

Infeción por el virus de hepatitis B en el paciente oncológico. Encuesta en la práctica clínica

Hepatitis B infections in oncology patients. A survey of clinical practice

Marcela Urrego,¹ Aurelio Angulo,² Jaime Holguín.³

¹ Médica especialista en hemato-oncología Centro Médico Imbanaco de Cali. Presidente Congreso Cáncer 2008, Cali.

² Médico especialista en Radioterapia Fundación Valle de Lili de Cali. Secretario Congreso Cáncer 2008, Cali.

³ Médico internista hepatólogo, profesor Universidad del Valle. Cali.

Fecha recibido: 23-03-09
Fecha aceptado: 12-08-09

Resumen

El riesgo de reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes que reciben tratamientos de quimioterapia se reconoce cada día más. El presente estudio se hizo con el objetivo de evaluar el grado de conocimiento de este riesgo por parte de los médicos que tratan los pacientes oncológicos en Colombia y examinar las prácticas de tamizaje y profilaxis por parte de los especialistas.

Un cuestionario con 7 preguntas fue distribuido entre los asistentes al Congreso nacional de cáncer que se realizó en Cali, en octubre del año 2008.

Un total de 134 médicos (60 oncólogos, 31 hemato-oncólogos, 17 hematólogos, 6 pediatras oncólogos y 20 cirujanos oncólogos) respondieron el cuestionario. Un poco más de la mitad de estos especialistas (58%), tiene más de 10 años de experiencia en su práctica clínica. El 23% de los oncólogos nunca solicita pruebas para hepatitis B antes de iniciar una quimioterapia, el 50% algunas veces lo hace, y solo el 27% siempre las solicita. Cuando se eligen las pruebas serológicas para estos pacientes, solo el 23% de los oncólogos pide las pruebas recomendadas.

Cuando se trata de elegir un agente para profilaxis de la reactivación del virus de la hepatitis B, la mayoría de los especialistas selecciona el interferón pegilado.

Conclusiones. Se deben realizar más foros académicos entre infectólogos, hepatólogos y los especialistas que tratan pacientes oncológicos para generar pautas y recomendaciones propias que puedan aplicarse a todos los pacientes.

Palabras clave

Hepatitis B, reactivación, quimioterapia, oncólogos.

Summary

The risk of chronic hepatitis B reactivation during chemotherapy treatment is being increasingly recognized. In this study our aims were to evaluate the degree of awareness of the potential risk of reactivation of hepatitis B and to examine the screening, and prevention practices among the hematologists / oncologists in Colombia.

Methods. A written questionnaire survey was applied to the physicians convened in Cali for the national congress of cancer in October 2008.

Results. A number of 134 specialists in the treatment of the oncology patients were surveyed. Just over half (58%) of them have more than 10 years of clinical practice.

Regarding screening, 23% of the oncologists never screened patients for hepatitis B infection prior to initiating chemotherapy, 50% "sometimes" and only 27% of them screened all the patients before chemotherapy. Only 23% of the oncologists selected the specific serological tests for hepatitis B in persons needing chemotherapy. Regarding selection of a prophylactic agent, most of these specialists prescribed interferon pegylated.

Conclusions. More awareness of hepatitis B reactivation during chemotherapy in the oncology community is recommended.

Key Words

Hepatitis B, reactivation, chemotherapy, oncologists.

INTRODUCCIÓN

Se estima que actualmente, alrededor de 350 millones de personas en el mundo están crónicamente infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB), y de ellas un 30% desarrollará cirrosis, insuficiencia hepática y posiblemente un carcinoma hepatocelular.

La prevalencia global de HBsAg es muy variable entre los diferentes países, hoy se reconocen áreas de alta prevalencia (HBsAg > 8%), intermedia (HBsAg 3-7%) y baja prevalencia (HBsAg < 3%).

Colombia es considerada como un país de baja prevalencia; sin embargo, se han identificado zonas de alta prevalencia como la costa pacífica, la sierra nevada de Santa Marta y el área selvática del Amazonas en los límites con Brasil y Venezuela.

Los pacientes que desarrollan infección crónica generalmente presentan un curso clínico indolente, o síntomas inespecíficos como artralgias o fatigabilidad, y solo en etapas muy avanzadas del daño hepático se pueden reconocer estigmas de enfermedad hepática crónica.

Es bien conocido que los pacientes con infección inactiva del VHB pueden desarrollar cuadros de reactivación viral cuando son expuestos a terapia inmunosupresora, quimioterapia o ante agentes citotóxicos (1). El curso natural de estos "brotos" es variado. La gran mayoría de los casos cursa asintomático y se acompaña de elevaciones de las aminotransferasas (ALT) y de la carga viral DNA. Sin embargo, en la literatura también han sido descritos casos de pacientes que desarrollan ictericia, descompensación hepática, falla hepática fulminante y muerte (2).

La incidencia de reactivación del virus de la hepatitis B en la población de pacientes en quimioterapia es variable y puede oscilar entre el 10 y 50%, con tasas de mortalidad del 4 al 60%. La reactivación del VHB es más frecuente cuando dentro del protocolo de quimioterapia se incluyen corticosteroides así como antraciclinas. Por otra parte, en los pacientes postrasplante esta situación es una amenaza latente, donde, entre el 37 y 57% de los pacientes que han recibido trasplante renal pueden fallecer por progresión de la enfermedad hepática. De manera más reciente se han descrito reactivaciones y cuadros severos de hepatitis con el uso de otros inmunosupresores/inmunomoduladores como el rituximab, infliximab y otros anti-TNF que se usan para enfermedades reumatológicas o enfermedad inflamatoria intestinal.

En el año 2007, la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) publicó las guías para el tratamiento de los pacientes infectados con el VHB y recomendó la búsqueda del HBsAg en todos los pacientes que van a iniciar terapia con citotóxicos o inmunosupresores para así identificar a aquellos pacientes en riesgo de

infección y de reactivación del VHB con el fin de tomar las conductas médicas apropiadas de manera oportuna.

Estas recomendaciones se encuentran respaldadas por evidencia que muestra la baja frecuencia de búsqueda de pacientes en riesgo como lo describen Tram Tran y colaboradores (3), quienes en octubre del 2007 publicaron los resultados de una encuesta realizada en los Estados Unidos, donde se encontró que el 20% de los oncólogos nunca realiza pruebas para VHB previas al inicio de la quimioterapia y solo un 38% busca en sus pacientes factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis B.

En Colombia, la información al respecto es limitada, y no conocemos cuál es la realidad de esta situación, solo existen reportes anecdóticos de descompensación y falla hepática fulminante asociadas al uso de inmunosupresores y anti-TNF. También desconocemos la práctica habitual de los oncólogos para tamizar los pacientes y prevenir dicho riesgo.

El objetivo de este trabajo es evaluar el grado de conocimiento entre los oncólogos sobre el riesgo de reactivación del VHB entre sus pacientes así como conocer las prácticas habituales de tamizaje y prevención.

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el Congreso Cáncer 2008 realizado en Cali en octubre del 2008, un cuestionario diseñado para responder las preguntas de este trabajo fue repartido entre los oncólogos-hematólogos asistentes.

Los médicos asistentes al Congreso participaron en esta encuesta en forma voluntaria y respondieron individualmente un cuestionario de 7 preguntas de selección múltiple.

Las personas encargadas de aplicar la encuesta, una secretaria clínica, una enfermera graduada y una asistente, no influyeron en las respuestas de los médicos encuestados. Ver anexo 1.

El cuestionario incluyó preguntas relacionada con años de experiencia en la práctica clínica, el tipo de pruebas serológicas para hepatitis B que se solicitan, la frecuencia con que se solicitaban dichas pruebas antes de iniciar una quimioterapia y la búsqueda de factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis B. Se indagó además sobre la opción terapéutica de elección en caso de que el paciente resultara infectado con el virus de la hepatitis B.

RESULTADOS

Un total de 290 médicos aceptaron y respondieron voluntariamente la encuesta. Entre los profesionales que participaron, 60 eran oncólogos (21%), 31 hemato-oncólogos (11%), 29 urólogos (10%), 26 radioterapeutas (9%), 20 cirujanos oncólogos (7%), 17 hematólogos (6%), 17 gine-

cólogos (6%), 6 pediatras oncólogos (2%), 5 neurocirujanos (2%), 5 otorrinolaringólogos (2%), 3 pediatras (1%), y 71 médicos de otras especialidades (25%) (internistas, epidemiólogos, cirujanos, ortopedistas).

Del total de médicos encuestados, 134 son los especialistas que formulan el tratamiento de quimioterapia en Colombia: Oncólogos (60), hemato-oncólogos (31), hematólogos (17), pediatras oncólogos (6) y cirujanos oncólogos (20).

AÑOS DE EXPERIENCIA EN SU ESPECIALIDAD

- De los 134 médicos encargados de formular tratamientos de quimioterapia, el 20,1% (27) cuenta con menos de 5 años de experiencia.
- El 15% de los oncólogos tiene menos de 5 años de experiencia laboral.
- El 39% de los hemato-oncólogos tiene menos de 5 años de experiencia laboral.
- El 59% de los hematólogos tienen más de 15 años de experiencia.
- El 75% de los cirujanos oncólogos tienen más de 10 años de experiencia laboral (tabla 1).

Tabla 1. Experiencia en la práctica clínica.

Especialidad	#	< 5 años	5-10 años	10-15 años	>15 años
Oncólogos	60	9 (15%)	17 (28%)	11 (19%)	23 (39%)
Hemato-oncólogo	31	12 (39%)	7 (23%)	7 (23%)	5 (16%)
Hematólogo	17	1 (6%)	1 (6%)	5 (29%)	10 (59%)
Pediatra oncólogo	6	3 (50%)	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)
Cirujano oncólogo	20	2 (10%)	3 (15%)	9 (45%)	6 (30%)
Total	134	27	29	33	45
%		20,1 %	21,7	24,6	33,6

FRECUENCIA CON LA CUAL LOS PROFESIONALES SOLICITAN PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA VHB

El 23% de los oncólogos nunca solicita pruebas para hepatitis B y el 50% algunas veces lo hace. Apenas un 26% siempre solicita pruebas para hepatitis B, previas a la quimioterapia.

El 71% de los hemato-oncólogos y el 53% de los hematólogos siempre piden pruebas para hepatitis B, previas a la quimioterapia.

Los pediatras oncólogos son el grupo que con más frecuencia solicita pruebas para hepatitis B previo al inicio de la quimioterapia (33% algunas veces y 67% siempre).

El 45% de los cirujanos oncólogos nunca solicita pruebas para hepatitis B (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de tamizaje en los pacientes.

Especialidad	#	Nunca	Algunas veces	Siempre
Oncólogo	60	14 (23%)	30 (50%)	16 (26%)
Hemato-oncólogo	31	2 (6%)	7 (23%)	22 (71%)
Hematólogo	17	1 (6%)	7 (41%)	9 (53%)
Pediatra oncólogo	6	0 (0%)	2 (33%)	4 (67%)
Cirujano oncólogo	20	9 (45%)	7 (35%)	4 (20%)

PRUEBAS DE TAMIZAJE UTILIZADAS POR LOS PROFESIONALES

El 68% de los oncólogos solicita las pruebas HBsAg y anti-Core y el 26% el anti-HBsAg, las tres pruebas (HBsAg, Anti-Core, Anti-HBsAg) son solicitadas por 23% de los oncólogos.

De los hemato-oncólogos el 80% solicita HBsAg y anti-Core y el 61% el anti-HBsAg; las tres pruebas son solicitadas por el 45%.

El 88% de los hematólogos solicita HBsAg y anti-Core, y el 58% ordena el anti-HBsAg; el 58% solicita las tres pruebas simultáneamente.

Todos los pediatras oncólogos solicitan las tres pruebas: HBsAg, anti-Core y anti-HBsAg.

De los cirujanos oncólogos, un 30% solicita HBsAg y anti-Core, el 20% solicita el anti-HBsAg, y las tres pruebas son pedidas por el 15% de estos especialistas (tabla 3).

Tabla 3. Pruebas serológicas para tamizaje.

Especialidad	#	HBsAg y Anti-Core	Anti-HBsAg y	HBsAg, Anti-Core Anti-HBsAg HBeAg
Oncólogo	60	41 (68%) 16 (26%)	14 (23%)	10 (16%)
Hemato-oncólogo	31	25 (80%) 19 (61%)	14 (45%)	12 (38%)
Hematólogo	17	15 (88%) 10 (58%)	10 (58%)	10 (58%)
Pediatra oncólogo	6	6 (100%) 6 (100%)	6 (100%)	0 (0%)
Cirujano oncólogo	20	6 (30%) 4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)

FRECUENCIA DE BÚSQUEDA DE FACTORES DE RIESGO PARA HEPATITIS B

El 41% de los oncólogos siempre busca factores de riesgo para hepatitis B en sus pacientes. Por su parte, de los hemato-oncólogos, el 71% siempre indaga por factores de riesgo para hepatitis B en sus pacientes. De los hematólogos el 82% siempre busca factores de riesgo para hepatitis B, mientras

que de los pediatras oncólogos y los cirujanos oncólogos el 67% y 40% respectivamente siempre buscan factores de riesgo para hepatitis B (tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de búsqueda de factores de riesgo.

Especialidad	#	Nunca	Algunas veces	Siempre
Oncólogo	60	8 (13%)	28 (46%)	24 (41%)
Hemato-oncólogo	31	2 (6%)	7 (23%)	22 (71%)
Hematólogo	17	0 (0%)	3 (18%)	14 (82%)
Pediatra oncólogo	6	0 (0%)	2 (33%)	4 (67%)
Cirujano oncólogo	20	4 (20%)	8 (40%)	8 (40%)

TERAPIA PARA EL PACIENTE CON HEPATITIS B

Casi todos los especialistas se inclinan a usar interferón pegilado en estos pacientes. De los oncólogos, el 54% prefiere interferón pegilado y el resto (46%) no contestó esta pregunta.

De los hemato-oncólogos el 58% seleccionó el interferón pegilado.

El 50% de los pediatras oncólogos selecciona lamivudine, mientras que este medicamento fue escogido por el 35% de los hematólogos y el 25% de los hemato-oncólogos.

El 70% de los cirujanos oncólogos prefiere interferón pegilado.

Ningún médico consideró el adefovir o entecavir como opción de terapia para la hepatitis B en sus pacientes (tabla 5).

Tabla 5. Terapia indicada para la hepatitis B.

Especialidad	#	Interferón pegilado	Adefovir Lamivudine	Entecavir
Oncólogo	60	32 (54%)		
Hemato-oncólogo	31	18 (58%)	8 (25%)	
Hematólogo	17	11 (65%)	6 (35%)	
Pediatra oncólogo	6	2 (33%)	3 (50%)	
Cirujano oncólogo	20	14 (70%)		

DISCUSIÓN

Un grupo muy significativo de los especialistas que trata los enfermos con cáncer en Colombia fue encuestado: 60 oncólogos, 31 hemato-oncólogos, 17 hematólogos, 6 pediatras oncólogos y 2 cirujanos oncólogos.

Más de la mitad (58,2%) de estos especialistas tienen más de 10 años de experiencia laboral en su especialidad.

Llama la atención el hecho de que el 23% de los oncólogos y el 45% de los cirujanos oncólogos nunca solicitan pruebas para hepatitis B previo al inicio de una quimioterapia, mientras que el 41% de los hematólogos y el 50% de los oncólogos “algunas veces” piden pruebas para hepatitis B antes de una quimioterapia.

Los pediatras oncólogos seleccionan muy bien las pruebas para hepatitis B que se deben solicitar previamente al inicio de una quimioterapia (HbsAg, Anti-Core, Anti-HBsAg), pero en el resto de los especialistas hay fallas en la selección de las pruebas adecuadas: apenas un 23% de los oncólogos, el 15% de los cirujanos oncólogos y el 45% de los hemato-oncólogos solicitan las tres pruebas recomendadas en estos pacientes.

La búsqueda de factores de riesgo para hepatitis B en el paciente oncológico es una práctica que no está bien establecida, un 13% de los oncólogos nunca busca estos factores de riesgo y el 46% algunas veces lo hace. Los hematólogos son el grupo que con mayor frecuencia indaga siempre por este riesgo (82%).

Al momento de seleccionar el medicamento apropiado para profilaxis de hepatitis B en paciente oncológico, la gran mayoría de los especialistas prefiere interferón pegilado en contra de la mayoría de las guías internacionales que recomiendan el uso de lamivudine. Llama la atención que ningún especialista consideró el adefovir ni el entecavir como opciones de terapia en los pacientes.

Estos resultados sugieren que en la práctica clínica actual del especialista en enfermedades hemato-oncológicas, la búsqueda de infección por el VHB en todos los pacientes no está bien establecida aunque las guías internacionales aparecieron en el año 2007. El uso de lamivudine como terapia antiviral profiláctica en los pacientes oncológicos con infección por el VHB tampoco parece ser una práctica frecuente.

Estos datos soportan la iniciativa de realizar más foros académicos en donde especialistas en infectología y hepatología discutan con los médicos especializados en el manejo del paciente oncológico, las guías internacionales que al respecto se han publicado, para generar unas recomendaciones propias que puedan aplicarse en todos los centros de atención al paciente oncológico en Colombia.

La reactivación del virus de la hepatitis B fue descrita desde 1975 en reportes de pacientes americanos y británicos tratados con quimioterapia por linfomas o leucemias, quienes desarrollaban exacerbación de la enfermedad hepática con reaparición del HBsAg (4, 5).

Desde entonces se han publicado muchos reportes de reactivación del virus de la hepatitis B.

La reactivación puede ocurrir con quimioterapia para tumores sólidos y para las leucemias; cuando se usa rituximab, con agentes inmunomoduladores como la predniso-

lona o el infliximab para las enfermedades de fondo autoinmune, con la progresión de la enfermedad por el HIV, después del trasplante de órganos sólidos (riñón, corazón, pulmón e hígado) y mas común y dramáticamente después del trasplante de médula ósea (6, 7).

Varios estudios clínicos controlados han mostrado el papel de los análogos nucleósidos (especialmente lamivudine) en disminuir la incidencia de reactivación y la frecuencia de hepatitis clínica y muerte asociada a la injuria por el virus de la hepatitis B (8).

Son tres las situaciones clínicas en las cuales puede ocurrir la reactivación del virus de la hepatitis B:

1. En el paciente con enfermedad hepática crónica, con DNA detectable. Mientras mayor sea el nivel de la viremia, mayor es el riesgo de desarrollar la exacerbación. En estos pacientes, la inmunosupresión conduce a una elevación de los niveles del DNA y disminución de los niveles de ALT; cuando se suspende la inmunosupresión ocurre la reconstitución del sistema inmune lo que genera un daño hepático agresivo y muchas veces fatal. Se recomienda que los pacientes con enfermedad hepática activa, con niveles elevados de DNA sean tratados con terapia antiviral antes, durante y después de la inmunosupresión. Los análogos potentes y con alta barrera genética como entecavir y tenofovir son los más recomendados (9). La profilaxis con lamivudine es insuficiente para estos pacientes.
2. Los portadores inactivos del HBsAg pueden desarrollar cuadros de reactivación los cuales están directamente relacionados con la duración y la potencia del agente inmunosupresor o la quimioterapia. Generalmente, la reactivación ocurre cuando la terapia se suspende o, entre los ciclos de la quimioterapia. En estos pacientes está totalmente indicado el uso de lamivudine o adefovir los cuales se deben iniciar 3-4 semanas antes de comenzar la quimioterapia y se deben continuar entre 2 y 6 meses después de finalizarla.
3. Los pacientes con anti-Core reactivo, con anti-HBsAg +/- , con HBsAg negativos y DNA indetectable en suero, pueden ser portadores del virus de hepatitis B, con DNA solo detectable en tejido hepático. Estos pacientes, al ser sometidos a profundas o prolongadas inmunosupresiones tal como ocurre postrasplante de órganos sólidos o después del trasplante de médula ósea, pueden desarrollar un cuadro clínico severo que se denomina "reactivación con reaparición del HBsAg" el cual puede progresar a falla hepática y ser fatal. La Asociación Americana para el estudio del hígado (ASSLD) recomienda que estos pacientes reciban un análogo nucleos(t)ido a lo largo de todo el período de la quimioterapia y que se prolongue por 6 meses más después del final de la quimioterapia (10).

Agradecimientos

El presente trabajo se pudo realizar gracias a la valiosa colaboración de las siguientes personas: La junta directiva de la Asociación procongreso Cáncer 2008 encargada de organizar el Congreso anual de cáncer que se llevó a cabo en la ciudad de Cali del 30 de octubre al 2 de noviembre del 2008.

La doctora María del Rosario Olivera, médica especialista en epidemiología clínica quien revisó y corrigió nuestro trabajo.

La enfermera Ana Milena Rodríguez Ocampo, la secretaria Elizabeth Bonilla y nuestra asistente Claudia Marcela Flórez por su apoyo en aplicación de la encuesta.

ANEXO 1

Enfermedades virales en el paciente oncológico

Encuesta Aprobada por la Junta Directiva del Congreso Cáncer 2008.

1. Su especialidad es:

Oncólogo	_____	Hemato-oncólogo	_____
Cirujano oncológico	_____	Hematólogo	_____
Radioterapeuta	_____	Ginecólogo	_____
Neurocirujano	_____	Pediatra	_____
Urólogo	_____	Otorrino	_____

2. Años de experiencia en su especialidad:

a) Menos de 5 años _____ b) Entre 5-10 años _____
c) Entre 10-15 años _____ d) Más de 15 años _____

3. Antes de iniciar quimioterapia ¿con qué frecuencia solicita usted pruebas para hepatitis B a su paciente?

a) Nunca ___ b) Algunas veces ___ c) Siempre ___

4. Si solicita pruebas para hepatitis B, ¿cuáles ordena?

a) Anti-HBsAg _____ b) HBsAg y Anti-Core _____
c) HBeAg _____ d) Todas las anteriores _____

5. Con qué frecuencia indaga usted por factores de riesgo para hepatitis B en sus pacientes:

a) Nunca ___ b) Algunas veces ___ c) Siempre ___

6. Si su paciente resulta infectado con el virus de la hepatitis B, usted decide:

a) Lo trata usted mismo ___ b) Lo remite ___

7. En caso de iniciar una terapia, usted prefiere:

a) Interferón pegilado _____ b) Adefovir _____
c) Lamivudine _____ d) Entecavir _____

REFERENCIAS

1. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
2. Lam KC, Lai CL, Treppe C, Wu PC. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg positive chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304: 380-386.
3. Tram T, Mina O, Poordad F, Martin P. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: Survey of current oncology practice. *Hepatology* 2007; ASLD abstracts # 988.
4. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, et al. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975; 2: 528-530.
5. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myelo-proliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105-112.
6. Waite J, Gilson RJ, Weller IV, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV infection. *AIDS* 1988; 2: 443-448.
7. Knoll A, Boehm S, Hanh J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 925-929.
8. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: The effect of preventive Lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
10. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 Update. *Liver Int* 2005; 25: 472-480.