



Editorial

¿Cuándo puede ser útil buscar VHB oculto en pacientes en hemodiálisis?

When can it be useful to look for occult HBV in hemodialysis patients?

Rosa María Ruiz-Calero Cendrero^{a,*}, Bárbara Cancho Castellano^a,
María Victoria Martín Hidalgo-Barquero^a, María Cruz Cid Parra^b,
Josefa Galán González^b, María Antonia Fernández Solís^b y Olga Sánchez García^b

^a Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

^b Clínicas de HD FMC, Extremadura, España

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un grave problema de salud mundial: en 2015 la prevalencia estimada en la población general era del 3,5%¹. La morbimortalidad de la hepatitis crónica por VHB está ligada a la persistencia de la replicación viral y a la evolución hacia la cirrosis y/o el carcinoma hepatocelular. Un problema asociado al VHB es su alto riesgo de contagio, lo que amplifica el problema².

Los pacientes de hemodiálisis (HD) son pacientes de riesgo para la infección por VHB; son frecuentemente trasfundidos, están inmunodeprimidos y sometidos a procedimientos invasivos con manipulación de sangre, y por ello deben ser estudiados serológicamente y todos los seronegativos deben ser vacunados^{3,4}. Gracias a esta medida y al aislamiento según las recomendaciones en las unidades de HD de nuestro país, la prevalencia del VHB ha descendido de forma importante en los últimos años, hasta el 1,03%⁵.

La mejora de sensibilidad y de especificidad del método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN del VHB, con un límite de detección ≤ 10 UI/ml, ha llevado a la identificación de pacientes con infección oculta por VHB (OBI)⁶.

Definición de OBI

Se define como la presencia de ADN-VHB detectable persistente en el suero o en hepatocitos en pacientes con AgHBs indetectable, con o sin marcadores serológicos de infección previa (AcHbc y/o AcHBs positivo)⁷. La mayoría de los casos son asintomáticos y clínicamente no están bien definidos.

En la reunión de expertos de Taormina se estableció el diagnóstico y la clasificación según el patrón serológico en seropositivos (80%), si tienen algún marcador de contacto previo con VHB, y seronegativos, menos frecuente (20%), sin marcador de contacto previo con VHB.

El único método fiable para detectar OBI es, por tanto, la detección del ADN del VHB mediante PCR en tiempo real. Se ha definido una carga viral inferior a 200 UI/ml.

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar los perfiles OBI. El primero es una pérdida de antigenicidad de AgHBs circulante causada por mutaciones específicas en el gen S, lo que dificulta su reconocimiento por los anticuerpos AcHBs. Estos «mutantes de escape» pueden asociarse

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosruizca@yahoo.com (R.M. Ruiz-Calero Cendrero).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.07.001>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con niveles de carga viral del VHB comparables a infecciones evidentes y, según algunos autores, serían «falsos OBI». Otros mecanismos serían una disminución real en la expresión hepática de la proteína HBs, con niveles indetectables de AgHBs asociados con niveles bajos de replicación del VHB, mutaciones en regiones del genoma del VHB, incluidas las regiones pre-S, pre-C y Core, fenómeno de interferencia con VHC o VIH, u otros factores relacionados con la respuesta inmune del huésped⁸⁻¹⁰.

Medición de la carga viral del VHB

En la actualidad, los métodos utilizados para la cuantificación poseen mayor sensibilidad, reproducibilidad y especificidad que los métodos cualitativos de detección de ADN-VHB por PCR. En el mercado existen ensayos comerciales de PCR en tiempo real con diferentes límites de detección que debemos tener en cuenta, pues varían desde 10 UI/ml con QIAGEN (artus HBV QS-RGD kit) o Abbott (Abbott Real Time HBV) hasta 20 UI/ml con Roche (COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HBV v2.0) y hasta 64 UI/ml con Siemens (VERSANT HBV DNA 1.0 Assay kPCR)¹¹.

AchBc como marcador de riesgo

La detección de AchBc puede ser útil para aumentar la sensibilidad general al evaluar el riesgo de OBI. El riesgo asociado a seropositividad para AchBc ha sido demostrado, y su presencia puede considerarse un marcador centinela de OBI. El grupo de Taormina recomienda su uso como sustituto cuando la determinación del ADN del VHB no está disponible. En una serie con casi 4.000 pacientes, todos los casos detectados correspondieron a pacientes con AchBc¹².

Prevalencia y grupos de riesgo

La prevalencia descrita de OBI varía del 1 al 87%¹³. Esta variabilidad se basa en la sensibilidad de los ensayos, en el tamaño de la muestra, en la población de estudio y en la detección en tejido hepático o en suero. Parece ser mayor entre los que tienen más riesgo para la infección por el VHB.

La identificación de casos y la descripción de la prevalencia son importantes para prevenir los dos principales problemas asociados a la presencia de OBI: el riesgo de reactivación y el riesgo de transmisión.

Los grupos hasta ahora considerados de riesgo serían: pacientes de HD, coinfectados con VHC o VIH, sometidos a quimioterapia o inmunosupresores, receptores de trasplante de órgano, donantes, talasémicos, hemofílicos, sanitarios, hepatitis criptogénica.

En los pacientes de HD se ha descrito una prevalencia que varía del 0 al 58%¹⁴⁻²⁵.

Riesgo de reactivación

Se han descrito casos de reactivación con el uso de inmunosupresores, y fundamentalmente con rituximab.

En pacientes coinfectados por virus VHB/VHC en tratamiento frente al VHC con antivirales de acción directa (AAD) se han identificado casos de reactivación del VHB. Diversos autores alertan sobre este hecho e inciden en monitorizar la carga de VHB para iniciar precozmente la terapia antiviral.

La *Food and Drug Administration* (FDA) publicó como advertencia la posibilidad de reactivación del VHB en sujetos coinfectados VHB/VHC y que recibían tratamiento con AAD²⁶. En un reciente metaanálisis²⁷ analizan el riesgo de reactivación en pacientes que recibieron terapia basada en AAD o con IFN. La tasa de reactivación del VHB en pacientes AgHBs negativo y AchBc positivo fue del 0,6% para los que recibieron AAD y del 0% para los que recibieron IFN; ninguno de estos experimentó brote de hepatitis en relación con la reactivación del virus. Concluyen que la tasa de reactivación es menos frecuente en pacientes sin AgHBs, incidiendo en el tratamiento preventivo para evitar la reactivación.

En otro estudio reciente²⁸ investigan el riesgo de reactivación del VHB durante el seguimiento en 108 pacientes con infección VHB resuelta tratados por hepatitis C crónica; no se evidenciaron replicación ni seroconversión del AgHBs.

Existen grandes dudas a la explicación a este hecho: hay quienes postulan que la rápida supresión de carga viral del VHC con AAD favorece la replicación del VHB, y otros consideran que, además, el IFN ejerce una acción antiviral frente al VHB.

La reactivación puede suponer la aparición de una hepatitis desde aguda o fulminante a diversas formas de infección crónica, que incluyen portadores asintomáticos, hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Está claramente establecido que el objetivo en pacientes con OBI debe ser prevenir la reactivación, y por ello existen recomendaciones de la Sociedad Europea²⁹ y Americana de Gastroenterología³⁰ y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento en pacientes que van a recibir inmunosupresión.

Estas mismas recomendaciones son válidas para los pacientes que se incluyan en lista de trasplante renal, cardiaco o pulmonar, debiéndose estudiar la serología del VHB y descartar OBI^{31,32}. Respecto a los receptores de un injerto renal y a su consiguiente tratamiento inmunosupresor, se recomienda que, aunque los pacientes AgHBs-/AchBc+ tienen bajo riesgo de desarrollar reactivación del VHB, se determine la carga viral VHB. En caso de ser detectable, debe realizarse profilaxis igual que si fuera AgHBs+; si es negativo, se recomienda monitorización de transaminasas, ADN-VHB y AgHBs para detectar precozmente la reactivación, y si no fuera posible asegurar un seguimiento estrecho, se recomienda la profilaxis indefinida con lamivudina. El riesgo de desarrollar infección por VHB *de novo* tras recibir un injerto renal de un donante AchBc+ en pacientes no protegidos es muy bajo, y por ello no está indicada la profilaxis sistemática, pero sí la monitorización de transaminasas y HBsAg³³.

Detección de OBI

Es indiscutible que debe hacerse búsqueda de OBI en pacientes de HD que reciben o van a recibir inmunosupresión con los mismos criterios que en la población general, y la manera

de detectarla es pedir carga viral. En el resto de pacientes que no van a recibir inmunosupresión, las Guías sobre enfermedades víricas de la SEN nos recomiendan que en el estudio inicial de VHB con AchBc aislado se descarte el periodo ventana con determinación del ADN, pero debemos pedir técnica PCR cuantitativa en tiempo real para detectar niveles de carga bajos.

Hasta ahora los pacientes con IgG AchBc y AchBs simultáneamente positivos se consideraban protegidos y no contagiosos, pero no es eso lo descrito en casos de OBI. En una de las series publicadas con mayor número de pacientes, sorprendentemente casi la mitad de los casos ocurrían aun teniendo positividad significativa para AchBs. Los títulos observados en este subgrupo de pacientes con OBI estaban en rango considerado de protección (mediana 155 [40-396] UI/ml)¹². Por tanto, en base a lo publicado, el riesgo va asociado al AchBc positivo y la protección del AchBs no parece segura en estos pacientes.

¿Se justificaría la petición periódica de carga viral VHB a todos los pacientes de HD buscando OBI seropositiva o seronegativa? Es difícil pronunciarse sobre esto por la falta de evidencia. En seronegativos, cumplir las recomendaciones de vacunación y determinaciones serológicas periódicas, como indican las Guías, sigue siendo la mejor práctica. Dado que los casos OBI descritos son en su mayoría en pacientes seropositivos, en nuestro centro, basándonos en la detección de casos comunicados en el Congreso de la SEN de Oviedo de 2016³⁴, realizamos actualmente determinación de carga viral a todos los AchBc positivos, independientemente de niveles de AchBs, al inicio de la HD y después trimestralmente. La carga viral tan baja descrita puede ser oscilante y a veces no detectable; por eso es conveniente hacer varias determinaciones. La monitorización de enzimas hepáticas no parece tener relación con la detección de OBI, el seguimiento de la enfermedad hepática diagnosticada según los niveles de aminotransferasa en pacientes con HD es difícil, la uremia podría suprimir las reacciones inflamatorias en el hígado y, en consecuencia, no se producirá la destrucción de hepatocitos³⁵.

Riesgo de transmisión y contagio

Referente al riesgo de transmisión de los pacientes con OBI, las cosas aún están menos claras. Hay casos publicados de contagio con unidades de sangre con OBI desde los años setenta y posteriormente en chimpancés inoculados con sueros de individuos AgHBs negativos^{36,37}. Se ha demostrado que el riesgo de transmisión de la infección por VHB en trasplante de hígado a partir de donantes con perfil serológico AgHBs negativo y AchBc positivos es del 17-94%³⁸, pero no hay datos sobre transmisión en centros de HD ni entre otros colectivos afectados.

En las unidades de HD de nuestro medio en los últimos años no ha sido un problema la aparición de nuevos casos por contagio de VHB. Se siguen las medidas recomendadas en las Guías de enfermedades víricas, pero estas no hacen recomendaciones sobre búsqueda de OBI y no hay muchos autores en nuestro país que comuniquen resultados sobre este tema; solo hay dos trabajos y con gran diferencia en resultados: uno es de 1997¹⁴, con detección de ADN de VHB mediante PCR en suero y células mononucleares de sangre

periférica en un grupo reducido de pacientes y personal de HD, con una prevalencia del 58%; el otro es de 2005¹⁶, en un centro hospitalario, con una prevalencia del 0%.

El hecho de que no haya más datos publicados sobre prevalencia de OBI o casos de contagio en nuestras unidades de HD nos lleva a plantearnos muchas dudas, entre ellas si debemos o no aislar a estos pacientes, porque aunque la carga viral sea baja, el riesgo potencial de contagio existe.

El aislamiento es un tema hasta ahora sin evidencia y que puede generar problemas de índole económica y organizativa para el centro y psicológicos para el paciente.

Vacunación VHB

Un aspecto no comentado hasta ahora que merece una reflexión es el tema de la vacunación: si tenemos al mayor número posible de paciente protegidos con un título seguro de AchBs, estamos evitando el hipotético riesgo de contagio por casos OBI.

Según los datos del estudio PIBHE⁵, el 27,2% de los pacientes de HD no habían sido vacunados. Los pacientes con contacto previo con VHB AgHBs– AchBc+ en un porcentaje considerable carecían de AchBs y no habían sido vacunados (33,8%); estos pacientes tienen una mayor posibilidad de inmunizarse por la memoria inmunológica y, a su vez, un mayor riesgo de reactivación en situación de inmunosupresión, por lo que su vacunación se hace aún más recomendable.

El Grupo de trabajo de vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones³⁹ recomienda las pautas para enfermos renales, control serológico para asegurar seroconversión y realizar determinación anual de AgHBs si no hay respuesta.

En nuestra opinión es realmente necesario continuar incidiendo activamente en la recomendación de vacunación⁴⁰, y fundamentalmente en estadios iniciales de la enfermedad, para mejorar la respuesta inmune. Consideramos que es necesario tener inmunizados, y por consiguiente protegidos, a la población de HD, dado que en los tiempos actuales nos encontramos con tratamientos novedosos y beneficiosos, sin duda, pero que pueden convertir a determinados sujetos en potencialmente infectivos.

Conclusiones

Diversos aspectos de OBI son todavía desconocidos y necesitan ser aclarados. Sería deseable conocer los datos reales de prevalencia en nuestras unidades de HD y su relación con posibles casos de reactivación o de contagio. Sin olvidar que la recomendación más importante para evitar contagios es cumplir siempre las Precauciones Universales, en los casos de OBI sería conveniente tener unas pautas de actuación comunes. Animamos al grupo de Virus de la SEN a que ponga en marcha estudios para conocer la prevalencia real entre nuestros pacientes y a llegar a un consenso sobre recomendaciones de detección, monitorización y manejo de estos pacientes.

Recomendaciones para la detección de OBI y actitud en unidades de HD basadas en la opinión de este grupo:

- Determinación de la carga viral del VHB a todos los pacientes AchBc, considerado marcador centinela por el grupo de Taormina, al inicio de hemodiálisis en incidentes, y a los prevalentes al menos una vez al año.
- Determinación de la carga viral del VHB a todos los pacientes AchBc positivo que vayan a ser tratados, o estén siendo tratados, con citostáticos, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, o inmunomoduladores de forma general, estableciendo una cadencia, al menos trimestral, de esta determinación durante el período de tratamiento, con control mensual de transaminasas.
- Determinación de la carga viral del VHB a todos los pacientes en tratamiento con AAD frente al VHC y que presenten AchBc positivo al inicio del tratamiento y una determinación en mitad de tratamiento, a las 6 semanas (dado que la FDA advierte del riesgo de reactivación entre las 4-8 semanas).
- En caso de detección de OBI no recomendamos de forma universal el aislamiento de los pacientes, aunque sí remitir a Digestivo e iniciar cuanto antes tratamiento para negativizar ADN y evitar reactivación. Si no se pudiera iniciar tratamiento y el paciente está en riesgo de reactivación por tratamiento inmunosupresor sí podría estar indicado el aislamiento hasta negativizar ADN.
- Siempre seguir las recomendaciones de vacunación frente a VHB establecidas por las Guías clínicas y el estricto cumplimiento de las medidas de prevención universales.

Financiación

Declaramos no haber recibido financiación para este artículo.

Conflicto de intereses

Declaramos ausencia de conflictos de intereses para este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, Global Hepatitis Report 2017.
2. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:512-8.
3. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. *J Transl Int Med*. 2015;3:93-105.
4. Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis (HD). *Nefrología*. 2004;24 Supl 2:43-66.
5. García Aguado R, Rabinhb SA, Barril G, Proy B, Arias A, Herruzo JA, en nombre de todos los investigadores del estudio PIBHE. Estudio multicéntrico español PIBHE: Prevalencia e inmunización de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis en España. *Nefrología*. 2016;36:126-32.
6. Hu K-Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepatitis*. 2002;9:243-57.
7. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49:652-7.
8. Álvarez Suarez B, de la Revilla Negro J, Ruiz Antoran B, Calleja Panero JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:542-52.
9. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol*. 2013;35:39-52.
10. Ocaña S, Casas ML, Buhigas I, Lledo JL. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1553-7.
11. Alonso Fernández R, Aguilera Guirao A, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014.
12. Malagnino V, Fofana DB, Lacombe K, Gozlan J. Occult hepatitis B virus infection: An old entity with novel clinical involvements. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy227, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy227>.
13. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22:8720-34.
14. Cabrerizo M, Bartolome J, de Sequera P, Caramelo C, Carreño V. Hepatitis B virus DNA in serum and blood cells of hepatitis B surface antigen-negative hemodialysis patients and staff. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1443-7.
15. Aghakhani, Banifazl M, Velayati AA, Eslamifar A, Ramezani A. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients: A concept for consideration. *Ther Apher Dial*. 2012;16:328-33.
16. Teruel JL, Mateos ML, Fernández-Lucas M, Ortuño J. Infección oculta por el virus de la hepatitis B en enfermos tratados con hemodiálisis crónica. *Nefrología*. 2005;25:83-4.
17. Sowole L, Labbett W, Patel M, O'Riordan A, Cross J, Davenport A, et al. The prevalence of occult hepatitis B virus (HBV) infection in a large multi-ethnic haemodialysis cohort. *BMC Nephrology*. 2015;16:12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0010-z>.
18. Fontenele AMM, Filho NS, Ferreira ASP. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: A review. *Ann Hepatol*. 2013;12:359-63.
19. Kim SM, Kim HW, Lee JE, Lee EK, Shin HD, Song IH. Occult hepatitis B virus infection of hemodialysis patients: A cross-sectional study in a hepatitis B virus-endemic region. *Hemodial Int*. 2015;19:66-71.
20. Elbahrawy A, Alaboudy A, El Moghazy W, Elwassief A, Alashker A, Mahmoud Abdallah A. Occult hepatitis B virus infection in Egypt. *World J Hepatol*. 2015;7:1671-8.
21. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, Eslamifar A, Ahmadi F, Razeghi E, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated hepatitis B core antibody: A multicenter study. *Ther Apher Dial*. 2012;14:349-53.
22. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova K, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology*. 2004;40:1073-7.
23. De la Mina P, Georgiadou SP, Rizos C, Dalekos GN, Rigopoulou IE. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients from central Greece. *World J Gastroenterol*. 2010;16:225-31.
24. Gutierrez Garcia ML, Fernandez-Rodriguez CM, Lledo-Navarro JL, Buhigas-Garcia I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1538-42.
25. Kalantari H, Ferdowsi F, Yaran M. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res*. 2016;5:151.
26. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B

- reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C.
27. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3181-91.
 28. Mücke MM, Mücke VT, Peiffer KH, Sarrazin C, Zeuzem S, Berger A, et al. Absence of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection following DAA therapy for hepatitis C: A 1-year follow-up study. *Open Forum Infect Dis.* 2018;6:ofy340, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy340>.
 29. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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.
 30. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JP, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:215-9.
 31. Lledó JL, Fernández C, Gutiérrez ML, Ocaña S. Management of occult hepatitis B virus infection: An update for the clinician. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1563-8.
 32. Jay H. Hoofnagle. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49:156-65.
 33. Pascasio-Acevedo JM. Prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en el trasplante hepático y renal. *Nefrologia.* 2013;4(Sup Ext):60-6.
 34. Ruiz-Calero M, Cancho B, Cid MC, Fernandez MA, Sanchez O, Gonzales B, et al. Detección de infección oculta por virus de hepatitis B en hemodiálisis. *Nefrologia.* 2016;36 Supl 1:103.
 35. Ramezani A, Aghasadeghi MR, Ahmadi F, Razeghi E, Eslamifar A, Banifazl M, et al. Isolated anti-HBc and occult HBV infection in dialysis patients. *Nephrourol Mon.* 2015;7:e22674.
 36. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med.* 1978;298:1379-82.
 37. Thiers V, Nakajima E, Kremsdorf D, Mack D, Schellekens H, Driss F, et al. Transmission of hepatitis B from hepatitis-B-seronegative subjects. *Lancet.* 1988;2:1273-6.
 38. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J Hepatol.* 2006;45:127-43.
 39. Grupo de Trabajo Vacunación en Población Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
 40. Barril G, Teruel JL. Calendario de vacunas en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia.* 2008;Supl 3:95-9.