

Adefovir en el tratamiento de la infección por virus B

R. Bárcena Marugán

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El adefovir dipivoxil es la prodroga del adefovir, un análogo acíclico del deoxiadenosina-5-monofosfato (dAMP) nucleótido que tiene una potente actividad antiviral frente al virus de la hepatitis B (VHB). Está esterificado con 2 moléculas de ácido piválico (diéster). Tiene buena biodisponibilidad por vía oral y es rápidamente convertida a adefovir en plasma y tejidos. Tiene una vida media de 5 a 7 horas y el 90% de la droga se excreta por orina en 24 horas. Requiere la conversión intracelular por la adenilato kinasa celular a su metabolito activo, el adefovir difosfato. Después de ser transportado intracelularmente por un mecanismo basado en receptores, es fosforilado a su forma difosfato, la cual es deoxiadenosina-5''-trifosfato pero sin la raíz 3 hidroxílica. Ésta inhibe competitivamente la incorporación de la desoxi-adenosina trifosfato e inhibe la elongación de la cadena minus del ADN-VHB. De esta manera resulta en una inhibición competitiva de la síntesis de ADN por la polimerasa ADN y transcriptasa reversas. El adefovir ha demostrado su efectividad en suprimir la replicación del HVB cepa salvaje, mutante precore y cepas mutantes resistentes a lamivudina.

EFICACIA CLÍNICA

Hepatitis crónica HBeAg positivos

La eficacia terapéutica del adefovir oral en monoterapia en dosis de 10 o 30 mg/día se ha estudiado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado placebo-fármaco sobre 515 pacientes (evidencia I) con objetivo primario de valorar la mejoría histológica, definida como la mejoría en 2 puntos en la actividad necroinflamatoria en la escala de Knodell, sin empeoramiento en la fibrosis. El objetivo secundario fue valorar el descenso del ADN-VHB,

proporción de pacientes con ADN-VHB indetectable, normalización de ALAT y la proporción de pacientes con seroconversión HBeAg. A las 48 semanas el 55% y 59% de los pacientes con adefovir 10 y 30 mg tuvieron mejoría histológica frente al 25% del grupo placebo. La pérdida del HBeAg ocurrió en el 24 y 27% de los tratados y 12 y 14% desarrollaron antiHBe. El ADN-VHB se hizo indetectable en el 21 y 39%, respectivamente, y la normalización de ALT en el 48% y 55% de los tratados con 10 y 30 mg, respectivamente. Además se estableció que la dosis de 10 mg era tan eficaz como 30 mg¹ (*grado I de evidencia*).

Los pacientes de este estudio continuaron en un nuevo estudio abierto no controlado prospectivo. Trescientos nueve pacientes recibieron más de una dosis de 10 mg en el segundo año, 296, 231 y 84 pacientes fueron seguidos 48, 96 y 144 semanas, respectivamente, recibiendo ADF 10 mg/día. La pérdida de HBeAg ocurrió en el 21, 42 y 51 de los pacientes al primer, segundo y tercer año, con seroconversión antiHBe hasta el 12, 29 y 43% al cabo de 1, 2 y 3 años de tratamiento. El ADN-VHB se hizo indetectable en el 28% al primer año y hasta el 45 y 56% en el segundo y tercero, respectivamente. La normalización de las cifras de ALAT sérica ocurrió en el 58, 71 y 81%, respectivamente. Ningún paciente presentó aumento de la creatinina superior a 0,5 mg/ml o del fosforo sérico > 1,5 mg/ml. La extensión de la duración del tratamiento se acompañó de mayor efecto y sin evidenciarse efectos secundarios² (*grado II de evidencia*).

Hepatitis crónica HBeAg negativos

Un estudio randomizado y controlado de 185 pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo, tratados o con ADF 10 mg/día o placebo por 48 semanas (relación 2:1) y doble ciego, demostró la eficacia terapéutica del adefovir oral en monoterapia en dosis de 10 mg/día. El objetivo primario fue la respuesta histológica. A las 48 semanas el 64% de los tratados con ADF (77 de 121) presentaron mejoría histológica frente al 33% de placebo (21 de 64) $P < 0,001$. El ADN se redujo a < 400 copias en el 51% de

Correspondencia: Dr. R. Bárcena Marugán.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: Rbarcena.hrc@Salud.Madrid.org

los tratados con ADF frente a 0% $P < 0,001$ y las cifras séricas de ALAT se normalizaron en el 72% (84 de 116) en el grupo tratado frente al 29% en el grupo placebo. No hubo diferencias en los efectos secundarios con el placebo³ (*grado I de evidencia clínica*). Cuando se interrumpió la terapia de ADF a las 48 semanas se reasignaron a ADF o placebo (en un segundo estudio). A los pacientes que habían recibido placebo inicialmente, se les asignó a ADF 10 mg/día. A las 96 semanas a los que habían recibido ADF se les propuso continuar con ADF. El ADN descendió $3,47 \log_{10}$ copias/ml a la semana 96 y $3,63 \log_{10}$ a la semana 144. Además en el 71% de los pacientes que recibieron ADF la carga viral fue menor de 1.000 copias/ml. Por el contrario, en la mayoría de los pacientes que cambiaron de ADF a placebo se perdió el beneficio del tratamiento a las 4 semanas y sólo 8% tenían < 1.000 copias a la semana 96. Hubo 2 pacientes que perdieron el HBeAg, uno en el grupo ADF desde el inicio, que ocurrió a la 72.^a semana de tratamiento y otro en el grupo placebo inicial al que se le cambió a ADF a la 20.^a semana de estar con el fármaco. El descenso de transaminasas fue significativamente mayor en los grupos que continuaron con ADF o pasaron de placebo a ADF que el grupo que pasó de ADF a placebo ($p = 0,01$), y en la semana 96 el 73% y 80% de los grupos que estaban con ADF tenían ALT normal frente al 32% del grupo placebo. En el grupo que continuó hasta la semana 144 la ALAT permaneció igual, con normalización en el 69% de estos pacientes. Por el contrario, en el grupo placebo se produjo un aumento de la ALAT sérica a valores previos al tratamiento y en el 32,5% se produjo un pico de más de 10 veces valores normales.

Entre los que comenzaron con ADF a la semana 48 o continuaron con ADF apareció resistencia rtN236T y rtA181V en el 5,9% de los pacientes a la semana 144 y en los demás se mantuvo el beneficio del tratamiento⁴ (*grado II de evidencia*).

El ADF es eficaz en todos los genotipos e independientemente de los niveles de ADN y del estado HBeAg o raza⁵ (estudio fase III, multicéntrico, randomizado controlado) (*grado I de evidencia*).

Adefovir en pacientes con infección por VHB resistente a lamivudina

El adefovir ha demostrado que es eficaz en pacientes infectados por VHB resistente a lamivudina. En un estudio prospectivo y controlado de tratamiento con ADF con o sin lamivudina en 46 pacientes con hepatopatía crónica B descompensada, HBeAg positivos y VHB resistente a lamivudina, 18 fueron asignados a ser tratados con ADF y 28 con Lam y ADF por 24 semanas. El 83% de los pacientes del grupo de monoterapia con ADF y el 86% del grupo de terapia combinada alcanzaron niveles indetectables de ADN-VHB ($< 0,5$ pg/ml). Las transaminasas se normalizaron en el 78% y 82% de los pacientes y el Child Turcot o MELD se redujo 3 o 5 puntos en el grupo de monoterapia y 2 o 2 en el grupo de combinación. Ambos fueron eficaces. La terapia de combinación no mostró

más efecto⁶ (*grado II de evidencia, prospectivo controlado*).

En otro reciente estudio, 59 pacientes HBeAg positivos con genotipo resistente a lamivudina, ALAT sérica alta y ADN-VHB $> 10^6 \log_{10}$ copias/ml y enfermedad hepática compensada fueron randomizados a ADF 10 mg/día, Lam 100 mg/día, o oamivudina y ADF en las mismas dosis. El objetivo primario fue el descenso del ADN-VHB a las 16 semanas. El ADN del VHB descendió $-0,07 \log_{10}$ en el grupo de lamivudina, y $-2,45 \log_{10}$ y $2,46 \log_{10}$ copias/ml en los grupos de ADF y de ADF + Lam, respectivamente ($p < 0,001$). A las 48 semanas el descenso del ADN-VHB fue $0,0 \log_{10}$; $-3,59 \log_{10}$ y $-4,04 \log_{10}$ copias/ml. La desaparición del HBeAg ocurrió en 3 casos de los pacientes que recibieron ADF y en uno del grupo de lamivudina. Un caso en el grupo tratado con ADF perdió el HBeAg⁷ (*grado de evidencia I, controlado randomizado*).

En otro estudio prospectivo, controlado, randomizado a ADF frente a placebo, estudian la eficacia y seguridad de añadir ADF a 135 pacientes con HCB e YMDD mutante. De los 95 pacientes con hepatitis compensada (grupo A) 46 pacientes se randomizaron a tratamiento con 10 mg/día de ADF y 49 a placebo durante 52 semanas, mientras continuaban con lamivudina y 40 pacientes con cirrosis descompensada o hepatitis B postrasplante fueron asignados a ADF 10 mg/ml/día y lamivudina 100 mg/día (grupo B). El objetivo primario fue la frecuencia de descenso de ADN a $10^5 \log_{10}$ copias/ml o descenso de $2 \log_{10}$ copias/ml desde la basal, a las 48 y 52 semanas de tratamiento. El ADN cayó en 39 de los pacientes del grupo A de terapia combinada (85%) y en 11 de 46 de los pacientes que recibieron con lamivudina ($p < 0,001$). Normalizaron las cifras de ALAT 36 pacientes en terapia combinada frente a 3 pacientes en tratamiento con lamivudina ($p < 0,002$). En el grupo B 36 de 39 (92%) tuvieron respuesta virológica y mejoría de bioquímica ($p < 0,001$). Encuentran que la adición de ADF a lamivudina es eficaz y bien tolerado⁸ (*grado de evidencia I-II, controlado randomizado y no controlado en pacientes con cirrosis o hepatitis postrasplante*).

Adefovir en pacientes coinfectados por HIV y VHB

No hay estudios controlados, randomizados de tratamiento con adefovir en este grupo de pacientes.

En un estudio piloto (estudio abierto, no controlado) de 48 semanas de tratamiento de pacientes HIV y VHB positivos resistentes a lamivudina tratados con ADF 10 mg/día, además de lamivudina, se produjo un descenso de ADN del VHB de $8,64 \log_{10}$ copias/ml, sin resistencia virológica durante el tratamiento y sin mutaciones en el ARN del HIV, ni cambios en el recuento de CD4 o carga de HIV. En 15 pacientes a los que se les realizó una biopsia antes del tratamiento y a la semana 48 se demostró una reducción del IAH sin mejoría de la fibrosis⁹ (METAVIR) (*grado de evidencia III*).

En otro estudio piloto, abierto prospectivo de 35 pacientes HIV-1 ARN positivos y ADN-VHB positivos resis-

tentes a lamivudina con función renal normal, fueron tratados añadiendo adefovir 10 mg/día además de terapia antirretroviral incluyendo lamivudina. Veintinueve de ellos fueron tratados 144 semanas. El ADN descendió de $9,76 \log_{10}$ copias/ml a $4,68 \log_{10}$ copias/ml, $5,24 \log_{10}$ y $5,90 \log_{10}$ copias/ml a las 48, 96 y 144 semanas ($p < 0,0001$). En siete pacientes el ADN-VHB descendió a $< 2,3 \log_{10}$ copias/ml. La ALAT se normalizó en el 71% (20 de 28). Dos pacientes seroconvirtieron a antiHBe a la semana 48. El HIV y las CD4 permanecieron estables. No se detectó resistencias al ADF¹⁰ (*grado de evidencia III*). Por otra parte parece que, en pacientes que no requieren terapia antirretroviral para el HIV, el uso de ADF para tratamiento de la hepatitis B no origina resistencias en el HIV, al menos en los 6 primeros meses¹¹ (7 pacientes; observacional) (*grado de evidencia III-IV*).

Adefovir en pacientes con trasplante hepático

Prácticamente todos los estudios realizados en pacientes con cirrosis descompensada o trasplantados eran pacientes previamente tratados con lamivudina, que habían desarrollado resistencia a ella y se les ha añadido o cambiado a adefovir.

En un amplio estudio abierto multicéntrico de 324 pacientes, 128 pacientes con cirrosis B pretrasplante y 196 después de haber recibido un trasplante hepático fueron tratados con ADF 10 mg/día durante una media de 18,7 y 56,1 semanas, respectivamente. Entre los que recibieron el tratamiento 48 semanas, 81% de los 128 pacientes que comenzaron el tratamiento antes del TH y 34% de los 196 que comenzaron después del TH presentaron respuesta virológica (ADN indetectable; PCR < 400 copias/ml). Las transaminasas se normalizaron en el 76% y 49%, respectivamente. La albúmina en el 81% y 76%, la bilirrubina en el 50% y 75% y el tiempo de protrombina en el 83% y 20%. El *score* Child Pugh mejoró en el 90% de ambas cohortes. No se encontró resistencia en los primeras 48 semanas¹² (*estudio abierto multicéntrico, amplio, cohorte, bien diseñado; evidencia II*).

En otro estudio abierto en 131 pacientes trasplantados con hepatitis crónica B resistente a lamivudina y ADN-VHB positivo por hibridación o mayor de 1×10^6 copias/ml por PCR y ALAT altas (98% con mutación YMDD y además de las mutaciones rtM204V/I y rtL180M el 19% tenían la mutación rtV173L), se encontraron cuatro patrones mayores de resistencia a Lam rtL180M + rtM204V (60%), rtV173L + rtL180M + rtM204V (19%), rtM204I (9%) y rtL180M + rtM204I (9%). El tratamiento con adefovir fue igual de eficaz en los pacientes con virus resistentes a lamivudina de cualquiera de los cuatro patrones¹³ (*grado de evidencia II*).

Igualmente en un pequeño estudio de 16 pacientes con VHB resistente a lamivudina (mutante YMDD) desde antes del trasplante y tratados con Lam + ADF + gammaglobulina encuentran que, pese a tener replicación en el momento del TH, después del TH desaparece el HBsAg y se mantienen sin replicación después de un período de se-

guimiento de 21,1 meses (r 4,4-68,9 m). Concluyen que, pese a la replicación en el momento del TH, no se produce recidiva si desde ese momento se les trata con adefovir y se utiliza gammaglobulina y ADF después del TH¹⁴ (*grado de evidencia II*).

Hay varios estudios de series de casos que demuestran también clara eficacia del adefovir en el tratamiento de la infección por VHB resistente a lamivudina en pacientes trasplantados. Un estudio multicéntrico español analiza la eficacia y seguridad en 42 pacientes con hepatitis crónica B postrasplante seguidos durante 21,5 meses (R = 12 a 31). Veinticuatro casos eran recurrencia de VHB postrasplante y 18 pacientes presentaron infección *de novo*. Todos tenían ALAT alta y ADN-VHB positivo por hibridación o ADN $> 1 \times 10^6$ copias/ml; 30 pacientes eran HBsAg positivo. Al final del seguimiento en el 64% el ADN era indetectable, 6 perdieron el HBsAg y 4 desarrollaron antiHBe. El HBsAg se hizo indetectable en 4 (9,5%), aunque ninguno desarrolló antiHBs con un tiempo medio de tratamiento de 24 meses. No hubo cambios en las cifras de creatinina sérica y sólo un paciente presentó deterioro de la función renal manifestada por aumento de la creatinina de $> 1 \text{ mg/ml}$ ¹⁵ (*evidencia III; serie de casos, prospectivo, multicéntrico*).

Resistencia al adefovir

Se define un efecto antiviral como una reducción, como mínimo, del ADN del VHB de 1 log UI/ml a los 3 meses del inicio de la terapia. Fallo primario del tratamiento, el fallo para alcanzar este descenso.

Un incremento en la carga vírica sérica de 1 log desde el alcanzado en caso de respuesta se define como fallo secundario de tratamiento. En ese caso se requiere el fenotipar o genotipar, la muestra sérica para confirmar fallo secundario o resistencia.

La resistencia al adefovir emerge lentamente. En un estudio de 695 pacientes pertenecientes a tres estudios randomizados y controlados doble ciegos de pacientes con hepatitis crónica B tratados con ADF, en el que 467 fueron tratados con ADF y 228 con placebo, se estudiaron las mutaciones genotípicamente en los pacientes con ADN-VHB detectable a las 48 semanas comparando con la basal (271 en el grupo tratado y 227 en el placebo). Se encontraron 4 sustituciones (rtS119A, rtH133L, rtV214A, y rtH234Q), cada una en un sitio conservado de la polimerasa en 4 pacientes tratados y 7 sustituciones conservadas en 6 pacientes placebo. Los pacientes con las 4 sustituciones mantenían sensibilidad al ADF y presentaron unas caídas del ADN a las 48 semanas de $3,3$ a $5,9 \log_{10}$ copias/ml sin fenómeno rebote (y se fenotipó *in vitro* en los pacientes con sustituciones conservadas en la polimerasa o ADN $> 1,0$ log o aumento en el ADN desde el inicio). Por lo tanto, parece que no aparecen resistencias en las primeras 48 semanas^{1,16} (*grado I de evidencia; grado I de evidencia*). No obstante, los cambios simples de nucleótidos que originan sustituciones rtN236T y/o rtA181V/T son suficientes para causar

fallo clínico del adefovir. Esta resistencia aparece con un grado acumulativo anual del 2,5% los 4 primeros años a partir del primero⁵ (*grado I de evidencia*). En un reciente estudio de 124 pacientes HBeAg negativo sin tratamiento previo con análogos y tratados con ADV 10 mg/día, se estimó la resistencia del 0% al primer año, 3% al segundo año, 11% al tercer año y 18% al cuarto año¹⁷ (*grado II de evidencia*). Estudios *in vitro* han demostrado que esta mutación confiere resistencia al ADF, pero que la mutante resistente es sensible a lamivudina y entecavir.

Otro reciente estudio sobre respuesta virológica y resistencia al ADF trata 43 pacientes durante un período medio de 18 meses (r: 6-45). De ellos 29 eran HBeAg positivo (genotipo A 46%, B 8%, C 21% y D 25%). De los 43 pacientes, 9 recibieron adefovir como tratamiento *de novo* y 34 habían recibido lamivudina (de ellos, 29 habían hecho *breakthrough* y se confirmó la resistencia en 11) y a 5 pacientes se les administró adefovir manteniendo la lamivudina para evitar resistencia. De los 34 pacientes 18 recibieron únicamente adefovir, y 16 mantuvieron la lamivudina además del ADF. Los pacientes que recibieron ambos fármacos tuvieron más descenso del ADN (NS). La resistencia apareció en 6 con una probabilidad estimada de 0%, 16% y 22% a 12, 18 y 24 meses. Los pacientes que desarrollaron resistencia fueron mayores (55 vs. 44; $p < 0,04$) y la duración del tratamiento combinado con lamivudina y ADF fue menor (0,2 vs. 3,6 meses; $p < 0,001$). Entre los 34 pacientes con tratamiento con lamivudina previa, los 5 que hicieron resistencia estaban en tratamiento con ADF en monoterapia, en contraste a los 9 de 29 que no lo hicieron (100% vs. 31%; $p = 0,001$). A pesar de la baja prevalencia el genotipo D fue más común entre los que desarrollaron resistencia (67 vs. 11%; $p = 0,02$). De los 20 sin respuesta virológica y sin demostrarse resistencia sólo uno tenía una mutación. Este trabajo sugiere que la combinación de lamivudina y ADF puede evitar la aparición de resistencia al ADF en pacientes con VHB resistentes a lamivudina y que la resistencia aparece con más frecuencia en el genotipo D¹⁸ (*grado de evidencia II-III; estudio prospectivo de todos los pacientes que recibieron ADF > 6 meses en una única clínica*).

En un amplio estudio de cohorte de 604 pacientes de 25 centros italianos tratados con ADF por hepatitis crónica B resistente a lamivudina encontraron 6% de pérdida de respuesta y en el análisis multivariable la monoterapia con ADF y el mantener ADN detectable a las 24 semanas se asoció a mayores posibilidades de pérdida de respuesta¹⁹ (*estudio de cohorte amplio prospectivo de larga duración; evidencia II*).

Dosis, duración y seguridad

La dosis recomendada para adultos es de 10 mg/día¹⁻⁴. La seguridad del adefovir es semejante al placebo¹⁻⁴. Los intervalos de dosis serían incrementados en pacientes con insuficiencia renal. No se ha observado nefrotoxicidad (in-

cremento de creatinina $> 0,5$ mg/dl sobre la basal) en un amplio estudio controlado, randomizado doble ciego de adefovir frente a placebo con dosis de 10 mg/día. Hubo leve nefrotoxicidad con dosis de 30 mg²⁰. La duración de la terapia no está clara. En los pacientes HBeAg positivos, la eficacia aumenta con el tiempo de tratamiento². La duración de la seroconversión HBeAg después de parar la administración de ADF no es bien conocida. En los pacientes HBeAg negativos se requieren tratamientos de larga duración, pues la recaída al retirar el tratamiento después de un año es la regla⁴. Basado en la experiencia de la lamivudina se aconseja mantener la dosis de adefovir hasta al menos 6 meses después de la seroconversión HBeAg/antiHBeAg y que se haya confirmado en dos ocasiones separadas por 2 meses. En pacientes resistentes a lamivudina el tratamiento se mantendrá por largos períodos de tiempo y se aconseja que sea indefinido en pacientes con cirrosis descompensada o pacientes trasplantados con hepatitis B recurrente.

Recomendaciones

1. La dosis recomendada de adefovir es de 10 mg/día para adultos (*evidencia I A*).
2. La duración mínima del tratamiento para pacientes HBeAg positivos es de un año (*evidencia I A*). La respuesta virológica y la seroconversión se incrementa con el tiempo, al menos hasta la semana 144 (*evidencia II A*). El tratamiento es seguro al menos durante 144 semanas (*II A*).
3. La duración del tratamiento para pacientes HBeAg negativos debe ser superior a un año (*evidencia I A*). La interrupción del tratamiento a las 48 semanas conduce a pérdida del efecto (*evidencia I*). Se puede mantener con seguridad hasta 144 semanas (*evidencia I A*).
4. El adefovir es eficaz en pacientes HBeAg positivos o HBeAg negativos con mutaciones resistentes a lamivudina (*evidencia grado I A*).
5. El adefovir es eficaz en pacientes con hepatitis B HBeAg positivo o negativo coinfectados por HIV (*evidencia II A*) y es seguro en tratamientos de 144 semanas (*evidencia II B*).
6. El adefovir es eficaz en pacientes trasplantados con hepatitis B por recurrencia de infección previa o por infección de novo (*evidencia II A*). Es igualmente eficaz para prevenir la recurrencia de la infección postrasplante, junto al uso de gammaglobulina (*evidencia II A*).
7. La duración en pacientes con VHB resistentes a lamivudina, aunque no está establecida, debe ser de larga duración, posiblemente indefinida en pacientes con cirrosis descompensada o recurrencia postrasplante (*evidencia II-III B*).
8. No está establecido si en casos de resistencia a lamivudina o cirrosis descompensada es mejor la terapia combinada de adefovir y lamivudina o la monoterapia con adefovir. Datos recientes parecen indicar mayor eficacia antivírica y menos aparición de resistencias con ambos fármacos (*III B*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil 437. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348:808-16. (*Grado de evidencia I*)
2. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Huntington CA, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADF) 10 mg in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) patients. Increasing serologic, virologic and biochemical responses over time. 55th AASD Meeting 2004. Abstract 1135. (*Estudio abierto; grado de evidencia I-II*)
3. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348(9):848-50. (*Estudio randomizado y controlado; grado de evidencia I*)
4. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2673-81. (*Estudio randomizado y controlado; grado de evidencia I*)
5. Westland C, Delaney W 4th, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil 1. *Gastroenterology.* 2003;125(1):107-16. (*Grado de evidencia I*)
6. Kim KM, Choi WB, Lim YS, Lee HC, Ching YH, Lee YS, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Korean Med Sci.* 2005; 20:821-8. (*Grado de evidencia II*)
7. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2004;126(1):91-101. (*Grado de evidencia I*)
8. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2004;126(1):81-90. (*Grado de evidencia I*)
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet.* 2001;358(9283):718-23. (*Grado de evidencia III*)
10. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Calvez V, Marcellin AG, Fievet MH, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol.* 2006;44(1):62-7. (*Grado de evidencia III*)
11. Sheldon JA, Corral A, Rodes B, Mauss S, Rockstroh J, Berger F, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naive HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005;19(17):2036-8. (*Grado de evidencia III-IV*)
12. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al.; Behalf of the Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology.* 2003;38(6):1419-27. (*Cohorte, abierto, multicéntrico, bien diseñado; grado de evidencia II*)
13. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, Wulfsohn M, Lama N, Gibbs CS, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients. *J Viral Hepat.* 2005;12(1):67-73. (*Cohorte, abierto, bien diseñado; grado de evidencia II*)
14. Lo CM, Liu CL, Lau GK, Chan SC, Ng IO, Fan ST. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine. *Liver Transpl.* 2005;11(7):807-13. (*Grado de evidencia III*)
15. Bárcena R, Del Campo S, Moraleda G, Casanovas T, Prieto M, Buti M, et al. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc.* 2005;37:3960-2. (*Serie de casos seguidos prospectivamente, multicéntrico; grado de evidencia III*)
16. Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, Gibbs CS, Miller MD, Wulfsohn M, et al. 437 and 438 Study Teams Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2003;38(1):96-103. (*Randomizados, controlados doble ciego; grado de evidencia I*)
17. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Curie G, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol.* 2005;42(Suppl 2):A36.
18. Fung SK, Chae HB, Fontana R, Conjeevaran H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006;44:283-90. (*Grado de evidencia: serie de casos con seguimiento prospectivo de los pacientes que recibieron ADF > 6 meses; grado de evidencia III*)
19. Lamperico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Andreone P, Brunetto M, et al. A multicenter Italian study of rescue adefovir dipivoxil therapy in lamivudine resistant patient: a 2 years analysis of 604 patients. *Hepatology.* 2005;42:591A-1003.
20. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie, et al; Adefovir Dipivoxil International 437 Study Group; Adefovir Dipivoxil International 438 Study Group. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int.* 2004;66(3):1153-8. (*Grado de evidencia I*)