 (0,0)	1 (2,2)	7 (7,2)	10 (7,7)
<b>Pearcings</b>	0 (0,0)	3 (6,7)	1 (1,0)	5 (3,8)
<b>Rel. Sexuals</b>	0 (0,0)	1 (2,4)	3 (3,1)	4 (3,2)
<b>CHC</b>	0 (0,0)	3 (5,8)	11 (9,9)	2 (1,3)
<b>Cirrosi</b>	0 (0,0)	4 (7,5)	35 (31,5)	4 (2,5)
<b>Tractament</b>	0 (0,0)	44 (83,0)	103 (92,8)	4 (2,5)
<b>PBH</b>	0 (0,0)	13 (24,5)	43 (39,8)	22 (14,2)
<b>Fibrosi ≥ F2</b>	0 (0,0)	2 (15,4)	23 (53,5)	3 (13,6)
<b>ALT &gt; 40 UI/L</b>	4 (28,6)	35 (68,6)	44 (40,4)	24 (15,7)
<b>ADN-VHB &lt;2000 U/mL</b>	1 (9,1)	11 (22,4)	44 (41,1)	112 (82,4)
<b>ADN-VHB ≥ 2000 U/mL</b>	10 (90,9)	38 (77,6)	63 (58,9)	24 (17,6)
<b>Èxitus</b>	0 (0,0)	7 (13,2)	19 (17,1)	3 (1,9)

**Taula 2.** El % és del total respecte la fase infecció



n (%)	HBeAg+ (n=67)	HBeAg- (n=268)	p
Homes	49 (73,1)	176 (65,7)	ns
Edat < 40	45 (67,2)*	89 (33,2)	<b>0,000</b>
HTA	3 (4,5)	65 (24,3)*	<b>0,01</b>
DLP	3 (4,5)	55 (20,5)*	<b>0,044</b>
Enol > 40g/d	4 (7,3)	19 (7,5)	ns
Drogues	1 (1,7)	5 (2,1)	ns
Transmissió vertical	8 (14,5)*	12 (5,3)	<b>0,025</b>
Cirrosi	4 (6,0)	39 (14,6)	ns
No Tractament	23 (34,3)	161 (60,1)*	<b>0,023</b>
Fibrosi ≥ F2	2 (15,4)	26 (40,0)*	<b>0,025</b>
ALT > 40 UI/L	39 (60,0)*	68 (26,0)	<b>0,001</b>
ADN-VHB ≥ 2000 U/mL	48 (80,0)*	87 (35,8)	<b>0,000</b>
Èxitus	7 (10,4)	22 (8,2)	ns

Taula 3. Anàlisi univariant

## DISCUSSIÓ

La prevalença real de la infecció pel VHB en l'estat espanyol no és ben coneguda, i les dades publicades solen ser de grups de risc o d'algunes comunitats determinades.<sup>13,40</sup> El present estudi parteix d'un grup de pacients infectats d'àmbit hospitalari, en un moment donat i durant un període de 5 anys. Això dificulta fer càlculs de prevalença poblacional però ens dóna una idea transversal de quin és el perfil de la població en la nostra àrea.

Destaca la predominància de la població masculina, d'entre 40-60 anys, de raça caucàsica. Tot i que la població espanyola és la més freqüent, la població immigrant suposa el 40,4%. Per ordre de freqüència són els països asiàtics fonamentalment xinesos i paquistanesos i els africans naturals del Marroc. A Espanya la immigració està censada en un 12,1% del total (font INE a 2012) i les xifres publicades en població immigrant amb HBsAg positiu poden oscil·lar entre 6-27%<sup>5,41</sup>, si bé en algunes zones fins i tot poden superar la població espanyola.<sup>42</sup> Són a més, un grup de població d'edats més joves provinents de països amb alta prevalença pel VHB i alhora més vulnerable al no disposar de recursos econòmics i amb nivells educacionals més baixos. En el nostre treball, tot i que solament s'avaluà en menys del 40% de la mostra, fins un 61,3% no tenien estudis o almenys tenien els estudis primaris, no obstant, no es trobaren diferències entre grups ètnics o d'edat.

Els mecanismes de transmissió ens permeten conèixer millor quina és la via d'entrada i difusió del virus. En el nostre estudi foren difícils d'aclarir i en molts casos no es van poder analitzar per falta de dades o per desconexença del propi pacient. En línies generals entre un 2-11% de l'estudi presentaren algun antecedent epidemiològic, destacant l'antecedent de transfusió sanguínia i la transmissió vertical.

La cirrosi suposa el 12,8% de la població, dada molt similar a estudis epidemiològics del nostre país<sup>43</sup>. Destaca el predomini de pacients d'edat avançada, amb bona funció hepàtica i la descompensació ascítico-edematosa com la descompensació de la cirrosi més freqüent. No es trobaren diferències entre els dos grups HBeAg.

La mortalitat representa gairebé un 9% del total, essent la neoplàsia la causa de mort amb més freqüència, a expenses del CHC majoritàriament (el 3,8% del total de la mostra estudi). Cap de les variables epidemiològiques o analítiques han mostrat alguna relació estadística. Curiosament la mort en els casos amb tumors hematològics (limfoma, leucèmia o mieloma) foren secundaris a reactivació pel VHB posterior a quimioteràpia. La reactivació del VHB és un fenomen freqüent en estats d'immunosupressió i pot ser clínicament greu resultant en una elevada mortalitat, situada entre 5-40%.<sup>44</sup>

Els nivells de trasaminases (ALT) es trobaren dins el rang de la normalitat en dues terceres parts de la mostra i foren alterats (majors de 40 UI/mL) en el 60% dels pacients HBeAg positiu i en el 26% dels pacients HBeAg negatiu. Dades equiparables amb altres estudis poblacionals.<sup>13,42</sup>

Cal remarcar que de la mostra inicial recollida (846 pacients amb HBsAg positiu) es descartaren pacients coinfectats per VHC (1,9%), coinfectats per VIH (15,1%), hepatitis aguda per VHB (3,5%) i la falta de dades (39,8%), suposant el 60% sobre el total de la mostra.

En l'anàlisi univariant, s'observa que els pacients HBeAg positiu són més joves, tenen una relació amb la transmissió vertical i presenten nivells elevats d'ALT i d'ADN-VHB. Aquestes dades coincideixen amb la literatura.<sup>43,45</sup> A més a més, la raça asiàtica és predominant en el subgrup de pacients immunotolerants (HBeAg positiu). Això s'explica en què després de la primera fase d'immunotolerant es presenta una fase d'aclariment immune HBeAg positiu amb una elevada càrrega viral i alteració de les transaminases fet que ocorre en els primers anys de la infecció. D'altra banda, els pacients HBeAg negatiu, d'edat més elevada, i amb més comorbiditats (relació amb hipertensió arterial i dislipèmia) presenten una fase més evolucionada de la infecció, essent majoritàriament portadors inactius, que malgrat tenir nivells d'ALT i càrrega viral més baixos, presenten un elevat grau de fibrosi en la histologia hepàtica.

L'estudi de Solà et al,<sup>13</sup> fou el primer a nivell de Catalunya en descriure la prevalença de la infecció pel VHB (1,69%). Des de llavors s'han descrit escassament d'altres en l'àmbit espanyol i en poblacions específiques<sup>41-43</sup>. Tot i les limitacions en quan a nombre i grup poblacional (solament pacients amb infecció crònica VHB en un únic centre hospitalari), el nostre estudi ens pot ajudar a determinar quins són els factors que influeixen en la infecció, tant epidemiològics com clínics, per tal de millorar i crear mesures de prevenció vacunal i tractament a poblacions específiques.

## CONCLUSIONS

1. Gairebé la meitat de la població de l'estudi es troba en edat adulta entre els 40-64 anys de sexe masculí i HBeAg negatiu.
2. La raça caucàsica és la més predominant però la població immigrant suposa fins un 40% a expenses de l'asiàtica, sobretot xinesos, i l'africana.
3. La presència d'HBeAg positiu s'associa a edat més jove, transmissió vertical i xifres més elevades d'ALT i d'ADN-VHB.
4. La presència d'HBeAg negatiu s'associa a edat major de 40 anys, nivells més baixos d'ALT i ADN-VHB i grau més avançat de fibrosi hepàtica.
5. Els pacients que presenten CHC són generalment homes de raça caucàsica, amb cirrosi, HBeAg negatiu.
6. La mortalitat secundària a CHC representa el 3,8% del total de la mostra estudi.



## BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Hepatitis B fact sheet no. 204, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. 2009 (accedit 12 juliol 2012).
2. Emiroglu. WHO data presented at Hepatitis B and C Summit Conference. October 2010.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.
4. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference\*. *J Viral Hepat* 2011;18 Suppl 1:1-16.
5. Valerio L, Barro S, Perez B, et al. [Seroprevalence of chronic viral hepatitis markers in 791 recent immigrants in Catalonia, Spain. Screening and vaccination against hepatitis B recommendations]. *Revista clinica espanola* 2008;208:426-31.
6. Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med* 2007;147:460-9.
7. Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:1294-306.
8. Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ, et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology* 2010;138:522-30.
9. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1965;191:541-6.
10. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970;1:695-8.
11. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine* 1995;13 Suppl 1:S18-21.
12. Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, et al. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol Infect* 2009;137:961-9.
13. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, et al. [Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-5.
14. 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;1:550-1.
15. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;132:1574-85.
16. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-8.
17. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.

18. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology* 2001;19:65-91.
19. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis. *Gastroenterology* 1987;92:220-5.
20. 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.
21. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859-67.
22. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631-3.
23. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *Journal of hepatology* 2003;39 Suppl 1:S50-8.
24. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:493-6.
25. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
26. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;295:65-73.
27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Seminars in liver disease* 2004;24 Suppl 1:17-21.
28. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, et al. [Consensus document of the spanish association for the study of the liver on the treatment of Hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:512-28.
29. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012;57:167-85.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
31. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263-83.
32. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of hepatology* 2007;47:598-607.
33. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22.
34. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-44.

35. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-14.
36. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-43.
37. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
38. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1348-55.
39. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
40. Torrella Ramos A, Hernandez Aguado I, Santos Rubio C, Fernandez Garcia E, Garcia de la Hera M, Avino Rico MJ. [Determinants of the prevalence of hepatitis B viral infection in parenteral drug abusers]. *Revista clinica espanola* 1993;193:475-9.
41. Salas J, Vazquez J, Cabezas T, Lozano AB, Cabeza I. [Hepatitis B virus (HBV) infection in Sub-Saharan immigrants in Almeria (Spain)]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2011;29:121-3.
42. Poves-Martinez E, del Pozo-Prieto D, Costero-Pastor B, et al. Diagnostic incidence of the presence of positive HBsAg: epidemiologic, clinical, and virological characteristics. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 2012;104:10-5.
43. Gomez Rodriguez R, Guardiola Arevalo A, Gomez Moreno AZ, et al. [Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. analysis of a series of 474 patients]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:243-53.
44. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
45. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *Journal of hepatology* 2006;45:355-60.