

Incidencia del carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por hepatitis B: cohorte retrospectiva del 2013 al 2023 en Lima, Perú

Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Infection: A Retrospective Cohort Study (2013–2023) in Lima, Peru

Rommel Zambrano-Huaila,^{1*} Williams Celedonio-Campos,² Rosario Mayorga-Márquez,¹ Eduardo Matos-Prado,³ Jorge Garavito-Rentería,¹ Cesar Castro-Villalobos.¹

ACCESO ABIERTO

Citación:

Zambrano-Huaila R, Celedonio-Campos W, Mayorga-Márquez R, Matos-Prado E, Garavito-Rentería J, Castro-Villalobos C. Incidencia del carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por hepatitis B: cohorte retrospectiva del 2013 al 2023 en Lima, Perú. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2025;40(1):23-30. <https://doi.org/10.22516/25007440.1202>

¹ Médico gastroenterólogo. Unidad de hígado, Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

² Médico gastroenterólogo. Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

³ Médico infectólogo, Servicio de Infectología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

*Correspondencia: Rommel Zambrano-Huaila. rommel_334@hotmail.com

Fecha recibido: 06/04/2024
Fecha aceptado: 28/10/2024



Resumen

Introducción: la infección crónica por el virus de hepatitis B (HVB) incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC). La mortalidad del CHC representa la segunda causa de muerte por cáncer. El objetivo del presente trabajo fue determinar la incidencia de CHC en pacientes con infección crónica de hepatitis B en una población peruana. **Materiales y métodos:** estudio de cohorte retrospectiva y observacional de pacientes con infección crónica por HVB del Hospital Nacional Arzobispo Loayza atendidos en el periodo de 2013 a 2023. **Resultados:** se incluyeron 84 pacientes. La mediana de edad fue de 46 años y un 29% presentó cirrosis hepática al inicio del estudio. La mediana de seguimiento fue de 66 (64-87) meses. El 87% de los pacientes estaba bajo tratamiento antiviral. La incidencia acumulada de CHC a los 5 y 10 años fue de 1,2% y 2,5%, respectivamente. **Conclusiones:** en un seguimiento de diez años, la baja incidencia de CHC en pacientes con infección crónica por HVB podría estar relacionada con el tratamiento oportuno y seguimiento individualizado. Son necesarias investigaciones futuras para validar los resultados obtenidos.

Palabras clave

Hepatitis B crónica, incidencia, carcinoma hepatocelular, antivirales, cirrosis hepática.

Abstract

Introduction: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection increases the risk of hepatocellular carcinoma (HCC). HCC-related mortality ranks as the second leading cause of cancer death worldwide. This study aimed to determine the incidence of HCC in patients with chronic hepatitis B infection within a Peruvian population. **Materials and Methods:** This was a retrospective, observational cohort study of patients with chronic HBV infection treated at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza between 2013 and 2023. **Results:** A total of 84 patients were included. The median age was 46 years, and 29% had liver cirrhosis at the start of the study. The median follow-up period was 66 months (range: 64–87). At baseline, 87% of patients were receiving antiviral therapy. The cumulative incidence of HCC at 5 and 10 years was 1.2% and 2.5%, respectively. **Conclusions:** Over a ten-year follow-up period, the low incidence of HCC in patients with chronic HBV infection may be associated with timely treatment and individualized monitoring. Further research is needed to validate these findings.

Keywords

Chronic hepatitis B, incidence, hepatocellular carcinoma, antiviral therapy, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) en Perú no es infrecuente, y su capital, Lima, cuenta con la incidencia más alta de nuestro continente (4,78 x 100.000 habitantes), y la primera causa es la infección por Hepatitis B^(1,2). La infección crónica por hepatitis B cuenta con un potencial oncogénico y una tendencia de desarrollar CHC en pacientes sin cirrosis hepática⁽³⁾. En varias ciudades del interior del Perú, la infección crónica por Hepatitis B es endémica⁽¹⁾, lo que probablemente haya contribuido al panorama actual, en el que la mortalidad por CHC es la segunda de causa de muerte por cáncer⁽⁴⁾. Es importante resaltar la identificación de personas que presentan alto riesgo de presentar CHC entre los portadores de hepatitis B crónica, con énfasis en el tratamiento y seguimiento. Por tal motivo, se han desarrollado y validado diferentes modelos predictores de desarrollo de CHC⁽⁵⁾. Las posibles aplicaciones clínicas de estas puntuaciones de riesgo incluyen pronóstico y selección de pacientes para terapia antiviral y vigilancia individualizada.

En el Perú se cuenta con poca información respecto a la incidencia del CHC en pacientes con infección crónica por hepatitis B. La importancia de reconocer a los pacientes con mayor riesgo recae en un seguimiento más activo, si se tiene en cuenta que solo hasta un 40% de los pacientes con CHC pueden alcanzar una cura funcional debido a un diagnóstico tardío⁽⁶⁾.

Por todo lo expuesto anteriormente, el presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar la incidencia del CHC en pacientes con infección crónica de hepatitis B en una población peruana de un hospital nacional de referencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de cohorte retrospectiva y observacional. Nuestro estudio aplicó la lista de verificación STROBE para estudios observacionales. Se evaluaron los registros clínicos de pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis B del Hospital Nacional Arzobispo Loayza atendidos entre 2013 y 2023. El criterio de inclusión fue mono infección con el virus de la hepatitis B, definido por la presencia de antígeno de superficie (HBsAg) positivo por al menos seis meses y un seguimiento de al menos cinco años en nuestro centro. Se excluyeron pacientes con coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diagnóstico previo de CHC, coinfección con otras hepatitis virales y pacientes bajo tratamiento inmunosupresor por enfermedades autoinmunes al inicio del seguimiento.

Procedimientos y variables

Se evaluaron las variables demográficas y bioquímicas de las historias clínicas que cumplieron los criterios de selección. El consumo de alcohol de riesgo fue definido con un consumo ≥ 20 g de alcohol por día o ≥ 140 g por semana para hombres y ≥ 10 g de alcohol por día o ≥ 70 g por semana para mujeres⁽⁷⁾. El diagnóstico de cirrosis hepática se realizó mediante parámetros clínicos, bioquímicos, imagenológicos y elastográficos, además de biopsia hepática, si se contaba⁽⁸⁾. Se realizó el diagnóstico de CHC con la presencia de lesiones u observaciones LIRADS-5 en la tomografía con contraste trifásica⁽⁹⁾; la definición de diabetes *mellitus* se realizó mediante dos medidas de glucosa en ayunas de >126 mg/dL o hemoglobina glicosilada $>6,5\%$; la hipertensión arterial se definió como presión sistólica ≥ 140 mm Hg o presión diastólica ≥ 90 mm Hg en al menos dos oportunidades; la obesidad se consideró como el índice de masa corporal >30 , y la dislipidemia se definió con un nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) <40 mg/dL en varones, HDL <50 mg/dL en mujeres, lipoproteína de baja densidad (LDL) >160 mg/dL o triglicéridos >150 mg/dL.

Adicionalmente, se calcularon siete índices predictivos de carcinoma hepatocelular al inicio del estudio:

- REACH-B: para el cálculo se empleó el sexo, la edad, alanina-aminotransferasa (ALT), antígeno e de Hepatitis B (HBeAg) y las copias del ADN-VHB; cuyos valores se asignaban según lo establecido por Yang y colaboradores⁽¹⁰⁾. A continuación, de acuerdo con la suma total se definió como riesgo de CHC a los 5 años bajo: 0-5 puntos, intermedio: 6-11 puntos, y alto: 12-18 puntos.
- PAGE-B: para su estimación se usaron el sexo, la edad y las plaquetas, y se disponen de los puntajes definidos por Papatheodoridis y colaboradores⁽¹¹⁾. Después de la suma total, se establecieron como riesgo bajo: <10 puntos, riesgo intermedio: 10-17 puntos, y riesgo alto: >17 puntos para CHC.
- mPAGE-B: para la determinación se emplearon el sexo, la edad, las plaquetas y la albúmina; se asignaron puntajes de acuerdo con lo demostrado por Kim y colaboradores⁽¹²⁾. La suma total se estratificó como bajo riesgo: ≤ 8 puntos, riesgo intermedio: 9-12 puntos, y riesgo alto: ≥ 13 puntos.
- aMAP: con el fin de emplear la fórmula de riesgo establecida por Fan R y colaboradores⁽¹³⁾, se emplearon variables como sexo, edad, plaquetas, albúmina y bilirrubina total. Con lo obtenido se estableció como bajo riesgo: 0-50 puntos, riesgo intermedio: 51-60 puntos, y riesgo alto: 61-100 puntos.

- CU-HCC: con el fin de obtener la suma total de los puntajes establecidos por Wong y colaboradores⁽¹⁴⁾ se utilizaron la edad, carga viral ADN-VHB, albúmina, bilirrubina total y presencia de cirrosis. Con el resultado final se estimó como pacientes con bajo riesgo: <5 puntos, riesgo intermedio: 5-19 puntos, y riesgo alto: >19 puntos.
- GAG-HCC: Con el propósito de efectuar la fórmula descrita por Yuen y colaboradores⁽¹⁵⁾, se utilizaron las variables de sexo, edad, carga viral ADN-VHB y presencia de cirrosis. Se estableció de acuerdo con el resultado como bajo riesgo: <100 puntos, y alto riesgo: ≥100 puntos.
- LSM-HCC: con el fin de realizar la estimación del riesgo se emplearon las variables de edad, carga viral DNA-VHB, albúmina y elastografía transitoria hepática; luego se asignaron puntajes de acuerdo con lo publicado por Wong G y colaboradores⁽¹⁶⁾. Con la suma total se definieron dos grupos: bajo riesgo: 0-10 puntos, y alto riesgo: 11-30 puntos.

Los datos del seguimiento se recopilaron retrospectivamente de las historias clínicas hasta la última evaluación registrada, diagnóstico de CHC o la fecha de fallecimiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos. Se evaluó la incidencia acumulada del CHC a los 5 y 10 años. Se empleó para el análisis el programa estadístico RStudio versión 4.2.1.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (n.º 041-DG-HNAL/2023). El estudio se desarrolló en concordancia con las recomendaciones de la última actualización de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013). El presente estudio no requirió de consentimiento informado, dado que no se realizó ninguna intervención. Del mismo modo, la información personal de los pacientes fue encriptada para evitar su identificación. Los datos recopilados fueron almacenados y gestionados exclusivamente por los autores del estudio.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se evaluó un total de 135 historias clínicas y, después de aplicar los criterios de selección, 84 pacientes se incluyeron en el estudio (**Figura 1**).

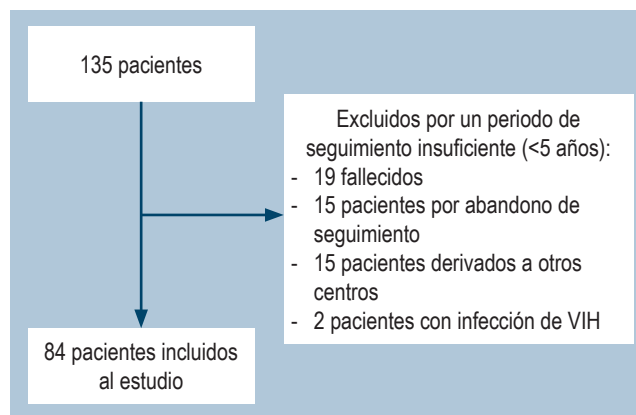


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes en el estudio. Imagen propiedad de los autores.

La mediana de edad fue de 46 años, un 55% de la población corresponde a varones y un 29% tuvo un diagnóstico de cirrosis hepática al inicio del estudio, mediante el empleo de los criterios de Baveno VII (criterios clínicos, bioquímicos, imagenológicos o elastográficos). La mediana de seguimiento fue de 66 (64-87) meses. Dentro de las comorbilidades, el consumo de riesgo de alcohol fue el más prevalente (15%), seguido por dislipidemia y obesidad (8% y 6%, respectivamente). Al momento de la inclusión en el estudio, un 87% de los pacientes estaba bajo tratamiento médico con antivirales (73 pacientes con tenofovir disoproxil fumarato).

Se obtuvieron datos completos bioquímicos y elastográficos de 68 pacientes al inicio del estudio, resumidos en la **Tabla 1**. De acuerdo con los índices predictivos de CHC, más del 50% de los pacientes se categorizaron como de bajo riesgo de CHC para los índices aMAP, CU-HCC, GAG-HCC y LSM-HCC (**Figura 2**). La mortalidad al final del estudio fue de 18% (15 pacientes) (**Tabla 2**). De los 15 pacientes, siete tenían cirrosis hepática (cinco pacientes fallecieron por descompensaciones de la cirrosis hepática y dos por complicaciones del CHC) y solo un paciente no alcanzó la respuesta virológica durante el seguimiento.

Incidencia acumulada del carcinoma hepatocelular

Al final del estudio, dos personas con cirrosis hepática desde el inicio de seguimiento fueron diagnosticadas de CHC durante el tamizaje semestral. La incidencia acumulada de CHC a los 5 y 10 años fue de 1,2% y 2,5%, respectivamente (**Figura 3**). Los dos casos, al inicio del estudio, se categorizaron como alto riesgo para los índices predictivos utilizados en pacientes cirróticos; asimismo, no presentaron consumo de riesgo de alcohol ni factores de riesgo metabólico. Es importante resaltar que solo un paciente con CHC en el seguimiento alcanzó respuesta virológica (niveles séricos de ADN del VHB < 2000 U/mL).

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Características clínicas	n = 84
Edad (años)	46 (35-60)
Sexo (%)	
- Masculino	46 (55)
- Femenino	38 (45)
Hipertensión arterial (%)	3 (4)
Diabetes mellitus (%)	2 (2)
Consumo de riesgo de alcohol (%)	13 (15)
Dislipidemia (%)	7 (8)
Obesidad (%)	5 (6)
Estadio de fibrosis (%) (evaluado en 68 pacientes)	
- F1	33 (49)
- F2	11 (16)
- F3	6 (9)
- F4	18 (26)
Cirrosis hepática (%)	24 (29)
- Hepatitis B	21 (88)
- Alcohol + hepatitis B	3 (12)
Tratamiento contra la hepatitis B (%)	73 (87)
Fases de la infección al inicio del estudio (%)	
- Portador crónico inactivo	42 (50)
- Hepatitis crónica HBeAg-negativo	34 (40)
- Inmunotolerante	4 (5)
- Hepatitis crónica HBeAg-positivo	4 (5)
Perfil inmunológico al inicio del estudio (%)	
- HBeAg positivo	29 (35)
- Anti-HBe	41 (49)
Respuesta viral al tratamiento (%)	70/73 (96)
Seroconversión a anti-HBe (%)	14/29 (48)

Anti-HBe: anticuerpo contra el antígeno de la hepatitis B; HBeAg: antígeno del virus de la hepatitis B. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 2. Causas de muerte de la población de estudio

Causa de muerte	n = 15 (%)
Descompensación de cirrosis hepática	
- Hemorragia gastrointestinal	3 (20)
- Peritonitis bacteriana espontánea	1 (7)
- Ascitis	1 (7)
Neumonía adquirida en la comunidad	2 (13)
Neumonía covid-19	2 (13)
Paro cardíaco repentino	3 (20)
Infección urinaria complicada	1 (7)
Carcinoma hepatocelular	2 (13)

Tabla elaborada por los autores.

DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, el presente trabajo de investigación representaría el primer estudio peruano que evalúa la incidencia del carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B en un periodo de diez años. Nuestro resultado muestra una incidencia acumulada a largo plazo menor a lo reportado previamente en nuestra región⁽¹⁷⁻²⁰⁾. A pesar de no contar con un grupo control, la presente cohorte retrospectiva demostraría una disminución de la presencia de CHC en pacientes bajo un correcto seguimiento y tratamiento de la infección del virus de la hepatitis B. Este resultado se podría relacionar con el mayor porcentaje de pacientes bajo tratamiento antiviral (87%) y porcentaje de pacientes con cirrosis hepática (29%), factores vinculados a la aparición de CHC.

El porcentaje de CHC es bajo con respecto a lo publicado por Porto de Macedo y colaboradores (2,5% frente a 3,5%)⁽¹⁷⁾ y por Ferreira da Silva y colaboradores (1,2% frente a 2,7%, incidencia acumulada a los 5 años)⁽¹⁸⁾. Este resultado se relaciona con el mayor porcentaje de pacientes bajo tratamiento antiviral en nuestro estudio (87% frente a 40-55%, respectivamente) y con una aceptable respuesta virológica (96%). Otros factores riesgo del CHC son el consumo de alcohol y la obesidad⁽²¹⁾; sin embargo, estas comorbilidades no resultaron ser las más prevalentes en nuestra cohorte de seguimiento (15% y 6%, respectivamente). Los dos pacientes con CHC no presentaron estas comorbilidades y solo uno de ellos si alcanzó respuesta viral; sin embargo, ambos pacientes tenían el diagnóstico de cirrosis hepática, factor de riesgo demostrado para el desarrollo de CHC⁽³⁾.

Con respecto al virus de la hepatitis B, la carga viral determina una mayor progresión a fibrosis hepática y mayor desarrollo de CHC⁽²²⁾. El tratamiento antiviral con tenofovir logra disminuir la carga viral de manera significativa, hasta en el 95% de los pacientes, después de doce meses de tratamiento, resultado superior al del entecavir⁽²³⁾. En un metaanálisis realizado por Choi Won-Mook y colaboradores⁽²⁴⁾, en el que se incluyeron quince estudios no aleatorizados y 61.787 pacientes, el tratamiento con tenofovir se asoció a una disminución significativa de la incidencia de CHC comparado con entecavir (*hazard ratio* = 0,80 [0,69-0,93]; *p* = 0,003). Con lo anteriormente expuesto, la baja cantidad de pacientes con CHC en nuestro estudio tendría su explicación en la considerable proporción de pacientes sometidos a tratamiento con tenofovir (87% de los pacientes con tratamiento antiviral) con buena respuesta viral en la población estudiada (96%). El 13% que no recibió tratamiento antiviral presentaron un ADN HVB <20.000 IU/mL al inicio del seguimiento, lo que confiere un menor riesgo de desarrollar CHC⁽²⁵⁾.

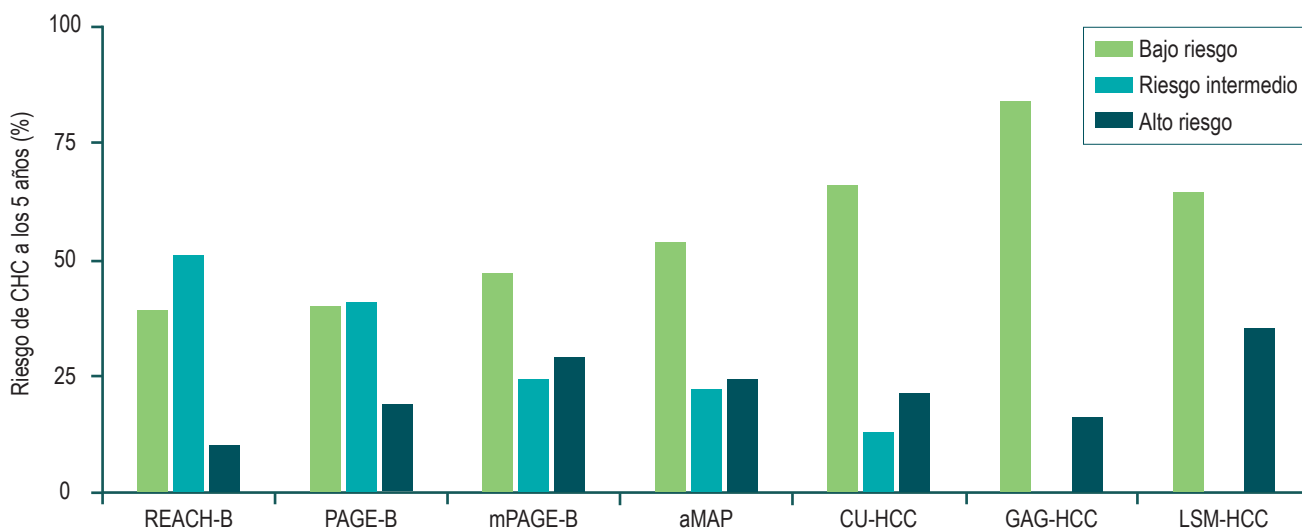


Figura 2. Categorización del riesgo de carcinoma hepatocelular según el índice predictivo. Imagen propiedad de los autores.

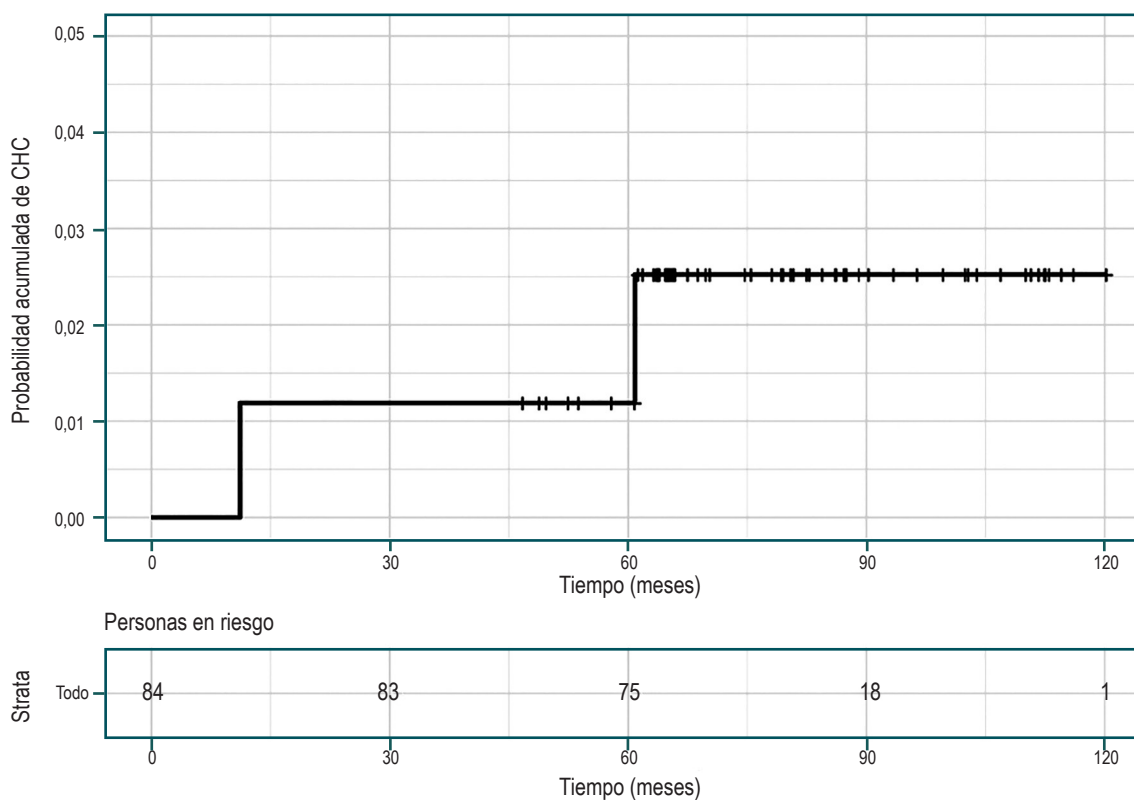


Figura 3. Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por hepatitis B. Imagen propiedad de los autores.

En cuanto a la distribución de las fases de la infección crónica del virus de la hepatitis B, un gran porcentaje de pacientes (65%) fue HBeAg negativo y tuvo una seroconversión a anti-HBe bajo tratamiento antiviral del 48%. Hsu Y y colaboradores⁽²⁶⁾, en su estudio de seguimiento de

nueve años en pacientes con seroconversión del HBeAg, detectaron una incidencia de CHC del 2,2%, resultado similar a nuestro estudio (2,5%). Adicionalmente, los pacientes definidos como inmunotolerantes presentan un mayor riesgo de CHC que los portadores crónicos inacti-

vos⁽²⁷⁾; sin embargo, el inicio del tratamiento antiviral en pacientes inmunotolerantes bien seleccionados disminuiría el riesgo (pacientes inmunotolerantes con títulos de ADN de HVB ≥ 20.000 IU/mL y mayores de 40 años)⁽²⁵⁾. Esta característica de nuestra población, sumado a la cantidad de pacientes bajo tratamiento, podría haber ejercido influencia en nuestros hallazgos.

Con respecto a la prevención primaria del CHC, la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) no especifica el inicio del tamizaje de CHC en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B sin cirrosis hepática⁽²⁸⁾. En la actualidad existen diferentes índices predictivos de CHC a largo plazo en pacientes con o sin cirrosis hepática e infección crónica por hepatitis B⁽²⁹⁾; no obstante, la validación de estos índices en población Latinoamericana es escasa^(17,18). Los dos pacientes que desarrollaron CHC durante el seguimiento obtuvieron puntajes elevados en los índices predictivos (PAGE-B y mPAGE-B) empleados en pacientes con cirrosis hepática. A pesar de esto, la insuficiente cantidad de eventos no permite realizar ninguna conclusión con respecto a la utilidad de los índices predictivos en otras poblaciones.

En Perú se ha corroborado el impacto positivo de la vacunación contra la hepatitis B como estrategia nacional para la reducción de las complicaciones de la infección crónica, como el desarrollo de CHC⁽³⁰⁾. Sumado a este esfuerzo, en 2018 se publicó la normativa nacional de tratamiento y seguimiento de pacientes con infección crónica por hepatitis B, recomendaciones basadas en la guía publicada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL)⁽³¹⁾. A pesar de que los hallazgos del presente estudio no pueden generalizarse a otras poblaciones, la aplicación adecuada de las guías disminuiría la incidencia del CHC, en especial en pacientes que alcanzan la respuesta virológica. Con los hallazgos del presente estudio, se puede recalcar la importancia de la vigilancia estricta de CHC en pacientes con cirrosis hepática desde el inicio del diagnóstico, ya que este factor de riesgo podría ser determinante en el desarrollo de lesiones malignas hepáticas⁽³⁾.

Las limitaciones del presente estudio están asociadas con la naturaleza retrospectiva de la investigación y el potencial registro incompleto de las historias clínicas. Es imperativo señalar que el tamaño de la población y los pocos eventos en nuestro estudio (dos pacientes con CHC) no permiten llevar a cabo análisis para correlacionar variables, lo que podría influir en la explicación e inferencia de los hallazgos. La reducida muestra estuvo condicionada a la derivación de pacientes a sus centros de salud de referencia y al abandono en el seguimiento. El desarrollo de estudios multicéntricos podría disminuir estas limitaciones y sesgos en el futuro.

CONCLUSIÓN

La baja incidencia acumulada de CHC, en un periodo de diez años, tendría su explicación en el cumplimiento del tratamiento oportuno y seguimiento de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, en una cohorte peruana independiente. Son necesarias investigaciones adicionales con una muestra más amplia de pacientes para validar los hallazgos del presente estudio.

Contribuciones de los autores

RZH, JGR y CCV contribuyeron a la conceptualización y metodología del estudio. RZH, WCC, EM y RM estuvieron a cargo de la recolección de los datos. RZH realizó el análisis estadístico. RM, WCC, JGR y CCV validaron los resultados. Todos los autores estuvieron involucrados en la transcripción y aprobación del presente manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente estudio.

Fuente de financiación

No se ha recibido ninguna fuente de financiación para la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS

1. Ruiz Figueroa E, Sánchez Lihon J, Celis Zapata J, Payet Meza E, Berrospi Espinoza F, Chávez Passiuri I, et al. Resultados a corto y largo plazo de la resección hepática por hepatocarcinoma. Análisis de 232 resecciones consecutivas. *Rev Gastroenterol Perú*. 2007;27(3):223-235.
2. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev Gastroenterol Perú*. 2007;27(3):238-245.
3. de Mattos ÁZ, Debes JD, Boonstra A, Yang JD, Balderramo DC, Sartori GDP, et al. Current impact of viral hepatitis on liver cancer development: The challenge remains. *World J Gastroenterol*. 2021;27(24):3556-3567. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i24.3556>

4. Piscocoya A, Atamari-anahui N, Ccorahua-rios MS, Parra A. Tendencia nacional de la mortalidad por hepatocarcinoma registrada en el Ministerio de Salud. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(3):292-299.
<https://doi.org/10.52787/IRGI9687>
5. Wu S, Zeng N, Sun F, Zhou J, Wu X, Sun Y, et al. Hepatocellular Carcinoma Prediction Models in Chronic Hepatitis B: A Systematic Review of 14 Models and External Validation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2499-2513.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.040>
6. Uribe Esquivel M, García Sáenz de Sicilia M, Chávez Tapia N, Román Sandoval J de J. Carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;2(75):168-176.
7. Chiva-Blanch G, Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*. 2019;12(1):108.
<https://doi.org/10.3390/nu12010108>
8. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-1116.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>
9. Elmohr M, M. Elsayes K, Chernyak V. LI-RADS: Review and updates. *Clin Liver Dis*. 2021;17(3):108-112.
<https://doi.org/10.1002/cld.991>
10. Yang HI, Yuen MF, Chan HLY, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): Development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):568-574.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70077-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70077-8)
11. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64(4):800-806.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>
12. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol*. 2018;69(5):1066-1073.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.018>
13. Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, Innes H, Toyoda H, Xie Q, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2020;73(6):1368-1378.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.025>
14. Wong VWS, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1660-1665.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2675>
15. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DYT, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(1):80-88.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.023>
16. Wong GLH, Chan HLY, Wong CKY, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2014;60(2):339-345.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.029>
17. de Macedo Costa AP, da Silva MACN, Castro RS, Sampaio ALO, Alencar Júnior AM, da Silva MC, et al. PAGE-B and REACH-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients from Northeast, Brazil. *Viruses*. 2022;14(4):732.
<https://doi.org/10.3390/v14040732>
18. Ferreira da Silva AC, Cunha-Silva M, Sevá-Pereira T, Mazo DF. Evaluation of the Hepatocellular Carcinoma Predictive Scores PAGE-B and mPAGE-B among Brazilian Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Viruses*. 2022;14(9):1968.
<https://doi.org/10.3390/v14091968>
19. Dos Santos Marcon P, Tovo CV, Kliemann DA, Fisch P, Alves De Mattos A. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease due to hepatitis B or C and coinfecting with the human immunodeficiency virus: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(5):613-622.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i5.613>
20. Cunha-Silva M, Marinho FRT, Oliveira PF, Lopes TM, Sevá-Pereira T, Lorena SLS, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Brazilian J Infect Dis*. 2017;21(4):441-447.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.019>
21. Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network. *Ann Hepatol*. 2023;28(2):100876.
<https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100876>
22. Saud LRC, Chagas AL, Maccali C, Pinto PVA, Horvat N, Alencar RSSM, et al. Hepatocellular carcinoma in patients coinfecting with hepatitis B or C and HIV: more aggressive tumor behavior? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(4):583-588.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002057>
23. Cho EJ, Lee JH, Cho Y, Lee YB, Yoo JJ, Lee M, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients. *PLoS One*. 2015;10(6):1-10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130392>
24. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):246-258.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.008>
25. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients

- with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut*. 2018;67(5):945-952.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314904>
26. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-1527.
<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33638>
 27. Suzuki T, Matsuura K, Nagura Y, Iio E, Ogawa S, Fujiwara K, Nojiri S, et al. Development of hepatocellular carcinoma from various phases of chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261878.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261878>
 28. Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, De Mattos AA, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014;13:S4-40.
[https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30919-6](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30919-6)
 29. Kim HS, Yu X, Kramer J, Thrift AP, Richardson P, Hsu YC, et al. Comparative performance of risk prediction models for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol*. 2022;76(2):294-301.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.009>
 30. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G, Cabezas C. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. *Vaccine*. 2017;35(31):3808-3812.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.086>
 31. 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(2):370-398.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>