

Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica

OBJETIVOS E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO *pág. 1* TIPOS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA *pág. 6* FRACASO TERAPÉUTICO Y NUEVAS OPCIONES DE TERAPIA *pág. 16*

Puntos clave

La elección inicial del tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (VHB) consiste en peginterferón alfa o análogos de nucleós(t)idos. Las ventajas del peginterferón son la ausencia de resistencias, la duración del tratamiento definida, las mayores tasas de seroconversión del antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) y del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) al año. Los inconvenientes son la inyección subcutánea y los efectos adversos. Además, los análogos aumentan con los años las tasas de seroconversión de HBeAg.

La seroconversión del HBeAg mejora el pronóstico. Se recomienda que los análogos se mantengan al menos 6 meses después de esta seroconversión.

Las tasas de respuesta virológica en pacientes con HBeAg negativo son elevadas, pero la recidiva postratamiento es frecuente, por lo que se necesita tratamiento de por vida o hasta producir seroconversión del HBsAg, que ocurre de forma muy infrecuente.

Las resistencias limitan la eficacia terapéutica. Su aparición se reduce cuando la supresión viral es más potente. La viremia basal elevada y la viremia residual en los primeros 6-12 meses de tratamiento suponen un mayor riesgo de resistencia.

Estrategias terapéuticas actuales

CONRADO M. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ Y MARÍA LUISA GUTIÉRREZ GARCÍA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

Los valores de viremia en la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) se correlacionan con la tasa de morbimortalidad asociada a la enfermedad hepática. El objetivo ideal del tratamiento en estos pacientes debería ser la eliminación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y la seroconversión a anti-HBs. Sin embargo, esto se consigue de forma infrecuente. En los pacientes HBeAg positivo, el objetivo debe ser la seroconversión HBeAg y en los HBeAg negativo, el mantenimiento de la supresión del ADN-VHB sérico. En ambas situaciones, se reduce la progresión de la hepatopatía, se previene la descompensación, la aparición del hepatocarcinoma, el desarrollo de resistencias farmacológicas y se revierte la lesión histológica.

¿Peginterferón o análogos de nucleós(t)idos?

Los fármacos disponibles o en desarrollo para la hepatitis B se recogen en la tabla 1. Cuando se inicia el tratamiento, la primera disyuntiva es elegir entre peginterferón alfa o análogos de nucleós(t)idos. Las principales ventajas e inconvenientes del tratamiento con peginterferón se resumen en la tabla 2.

Resultados del tratamiento de pacientes HBeAg positivo

El tratamiento con interferón estándar, 5 MU diarias o 10 MU 3 veces/semana durante 4-6 meses, o peginterferón alfa-2a 180 µg/semana o peginterferón alfa-2b 100 3 µg/semana durante 12 meses, alcanza tasas de seroconversión del HBeAg del 25-33%¹⁻³. Estas tasas son del 16-18% con lamivudina, el 12-18% con adefovir, el 21% con entecavir y tenofovir y el 22% con telbivudina. Estas comparaciones son indirectas y provienen de ensayos clínicos y poblaciones diferentes. La comparación directa muestra que la seroconversión de HBeAg es similar con peginterferón que con peginterferón más lamivudina^{3,6}. Los pacientes con carga viral < 6 log₁₀ U/ml, con ALT ≥ 3 veces el valor normal e infectados por genotipos A y B tienen mayor probabilidad de respuesta a las terapias basadas en interferón^{3,6}. La potencia antiviral de los diferentes fármacos no se traduce en mayor tasa de seroconversión

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de la hepatitis B crónica

Aprobados	En desarrollo
Interferón α-2b	Fase III
Lamivudina	Clevudina**
Adefovir	Fase II
Peginterferón alfa-2a	Pradefovir
Telbivudina	Valtorcitabina
Tenofovir DF	Amdoxovir
Entecavir	Racivir
Emtricitabina/tenofovir*	ANA 380

*Aprobado para la coinfección por virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana.

**Recientemente se ha interrumpido el desarrollo de esta molécula debido a su toxicidad mitocondrial.

Lectura rápida



El objetivo ideal del tratamiento en pacientes con hepatitis B crónica debería ser la eliminación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y la seroconversión a anti-HBs. Sin embargo, esto ocurre de forma infrecuente.

En los pacientes con antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) positivo, la seroconversión del HBeAg mejora el pronóstico y es un objetivo factible.

La potencia antiviral de los fármacos no se traduce en el primer año en una tasa mayor de seroconversión HBeAg.

Se debe mantener el tratamiento con análogos al menos 24 semanas después de la seroconversión del HBe.

El inicio del tratamiento con peginterferón en los pacientes con HBeAg positivo tiene la ventaja de la duración limitada, ausencia de resistencias y mayor tasa de seroconversión a las 48 semanas.

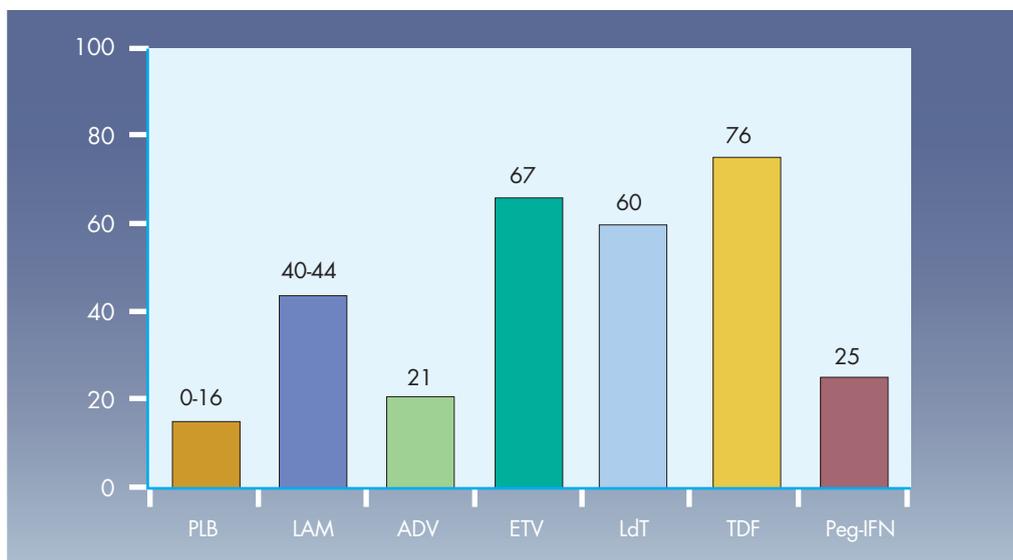


Figura 1. Porcentaje de pacientes antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) positivo con ADN-VHB indetectable con diferentes fármacos antivirales. Los datos provienen de comparaciones indirectas de ensayos y poblaciones diferentes. ADN-VHB determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa, límite de detección 50 U/ml (excepto algunos estudios con lamivudina). ADV: adefovir; ETV: entecavir; LAM: lamivudina; LdT: telbivudina; Peg-IFN: peginterferón; TDF: tenofovir; PLB: placebo. Adaptada de Lok et al¹⁰.

HBeAg en las primeras 48 semanas³⁻⁹ (fig. 1). Aunque la pérdida del HBsAg es infrecuente¹⁰, cuando ocurre mejora la supervivencia¹¹. Una vez que se produce la pérdida del HBeAg, en más del 80% de los casos se mantiene tras la interrupción del tratamiento¹². Aunque se desconoce la duración óptima, se recomienda que cualquier análogo debe mantenerse al menos 6 meses después de la seroconversión HBeAg¹⁰.

Resultados del tratamiento de pacientes con HBeAg negativo

La tasa de respuesta virológica en estos pacientes es alta, pero la recidiva postratamiento es

frecuente. El peginterferón alfa-2a, a la dosis de 180 µg/semana, durante 12 meses, es tan eficaz como la combinación peginterferón y lamivudina e induce mayor tasa de respuesta bioquímica y virológica postratamiento que la monoterapia con lamivudina⁵. Sin embargo, esta tasa decae con el tiempo y con técnicas sensibles se detectan concentraciones bajas del ADN-VHB en el 25-30% de los pacientes al cabo de 1-3 años postratamiento^{5,13}, que es el período en el que ocurre la mayoría de las recidivas¹⁴. Sin embargo, el 8% del global de los pacientes o el 35% de aquéllos con respuesta sostenida pierden el HBsAg a los 3 años¹³.

El tratamiento durante 1 año con análogos alcanza tasas de respuesta virológica elevadas (fig. 2), pero la recidiva es común, con respuestas mantenidas postratamiento del 8-11%¹⁵⁻¹⁷, por lo que se requiere tratamiento de por vida o hasta producir la seroconversión del HBsAg.

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes del tratamiento con peginterferón alfa de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B

Ventajas	Inconvenientes
Tiempo definido (12 meses)	Administración subcutánea
No produce resistencias	Efectos adversos
Tasas de pérdida de HBeAg más altas al año que los fármacos orales	La pérdida del HBeAg se puede alcanzar con fármacos por vía oral con tratamientos prolongados (> 1 año). El uso prolongado no es factible
Potencial de eliminación del HBsAg con tratamientos cortos	La eliminación del HBsAg también se puede alcanzar con agentes orales

HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

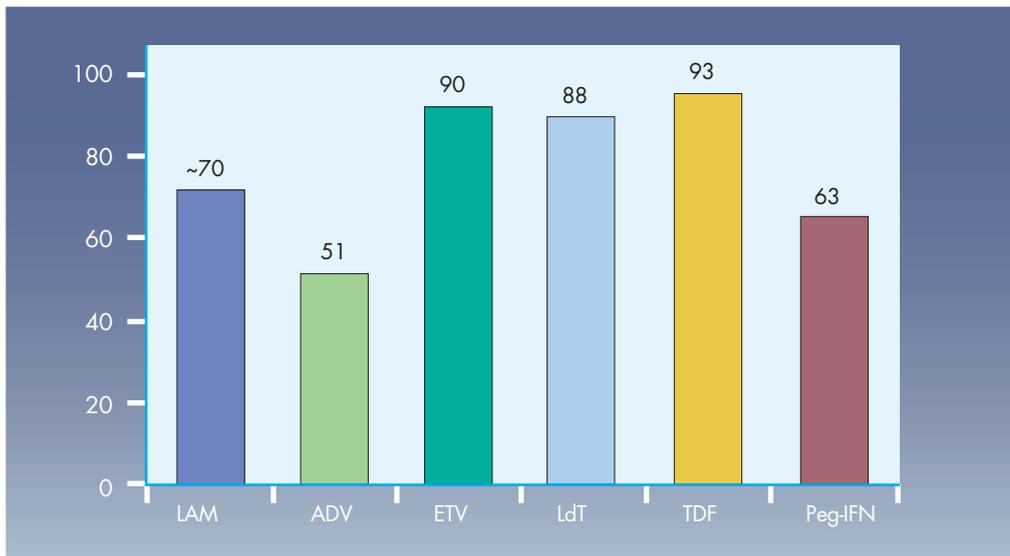


Figura 2. Porcentaje de pacientes con antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) negativo con ADN-VHB indetectable con diferentes fármacos antivirales. Los datos provienen de comparaciones indirectas de ensayos y poblaciones diferentes. ADN-VHB determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa, límite de detección 50 U/ml (excepto algunos estudios con lamivudina). ADV: adefovir; ETV: entecavir; LAM: lamivudina; LdT: telbivudina; Peg-IFN: interferón pegilado; TDF: tenofovir. Adaptada de Lok et al¹⁰ y Marcellin et al¹³.

Desarrollo de resistencias. Implicaciones clínicas

El desarrollo de resistencias es menor cuanto mayor es la supresión viral. Dado que las terapias de tiempo definido infrecuentemente alcanzan una respuesta mantenida postratamiento, los análogos se utilizan a largo plazo por su eficacia y tolerabilidad. La mayoría aumenta su tasa de seroconversión HBeAg con el paso de los años; sin embargo, en pacientes HBeAg negativos, el mantenimiento de respuesta postratamiento es infrecuente. Recientemente, se ha observado que 22 (67%) de 33 pacientes que habían respondido al tratamiento con adefovir durante 4-5 años mantenían respuesta bioquímica y virológica postratamiento¹⁸.

La principal limitación del tratamiento prolongado con análogos es el riesgo de selección de mutantes del VHB resistentes¹⁹⁻²¹. El VHB tiene una tasa alta de replicación y una ADN polimerasa, con una tasa de error elevada, lo que facilita la emergencia de variantes resistentes al tratamiento. Esta resistencia se expresa mediante el desarrollo de roturas o avances virológicos (*breakthrough*) o fracaso primario del tratamiento. Las consecuencias clínicas de estas son la progresión de la hepatopatía, con el subsiguiente riesgo de desarrollo de complicaciones. En pacientes tratados con lamivudina,

se produce una mutación en la región catalítica de la ADN polimerasa VHB (sustitución de metionina con valina en la posición 204 [rtM204V] o con isoleucina [rtM204I]), frecuentemente en combinación con otra mutación (rtL180M). La tasa de resistencia a lamivudina aumenta desde el 10-27% en el primer año, al 37-48, el 52-60 y el 60-65% en los años 2, 3 y 4, respectivamente^{22,23}. La probabilidad de resistencia a lamivudina es mayor en pacientes HBeAg positivo, debido a que esta fase de la infección cursa generalmente con altos valores de ADN-VHB. La viremia residual a los 6-12 meses también predice mayor riesgo de resistencia a lamivudina²²⁻²⁷.

El tratamiento con adefovir a 5 años mantiene la respuesta bioquímica y virológica, y mejora la histología en la mayoría de los pacientes HBeAg negativo²⁸. Sin embargo, se puede producir resistencia, aunque a un ritmo más lento que con lamivudina, con tasas a los 2, 3, 4 y 5 años del 3, el 6, el 18 y el 29%, respectivamente (fig. 3)²⁸. Esta resistencia se relaciona con las mutaciones rtN236T y rtA181V/T en el gen de la ADN polimerasa. El factor más importante que predice la resistencia a adefovir es la supresión incompleta de la viremia a los 12 meses de tratamiento²⁸.

La resistencia a entecavir en pacientes *naïve* es infrecuente, inferior al 1,2% a 5 años²⁹ (fig. 3), requiere la selección de dos mutaciones causante de resistencia a lamivudina (rtM204V/I y rtL180M) y una sustitución rtI169, rtT184, rtS202, o rtM250³⁰.

Lectura rápida



La tasa de seroconversión del HBeAg con los análogos aumenta con los años de tratamiento.

En los pacientes con HBeAg negativo, las tasas de respuesta son muy elevadas, pero la recidiva postratamiento es la norma.

En los pacientes con HBeAg negativo, se debe el mantener la supresión del ADN-VHB sérico. Esto se traduce en beneficio clínico y reducción de las tasas de resistencia.

Los pacientes con carga viral < 6-log₁₀ U/ml y ALT ≥ 3 veces el valor normal tienen mayor probabilidad de respuesta a las terapias basadas en interferón.

El desarrollo de resistencias limita la eficacia terapéutica en la hepatitis B crónica.



Lectura rápida

El riesgo de aparición de resistencias es mayor cuando la carga viral basal es alta o existe viremia residual a los 6-12 meses de tratamiento.

Para evitar la viremia residual a los 6-12 meses, es importante iniciar el tratamiento con fármacos que produzcan supresión viral óptima y que tengan elevada barrera genética (entecavir o tenofovir).

La adhesión al tratamiento es crítica en la prevención de resistencias. La educación del paciente y la comodidad de los regímenes terapéuticos facilitan la adhesión.

La monoterapia inicial con lamivudina o telbivudina no es aconsejable por la elevada incidencia de resistencias.

En caso de respuesta virológica parcial, se debe modificar la estrategia terapéutica.

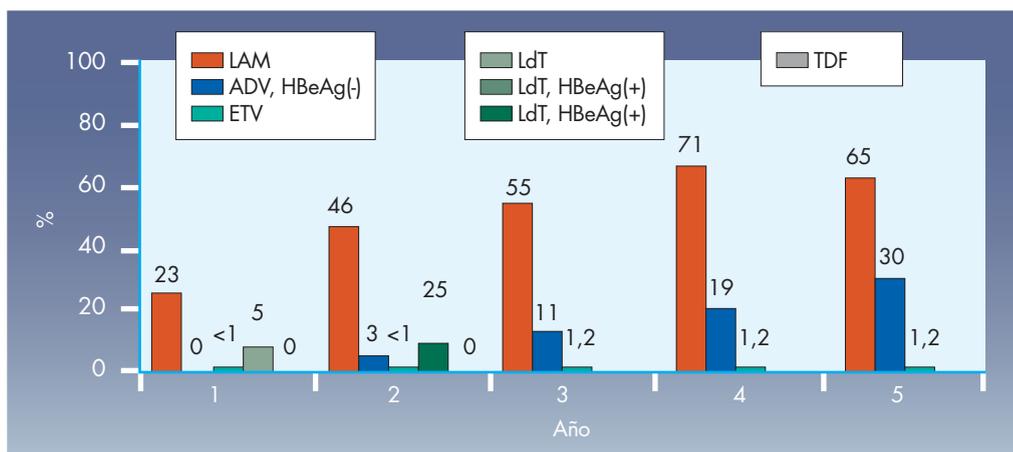


Figura 3. Tasas de resistencia de los diferentes agentes antivirales²⁶⁻³⁴. ADV: adefovir; ETV: entecavir; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; LAM: lamivudina; LdT: telbivudina; TDF: tenofovir.

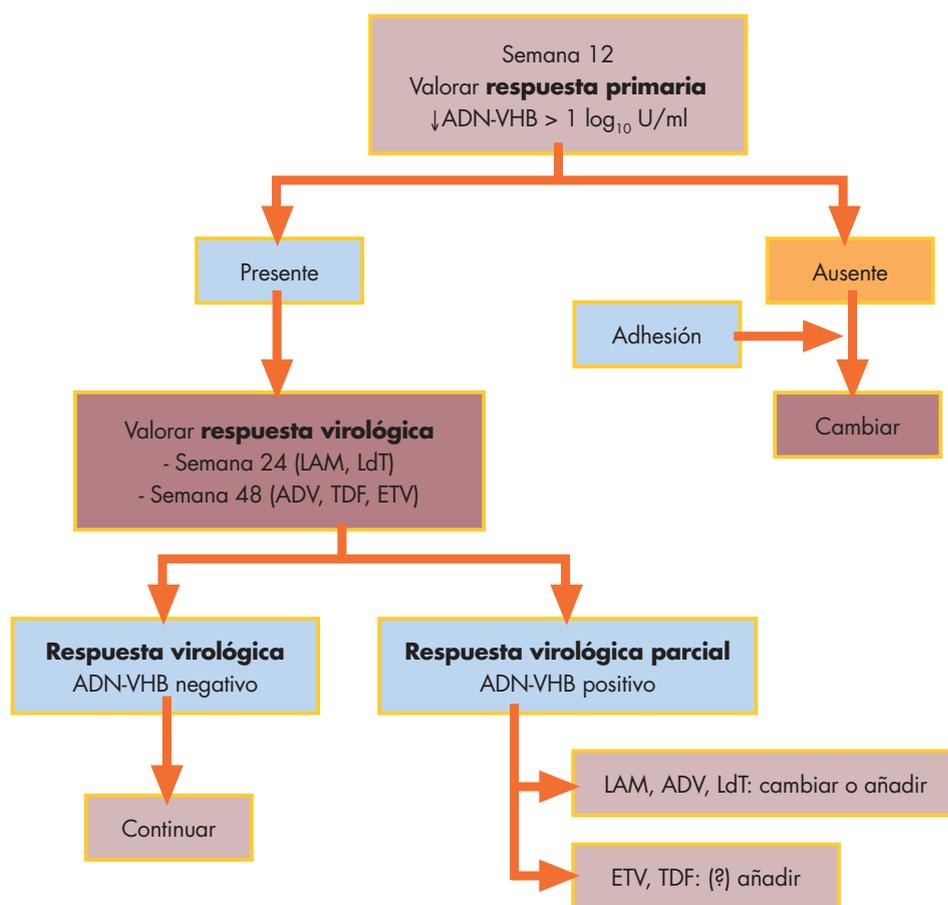


Figura 4. Intervención con análogos en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B³⁴. En caso de respuesta parcial a lamivudina, telbivudina o adefovir, se recomienda cambiar a entecavir o tenofovir, o añadir un fármaco sin resistencia cruzada (adefovir a lamivudina o telbivudina, y entecavir a adefovir). ADV: adefovir; ETV: entecavir; LAM: lamivudina; LdT: telbivudina; TDF: tenofovir; VHB: virus de la hepatitis B.

La telbivudina es más potente que la lamivudina y mantiene la respuesta virológica en la mayoría de los pacientes, pero la eficacia disminuye en el segundo año de tratamiento. Al igual que la lamivudina, la telbivudina selecciona mutaciones rtM204I e induce resistencias en el 4,4 y el 21,6% en pacientes con HBeAg positivo, y el 2,7 y el 8,6% en sujetos con HBe-

Ag negativo a los 1 y 2 años, respectivamente. La viremia residual a los 6 meses representa el principal factor predictivo de resistencia^{31,32}. El tenofovir es más potente que el adefovir³² y produce mayor respuesta virológica que este a las 48 semanas, tanto en pacientes con HBeAg positivo (el 93 frente al 63%) como con HBeAg negativo (el 76 frente al 13%). Por otra parte, el

cambio de adefovir a tenofovir en la semana 48 se traduce en una eficacia similar en la semana 96 que la obtenida en pacientes tratados durante las 96 semanas con tenofovir³³.

Prevención de resistencias

Se debe iniciar tratamiento antiviral sólo cuando existe indicación^{34,35}. Como la supresión incompleta en los primeros 6-12 meses conlleva un mayor riesgo de resistencia, es importante usar fármacos que produzcan supresión viral óptima y que tengan una elevada barrera genética (entecavir o tenofovir). La educación del paciente y la simplicidad de los tratamientos mejoran la adhesión³⁵. La terapia inicial con lamivudina o telbivudina no es aconsejable por la elevada incidencia de resistencias^{34,35}. En caso de respuesta virológica parcial se debe modificar la estrategia terapéutica cambiando el fármaco o añadiendo otro de potencia alta y sin resistencia cruzada³⁴ (fig. 4).

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología
■ Metaanálisis

1. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.
2. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cocksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
3. 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;365:123-9.
4. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341:1256-63.
5. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
6. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cocksley G. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
7. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808-16.
8. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:2001-2010.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-88.

10. ●● Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practical Guidelines. *Chronic hepatitis B. Hepatology*. 2007;45:507-39.
11. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334:1422-1427.
12. Poynard T, Chutaputti A, Hwang SG, Lim SG, Heathcote YY, Kuan YY. Sustained off-treatment HBeAg response in telbivudine and lamivudine treated HBeAg-positive patients from the GLOBE study [abstract]. *J Hepatol*. 2007;46 Suppl 1:S27.
13. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with peginterferon alfa-2a (40KD) + lamivudine: 3-year follow-up results. *J Hepatol*. 2007;46 (Suppl 1):S25-S26.
14. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2001;121:101-9.
15. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RM, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
16. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000;32:300-6.
17. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Jenny Heathcote J, Chang TT, Kitis G, Mario Rizzetto M. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *New Engl J Med*. 2007;357:2673-681.
18. Hadziyannis SJ, Sevastianov V, Rapti IN, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:231A-2A.
19. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res*. 2004;64:1-15.
20. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1618-28.
21. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol*. 2006;44:593-606.
22. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology*. 2002;36:219-26.
23. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*. 2004;40:883-91.
24. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-722.
25. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;20;357:2576-588.
26. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*. 2001;34:785-91.
27. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-Term Therapy With Adefovir Dipivoxil in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients Developing Resistance to Lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:787-95.
28. ●● Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743-751.
29. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006;44:1656-665.
30. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistance hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3498-507.
31. Di Bisceglie A, Lai C-L, Gane E, Chen YC, Thongsawat S, Wang T, et al. Telbivudine GLOBE trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients [abstract]. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1):230A-1A.
32. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarate. *Ann Pharmacother*. 2003;37:849-59.
33. Marcellin P, Heathcote J, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442-55.
34. ●● EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2009;50:227-42.

Bibliografía recomendada

EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatology*. 2009;50:227-42.

Las últimas guías europeas sobre hepatitis B aportan información basada en la evidencia muy útil sobre aspectos prácticos de manejo clínico en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B.

Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751. (Datos completos de refs: 2-5, 8, 10,11,13,15, 17, 23-25, 27-31, 33)

El mantenimiento de la supresión del ADN-VHB produce una mejoría histológica de la hepatopatía.

Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alfa-2a. *Gastroenterology*. 2009;136:2169-79.

A 3 años, los pacientes tratados 48 semanas con peginterferón alfa-2a (n = 177) o con peginterferón y lamivudina (n = 179) disminuyeron más la ALT y el ADN-VHB, y eliminaron más el HBeAg que los tratados en monoterapia con lamivudina (n = 181).

Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;51:11-20.

Los resultados finales del estudio GLOBE muestran que la no detectabilidad del ADN-VHB en la semana 24 es el factor predictivo de respuesta a telbivudina más potente a 2 años, tanto en antígeno e del virus de la hepatitis B positivo o negativo.