



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Manejo clínico y tratamiento de los pacientes con hepatitis B

Eva Van den Eynde<sup>a,\*</sup> y Mar Riveiro-Barciela<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Hepatitis B crónica  
Tratamiento  
Interferón  
Tenofovir  
Entecavir  
Cirrosis hepática  
Carcinoma hepatocelular

La hepatitis B crónica es una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aproximadamente un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección pasada o presente por el virus de la hepatitis B (VHB) y 350-400 millones de personas son portadores crónicos del antígeno de superficie del VHB. El objetivo del tratamiento es prevenir la aparición de fibrosis hepática y el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatocarcinoma mediante la supresión mantenida de la replicación viral. Actualmente existen dos estrategias para el tratamiento de la hepatitis B crónica: el interferón pegilado y el tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos/nucleótidos. El interferón pegilado tiene la ventaja de ser un tratamiento de duración limitada y está especialmente indicado en aquellos pacientes con hepatitis crónica con HBeAg (antígeno e de la hepatitis B) positivo, pero su perfil de eventos adversos desfavorable y la vía de administración parenteral hacen que sea menos utilizado que los análogos de nucleósidos/nucleótidos. Tenofovir y entecavir han demostrado ser potentes inhibidores del VHB con una alta barrera genética a la resistencia y pocos efectos adversos, por lo que se consideran los fármacos orales de primera línea.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Management and treatment of patients with hepatitis B

#### ABSTRACT

**Keywords:**

Chronic hepatitis B  
Treatment  
Interferon  
Tenofovir  
Entecavir  
Liver cirrhosis  
Hepatocellular carcinoma

Chronic hepatitis B is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Approximately one third of the world's population has serological evidence of past or present infection by hepatitis B virus (HBV) and 350-400 million people are chronic HBV surface antigen carriers. The aim of therapy is to prevent the onset of liver fibrosis and development of cirrhosis or hepatocarcinoma by sustained suppression of viral replication. Currently there are 2 strategies for the treatment of chronic hepatitis B: the pegylated interferon and long-term treatment with nucleoside/nucleotide analogues. Pegylated interferon has the advantage of being a treatment of limited duration, and is particularly suitable for patients with chronic hepatitis with positive HBeAg (hepatitis B e antigen), but the unfavorable adverse event profile and route of parenteral administration makes it less used than nucleoside/nucleotide analogues. Tenofovir and entecavir have shown to be potent inhibitors of HBV with a high genetic barrier to resistance and few adverse effects, so are considered as the first line therapy.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

A nivel mundial se estima que unos 350-400 millones de personas son portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y que alrededor de 600.000 personas mueren cada año como consecuencia de la hepatitis B<sup>1-3</sup>. En España la prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se sitúa en torno al 0,7%<sup>4</sup>, porcentaje que probablemente haya aumentado en los últimos años debido al incremento de emigrantes procedentes de zonas

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evanden@bellvitgehospital.cat (E. Van den Eynde).

**Tabla 1**  
Caracterización analítica de las diferentes fases de la infección crónica por el virus de la hepatitis B

	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	ADN-VHB	HBeAg	Anti-HBe	ALT
Inmunotolerancia	+	+	-	> 1.000.000 UI/ml	+	-	Normal
Aclaramiento inmune	+	+	-	> 20.000 UI/ml	+	-	Elevada
Portador inactivo	+	+	-	< 2.000 UI/ml	-	+	Normal
Hepatitis crónica HBeAg-	+	+	-	> 2.000 UI/ml	-	+	Elevada/normal
Remisión	-	+	±	Indetectable*	-	v	Normal

ALT: alanina aminotransferasa; Anti-HBc: anticuerpo del núcleo de la hepatitis B; Anti-HBe: anticuerpo e de la hepatitis B; Anti-HBs: anticuerpo de superficie de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

\*En ocasiones puede haber replicación a títulos bajos (ADN < 200 UI/ml) en caso de infección B oculta.

donde la infección es endémica, como el Sudeste Asiático, África Subsahariana o Europa del Este.

La infección por el VHB es un proceso dinámico que esquemáticamente se puede resumir en 5 fases<sup>5,6</sup>: a) fase de inmunotolerancia, típica de pacientes jóvenes con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo, con valores elevados de ADN-VHB y normales de alanina aminotransferasa (ALT), siendo la lesión hepática leve o ausente; b) fase de aclaramiento inmune, que se caracteriza por presentar HBeAg positivo, aunque con menor nivel de replicación, valores fluctuantes de ALT y un aumento de la actividad histológica con progresión de la fibrosis. Esta fase puede conducir a negativización del HBsAg o seroconversión del HBeAg a anticuerpos anti-HBe, aunque los pacientes que permanecen durante años en esta fase —sobre todo si presentan brotes repetidos de necrosis— pueden desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC); c) fase de portador inactivo del VHB, que se produce tras la seroconversión a anti-HBe, con valores normales de ALT, ADN-VHB bajo y lesión hepática leve; d) hepatitis B crónica con HBeAg negativo, que es la forma más frecuente de hepatitis B crónica en España, y se caracteriza por fluctuaciones en los valores de ALT y ADN-VHB, que se asocian con progresión de la fibrosis, y e) fase de remisión, con pérdida del HBsAg, con o sin desarrollo de anticuerpos anti-HBs. Las características analíticas de las diferentes fases de la infección crónica por el VHB se resumen en la tabla 1.

Los pacientes con infección crónica por VHB sin tratamiento tienen un riesgo de desarrollar cirrosis que varía del 8 al 20% a los 5 años y es mayor en los pacientes con hepatitis crónica con HBeAg negativo que en aquellos que están en la fase de aclaramiento inmune. Todos los pacientes con infección crónica por el VHB pueden desarrollar como complicación CHC. Sin embargo, la incidencia de CHC es mucho mayor en aquellos pacientes que se encuentran en fase de cirrosis hepática, con un riesgo a los 5 años que puede alcanzar hasta el 17% en el este asiático y el 10% en el oeste de Europa y Estados Unidos<sup>5</sup>. En caso de descompensación de la cirrosis, la probabilidad estimada de supervivencia es del 14-35% a los 5 años<sup>7</sup>.

### Seguimiento de los pacientes con hepatitis B crónica

La infección crónica por el VHB se diagnostica por la presencia en el suero de HBsAg durante un período de tiempo superior a 6 meses. Dado que la infección crónica por el VHB es un proceso dinámico, con cambios en la replicación viral y actividad bioquímica, es fundamental llevar a cabo un estudio minucioso que permita su clasificación y que debe incluir:

1. Analítica con hemograma, coagulación y bioquímica, incluyendo valores de transaminasas, electroforesis de proteínas y albúmina, estudio serológico (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs) y PCR cuantitativa del ADN-VHB. Además, dentro del estudio inicial debe descartarse coinfección por el virus de la hepatitis C, delta o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. Ecografía abdominal. Se recomienda para valorar el estado del hígado y la presencia de signos de hipertensión portal. Además, está indicado cribado periódico de CHC en los pacientes en fase de cirrosis, pacientes de origen africano o asiático con infección crónica activa o con antecedentes familiares de CHC<sup>8</sup>.

3. Elastografía hepática. Aunque los puntos de corte no están tan claramente validados como para la hepatitis C, en general se acepta que valores inferiores a 6,5 excluyen la presencia de lesión hepática significativa. Por contra, valores de elastografía superiores a 9,4 kPa son al menos sugestivos de fibrosis significativa y los superiores a 13 kPa, de cirrosis hepática<sup>9-11</sup>.

4. Biopsia hepática. No es imprescindible para establecer el grado de lesión hepática. No obstante, es útil en los pacientes en la denominada “zona gris” como son aquellos con transaminasas elevadas aunque por debajo de 2 veces el límite alto de la normalidad (sobre todo en mayores de 40 años), carga viral entre 2.000 y 20.000 UI/ml o valores de elastografía hepática entre 6,5 kPa y 9,2 kPa. Además, la biopsia hepática también es útil para valorar otras causas de lesión hepática como la esteatohepatitis no alcohólica.

Ante un paciente con HBeAg negativo puede resultar difícil establecer con claridad si se trata de un portador inactivo o de un paciente con hepatitis crónica activa, ya que en estos últimos los valores de ALT y ADN-VHB son fluctuantes, pudiendo presentarse transitoriamente con ADN-VHB < 20.000 UI/ml y ALT normal. Por esta razón es recomendable realizar determinaciones frecuentes (cada 3 meses) de ALT y ADN-VHB durante al menos 1 año para catalogar bien a estos pacientes<sup>12</sup>. Posteriormente, los sujetos con valores persistentemente normales de ALT, tanto HBeAg positivo (inmunotolerantes) como negativo (portadores inactivos), se pueden seguir mediante un control clínico y analítico semestral.

Por último, se recomienda realizar cribado de infección por VHB (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) en familiares de primer grado y parejas sexuales de los pacientes con hepatitis B crónica y vacunar a los convivientes cuando los marcadores serológicos sean negativos<sup>6</sup>.

### Tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B

#### Objetivos del tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, evitando el desarrollo de fibrosis hepática por medio de la supresión mantenida de la replicación viral<sup>16,13</sup>. Además, el control persistente de la infección se ha asociado con mejoría histológica<sup>14</sup>, con disminución del riesgo de progresión a cirrosis y de desarrollo de CHC<sup>15,16</sup>. La infección por VHB no se puede eliminar completamente, ya que el ADN circular covalentemente cerrado del VHB queda integrado en el núcleo de los hepatocitos. La finalidad última del tratamiento es la pérdida del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs; sin embargo, solo un

pequeño porcentaje de pacientes tratados de forma finita con interferón o durante muchos años con análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN) alcanzan dicho objetivo. Así pues, en la práctica clínica el objetivo es conseguir la supresión mantenida de la carga viral y en pacientes HBeAg positivos la seroconversión a anti-HBe y pérdida de HBeAg<sup>6,13</sup>.

#### Indicaciones de tratamiento

Tanto en los pacientes con HBeAg positivo como negativo, los criterios de tratamiento antiviral son<sup>6,13</sup>:

- Concentraciones de ALT por encima del doble de los valores normales junto con ADN-VHB > 20.000 UI/ml.
- ADN-VHB > 2.000 UI/ml y presencia de al menos un grado moderado de necroinflamación o fibrosis hepática, independientemente de los valores de ALT.
- Cirrosis hepática con ADN-VHB detectable.
- En los pacientes inmunotolerantes (HBeAg positivo con valores persistentemente normales de ALT) mayores de 30 años puede valorarse el inicio de tratamiento si presentan antecedentes familiares de cirrosis o CHC.

#### Tipos de tratamiento

Actualmente existen 2 tipos de terapias aprobadas para el tratamiento de la hepatitis B crónica: los AN, que actúan inhibiendo la transcriptasa reversa, y el interferón alfa. Las estrategias terapéuticas incluyen tratamiento a largo plazo con un análogo de nucleósido como entecavir (ETV) o de nucleótido como tenofovir disoproxil fumarato (TDF), o bien tratamiento finito con interferón-alfa pegilado (pegIFN $\alpha$ ).

#### Interferón-alfa pegilado

El tratamiento con pegIFN $\alpha$  tiene la ventaja de tener una duración limitada (48 semanas), no induce resistencias y, a día de hoy, es la terapia que logra con mayor posibilidad la pérdida del HBsAg (tabla 2). Sin embargo, su administración por vía parenteral y, sobre todo, su mala tolerancia debido a un importante número de efectos adversos (síndrome seudogripal, alteraciones hematológicas, etc.) obligan a reducir la dosis en aproximadamente el 25% de los pacientes y a interrumpirlo precozmente en el 5%. Además, está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada, enfermedades neurológicas o trastornos psiquiátricos graves, enfermedades autoinmunes o cito-penias. El grupo de pacientes al que mayor beneficio aporta son aquellos con HBeAg positivo, en los que induce conversión a anti-HBe en casi un tercio de los casos<sup>17,18</sup>. Ciertos factores como edad jo-

ven, genotipo (A y B), baja carga viral (< 200.000 UI/ml) y valores de ALT por encima del doble de la normalidad se asocian a una mayor probabilidad de respuesta. Además, durante el tratamiento existen otros factores predictores como la disminución de los valores de ADN-VHB < 20.000 UI/ml en la semana 12 de tratamiento (que se ha asociado con una probabilidad del 50% de seroconversión a anti-HBe)<sup>19</sup> y la disminución en los valores de HBsAg por debajo de 1.500 UI/ml, que también se han asociado con altas tasas de pérdida del HBeAg<sup>20,21</sup>.

#### Análogos de nucleósidos/nucleótidos

Los AN se clasifican como análogos de nucleósidos (lamivudina [3TC], telbivudina y ETV) o de nucleótidos (adefovir y TDF). Como ya se ha mencionado, a día de hoy los fármacos de elección por su buena tolerancia y alta barrera genética son ETV y TDF.

La principal ventaja que presentan frente a pegIFN $\alpha$  es su vía de administración, ya que todos los análogos son tratamientos orales y con buena tolerancia. Sin embargo, son tratamientos a largo plazo (a veces de por vida), dado que el seroaclaramiento del HBsAg y la conversión a anti-HBs tan solo se consiguen en aproximadamente el 11% de los pacientes con HBeAg positivo y en menos del 1% de los que tienen HBeAg negativo (tabla 2)<sup>22-24</sup>. En los pacientes con HBeAg positivo se puede plantear la retirada del tratamiento con AN 12 meses después de haber alcanzado la seroconversión a anti-HBe (descrita hasta en el 22% de los pacientes).

En pacientes con HBeAg negativo —tanto en la guía de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) como en la guía de la European Association for the Study of the Liver (EASL)— no se recomienda la suspensión del tratamiento con AN<sup>6,13</sup>, especialmente en pacientes cirróticos en los que se recomienda mantener el tratamiento de por vida. Diversos estudios han mostrado tasas variables de seroaclaramiento del HBsAg (9-55%) al retirar la terapia con AN tras años de supresión viral<sup>25-27</sup>; sin embargo, los factores predictores de esta respuesta todavía no están claros por lo que a día de hoy no se recomienda su suspensión.

La presencia de rebote virológico (aumento de los valores de ADN-VHB > 1 log o valor detectable tras 2 determinaciones consecutivas indetectables) en los pacientes tratados con ETV o TDF suele ser secundaria a falta de adherencia al tratamiento. En los pacientes con buen cumplimiento terapéutico debe investigarse la posibilidad de desarrollo de resistencias, aunque hasta ahora se han descrito resistencias a TDF y a ETV tan solo en el 1,2% de los tratados durante más de 6 años<sup>23,28</sup>.

#### Situaciones especiales

##### Hepatitis B aguda

Tan solo una tercera parte de los pacientes con hepatitis B aguda presentarán síntomas como fatiga, náusea o ictericia y en el resto de los casos la infección es asintomática<sup>29</sup>. El riesgo de que una infección aguda por VHB se cronifique es mayor cuanto menor es la edad de adquisición; aproximadamente el 95% de los adultos que se infectan por VHB evolucionarán hacia la curación espontánea y seroconversión anti-HBs, motivo por el cual no está indicado el tratamiento<sup>29</sup>. Sin embargo, alrededor de un 1% de los casos de hepatitis B aguda evolucionan a hepatitis fulminante, y en estos casos está indicado iniciar tratamiento con AN y mantenerlo al menos hasta 3 meses después de la seroconversión a anti-HBs o 12 meses tras la seroconversión a anti-HBe<sup>30</sup>.

##### Embarazo

El riesgo de cronicidad es del 90% si la transmisión es vertical, del 30% cuando la infección se adquiere antes de los 6 años, del 16% entre los 5-9 años y del 7% en pacientes de 10-19 años<sup>29,31</sup>. El mayor riesgo de transmisión vertical se encuentra en el período perinatal y —a pesar de administrar una adecuada inmunoprofilaxis activa

**Tabla 2**

Eficacia de los tratamientos de primera línea de la hepatitis B crónica

		PegIFN $\alpha$ (48 semanas, %)	ETV (2 años, %)	TDF (7 años, %)
HBeAg positivo	Normalización ALT	39-41	81,7	74,2
	Supresión ADN-VHB	14-25	80,4	99,4
	Pérdida HBeAg	27-32	38,9	39,6
	Pérdida HBsAg	3*	4	11,8
HBeAg negativo	Normalización ALT	38-59	82,1	99,3
	Supresión ADN-VHB	19-63	89,8	99,3
	Pérdida HBsAg	4*	0	0,3

ALT: alanina aminotransferasa; ETV: entecavir; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; PegIFN $\alpha$ : interferón alfa pegilado; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; VHB: virus de la hepatitis B.

\*Datos tras 72 semanas de tratamiento.

(inmunoglobulina de la hepatitis B) y pasiva (vacunación en las primeras 12 horas de vida)— hasta un 10% de hijos de madres con HBeAg positivo puede contagiarse, sobre todo si estas presentan carga viral elevada<sup>32</sup>. Por esta razón, actualmente se recomienda iniciar tratamiento con AN en el tercer trimestre en aquellas gestantes con ADN-VHB > 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> UI/ml<sup>6,33</sup>, siendo TDF el fármaco de elección por no haberse asociado a riesgo de teratogenicidad (clasificación B de la Food and Drug Administration)<sup>34,35</sup>. Si una mujer se queda embarazada mientras recibe tratamiento, la indicación de este se debe reevaluar y se recomienda su mantenimiento en aquellos casos con fibrosis evolucionada o cirrosis. En caso de recibir tratamiento con 3TC, tenofovir o telbivudina no es necesario el cambio de AN, pero si el tratamiento es ETV, adefovir o pegIFN se recomienda suspenderlo y cambiar a TDF.

#### *Pacientes bajo terapia inmunosupresora*

Tanto los pacientes con infección crónica por el VHB como los pacientes con infección curada (HBsAg negativo/anti-HBc positivo) presentan riesgo de reactivación de la infección cuando se someten a tratamiento inmunosupresor o quimioterápico. Por esta razón es fundamental conocer el estado serológico de los pacientes previo al inicio de este tipo de terapias. Se debe realizar determinación de HBsAg y anti-HBc, así como cuantificación de ADN-VHB y anti-HBs en aquellos casos en los que el anti-HBc es positivo.

Todos los pacientes con HBsAg positivo (independientemente del ADN-VHB) que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor o quimioterápico deben recibir profilaxis con AN durante el tratamiento y hasta 12 meses después de su finalización<sup>6,13</sup>. Con respecto al AN de elección, el fármaco con el que se posee mayor experiencia es 3TC, que podría ser suficiente en pacientes con baja carga viral (ADN-VHB < 2.000 UI/ml) y corta exposición al tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, dada la alta morbilidad y mortalidad asociada a los casos de reactivación del VHB, en casos con carga viral elevada o que vayan a requerir tratamiento inmunosupresor a largo plazo, se recomienda el uso de un AN más potente y con alta barrera genética como ETV o TDF<sup>6,13</sup>.

Aquellos pacientes con infección curada (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), pero con carga viral detectable, deberán manejarse como los pacientes con infección crónica en caso de recibir tratamiento inmunosupresor o quimioterápico. En los pacientes con anti-HBc positivo y carga viral indetectable solo está indicado profilaxis antiviral cuando vayan a recibir agentes antiCD20, trasplante de médula ósea o tratamiento quimioterápico por una neoplasia hematológica, debido al alto riesgo de reactivación en estas situaciones<sup>36,37</sup>. Para el resto de tratamientos inmunosupresores, incluyendo terapia biológica libre de antiCD20, tan solo se aconseja control trimestral de valores de ALT y ADN-VHB, ya que el riesgo de reactivación de la infección es bajo<sup>38</sup>.

#### *Pacientes con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B*

En pacientes con VIH, el riesgo de cronicidad tras una hepatitis B aguda es superior al de la población sin VIH y hasta un 20-40% de los adultos que se infectan evolucionarán hacia una hepatitis B crónica<sup>39,40</sup>. Además, dado que ambos virus comparten las mismas vías de transmisión y afectan a los mismos grupos de riesgo, la infección crónica por VHB en pacientes con VIH es 5 veces más prevalente que en la población general; concretamente en España el 5% de los pacientes positivos para VIH están coinfectados por el VHB<sup>39,41,42</sup>. Diversos estudios han demostrado que en pacientes con infección por el VIH la hepatopatía progresa más rápidamente; el riesgo de progresión a cirrosis y muerte de causa hepática es considerablemente superior, y desarrollan CHC a edades más tempranas que los mono-infectados por VHB<sup>41,43-45</sup>.

Las indicaciones de tratamiento son las mismas que para los pacientes VIH negativos, basadas en los valores de ADN-VHB y ALT y en

el grado de lesión histológica<sup>46</sup>. Al igual que en pacientes VIH negativos, el objetivo del tratamiento en coinfectados por VHB y VIH es mantener indetectable el ADN-VHB para evitar así el desarrollo de fibrosis hepática. A pesar de que 3TC es un fármaco con una marcada actividad frente a la hepatitis B, su uso en monoterapia (especialmente en pacientes coinfectados por VIH) se ha visto asociado con una alta tasa de desarrollo de resistencias del VHB, por lo que actualmente el uso de 3TC o emtricitabina (FTC) en monoterapia está desaconsejado<sup>47,48</sup>. El uso de TDF como parte del tratamiento antirretroviral (TAR), en pacientes coinfectados por VHB y VIH, ha demostrado una alta capacidad para controlar la replicación del VHB sin aparición de mutaciones de resistencias<sup>49</sup>. Sin embargo, entre el 8 y el 11% de los pacientes coinfectados en tratamiento con TDF no consiguen controlar la replicación del VHB a pesar de mantener una buena adherencia y ARN del VIH indetectable<sup>50,51</sup>.

La mayoría de los AN con actividad anti-VHB tienen también actividad frente al VIH y pueden inducir resistencias frente al VIH si se utilizan en solitario; este es el caso de 3TC, FTC, TDF y ETV. Se recomienda que todos los pacientes coinfectados que necesiten tratamiento anti-VHB inicien TAR con una pauta que incluya 2 fármacos activos frente al VHB (siendo uno de ellos TDF) independientemente del número de linfocitos CD4+. Existe experiencia a largo plazo con las combinaciones de TDF con 3TC o FTC y constituyen una de las pautas preferentes de las recomendaciones de TAR, por lo que esta combinación es de primera elección en un paciente con VHB.

En aquellos casos en que TDF no conserve actividad frente al VIH se debe cambiar el TAR a uno con eficacia contrastada frente al VIH, manteniendo un tratamiento combinado frente al VHB que incluya TDF o ETV. Como ya se ha comentado, en ocasiones el TDF no logra controlar la replicación del VHB; en este escenario, la intensificación del tratamiento mediante la combinación de TDF con ETV se ha planteado como una estrategia que hay que considerar para evitar la replicación de bajo grado del VHB y el riesgo de desarrollar cirrosis o CHC<sup>49,52</sup>. En una población de pacientes con VIH cada vez más envejecida, la toxicidad renal del TDF<sup>53</sup> motiva en un número no despreciable de casos que se plantee un cambio de tratamiento a un fármaco con un mejor perfil de seguridad a nivel renal. En estos casos, ETV ha demostrado en pacientes mono-infectados una alta capacidad para controlar la replicación del VHB<sup>54</sup>.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Bibliografía**

- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23:47-58.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:17-21.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-539.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine.* 2007;25:8726-31.
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-352.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut.* 2008;57:84-90.
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-43.
- Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:353-62.
- Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2009;16:300-14.
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katiogiou A, et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of

- patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2014;21:517-24.
12. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617-24.
  13. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:512-28.
  14. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468-75.
  15. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.
  16. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 2015;62:956-67.
  17. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-129.
  18. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
  19. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47:428-34.
  20. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int.* 2013;7:429-36.
  21. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology.* 2013;58:872-80.
  22. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52:886-93.
  23. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1457-64.
  24. Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012;143:619-28.e611.
  25. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology.* 2012;143:629-36.e621.
  26. Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, Van der Eijk AA, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:867-76.
  27. Seto WK, Hui AJ, Wong VW, Wong GL, Liu KS, Lai CL, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study. *Gut.* 2015;64:667-72.
  28. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. *J Hepatol.* 2009;50:S10.
  29. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.
  30. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13:256-63.
  31. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis.* 1995;20:992-1000.
  32. Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr.* 2007;166:813-8.
  33. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50:661-2.
  34. Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. 2010.
  35. Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79:65-186.
  36. Riveiro-Barciela M, Buti M. Virus de la hepatitis B en el embarazo y el paciente inmunosuprimido. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38:31-9.
  37. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:221-44.e223.
  38. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology.* 2015;62:40-6.
  39. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis.* 1991;163:1138-40.
  40. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol.* 2006;44:S65-70.
  41. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005;19:593-601.
  42. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:340-8.
  43. Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Marthas B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS.* 2007;21:1323-31.
  44. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47:527-37.
  45. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49:S138-45.
  46. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005;42:615-24.
  47. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS.* 2006;20:863-70.
  48. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 1999;30:1302-6.
  49. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Hare CB, Black D, Smith A, Havlir DV, et al. Resistance patterns and response to entecavir intensification among HIV-HBV-coinfecting adults with persistent HBV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58:e96-9.
  50. De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaier HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2010;139:1934-41.
  51. Martín-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, González-Lahoz J, et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS.* 2011;25:73-9.
  52. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. *AIDS.* 2011;25:1051-6.
  53. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, De Boever CM, Mauboussin JM, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:269-73.
  54. Osborn M. Safety and efficacy of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist.* 2011;4:55-64.