

◆ GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Guía Latinoamericana de Manejo de la Hepatitis Crónica B

Adrián Gadano,¹ Jorge Daruich,² Hugo Cheinquer,³ Hugo Faimboin,⁴ Mario Pessoa,⁵ Hugo Tanno,⁶ Angelo Mattos,⁷ Marcelo Silva,⁸ Raymundo Paraná,⁹ Cristina Galoppo,¹⁰ Gilda Porta,¹¹ Miguel Garassini,¹² Jorge Ferrandiz,¹³ Milagros Dávalos,¹⁴ Omar Galdame,¹ Sebastián Marciano,¹ Esteban González Ballerga,² Fernando Bessone,¹⁵ Nelía Hernández,¹⁶ Eduardo Fassio,¹⁷ Jaime Poniachik,¹⁸ Edna Strauss⁵

¹ Sección Hepatología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina - ² Sección Hepatología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina - ³ Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Rio Grande do Sul y Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas, Porto Alegre, Brasil - ⁴ Unidad 4 Hepatopatías Infecciosas, Hospital FJ Muñiz, Buenos Aires, Argentina - ⁵ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil - ⁶ Servicio de Gastroenterología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario - ⁷ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre y Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil. ⁸ Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina - ⁹ Serviço de Hepatologia, Universidade Federal da Bahia, Brasil - ¹⁰ Unidad de Hepatología, Hospital de Niños R Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina - ¹¹ Instituto da Criança Prof Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Unidade de Hepatologia Pediátrica, Brasil - ¹² Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. ¹³ Unidad de Hígado, Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima, Perú - ¹⁴ Unidad de Hígado, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú - ¹⁵ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina - ¹⁶ Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay - ¹⁷ Sección Hígado, Vías Biliares y Páncreas, Hospital Nacional Prof Alejandro Posadas, Haedo, Argentina - ¹⁸ Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:340-350

Glosario

HBV: Hepatitis B Virus.
 HCC: Hepatocarcinoma.
 HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B.
 HBeAg: Antígeno e de la hepatitis B.
 HBV DNA: DNA de la hepatitis B.
 ALT: Alanina aminotransferasa.
 anti-HBc: Anticuerpo anti-antígeno del *core* de la hepatitis B.
 anti-HBs: Anticuerpo anti-antígeno de superficie de la hepatitis B.
 xVN: Veces por encima del valor normal.
 PEG IFN alfa 2a: Interferon pegilado alfa 2a.
 LVD: Lamivudina.
 ADV: Adefovir dipivoxil.
 ETV: Entecavir.
 LdT: Telvibudina.
 TDV: Tenofovir.
 MUI: Millones de Unidades Internacionales.
 HCV: Hepatitis C virus.
 HDV: Hepatitis D virus.

Correspondencia: Adrián Gadano
 E-mail: adrian.gadano@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

A pesar de contarse con una vacuna eficaz cuyo acceso está cada vez más facilitado, la hepatitis B continúa siendo un problema central en la salud mundial. Se estima que el virus de la hepatitis B (HBV) ha infectado a más de 2.000 millones de personas en el mundo. Alrededor de 400 millones persisten con una infección crónica y, por lo tanto, presentan un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones con riesgo para su vida como cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma (HCC).¹ Estas complicaciones pueden ocasionar, a nivel global, entre 500 mil y un millón de muertes por año. Si bien el 75% de los casos se encuentran en Asia y África, la enfermedad por HBV también es un importante problema de salud en Latinoamérica.^{2,3}

De acuerdo a la prevalencia de infección por HBV, se define como regiones de endemicidad baja a aquellas con una prevalencia de HBsAg de 0,1% a 2%, intermedia cuando oscila entre 2% y 7%, y elevada cuando es mayor de 7%. A pesar de carecer de datos oficiales, se podría estimar por datos inferenciales que en Latinoamérica la infección crónica podría afectar hasta un 2% de la población.³

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del HBV, tanto en los aspectos virológicos como en aquellos vinculados con la enfer-

medad propiamente dicha. Asimismo, es de gran relevancia la incorporación de nuevos fármacos para su tratamiento. Las indicaciones y la forma de tratar a los pacientes con estos fármacos también han sufrido variantes en los últimos años. El empleo racional de las diferentes drogas permite realizar un mejor control de esta patología y disminuir su impacto socioeconómico.

La presente *Guía Latinoamericana de Manejo de la Hepatitis Crónica B* está dirigida a hepatólogos, gastroenterólogos y a toda la comunidad médica en general, así como a las autoridades del área de la salud y a las organizaciones no gubernamentales de Latinoamérica, con la finalidad de estimular el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento de acuerdo con la realidad de nuestra región.

Epidemiología del HBV en Latinoamérica

El conocimiento de la epidemiología del HBV en Latinoamérica es incompleto. Predominan los datos obtenidos en bancos de sangre con la subvaloración que esto implica. Con la información disponible en la actualidad se puede inferir que la mayoría de los países de nuestra región tienen una endemicidad baja. Existen regiones con endemicidad intermedia y alta como la cuenca del Amazonas, parte del Noroeste argentino y países como Haití y República Dominicana.³ Es probable que existan otras áreas de endemicidad intermedia o alta. Menos aún se conoce sobre la distribución de los genotipos del HBV. Hasta el momento los pocos datos disponibles muestran una fuerte presencia de genotipos autóctonos como F y H.^{4,7} Esta particularidad podría tener implicancias en la historia natural de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Para conocer la epidemiología del HBV en Latinoamérica y desarrollar las estrategias adecuadas para su control es imprescindible la realización de estudios poblacionales que permitan definir la real distribución del HBV, sus genotipos y el impacto que esta enfermedad tiene.

Historia natural y terminología

Después de una infección aguda, aproximadamente el 5% de los adultos, más del 90% de los neonatos y hasta un 30% de los niños menores de 5 años pueden evolucionar a la cronicidad.⁸ Alrededor del 1% de los cuadros sintomáticos agudos pueden desarrollar insuficiencia hepática.⁸

Se define infección crónica por HBV a la persistencia del HBsAg por más de 6 meses. En ésta, se distinguen cuatro fases de acuerdo a presencia o ausencia del HBeAg, niveles séricos de HBV DNA y de ALT, y hallazgos histológicos.^{8,9}

Las fases de la infección crónica por HBV son: a) inmunotolerancia, b) inmunoeeliminación o hepatitis crónica HBeAg (+), c) portación inactiva, y d) hepatitis crónica HBeAg (-).

a) Inmunotolerancia: se observa en aquellos que adquieren la infección en el momento del nacimiento y puede durar muchos años. Se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), HBV DNA muy elevado, aminotransferasas normales y ausencia de lesiones histológicas significativas, aunque no se descarta la posibilidad de fibrosis hepática y de desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes que han atravesado por esta fase durante décadas. En esta fase, la seroconversión espontánea tanto del HBeAg como del HBsAg es muy infrecuente.

b) Inmunoeeliminación: se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), HBV DNA elevado o fluctuante, ALT elevada y biopsia hepática con grados variables de necroinflamación. La duración de esta fase y las elevaciones persistentes o intermitentes de las aminotransferasas se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones. En esta fase la seroconversión espontánea anual del HBeAg puede llegar hasta el 10%.

c) Portación inactiva: se caracteriza por ausencia del HBeAg, bajos niveles de HBV DNA ($< 10^4$ copias/ml - < 2.000 UI/ml) y niveles de ALT persistentemente normales. Habitualmente la biopsia hepática muestra ausencia de actividad necroinflamatoria. Si bien se considera que la enfermedad no progresa en este período, es importante destacar que en este grupo se pueden observar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis inactiva, como consecuencia de una severa injuria hepática desarrollada en la etapa de inmunoeeliminación. En algunos casos puede producirse una reactivación espontánea o secundaria a la inmunosupresión.

d) Hepatitis crónica HBeAg (-): se caracteriza por HBeAg (-), elevaciones persistentes o intermitentes del nivel del HBV DNA ($> 10^4$ copias/ml - > 2.000 UI/ml) y de los valores de ALT. Histológicamente se observa actividad necroinflamatoria. Esta fase puede presentarse luego de la fase de portación inactiva o directamente a continuación de la fase de inmunoeeliminación.

La **hepatitis B resuelta** se define por la negativización del HBsAg luego de una infección aguda o crónica y se caracteriza por la presencia de anti-HBc con o sin anti-HBs, ALT normal y ausencia de actividad necroinflamatoria. La **infección oculta por HBV** se caracteriza por la presencia de HBV DNA con HBsAg negativo (con o sin marcadores serológicos de infección previa por el HBV). La **reactivación de la hepatitis B** se distingue por la reaparición de la actividad necroinflamatoria en un portador inactivo o en un individuo que presentaba un perfil serológico de hepatitis B resuelta.

Objetivos del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica B

El objetivo de la terapia de la hepatitis crónica B es suprimir o disminuir de manera significativa y sostenida la replicación viral. De esta manera se puede lograr una mejoría de la lesión hepática y prevenir la evolución a formas más severas de la enfermedad.⁸

La elección del tratamiento inicial debe ser individualizada en base a los siguientes parámetros:

1. Probabilidad de respuesta.
2. Edad.
3. Comorbilidades.
4. Presencia de cirrosis.
5. Potencia.
6. Resistencia a las drogas.
7. Costo de las drogas.
8. Efectos colaterales.
9. Preferencia del paciente.

Al momento de considerar el tratamiento de la hepatitis crónica B se reconocen dos grupos de pacientes: con hepatitis crónica HBeAg (+) y con hepatitis crónica HBeAg (-).

Criterios de respuesta

Respuesta bioquímica: normalización de los niveles de ALT.

Respuesta virológica: a) en pacientes HBeAg (+): HBV DNA no detectable por técnica de PCR y negativización del HBeAg. b) en pacientes HBe (-): HBV DNA no detectable por técnica de PCR.

Falla terapéutica primaria: descenso $< 1 \log_{10}$ UI/ml del HBV DNA -en relación al basal pre-tratamiento a los 3 meses de terapia.

Respuesta virológica subóptima: disminución inicial del nivel de HBV DNA $> 2 \log$ UI/ml con per-

sistencia de HBV DNA detectable por técnica de PCR en controles posteriores.

Recaída virológica intra-tratamiento: incremento durante el tratamiento con análogos de nucleósidos del nivel de HBV DNA $> 1 \log_{10}$ UI/ml comparado con el nadir (nivel más bajo alcanzado). La recaída virológica habitualmente precede a la recaída bioquímica.

Recaída virológica: aumento del HBV DNA sérico $\geq 1 \log$ después de 4 semanas de finalizado el tratamiento.

Respuesta histológica: disminución de 2 puntos en el índice de actividad histológica, sin progresión de la fibrosis.

Respuesta completa: respuesta bioquímica y virológica con negativización del HBsAg.

Candidatos a tratamiento

La indicación actual del tratamiento se basa fundamentalmente en la combinación de tres criterios: aminotransferasas, carga viral (HBV DNA) e histología hepática, tomando en cuenta, además, el estado general del paciente y la disponibilidad de las drogas antivirales.

El HBeAg y el anti-HBe ya no son variables que diferencian distintos grupos de pacientes según la carga viral del HBV, dado que en los últimos consensos se recomienda tener en cuenta el mismo punto de corte del HBV DNA, tanto en pacientes HBeAg positivo como en HBeAg negativo. Este punto se diferencia de lo comunicado en guías anteriores, donde en el portador de HBeAg negativo se sugería iniciar tratamiento a partir de un HBV DNA > 2.000 UI/ml, mientras que en el HBeAg positivo la terapia antiviral se le debía indicar con niveles de HBV DNA superiores a 20.000 UI/ml.

La decisión de tratar a un paciente con HBV debe evaluar los diferentes escenarios de la infección y recordar que la modificación de cualquiera de los criterios antes mencionados (ALT, HBV DNA e histología hepática), puede cambiar radicalmente la estrategia terapéutica.

Los pacientes infectados con HBV que deben ser considerados para el tratamiento son aquellos portadores con un HBV DNA > 2.000 UI/ml (> 10.000 copias/ml) y/o niveles de ALT que superen el límite normal y con una histología hepática que muestre inflamación de grado moderado a severo (A2 o más) y/o fibrosis significativa (F2 o mayor por *score* METAVIR).^{9,10}

Otras situaciones que también deben ser tenidas en cuenta^{9,10}

Paciente HBeAg negativo, anti-HBe-positivo con ALT normal y HBV DNA < 2.000 UI/ml (portador inactivo): Estos pacientes no deben recibir tratamiento y debieran ser monitoreados con HBV DNA y ALT cada tres meses el primer año y luego cada 12 meses para descartar la probabilidad de una reactivación que invalide el diagnóstico de un verdadero estado de portador inactivo.

Paciente HBeAg positivo con HBV DNA elevado (habitualmente > 10⁷) y ALT normal (estado de inmunotolerancia): Estos casos suelen presentarse en jóvenes (menores de 30 años) quienes, si no presentan historia de enfermedad hepática, cirrosis y/o HCC, no necesitarán biopsia hepática ni tratamiento antiviral. También deben ser monitoreados con determinaciones regulares de ALT. En algunos subgrupos de pacientes que presentan largo tiempo de replicación viral activa (más de 30 años) y que en consecuencia pudieran haber desarrollado diversos grados de fibrosis podría considerarse una evaluación de la misma, ya sea mediante biopsia hepática o elastografía (Fibroscan). Si se detectase un estadio F2 o mayor (METAVIR), podría evaluarse la indicación de tratamiento.

Pacientes con hepatitis crónica B con ALT < 2 veces del límite superior normal e histología hepática leve (< A2/F2): Estos pacientes tampoco necesitan tratamiento y deben ser monitoreados regularmente con ALT.

Pacientes con cirrosis compensada: Deben ser tratados independientemente de los niveles de ALT y HBV DNA (incluso < 2.000 UI/ml). Cada vez con mayor frecuencia se propone tratar a este grupo de pacientes con cualquier nivel de carga viral o simplemente presentado un HBV DNA detectable. La razón de esta conducta es el riesgo potencial de insuficiencia hepática grave que estos pacientes pueden presentar frente a un brote de aminotransferasas generado por una reactivación del HBV.

Pacientes con cirrosis descompensada: Requieren tratamiento antiviral urgente con cualquier nivel de viremia, dirigido a frenar el estado replicativo y prevenir la futura aparición de mutantes resistentes. Un porcentaje elevado de estos pacientes necesitará trasplante hepático, incluso luego de la negativización del HBV DNA. A pesar del fracaso parcial del tratamiento farmacológico en estos casos, la carga viral negativa pre-trasplante tiene menos posibilidades de una recurrencia de la enfermedad en el período de inmunosupresión post-trasplante.

Tratamiento

En Latinoamérica las drogas disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B son: interferón pegilado alfa 2a (PEG IFN alfa 2a), lamivudina (LVD), adefovir-dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (LdT) y tenofovir (TDV).

Son consideradas drogas de primera línea: PEG IFN alfa 2a, ETV y TDV. En todos los pacientes se debe disponer de una determinación cuantitativa de HBV DNA previo al inicio del tratamiento. Los controles del nivel de viremia durante el tratamiento dependerán de la droga a utilizar y/o del estadio de daño histológico. De manera general, una vez iniciado el tratamiento con nucleós (t) idos se deben controlar cada 6 meses los niveles de HBV DNA y de ALT, así como HBeAg y anti-HBe, en aquellos con hepatitis crónica HBeAg(+). El nivel de viremia debe controlarse cada 3 meses en aquellos pacientes que presentan una cirrosis. Dada la complejidad del manejo de estos pacientes, la indicación de tratamiento, así como el seguimiento de los mismos durante el tratamiento, deben ser realizados primariamente por un hepatólogo.

Tratamiento en pacientes con hepatitis crónica HBeAg (+)

Las drogas actualmente recomendadas para este grupo de pacientes son: ETV, TDV y PEG IFN alfa 2a. El PEG IFN alfa 2a estaría indicado como tratamiento inicial en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento (ALT elevada, niveles bajos de HBV DNA y genotipo A, en caso de disponer del mismo). En pacientes con viremia muy elevada y/o niveles de ALT < 2 xVN, es preferible la utilización de ETV o TDV.

El uso de LVD como tratamiento de primera línea no está recomendado en estos pacientes debido a la alta frecuencia de resistencia a esta droga. Sin embargo, en caso de no disponer de drogas de primera línea se podría indicar LVD, ADV o LdT. En estos casos es muy importante controlar periódicamente la respuesta virológica durante el tratamiento, acortando los períodos de determinación de HBV DNA por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia. Evidencias recientes indican que cuando el nivel de HBV DNA, a los 6 meses para LVD o a los 12 meses para ADV, es superior a 10³, debe considerarse otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia. En aquellos que reciben LdT se debe realizar una determinación de HBV DNA en

la semana 24 de tratamiento, pudiéndose continuar esta terapia cuando la viremia sea no detectable, ya que éstos son los pacientes en quienes la droga presenta alta eficacia y mínima resistencia.

Esquema terapéutico y respuesta

PEG IFN alfa 2a: Se administra por vía subcutánea en dosis de 180 ug por semana durante 48 semanas. La seroconversión del HBeAg es de aproximadamente 27% a la semana 48, elevándose a 32% 24 semanas después de finalizado el tratamiento. La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el largo plazo (12 meses) en alrededor del 90% de los casos. La posibilidad de contar con determinación de los niveles de HBsAg y de HBV DNA intra-tratamiento probablemente podrá, en un futuro cercano, identificar a pacientes con altas o bajas posibilidades de responder a este tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes asociados a IFN estándar o pegilado son: fiebre, cansancio, neutropenia, plaquetopenia y depresión. Por estos efectos adversos sólo requieren disminución o discontinuación del tratamiento un 5% de los tratados. Las contraindicaciones más relevantes para su administración son: enfermedad psiquiátrica activa, enfermedades autoinmunes, leucopenia o trombocitopenia severas y cirrosis descompensada.¹¹

Entecavir: La dosis indicada en pacientes sin evidencia de resistencia a LVD es de 0,5 mg/día por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6 a 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es del 21% al año, superando el 40% más allá de los 3 años de tratamiento.¹⁵⁻¹⁶ La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el 82% de los casos (6 meses). La incidencia de resistencia, reportada hasta el momento, es menor de 1% a los 5 años de tratamiento.¹⁷ La tolerancia a ETV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min.

Tenofovir: Es estructuralmente similar a ADV, pero más potente y con menor incidencia de nefrotoxicidad. La dosis es de 300 mg/día por vía oral. La seroconversión del HBeAg es de 21% al año. El HBV DNA es indetectable al año en el 74% de los pacientes HBeAg (+). La incidencia de resistencia, reportada hasta el momento, es extremadamente baja. La tolerancia a TDV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor

de 50 ml/min. "Una respuesta histológica muy favorable tras 5 años de tratamiento con TDV ha sido reportada recientemente, con mejoría de la fibrosis y regresión de la cirrosis en la mayor parte de los pacientes".

Lamivudina: No debe ser indicada en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay un grupo de pacientes en quienes esta droga se ha iniciado años atrás. La dosis indicada es de 100 mg/día por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6 a 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es del 16% al 20% al año, pudiendo llegar a casi 50% a los 5 años de tratamiento.^{12,13} La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el largo plazo (3 años) en el 77% de los casos. La limitación que tiene el tratamiento prolongado con LVD se debe a la alta incidencia de variantes resistentes (YMDD), que ocurre en un 15% o más por año, alcanzando al 70% de los tratados durante 5 años. La tolerancia a LVD es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min.

Adefovir dipivoxil: No debe ser indicado en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe un grupo no menor de pacientes en quienes esta droga se ha iniciado años atrás. La dosis indicada es de 10 mg/día por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6 a 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es de 12% al año, pudiendo llegar a 46% a los 3 años de tratamiento.¹⁴ La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el largo plazo en el 91% de los casos (1 año). La incidencia de resistencia es nula en el primer año y se incrementa progresivamente alcanzando al 15% de los tratados a los 4 años. La tolerancia a ADV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

Telbivudina: No debe ser indicada en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, existe un grupo de enfermos que comenzaron a recibir este fármaco hace algunos años. La dosis indicada es de 600 mg/día por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta 6 a 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La

seroconversión del HBeAg es de 22% el primer año, pudiendo llegar a 30% a los 2 años de tratamiento. La seroconversión a anti-HBe se mantiene en alrededor del 80% de los casos (6 meses).¹⁸ La incidencia de resistencia reportada hasta el momento es de 5% al año de terapia, y 22% a los 2 años. La tolerancia a telbivudina es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min.

Tratamiento en pacientes con hepatitis crónica HBeAg (-)

Las drogas actualmente recomendadas en primera línea para este grupo de pacientes son ETV, TDV y PEG IFN alfa 2a. El PEG IFN alfa 2a estaría indicado como tratamiento inicial en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento (ALT elevada, niveles bajos de HBV DNA). En pacientes con HBV DNA muy elevado y/o niveles de ALT < 2 xVN es preferible la utilización de ETV o TDV. Evidencias recientes indican que en caso de tratamiento con análogos nucleós(t)idos, ante la ausencia de respuesta primaria o una respuesta subóptima durante el primer año de tratamiento, se debe considerar otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia.⁷

Esquema terapéutico y respuesta

PEG IFN alfa 2a: Se administra por vía subcutánea en dosis de 180 ug por semana durante 48 semanas. La respuesta al fin del tratamiento es de 63% (HBV DNA < 400 copias/ml). A los seis meses luego de haber suspendido la terapia se observa una respuesta favorable en el 43% de los pacientes, pero con una evaluación de la carga viral más elevada de lo aconsejada (HBV DNA < 20.000 copias/ml). En ese lapso de observación solo un 19% de los tratados muestra HBV DNA < 400 copias/ml.²⁰ Resultados de estudios recientes sugieren la posibilidad de acortar tratamientos fútiles con PEG IFN en pacientes que no muestren una caída intra-tratamiento de los niveles del HBsAg. Por este motivo, la cuantificación de los niveles de HBsAg cobra gran interés en vista a las futuras estrategias de tratamiento para estos pacientes.

Entecavir: La dosis indicada en pacientes sin evidencia de resistencia a LVD es de 0,5 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse por tiempo indefinido. Después de 48 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica en

el 90% de los pacientes (HBV DNA < 300 copias/ml).²³ La suspensión luego de 48 semanas provoca una recaída en la mayoría de los casos. No se observó resistencia al ETV hasta 2 años de tratamiento y estudios recientes determinan que es mínima su emergencia luego de tres años de terapéutica.¹⁷ Sin embargo, es necesario un seguimiento más prolongado para determinar la emergencia de cepas resistentes. La tolerancia a ETV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente, cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min.

Tenofovir: Es estructuralmente similar a ADV, pero más potente, con menor incidencia de nefrotoxicidad. La dosis aprobada es de 300 mg/día por vía oral. El HBV DNA es indetectable al año en el 90% de los pacientes. La incidencia de resistencia reportada hasta el momento es extremadamente baja. La tolerancia a TDV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min. El tratamiento es por tiempo indefinido. "Una respuesta histológica muy favorable tras 5 años de tratamiento con TDV ha sido reportada recientemente, con mejoría de la fibrosis y regresión de la cirrosis en la mayor parte de los pacientes".

Lamivudina: No debe ser indicada en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existe un grupo de enfermos en quienes esta droga se ha iniciado años atrás. La dosis indicada es de 100 mg/d por vía oral. Como ya se mencionó previamente, no se considera fármaco de primera línea en esta población. Su uso sólo podría recomendarse en asociación con ADV en pacientes con cirrosis.

Adefovir dipivoxil: No debe ser indicado en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen pacientes en quienes esta droga se ha iniciado años atrás. La dosis indicada es de 10 mg/día por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse por tiempo indefinido. Después de 48 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica en el 51% de los casos (HBV DNA < 400 copias /ml). La suspensión luego de 48 semanas provoca una recaída casi universal. Al año de suspendido solo el 8% de los pacientes tratados permanecen con HBV DNA no detectable (< 10³ copias/ml). Estudios recientes indican que la suspensión de la droga luego de cinco años de tratamiento puede acompañarse de remisión bioquímica y virológica en una proporción más elevada.^{21,22}

La incidencia de resistencia se incrementa progresivamente con el tratamiento (0%, 3%, 11%, 18% y 28%, luego de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente). La tolerancia a ADV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor de 50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se debe controlar la función renal durante el tratamiento.

Telbivudina: No debe ser indicada en la actualidad como tratamiento de primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen pacientes en quienes esta droga se ha iniciado años atrás. La dosis indicada es de 600 mg/día por vía oral. Después de 96 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica en 82% de los pacientes (HBV DNA < 300 copias/ml).^{24,25} La suspensión luego de 52 semanas provoca una recaída en la mayoría de los casos. La incidencia de resistencia reportada hasta el momento es de 5% al año de tratamiento y 9% a 2 años. La tolerancia a LdT es muy buena.

Poblaciones especiales

Coinfección HBV-HCV

La prevalencia de coinfección HBV-HCV en áreas endémicas para HBV y en algunos grupos en riesgo para ambas infecciones (adictos a drogas endovenosas o politransfundidos) no es baja y oscila entre el 10% y el 66%.²⁶ Cuando dos o más virus hepatotrofos están presentes en un mismo individuo éstos pueden interactuar ocasionando de manera intermitente o persistente el predominio de uno de ellos, lo que puede determinar una disminución de la replicación viral de uno o de ambos. En la actualidad no hay evidencias firmes sobre cómo tratar la coinfección HBV-HCV. Se considera que el tratamiento debe estar dirigido al virus dominante. En caso de predominar el HCV, debe indicarse tratamiento con PEG IFN más ribavirina, controlando la replicación del HBV. Si existiesen evidencias de persistencia o aumento en la replicación de este último, se debe agregar ETV o TDV.

Coinfección HBV/HDV

El tratamiento de la hepatitis delta es generalmente muy pobre en resultados. La combinación de altas dosis de IFN estándar (10 MUI 3 veces a la semana) más LVD (100 mg/día) durante 48 semanas ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia con IFN

(respuesta virológica sostenida: 28% Vs. 16%).²⁷

La monoterapia con análogos nucleós(t)idos no ha mostrado ser eficaz en este grupo de pacientes.

Un estudio reciente, con un número apreciable de pacientes, demostró la utilidad del PEG IFN en esta coinfección (25% de HDV RNA negativo al término del tratamiento). También se han obtenido resultados satisfactorios con la asociación de PEG IFN con análogos nucleós(t)idos (ADV).²⁸

Cirrosis descompensada

Los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA detectable, independientemente de los valores de transaminasas o carga viral. El tratamiento con IFN estándar o PEG IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Los análogos nucleós(t)idos están indicados en estos pacientes, siendo preferibles aquellos con mayor potencia antiviral y menor resistencia. En esta población de pacientes la primera línea de tratamiento con ETV ha sido aprobada recientemente (no debe ser empleado en pacientes con resistencia a LVD).⁷

Pacientes hemodializados

Los enfermos hemodializados se comportan habitualmente como inmunosuprimidos, por lo que se consideran un grupo de riesgo para desarrollar infección crónica por HBV.²⁹

Los pacientes con hepatitis crónica frecuentemente desarrollan una enfermedad histológica más agresiva que no se correlaciona con los valores de transaminasas. Por este motivo se justifica la realización de biopsia hepática en pacientes con replicación viral. En aquellos con daño histológico que justifique tratamiento, éste debe iniciarse antes de la indicación del trasplante renal.

No hay ningún estudio comparando eficacia y tolerancia entre interferón y análogos nucleós(t)idos en esta población de pacientes. Los pacientes pueden ser tratados con IFN estándar, comenzando con dosis bajas e incrementándolas de acuerdo a la tolerancia. El PEG IFN alfa 2a está aprobado para su uso en hemodiálisis en dosis de 135 ug/semana. La LVD está indicada en pacientes con intolerancia, contraindicaciones y/o falta de respuesta a IFN.

Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor

La reactivación de la hepatitis B es una complicación reconocida en pacientes portadores de HBsAg

que deben ser sometidos a quimioterapia u otros tratamientos inmunosupresores, con una incidencia que oscila entre 20% y 50%.³⁰ Los pacientes afectados pueden evolucionar hacia una remisión espontánea de la reactivación. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una hepatitis severa, con ictericia e incluso con evolución hacia la muerte. Varias series retrospectivas y estudios prospectivos con controles históricos han demostrado que la incidencia de reactivación de la hepatitis B desciende en forma significativa con la terapia profiláctica con LVD (de 25% a 54% en los controles, y de 0% a 4% en los tratados).³¹

La recomendación actual es que se investigue la presencia de HBsAg y anti-HBc en todo paciente en quien se indique algún tratamiento inmunosupresor antes de comenzar con el mismo. En aquellos seropositivos, el uso preventivo de LVD reduce la frecuencia y severidad de la reactivación y puede mejorar la sobrevida. Se recomienda comenzar de 2 a 4 semanas antes de la inmunosupresión y continuar hasta al menos 6 a 12 meses después de terminada.³² Si se estima que el tratamiento inmunosupresor pueda extenderse durante más de 6 meses, se recomienda indicar ETV o TDF en lugar de LVD. El IFN está contraindicado.

En pacientes HBsAg negativos con perfil serológico de infección previa por HBV (anti-HBc con o sin anti-HBs) la incidencia de reactivación no es bien conocida y no hay acuerdo sobre la indicación de tratamiento profiláctico. En cualquier caso se recomienda el monitoreo estrecho durante el período de inmunosupresión (por medio de controles de aminotransferasas, HBsAg y HBV DNA) y el tratamiento precoz con antivirales si hubiera evidencia de una reactivación.

Pacientes pediátricos

La hepatitis crónica B en niños se caracteriza por ser asintomática en el 80% a 90% de los casos. La mayoría de los pacientes cursa con aminotransferasas normales o levemente aumentadas y altos niveles de HBV DNA, compatibles con la fase de inmunotolerancia.

El tratamiento de la hepatitis crónica B en la infancia está indicado en niños de 2 a 18 años de ambos sexos, con dos determinaciones de HBsAg positivo con un intervalo de 6 meses entre ambas, HBeAg positivo con HBV DNA positivo mayor a 10^5 copias/ml o HBeAg negativo con HBV DNA

positivo mayor a 10^4 copias/ml ALT elevada en dos determinaciones en el intervalo de 3 a 6 meses e histología compatible con hepatitis crónica (mínimo A1-F1). Dos drogas han sido aprobadas para su uso en pediatría: IFN alfa y LVD. La tasa de respuesta al IFN es similar a la de los adultos.³³ La dosis utilizada fue de 6 MU/m², máximo 10 MU, 3 veces por semana durante 24 semanas. Las contraindicaciones en niños son semejantes a las de los adultos e incluyen: cirrosis descompensada (situación excepcional en niños), asociación con enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos o enfermedad neuropsiquiátrica grave. Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios (fiebre, mialgia, cefalea, artralgia y anorexia).

En niños la dosis de LVD es de 3mg/kg/día y el tratamiento debe extenderse durante al menos 52 semanas. Las tasas de seroconversión del HBeAg y la incidencia de resistencia son semejantes a las observadas en los adultos.³⁴ Otras drogas, como ADV, ETV, LdT y PEG IFN, deben ser validadas para su uso en pediatría.³⁵

Coinfección HIV-HBV

En el mundo existen aproximadamente 40 millones de portadores de infección HIV, de los cuales un 5% a 10% se encuentran coinfectados por HBV. La coinfección, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (CD4 < 200 células/ml), puede empeorar la historia natural de la hepatitis crónica por HBV. En este grupo de pacientes la seroconversión del HBeAg es menos frecuente, el nivel de HBV DNA es más elevado y la lesión hepática es más agresiva y con mayor morbimortalidad que en los mono infectados por HBV.³⁶ El estudio histológico es de gran importancia para determinar la severidad del daño hepático y la oportunidad terapéutica. El tratamiento del HIV puede llevar a la reactivación de la hepatitis por reconstitución inmune.

Los candidatos a tratamiento del HBV en individuos coinfectados no difieren de los mono infectados. Sin embargo, existen algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta según el paciente requiera o no HAART.³⁷ En aquellos que van a iniciar HAART o que ya estén bajo este tratamiento, se debería incluir TDV dentro del esquema para evitar la emergencia de cepas resistentes al LVD.³⁸ En aquellos que no requieren HAART, se deben utilizar drogas sin acción anti-HIV como ADV o en casos seleccionados PEG IFN alfa, si bien existen pocos

datos a favor de la utilización de este último en esta población. El tratamiento con LVD o TDV en monoterapia está contraindicado. De acuerdo a recientes comunicaciones, no se debe utilizar ETV en monoterapia en este grupo de pacientes pues se ha demostrado una acción anti-HIV de esta droga con aparición de variantes resistentes del HIV.³⁹

Debido a que son escasas las posibilidades terapéuticas en pacientes que aún no requieren HAART, se debe indicar tratamiento cuando el grado de fibrosis sea > 2 (METAVIR) o anticipar el inicio del HAART incluyendo TDV de acuerdo a lo descrito previamente.

Tratamiento en pacientes resistentes a lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir o tenofovir

El tratamiento de la hepatitis crónica B con antivirales requiere habitualmente de un período de tiempo prolongado. Los análogos de nucleós(t)idos producen una respuesta casi universal en lo que a supresión de la replicación viral se refiere. Sin embargo, la eficacia de la terapia a largo plazo tiende a disminuir progresivamente a medida que aumenta la resistencia a los antivirales, por la aparición de cepas mutantes resistentes a estos fármacos.

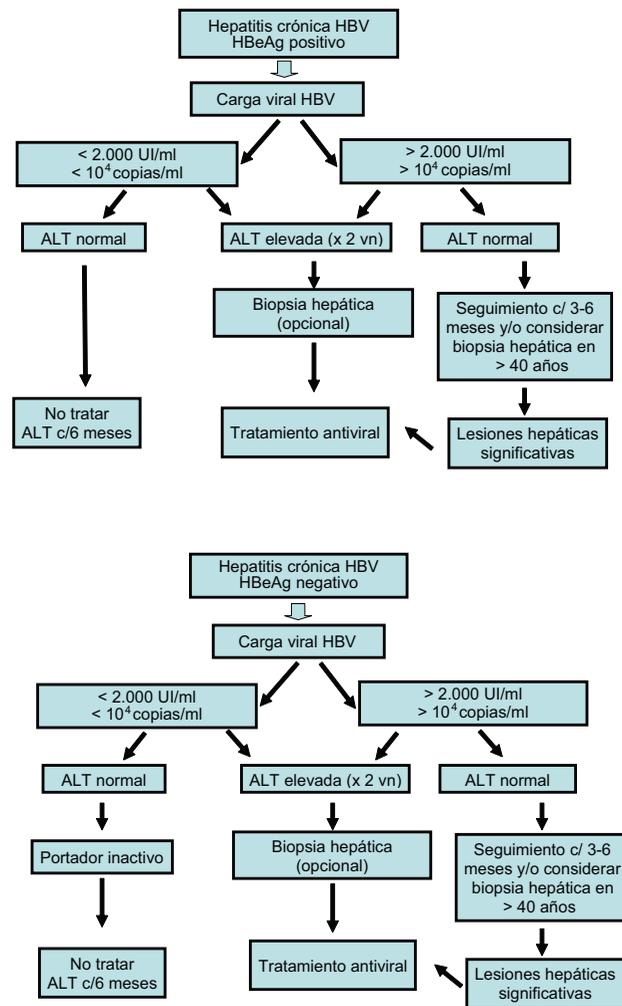
El diagnóstico de resistencia se establece por la reaparición en suero de HBV DNA después de un período de indetectabilidad, o su elevación mayor a 1 log durante el tratamiento luego de haber presentado una respuesta virológica.⁴⁰

Resultados recientes indican que en pacientes con evidencias de resistencia a LVD es preferible utilizar tratamiento combinado debido a que la utilización de monoterapia puede asociarse con mayor frecuencia a una futura resistencia. La rotación a monoterapia con ETV a dosis de 1 mg/día resulta en una disminución significativa de la carga viral y mejoría histológica en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la mutación preexistente de resistencia a LVD puede predisponer a resistencia a ETV.⁴¹ Entre las opciones de tratamiento combinado se puede optar por el agregado de ADV⁴² o TDV, o interrumpir LVD e iniciar emtricitabina combinado con TDV. Cuanto más precozmente se realicen estos cambios, más rápidamente se podrá controlar la replicación viral en el paciente resistente a LVD.

En caso de resistencia a ADV, se recomienda agregar o cambiar a ETV.⁴³ Otra opción es el agregado

de LVD o cambiar por la combinación de ETV y TDV o de emtricitabina y TDV. En caso de resistencia a LdT, está indicado agregar ADV o TDV, y no se recomienda cambiar a ETV ya que la mutación preexistente de resistencia a LdT puede predisponer a resistencia a ETV.⁴¹ En caso de resistencia a ETV, estudios *in vitro* han demostrado actividad de ADV o TDV, pero aún no existen datos clínicos que lo confirmen. En caso de resistencia a TDV, debería agregarse ETV.

Algoritmo del manejo de la hepatitis crónica B



Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004;11:97-107.

2. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Kao JH, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
3. Gish R, Gadano A. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-798.
4. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y, Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34 (Suppl 2):S8-S13.
5. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127:177-184.
6. Pezzano SC, Torres C, Fainboim HA, Bouzas MB, Schroder T, Giuliano SF, Paz S, Alvarez E, Campos RH, Mbayed VA. Hepatitis B virus in Buenos Aires, Argentina: genotypes, virological characteristics and clinical outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(2):223-31.
7. França PH, González JE, Munné MS, Brandão LH, Gouvea VS, Sablon E, Vanderborcht BO. Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected Argentinean blood donors. *J Clin Microbiol* 2004;42:5015-5021.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
9. Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: An Update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
11. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Woon PS, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352: 2682-2695.
12. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condrey LD, Chien RN. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.
13. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1717.
14. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, Hussain M, Lok AS. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
15. Daruich J, Gadano A, Fainboim H, Pessoa M, Cheinquer H. Guía Latinoamericana de Tratamiento de la Hepatitis Crónica B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:168-177.
16. Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonno R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133:1437-44.
17. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Kleczewski K, Daniel Tenney D. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naive patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;vol (suppl 1):229A.
18. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA; Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
19. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, Morabito A, Colombo M. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.
20. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
22. Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44(suppl 1):231A.
23. Lai ChL, Shouval D, Lok A, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. Entecavir for HBeAg negative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entecavir to lamivudine for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in nucleoside-naive patients. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
24. Lai ChL, Gane E, Hsu ChW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov N, Zeuzem S, Di Bisceglie A, Chao GC, Constance F, Brown NA. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs lamivudine. *Hepatology* 2006;44 (Suppl 1):222A.
25. DiBisceglie A, Lai Ch, Gane E, Chen Y, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Zeuzem S, Rasenack J, Bzowej N, Han SH, Naoumov N, Hwang SG, Lim SG, Chao GC, Fielman BA, Brown NA. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006;44 (Suppl 1):230A.
26. Lusida MI, Surayah, Sakugawa H, Nagano-Fujii M, Soetjpto, Mulyanto, Handajani R, Boediwarsono, Setiawan PB, Nidom CA, Ohgimoto S, Hotta H. Genotype and subtype analyses of hepatitis B virus (HBV) and possible coinfection of HBV and hepatitis C virus (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients with chronic liver disease and patients on hemodialysis in Surabaya, Indonesia. *Microbiol Immunol* 2003;47:969-975.

27. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, Akdogan M, Tahan V, Mert A, Sut N, Ozaras R, Midilli K, Ozbay G. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:657-663.
28. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Bock T, Zachou K, Bozkaya H, Drebbler U, Meyer S, Dienes HP, Manns MP. 72 week data of the hidit-1 trial: a multicenter randomised study comparing peginterferon alfa-2a plus adefovir vs peginterferon alfa 2a plus placebo vs adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl 1):4A.
29. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. HBV infection in patients with end-stage renal disease. *Sem Liver Dis* 2004;24 (Suppl 1):S63-S70.
30. Girndt M, Kohler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Sem Nephrol* 2002;22:340-350.
31. Idilman R, Arat M, Soydan E, Törüner M, Soykan I, Akbulut H, Arslan O, Ozcan M, Türkyilmaz AR, Bozdayi M, Karayalçin S, Van Thiel DH, Ozden A, Beksaç M, Akan H. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies. *J Viral Hepatitis* 2004;11:141-147.
32. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
33. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinacional randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.
34. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346(22):1706-173.
35. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/ interferon alfa treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2005;148: 228-233.
36. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.
37. Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl 1):S90-S94.
38. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, Sheldon J, Bruno R, von Boemmel F, Hoffmann C, Rockstroh J, Stoehr A, Wolf E, Soriano V, Berger F, Berg T, Carlebach A, Schwarze-Zander C, Schürmann D, Jaeger H, Mauss S. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006;20:1951-1954.
39. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL. The HBV drug entecavir. Effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614-2625.
40. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006;44:593-606.
41. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonna RJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
42. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto M, Andreone P, Sagnelli E, Fagioli S, Mazzella G, Raimondo G, Gaeta G, Ascione A. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44 (Suppl 1):693A.
43. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, Brosgart C, Colledge D, Edwards R, Ayres A, Bartholomeusz A, Locarnini S. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.