

# Hepatitis crónica por virus de hepatitis B

Loreto Hierro Llanillo

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Hierro Llanillo L. Hepatitis crónica por virus de hepatitis B.  
Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:265-273



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
GASTROENTEROLOGÍA,  
HEPATOLOGÍA Y  
NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA

## RESUMEN

La prevalencia de hepatitis B en niños es baja en España, por efecto de la vacunación universal. La profilaxis en hijos de madre portadora incluye el tratamiento antiviral durante la gestación en madres con DNA-VHB alto, y la aplicación de inmunoglobulina anti-HBs y vacuna muy precoz (antes de 12 horas).

La infección crónica por VHB es cambiante a lo largo del tiempo, con muchas diferencias entre individuos en la duración de las fases. Precisa control cada 3-6 meses.

El tratamiento con peginterferón, tenofovir o entecavir es una opción en niños con hepatitis crónica con alta replicación viral. El tratamiento con antiviral en niños con situaciones especiales de riesgo consigue la remisión de la enfermedad y mejora el pronóstico. Numerosos fármacos favorecen la reactivación del VHB, que puede acompañarse de hepatitis grave. Está recomendado el cribado de VHB con serología antes de emplearlos, y administrar antiviral en los sujetos HBsAg positivo, como profilaxis de reactivación.

La infección por virus de hepatitis B (VHB) en población pediátrica de Europa Occidental y América es en la actualidad muy infrecuente, tras décadas de vacunación rutinaria. El tratamiento es eficaz en disminuir la replicación viral y el daño hepático, si bien no pero es curativo.

Las principales novedades más recientes son: 1) las pautas de prevención de infección perinatal incluyen el tratamiento de las mujeres gestantes con alta viremia, y 2) la vigilancia en niños con marcadores de infección pasada, y la terapia preventiva de reactivación en portadores en situación de inmunodepresión y trasplantes.

## 1. VIRUS DE HEPATITIS B: ESTRUCTURA, VÍA DE INFECCIÓN Y MARCADORES DIAGNÓSTICOS

El VHB es un hepadnavirus constituido por genoma DNA y una enzima necesaria para la replicación (DNA polimerasa) en una cápside compuesta por proteína core y con una envoltura de proteínas virales de superficie y lípidos.

Su transmisión sucede a partir de otro humano portador del virus, a través de sangre o secreciones, que infectan a través de lesiones mucosas o de la piel. Dicha transmisión es fácil (más a partir de portadores del VHB con alta viremia) en convivencia familiar, por vía sexual, transfusional, materiales contaminados y vertical durante la gestación o el parto.

EL VHB tiene tropismo hepático y utiliza el transportador NTCP (recaptador de ácidos biliares) para la entrada en hepatocitos. Dentro del citoplasma y del núcleo hepatocitario hay liberación de la envoltura y cápside, reconstrucción del DNA viral a DNA viral de doble cadena completa, síntesis de RNA pregenómico y RNA mensajeros de las proteínas constitutivas, retrotranscripción del RNA pregenómico a DNA-VHB, encapsidación de DNA-VHB, envoltura y salida del virión hacia sangre y otros hepatocitos. Las proteínas virales producidas en exceso (HBsAg y HBeAg) son eliminadas a sangre sin constituir viriones. En la sangre y secreciones del infectado hay virus (evidentes mediante la detección y cuantificación de DNA-VHB), HBsAg y HBeAg. Poco tiempo tras la infección se detecta anticuerpo anticápside o core (anti-HBc) en todos los infectados. Se detectará anticuerpo anti-HBeAg (anti-HBe) coincidiendo con un descenso de la replicación viral. La aparición de anticuerpo frente a HBsAg (anti-HBs)

y la negativización de HBsAg en suero definen la curación.

La infección aguda se define por la detección de HBsAg en suero, seguida por su negativización en un plazo inferior a seis meses. El sujeto tendrá HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anti-HBs positivo. Algunos casos solamente tienen anti-HBc positivo como marcador de una infección pasada.

La infección crónica se diagnostica si el HBsAg persiste positivo más de seis meses. La infección persiste a cronicidad en 5% de adultos y niños mayores de cinco años. Sin embargo, los recién nacidos tienen tasas de cronicidad de hasta un 90%, y en los niños de uno a cinco años la cronicidad es de 35%.

## 2. FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

La infección crónica muestra cambios en el tiempo en replicación viral (medido por cuantificación de DNA-VHB), bioquímica hepática [valor de aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (ALT)] y lesiones histológicas, lo que refleja probablemente los cambios de respuesta inmunológica frente al virus. El VHB no es citopático directo sino que la lesión es inmunomediada. La terminología adecuada para describir el estado de la infección se detalla en la **Tabla 1**. Se llama “infección” al estado de bioquímica normal (en sentido amplio, ALT < 40 UI/L), y “hepatitis” al estado con disfunción.

Los niños nacidos de madre con alta replicación viral (con HBeAg+) están expuestos intraútero a HBeAg. Ante una infección en el niño, la respuesta inmunológica es aparentemente de tolerancia y habitualmente mantienen un estado

**Tabla 1.** Terminología y características de las fases de infección crónica por VHB

Terminología	ALT	DNA-VHB	Antigua terminología
Infección crónica HBeAg positivo	Normal (< 40 UI/L)	Muy elevado > 10 <sup>7</sup> IU/ml	Inmunotolerante
Hepatitis crónica HBeAg positivo	Elevada	Elevado 10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	Fase inmunoactiva
Infección crónica HBeAg negativo	Normal (< 40 UI/L)	2.000 a 20.000 IU/ml	Portador inactivo
Hepatitis crónica HBeAg negativo	Elevada (intermitente o continuamente)	> 2.000 IU/ml	Hepatitis crónica HBeAg negativo

de “infección crónica con alta replicación” que dura décadas. Por el contrario, los raros casos de niños infectados con madres HBeAg negativo pueden tener hepatitis fulminante.

La evolución de la infección es hacia un estado de cronicidad con baja replicación viral (definida como DNA-VHB < 20.000 UI/ml o < 10<sup>5</sup> copias/ml), con normalidad bioquímica y un bajo nivel replicativo del virus. A ello se llega obligadamente tras una fase de hepatitis crónica en la que existe daño hepático inmunomediado. La repercusión final para el paciente depende del grado de inflamación y fibrosis que desarrolle en la fase de hepatitis crónica. La probabilidad de cirrosis no puede predecirse en el paciente individual, aunque es lógico que esté relacionada con un periodo largo o intenso de inflamación/elevación de ALT.

Actualmente no disponemos de un tratamiento curativo. La evolución a largo plazo de la infección crónica con baja replicación viral indica que esta fase puede después cambiar y aparecer de nuevo inflamación y replicación viral alta por virus con mutación en promotor del core y precore. Este tipo de “hepatitis crónica HBeAg negativa” es progresiva a cirrosis si no se administra tratamiento antiviral, constitu-

yendo la principal causa de cirrosis relacionada con el VHB.

Otro aspecto importante en el pronóstico es que existe en la infección o hepatitis crónica una integración de parte de DNA-VHB en el genoma del hepatocito, desde la primera fase, y ello puede dar lugar a hepatocarcinoma (con o sin cirrosis).

### 3. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO EN NIÑOS

En los niños el pronóstico depende de la epidemiología de la infección en las diferentes áreas geográficas. En el modelo epidemiológico mediterráneo, los niños solían ser detectados en la fase de hepatitis crónica con alta replicación, y el cambio a fase de baja replicación (con seroconversión anti-HBe) ocurría en un 10-20% anual, de manera que al final de la edad pediátrica la probabilidad de haber finalizado la fase de alta replicación era del 85%. En dicho modelo, la prevalencia de cirrosis era de un 3% y de hepatocarcinoma un 1,5%. En España la vacunación casi erradicó la infección en niños nacidos en el país, y los casos observados desde el año 2000 corresponden a fallo vacunal y especialmente niños nacidos en otros países (con transmisión

principalmente vertical). En los países asiáticos predomina la infección perinatal, con infección con función hepática normal o casi normal, y una tasa del 2-3% de seroconversión anti-HBe anual, llegando más de un 50% a edad adulta en fase replicativa. El riesgo de cirrosis infantil y de hepatocarcinoma son prácticamente nulos. La estimación en niños de la probabilidad de seroconversión espontánea a anti-HBe-positivo en los siguientes 12 meses está influida por el valor de ALT. Considerando valor superior normal (VN) de ALT de 40 UI/L, la probabilidad es del 7% (ALT 1-2 × VN), 12% (ALT 2-5 × VN) o 24% (ALT > 5 × VN). En contraste con la benignidad del pronóstico en la edad infantil, a lo largo de la vida un 15-40% de casos infectados en la infancia pueden tener cirrosis o hepatocarcinoma.

#### 4. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO EN ADULTOS

Los datos de pronóstico en la evolución natural de adultos con infección/hepatitis crónica por VHB son los siguientes:

- Los portadores inactivos (infección crónica con baja replicación) asiáticos o caucásicos tienen riesgo muy bajo de cirrosis.
- Con hepatitis crónica HBeAg+ muestran una tasa de cirrosis acumulada en cinco años del 8% (asiáticos) y 17% (europeos).
- En la hepatitis crónica HBeAg (-), la tasa de cirrosis acumulada en cinco años es del 13% (asiáticos) y el 38% (europeos).
- El riesgo acumulado en cinco años de padecer hepatocarcinoma en un paciente asiático es del 1% para portadores inactivos, 3% para pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis y

17% para pacientes con cirrosis compensada. En Europa la incidencia acumulada de hepatocarcinoma en cinco años es del 0,1% en portadores inactivos, 1% en hepatitis crónica y 10% en cirrosis compensada.

Otros datos de pronóstico provienen de China. La seroconversión anti-HBe antes de la edad de 30 años tiene mejor pronóstico, con menos posibilidades de reactivación y hepatitis HBeAg negativo en comparación a los pacientes que seroconvierten a edades mayores de 40 años. El antecedente familiar de hepatocarcinoma aumenta al doble la probabilidad de esta complicación, y es más frecuente en genotipo viral C.

#### 5. SEGUIMIENTO MÉDICO DE LOS NIÑOS

Tras la detección de la infección en un niño debe ser investigado su entorno familiar con el fin de detectar portadores y administrar vacuna a los familiares o susceptibles. No debe limitarse la vida social o escolar, ya que la vacunación universal protege a sus contactos.

Los portadores de VHB deben recibir la vacuna de hepatitis A. El seguimiento consiste en exploración física, bioquímica hepática, hemograma y coagulación junto a serología y cuantificación de DNA-VHB cada tres meses en fase de alta replicación con disfunción hepática, y cada seis meses en infección crónica con bioquímica normal. La ecografía anual y determinación de alfa-fetoproteína cada seis meses están indicadas en la fase de baja replicación, y siempre que los datos físicos o analíticos sugieran hepatopatía avanzada.

Determinar el genotipo viral es interesante desde un punto de vista científico, y a veces pronós-

tico. Es adecuado determinar serología de VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis delta.

La biopsia permite evaluar el estado del hígado en dicho momento y se aconseja realizarla previa a iniciar tratamiento. La elastografía (FibroScan®) puede verse artefactada en casos de inflamación marcada, por lo que no siempre la correlación de sus hallazgos con la histología es buena. La biopsia aporta información del grado de lesión [componentes de hepatitis periportal, necrosis lobulillar, puentes de necrosis, e inflamación portal] y del estadio de fibrosis. La histología en niños durante la fase HBeAg con elevación de aminotransferasas muestra mínimas lesiones o hepatitis leve en un 40%, hepatitis moderada en un 45% y grave en un 10%. En fase de baja replicación la hepatitis es leve en el 80% de los casos.

## 6. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHB

### 6.1. Todos los niños

Se recomienda la administración de vacuna a todos los niños y en todos los países (OMS 1990). En nuestro país la primera dosis es a los dos meses de edad (pauta 2, 4 y 11 meses). El 98% de los niños tienen respuesta a la vacuna, generando anti-HBs como único marcador. El título protector es  $> 10$  mUI/ml. La pérdida de anti-HBs con el tiempo es frecuente, pero no es necesario revacunar a la población general.

### 6.2. Hijos de madre con infección VHB

Los hijos de madre portadora de HBsAg (serología VHB obligada a toda gestante) deben recibir la primera dosis de vacuna preferiblemente en las primeras 12 horas de vida, asociada a inmunoglobulina anti-HBs (0,5 ml IGHB). Pos-

teriormente deben recibir otras dos dosis de vacuna (pauta 0,1, 6 meses) o bien recibir la pauta universal (2, 4 y 11 meses). La serología en estos niños detecta anticuerpos procedentes maternos (a través de la placenta) y los aportados por la IGHB. Se aconsejan controles a los 6 y/o a los 12 meses, HBsAg y anti-HBs. Los niños HBsAg negativo y anti-HBs positivo no requieren más controles.

Con esta pauta se obtiene protección cercana al 100% en los nacidos de madre con baja replicación. En los hijos de madres HBeAg-positiva o con viremia mayor de  $10^6$  UI/ml se puede dar una transmisión entre el 5 y el 30%. Por ello, desde 2009, tras la identificación de una gestante portadora de HBsAg, se debe investigar sucarga viral; si esta es  $> 10^6$  UI/ml o tuvo un hijo anterior infectado se recomienda tratar a la madre con antiviral (tenofovir) desde la semana 24 de embarazo hasta 1-3 meses después del parto (puede lactar al niño). Con tratamiento de la madre, junto a la vacuna+ IGHB al neonato, la transmisión se reduce a 0-2%.

## 7. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

### 7.1. Objetivos y fármacos

Su objetivo es reducir el riesgo de hepatopatía grave en el curso de infección crónica y mejorar funcionalmente a aquellos que ya la sufren. Las acciones beneficiosas de los fármacos consisten en:

- En pocos casos, la eliminación definitiva de la infección.
- Una aceleración del proceso de seroconversión anti-HBe respecto al natural, reduciendo

**Tabla 2.** Fármacos en el tratamiento de infección VHB.

Fármaco	Edad autorizada	Dosis	Comentarios
Peginterferón alfa-2a	≥ 2 años	180 µg/1,73 m <sup>2</sup> • 0,51-0,53 m <sup>2</sup> : 45 µg; • 0,54-0,74 m <sup>2</sup> : 65 µg; • 0,75-1,08 m <sup>2</sup> : 90 µg; • 1,09-1,51 m <sup>2</sup> : 135 µg; • > 1,51 m <sup>2</sup> : 180 µg Subcutáneo cada 7 días	• Contraindicado en cirrosis, gestación, enfermedad psiquiátrica y otras
Lamivudina	≥ 3 años	3 mg/kg (máximo 100 mg) una vez al día	• Fácil desarrollo de resistencia • Indicación solo en profilaxis postrasplante hepático con injerto anti-HBc+
Entecavir	≥ 2 años	0,015 mg/kg (máximo 0,5 mg) una vez al día	• Contraindicado en gestación
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	≥ 2 años	8 mg/kg (máximo 245 mg) una vez al día	• Disminuye la densidad mineral del hueso • Aprobado en gestantes
Tenofovir alafenamida (TAF)	≥ 12 años	25 mg una vez al día	• Indicado en insuficiencia renal o enfermedad renal • Ventaja frente a tenofovir: menos riesgo de toxicidad renal y ósea

do el tiempo de inflamación de la fase de hepatitis crónica HBeAg+.

- La normalización bioquímica y mejoría de la histología en hepatitis HBeAg positivo o HBeAg negativo, a través de la supresión de la replicación del VHB. Los fármacos que pueden utilizarse son (**Tabla 2**):
  - **Peginterferón alfa.** Efecto inmunomodulador y antiviral. Indicado en la hepatitis crónica HBeAg positivo para acelerar la seroconversión. Obtiene seroconversión anti-HBe en un 30% de casos en un plazo de 18 meses desde su inicio, y la oportunidad de eliminar la infección (aclaramiento HBSAg en 3-9% del total de tratados). Sus ventajas frente a otros tratamientos

son la administración durante un tiempo prefijado (48 semanas) y la ausencia de resistencias virales.

Su desventaja es la administración parenteral (subcutánea), sus efectos adversos frecuentes y el riesgo bajo de depresión y de inducción de enfermedad autoinmune (especialmente tiroidea). La experiencia en adultos permite su retirada precoz basada en el nivel de HBsAg a las 12 semanas (en genotipo viral A y D: no disminución de HBsAg respecto a basal; en genotipo B y C: HBsAg > 20.000) o a las 24 semanas (HBsAg > 20.000, todos los genotipos).

Está contraindicado en niños menores de dos años y en cirrosis avanzada.

– **Antiviral (entecavir o tenofovir).** Análogos de nucleósido (entecavir) o nucleótido (tenofovir), interrumpen la síntesis de DNA-VHB. Su administración es oral, una vez al día, y no causan generalmente efectos adversos. Son antivirales potentes y la aparición de resistencias es excepcional.

En pacientes con hepatitis HBeAg positivo, obtienen tasas de seroconversión del 20% tras 12 meses de tratamiento, después va sucediendo con una tasa menor (a los cinco años tasa acumulada es del 50%). La ventaja es que en todos los tratados disminuye progresivamente el nivel de DNA-VHB y el valor de ALT, que se normaliza a partir del descenso de DNA-VHB a  $< 20.000$  UI/ml. En un paciente habitual infantil HBeAg positivo con DNA-VHB basal  $> 10^7$  UI/ml, el descenso gradual de DNA-VHB llega a DNA-VHB indetectable en el 70% a los 12 meses. Con frecuencia el proceso de seroconversión sucede sin elevación de ALT, por lo que no hay obstáculo para su uso en pacientes con cirrosis.

En pacientes adultos con hepatitis crónica HBeAg negativa logran DNA-VHB indetectable rápidamente, alcanzando el 90% a los 12 meses. La cautela en la indicación de entecavir o tenofovir en niños, cuyo pronóstico natural es generalmente bueno, deriva de la necesidad de buen cumplimiento de manera prolongada (debe retirarse a partir los 12 meses tras lograr la seroconversión anti-HBe). Si se interrumpe en fase HBeAg, hay riesgo de reactivación de la enfermedad, con posibilidad de una hepatitis grave. Tenofovir dispone de una formulación TAF (tenofovir alafenami-

da) que permite una exposición sistémica menor con menos toxicidad renal y ósea y con la misma eficacia que tenofovir-TDF (tenofovir disoproxilo fumarato).

No se recomienda la combinación de peginterferón y antiviral, ni de dos antivirales, por no aportar eficacia adicional.

Otro tratamiento antiviral más antiguo, la lamivudina puede seguir usándose para la prevención de reactivación de HBV en sujetos trasplantados con hígado de donante anti-HBc positivo, previniendo eficazmente la infección VHB bajo inmunosupresión en ese contexto. Su uso en niños se debe a la facilidad de la presentación comercial en suspensión y menor coste que entecavir o tenofovir.

## 7.2. Indicación de tratamiento

- Indicaciones claras de tratamiento (con antiviral) son:
  - Cirrosis descompensada o compensada: con cualquier valor de ALT, con DNAVHB detectable.
  - Hepatitis B aguda grave o fulminante.
  - Reactivación grave (ALT  $> 10$  veces la normalidad, con DNA-VHB detectable).
  - Hepatitis crónica HBeAg negativo.
- Indicaciones claras de no administrar tratamiento son los niños con bioquímica hepática normal:
  - Fase de infección crónica HBeAg positivo.
  - Fase de infección crónica HBeAg negativo.
- El tratamiento puede considerarse (opción de peginterferón o antiviral), en niños con

hepatitis crónica HBeAg positivo, y los siguientes datos:

- ALT mayor de 60 UI/L.
- Tras un periodo de 6-12 meses sin seroconversión.
- Biopsia con actividad inflamatoria (en escala METAVIR, A2 o más) y/o fibrosis (F2 o más).

La cifra muy alta de ALT puede indicar una seroconversión próxima. Si la elevación persiste con ALT > 10 × VN durante más de 3-4 meses estaría indicado tratar.

- El tratamiento (con antiviral) está indicado en sujetos HBsAg positivo para evitar reactivación (definida por reaparición de alta replicación o aumento de DNAVHB × 10-200 veces el basal). La reactivación tiene un riesgo del 25-50% de desarrollar disfunción hepática severa.

El riesgo de reactivación existe en situaciones en las que se administran fármacos (inmunosupresión, biológicos, quimioterapia) (Tabla 3). Se indica antiviral desde el comienzo del fármaco asociado a riesgo alto o moderado de reactivación, y debe mantenerse hasta al menos 12 semanas después de finalizarlo. Si se usan fármacos de riesgo bajo es opcional vigilar si existe reactivación (y tratar entonces) o administrar desde el principio un antiviral.

- Está indicado tratar con antiviral a pacientes con infección por VHB (HBsAg positivo) con infección concomitante por virus de hepatitis C mientras reciban tratamiento antiviral para hepatitis C. El antiviral frente al VHB

**Tabla 3.** Fármacos con riesgo de reactivación de la infección por VHB.

Riesgo de reactivación de VHB	Fármacos
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deplección de linfocitos B (rituximab, ofatumumab, alemtuzumab)</li> <li>• Inhibidores de TNF-alfa (infliximab, adalimumab)</li> <li>• Corticoide &gt; 10 mg/día &gt; 4 semanas</li> </ul>
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sistémica</li> <li>• Corticoide dosis &lt; 10 mg/día &gt; 4 semanas</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Vedolizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> <li>• Abatacept</li> <li>• Imatinib</li> <li>• Bortezomid</li> </ul>
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatioprina</li> <li>• Metotrexato</li> <li>• 6-mercaptopurina</li> </ul>

se mantiene hasta 12 semanas después de finalizar el tratamiento del VHC.

- El tratamiento (con antiviral) está indicado de forma indefinida para prevenir hepatitis B en sujetos trasplantados de hígado de donante anti-HBc positivo (infección pasada), incluidos pacientes vacunados anti-HBs positivo.
- En los sujetos con infección VHB curada (HBsAg negativo anti-HBcore positivo) sometidos a fármacos inmunosupresores no se indica tratamiento preventivo, pero sí vigilancia serológica de posible reactivación (reaparición de HBsAg positivo).

### 7.3. El tratamiento en los adultos

Dado el peor pronóstico de la enfermedad en los adultos, se indica tratar a los que padecen hepatitis crónica HBeAg positivo (con peginterferón o antiviral). Además, se indica tratamiento (con antiviral) en mayores de 30 años en fase de infección crónica HBeAg positivo.

En España, la mayoría de pacientes adultos que son tratados padecen hepatitis crónica HBeAg negativo. El tratamiento antiviral es muy eficaz en lograr la remisión, por lo que la indicación actual es mantener el tratamiento de manera indefinida.

No hay tratamiento eficaz de la hepatitis crónica por VHB y virus delta (VHD). Los antivirales VHB no tienen efecto en el pronóstico de la infección B+delta, pero suelen aplicarse para obtener descenso de la replicación VHB.

### BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68: 672-81.
- Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology.* 2006; 43: 556-62.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67: 370-98.
- Fattovich G, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic Hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48: 335-52.
- Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of HBV infection and prevention of HBV reactivation in children with acquired immunodeficiencies or undergoing immune suppressive, cytotoxic or biological modifier therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70(4): 527-38.
- Jonas MM, Chang M, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63: 377-87.
- Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2012; 56: 2018-26.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaillle F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013; 59: 814-29.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67: 1560-99.
- Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology.* 2018; 68: 1681-94.