

Infeción hepática crónica por el virus de la hepatitis B: una revisión con énfasis en los aspectos terapéuticos

Catalina Agudelo Restrepo¹, Isabel Cristina Alzate Torres¹, Juan Carlos Restrepo Gutiérrez²

Resumen

A pesar de las campañas mundiales de vacunación y de los adultos inmunocompetentes que resuelven su enfermedad, se calcula que 400 millones de personas en todo el mundo están infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis B (VHB). Colombia ha pasado a tener una prevalencia baja con un 2% de la población positiva para el antígeno de superficie de este virus (HBsAg); sin embargo, la prevalencia varía entre las distintas regiones. Los portadores de VHB tienen mayor riesgo de desarrollar hepatitis crónica, cirrosis hepática (CH), falla hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). El tratamiento de la infección crónica por el VHB busca frenar por completo la replicación viral e inducir la remisión del daño hepático antes de que se desarrolle CH o CHC. Actualmente la terapia farmacológica se hace, entre otros medicamentos, con interferón pegilado alfa 2a, lamivudina, adefovir y entecavir. Los pacientes con hepatitis aguda no necesitan tratamiento, aquellos con falla hepática fulminante se deben evaluar para trasplante y el tratamiento de la infección crónica se debe elegir según la gravedad y características de la enfermedad. El seguimiento de los pacientes con infección aguda por el VHB se debe hacer cada 1-3 meses para detectar la progresión hacia hepatitis crónica; para ese propósito se miden los niveles de aminotransferasas, bilirrubinas, tiempo de protrombina, albúmina sérica, α -fetoproteína y ADN VHB; también se hacen recuento de plaquetas, biopsia hepática, ultrasonido abdominal y endoscopia digestiva superior. A los pacientes en tratamiento con interferón pegilado se les deben medir cada seis meses el antígeno e (HBeAg), su correspondiente anticuerpo (anti-HBe) y el ADN VHB. En quienes reciben lamivudina, adefovir, entecavir u otros antivirales, estas mediciones se hacen cada 3-6 meses. Se están estudiando otros fármacos con propiedades antivirales o inmunomoduladoras tales como: emtricitabine, clevudine, tenofovir, telmivudina y β L nucleósidos. Las estrategias inmunomoduladoras incluyen el uso de citoquinas y la vacunación.

Palabras clave

Adefovir, Cirrosis, Entecavir, Hepatocarcinoma, Interferón pegilado, Lamivudina, Virus de la Hepatitis B

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia. Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia.

² MD., MSc., PhD. Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Dirección de contacto: cristina1032@hotmail.com

Recibido: junio 4 de 2008

Aceptado: octubre 14 de 2008

Summary

Chronic hepatitis B virus infection: a review with emphasis on therapy

Despite vaccination campaigns around the world and the resolution of the disease in immunocompetent adults, it is estimated that 400 million people worldwide are chronically infected with the hepatitis B virus (HBV). The prevalence rate of this disease in the Colombian population is low, though variable among regions: only 2% are positive in tests for the surface antigen of this virus (HBsAg). Carriers of HBV have a higher risk of developing chronic hepatitis, cirrhosis (HC), liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC). The aims of treatment for chronic HBV infection are to completely control viral replication and to induce remission of liver damage before HC or HCC may develop. Nowadays, pharmacological therapy of HBV infection is done, among others, with pegylated interferon alfa 2a, lamivudine, adefovir, and entecavir. Patients with acute hepatitis do not need to be treated, those with acute liver failure should be evaluated for transplantation, and therapy for chronic infection should be chosen according to the degree of severity and the characteristics of their disease.

Patients with acute HBV infection should be monitored every 1 to 3 months in order to detect the progression toward chronic hepatitis; for that purpose the levels of aminotransferases, bilirubin, prothrombin time, serum albumin, α -fetoprotein and HBV DNA are determined, and platelet count, liver biopsy, abdominal ultrasonography and upper digestive endoscopy are carried out. In patients being treated with alfa 2a pegylated interferon HBeAg, anti-HBe and HBV DNA must be measured every 6 months. These measurements should be made every 3 to 6 months in patients who use lamivudine, adefovir, entecavir or other antivirals. Other drugs with immunomodulatory or antiviral properties are being studied. The new antiviral agents include: emtricitabine, clevudine, tenofovir, telmivudine and β L nucleosides. Immunomodulatory strategies include the use of cytokines and vaccination.

Key words

Adefovir, Cirrhosis, Entecavir, Hepatitis B virus, Hepatocellular carcinoma, Lamivudine, Pegylated interferon

INTRODUCCIÓN

A pesar de las campañas mundiales de vacunación y de los adultos inmunocompetentes que resuelven su enfermedad, se calcula que hay 400 millones de personas en todo el mundo infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis B (VHB).¹ Los portadores de este virus tienen mayor riesgo de desarrollar hepatitis crónica, o sea, una inflamación del hígado que persiste por seis o más meses, caracterizada por necrosis de los hepatocitos e infiltración celular inflamatoria. Esta enfermedad puede ser causada, además del VHB, por medicamentos, enfermedades autoinmunes y factores desconocidos; falla hepática que es la incapacidad grave del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólicas normales y carcinoma hepatocelular (CHC).² La mayoría de los portadores del VHB no desarrollan complicaciones hepáticas pero del 15 al 40% sufren secuelas importantes, la cirrosis hepática (CH) y el CHC, que causan 520.000 muertes anuales por lo que este virus ocupa el segundo lugar como carcinógeno después del tabaco.^{3,4} Por todo lo anterior la infección por VHB es un problema mundial de salud.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que hay en el mundo, aproximadamente, 400 millones de personas infectadas y que el VHB es responsable anualmente de un millón de muertes por enfermedad hepática.⁶⁻⁸ La prevalencia de portadores del antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg) varía de uno a otro país: puede ser alta (8%), intermedia (2-7%) o baja (2%).^{1,9-11} La prevalencia más alta de infección por VHB se encuentra en África (8%), el Pacífico occidental y Asia, donde la mayoría de las veces el virus se adquiere por vía perinatal de madres con infección crónica, o tempranamente durante la niñez; las infecciones a temprana edad son las responsables de los muchos casos de CHC en estas áreas. El 45% de la población mundial vive en estas áreas de alta endemicidad. En Europa (oriente y sur) donde la prevalencia es intermedia (1-8%), la transmisión se hace perinatalmente, por el uso de drogas intravenosas, por tatuajes o *piercings*, o nosocomialmente por la falta de implementación de las normas mundiales de seguridad. En áreas de baja prevalencia (menos del 1%) como Europa occidental, Norte América y Australia la transmisión ocurre, sobre todo, por contacto sexual y uso de drogas. En estas áreas

la infección la adquieren, la mayoría de las veces, adultos inmunocompetentes por lo que se resuelve en más del 95% de los casos. Gracias a la práctica generalizada de los programas de vacunación en la población infantil, Colombia ha pasado a tener una prevalencia baja con un 2% de la población positiva para el antígeno superficial (HBsAg); sin embargo, la prevalencia varía entre las distintas regiones: es alta en zonas limítrofes con Venezuela y Brasil, como la Orinoquia y la Amazonia, y en la Sierra Nevada de Santa Marta; por el contrario, es baja en la región andina y las grandes ciudades.⁶⁻⁸ En donantes sanos del Urabá antioqueño se ha reportado una tasa de prevalencia hasta del 28%.⁸ Actualmente la coinfección del VHB con el virus de la hepatitis C (VHC), a escala mundial, es más frecuente en usuarios de drogas intravenosas.

Las campañas de inmunización en niños y adolescentes y la puesta en práctica de medidas de control para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sumadas a los programas de sexo seguro, han contribuido a la disminución de la incidencia de hepatitis B aguda. En términos económicos, el costo de la infección por el VHB es considerable por las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a sus complicaciones: en Estados Unidos se calcula que el costo por hospitalización de uno de estos pacientes es de US\$ 8.464 y que aumenta a US\$ 14.063 si el paciente es cirrótico.^{3,12}

HISTORIA NATURAL

El VHB se transmite por exposiciones perinatales, percutáneas y sexuales, así como por contactos cercanos entre personas cuando hay heridas abiertas, especialmente en niños en áreas muy endémicas.⁹

El riesgo de desarrollar una infección crónica por VHB después de la infección aguda varía desde 90% en recién nacidos de madres positivas para el antígeno e (HBeAg +) hasta 25-30% en niños menores de 5 años y menos de 5% en adultos.^{13,14} Además, las personas inmunosuprimidas tienen mayor probabilidad de desarrollar la infección crónica por VHB después de la forma aguda.^{15,16}

Durante la fase inicial de la infección crónica por VHB, es alto el nivel sérico del ADN VHB y está presente el antígeno e (HBeAg). La mayoría de los portadores desarrollan anticuerpos contra el antígeno e (anti-HBe) y, finalmente, pierden dicho antígeno.^{10,17-20}

La infección perinatal a partir de las madres infectadas es, la mayoría de las veces, asintomática y los niños evolucionan a enfermedad crónica en el 90% de los casos; el riesgo de infección para el neonato es del 90% si la madre en el momento del parto es positiva para el antígeno e (HBeAg +), y del 10% si es negativa para dicho antígeno (HBeAg -). Este riesgo se relaciona con el nivel de ADN VHB que tenga la madre. Aproximadamente el 5% de los bebés que nacen de madres positivas para el antígeno e (HBeAg +) desarrollan síntomas de hepatitis aguda o fulminante en los primeros 3-4 meses de vida. Entre quienes adquirieron la infección perinatalmente, un gran porcentaje de los que son positivos para el antígeno e (HBeAg +) tienen alto el nivel sérico de ADN VHB pero normal el de alaninoaminotransferasa (ALT).^{21,22} Se considera que estos pacientes están en la fase de "tolerancia inmune". Muchos de ellos desarrollan tardíamente en sus vidas hepatitis B crónica positiva para el antígeno e (HBeAg +) con nivel elevado de ALT.^{20,23,24} Si la infección se adquiere en la niñez temprana (1-5 años) la mayoría de las veces es asintomática y en un 39% de los casos evoluciona a hepatitis crónica. Aproximadamente el 30% de los adultos infectados presentan hepatitis icterica y 0,1-0,5% desarrollan falla hepática fulminante. La infección en los adultos se resuelve en un 95%. La evolución a hepatitis crónica ocurre en 1-5% de quienes desarrollaron hepatitis icterica.

La tasa anual de aclaramiento del antígeno e (HBeAg) entre los portadores con nivel alto de ALT es aproximadamente 8 a 12%, pero es mucho menor en los portadores que se encuentran en la fase de "tolerancia inmune" y en las personas inmunocomprometidas.^{16,21,22} El aclaramiento del antígeno e (HBeAg) puede seguir a una exacerbación de la hepatitis, manifestada por elevación del nivel de ALT.^{18,20}

Después de la seroconversión espontánea de positivo a negativo del HBeAg, 67 a 80% de los portadores tienen bajo el nivel de ADN VHB, o este marcador es indetectable, y normal el nivel de ALT con mínima o ninguna necroinflamación en la biopsia hepática a lo que se llama "estado de portador inactivo".^{10,17-20} Entre quienes permanecen positivos para el anti-HBe, 10 a 30% continúan con elevación de la ALT y del ADN VHB después de la seroconversión del HBeAg, y solo en 10 a 20% de los portadores inactivos pueden reactivarse la replicación del VHB y ocurrir exacerbaciones de hepatitis después de años de quiescencia.^{20,24} Por consiguiente, se

necesitan pruebas seriadas para definir si un portador positivo para el antígeno superficial (HBsAg +) y negativo para el antígeno e (HBeAg -) es verdaderamente un "portador en estado inactivo" y será necesario hacer seguimiento durante toda la vida para confirmar la permanencia del estado inactivo.⁵ Los niveles moderados o altos de replicación persistente del VHB o la reactivación de su replicación, seguida de un período de quiescencia después de la seroconversión del HBeAg dan lugar a la hepatitis B crónica con antígeno e negativo (HBeAg -), que se caracteriza porque el nivel del ADN VHB es mayor de 2.000 UI/mL y continúa la necroinflamación en el hígado.⁵ La mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica negativa para el antígeno e (HBeAg -) tienen el VHB con variantes en las regiones promotoras *precore* o *core*.^{25,26} Los pacientes con hepatitis B crónica negativa para el antígeno e (HBeAg -) tienden a tener más bajo el nivel sérico de ADN VHB que aquellos con hepatitis B crónica positiva para dicho antígeno (HBeAg +) (2.000-20 millones frente a 200.000-2.000 millones UI/mL) y es mayor su probabilidad de tener un curso fluctuante. En los portadores de VHB, la coinfección con el virus de la hepatitis delta (VHD) usualmente resulta en hepatitis D crónica, con supresión de la replicación del VHB pero persistencia de la del VHD.^{3,4,12}

Los factores de riesgo tanto del hospedero como del virus asociados con el incremento de la probabilidad de desarrollar cirrosis incluyen los siguientes: la duración de la infección, el genotipo C del VHB, el nivel alto de ADN VHB, el consumo habitual de alcohol y la infección concomitante con el VHC, el VHD o el VIH.^{27,28} Los factores asociados con el incremento en el riesgo de CH o de CHC incluyen el consumo exagerado de alcohol, carcinógenos como la aflatoxina y, más recientemente, el tabaquismo. La CH se diagnostica usualmente entre los 41-52 años. La descompensación se expresa principalmente por ascitis, seguida de ictericia y sangrado por várices.^{3,4,12} Los factores de riesgo del hospedero y el virus para desarrollar CHC incluyen los siguientes: sexo masculino, historia familiar de CHC, edad avanzada, historia de reversión de anti-HBe a HBeAg, presencia de cirrosis hepática (CH), genotipo C del VHB, mutación de la región promotora *core* y coinfección con el VHC.^{27,28} La incidencia de CHC varía geográficamente; por ejemplo: es mayor en Asia. El riesgo de sufrirlo entre los pacientes cirróticos es mayor del 2%.^{3,4,12} Aunque la CH es un factor de riesgo fuerte para CHC, 30 a 50% de los casos de CHC asociados con VHB ocurren en ausencia de CH.²⁹ La tasa

de mortalidad a 5 años es de 0-2% para los pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis hepática, 14-20% en los que tienen CH compensada y 70-86% después de una descompensación. Si se mantiene suprimida la replicación del VHB y se normalizan las aminotransferasas, se incrementa la tasa de supervivencia.^{3,4,12}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VHB se hace mediante estudios bioquímicos, virológicos e histológicos y excluyendo otras causas de daño hepático como el VHC. Las pruebas utilizadas en la tamización deben incluir la detección del antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg) y de su correspondiente anticuerpo (anti-HBs). Como alternativa, para diferenciar infección de inmunidad, se puede usar la detección del anticuerpo contra el antígeno *core* de hepatitis B (anti-HBc), siempre y cuando también se hayan hecho las pruebas para HBsAg y anti-HBs. (Tabla n.º 1).⁵

Los exámenes de la función hepática miden las concentraciones sanguíneas de sustancias liberadas por el hígado, cuya alteración puede ser un signo de enfermedad; las pruebas para detectar los antígenos del VHB (HBsAg, HBcAg y HBeAg) y sus correspondientes anticuerpos (anti-HBs, anti-HBc y anti-HBe) permiten definir la fase en que se encuentra la infección. Se puede monitorizar el ADN VHB para definir si la enfermedad está activa y seguir la respuesta al tratamiento antiviral. La biopsia hepática es esencial para confirmar el diagnóstico, identificar alguna otra causa que esté afectando al hígado y definir el grado de cirrosis o inflamación.^{3,12}

Seguidamente se presentan los criterios diagnósticos adoptados en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (*National Institutes of Health, NIH*)⁵

Criterios diagnósticos

Hepatitis B crónica

1. HBsAg + por más de 6 meses.
2. ADN VHB sérico por encima de 20.000 UI/mL (10^5 copias/mL); sin embargo, en pacientes con hepatitis B crónica negativa para el antígeno e (HBeAg -) se hallan a menudo valores entre 2.000 y 20.000 UI/mL (10^4 - 10^5 copias/mL).

Tabla n.º 1. Marcadores serológicos de la infección por VHB

| HBsAg | Anti-HBc(total) | Anti-HBcIgM | Anti-HBs | HBeAg | Interpretación |
|--------------------------------|--|--|--|----------------------------------|--|
| Antígeno de superficie del VHB | Anticuerpos frente al antígeno <i>core</i> del VHB | Inmunoglobulina M frente al antígeno <i>core</i> del VHB | Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB | Antígeno e (de cubierta) del VHB | |
| - | - | - | - | - | Persona susceptible |
| + | + | + | - | + | Infección aguda por VHB |
| | + | + | - | - | Infección aguda en resolución |
| - | + | - | + | - | Infección resuelta con inmunidad |
| | + | - | - | + | Infección crónica |
| - | + | - | - | - | Infección activa o infección crónica de baja actividad |
| | | | | | Inmune o vacunado |
| | | | | + | Virus activo con posibilidad de ser transmitido |

1. Adaptado de Harrison TR, Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Hepatitis vírica aguda. En: Dienstag J, Isselbacher K, eds. Principios de Medicina Interna, 16ª ed. EU: McGraw-Hill; 2006: 2007-2024.⁵⁵

3. Elevación persistente o intermitente en los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST).
4. Necroinflamación moderada o grave en la biopsia hepática.

Portador HBsAg en estado inactivo

1. HBsAg + por más de 6 meses.
2. HbeAg -, anti-HBe +.
3. ADN VHB sérico por encima de 2.000 UI/mL.
4. Niveles normales persistentes de ALT y AST.
5. Ausencia de hepatitis significativa en la biopsia hepática.

Hepatitis B resuelta

1. Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti-HBc y anti-HBs.
2. HBsAg -.
3. ADN VHB sérico indetectable.
4. Nivel normal de ALT.

PREVENCIÓN

Se debe aconsejar a los pacientes con infección crónica por VHB en cuanto a modificaciones en su estilo de vida

y prevención de la transmisión así como sobre la importancia de la monitorización a lo largo de la vida.⁵ El alto consumo de alcohol (más de 20 g/d en mujeres y más de 30 g/d en hombres) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de CH.^{30,31}

El grupo familiar y las parejas sexuales estables tienen mayor riesgo de infección por VHB por lo cual deberían ser vacunados si las pruebas de marcadores serológicos para VHB son negativas.⁹ Las mujeres en embarazo que sean positivas para el antígeno superficial (HBsAg +) deben informar de ello a quienes atiendan sus partos para que les administren a sus hijos la inmunoglobulina (IGHB) y la vacuna de hepatitis B; esta última se puede aplicar a los niños inmediatamente después del nacimiento.⁹

Se ha demostrado que la eficacia de la IGHB y la vacuna de hepatitis B es del 95% para prevenir la transmisión perinatal del VHB; sin embargo, la eficacia es menor en las madres portadoras cuyo nivel sérico de ADN VHB es alto (80.000 UI/mL).⁹

Para los portadores que trabajan en actividades de salud, los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, de los Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention*), recomiendan que quienes sean

positivos para el antígeno e (HBeAg +) no lleven a cabo procedimientos en los que pueda haber exposición, sin previos consentimiento y asesoría de expertos. Se debe vacunar a quienes trabajen en el área de la salud, a los niños de madres positivas para el antígeno superficial (HBsAg +) y a las parejas sexuales de personas con infección crónica por VHB. Además, en los pacientes en hemodiálisis se recomienda una prueba anual de tamización para el VHB.⁵

TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de la hepatitis B crónica son detener por completo la replicación del virus

e inducir la remisión del daño hepático antes de que se desarrolle cirrosis o carcinoma hepatocelular.⁴

En la actualidad la terapia farmacológica de la hepatitis B se hace con interferón pegilado, lamivudina, adefovir y entecavir. (Tabla n.º 2).

Se dice que hay respuesta a la terapia cuando se dan los siguientes criterios: nivel sérico de ADN VHB por debajo de 10^5 copias/mL; pérdida sostenida del antígeno e (HBeAg) con o sin detección del correspondiente anticuerpo (anti-HBe) (seroconversión HBeAg); normalización de las aminotransferasas y disminución de la necrosis, la inflamación y la fibrosis hepáticas.³

Tabla n.º 2. Comparación entre interferón pegilado alfa 2a, lamivudina, adefovir y entecavir

| Interferón pegilado alfa 2a | Lamivudina | Adefovir | Entecavir |
|---|---|------------------------------|---|
| Administración subcutánea | Administración oral | Administración oral | Administración oral |
| Muchos efectos secundarios | Pocos efectos secundarios | Nefrotoxicidad a dosis altas | Pocos efectos secundarios: cefalea, acidosis láctica. |
| Costo alto | Costo bajo | Costo intermedio | Costo intermedio |
| Dosis: 180 microgramos semanales durante 6-12 meses | Dosis: 100 mg/día* si no hay coinfección por VIH. | Dosis: 10 mg/día* | Dosis: 0,5-1 mg/día* |

* La duración del tratamiento depende de la presencia de marcadores serológicos y de la respuesta clínica y bioquímica del paciente. Adaptado de las referencias n.º 6 y 8

¿Cuáles pacientes necesitan tratamiento?

El tratamiento antiviral no es necesario en pacientes con hepatitis aguda. Se debe evaluar para trasplante a los pacientes con falla hepática. El tratamiento de la hepatitis crónica se debe elegir según lo grave que sea la enfermedad. Se recomienda no tratar y observar periódicamente a los pacientes compensados que sean positivos para el antígeno e (HBeAg +) y tengan el ADN VHB por debajo de 20.000 UI/mL (100.000 copias/mL); igual conducta se recomienda para quienes son negativos para el antígeno e (HBeAg -) y tienen el ADN VHB por debajo de 2.000 UI/mL (10.000 copias/mL). Por otra parte, deben recibir tratamiento los pacientes positivos para el antígeno e (HBeAg +) que tengan el ADN VHB por encima de 20.000 UI/mL (100.000 copias/mL) y los negativos para dicho antígeno (HBeAg -) cuyo ADN VHB sea mayor de 2.000 UI/mL (10.000 copias/mL). Si tienen las

aminotransferasas elevadas, son de elección como drogas de primera línea el interferón pegilado, la lamivudina, el adefovir y el entecavir (Tabla n.º 3).⁷ Se debe tener en cuenta la presencia de otros virus: VHC, VIH y VHD.⁵ Los pacientes coinfectados con VHB y VHD que tengan hepatitis crónica moderada o grave, deben recibir terapia antiviral. Aquellos coinfectados con VHC y VHB y que tengan replicación activa de este último, deben ser tratados con interferón pegilado, que es efectivo contra ambos virus. En pacientes con VIH y VHB se puede asociar la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por su sigla en inglés), con la restauración de la función del sistema inmune y supresión de la replicación de VHB.^{3,12} La terapia antirretroviral no interfiere con el tratamiento anti-VHB. Se debe tratar a los pacientes con manifestaciones extrahepáticas y positividad para el antígeno superficial (HBsAg +) si la replicación viral está activa y si esto es la causa de las

manifestaciones clínicas. Se debe tratar a los pacientes con cirrosis hepática descompensada bajo la supervisión de unidades de hepatología y plantear en ellos el uso de antivirales o el trasplante hepático. Se recomienda la terapia profiláctica para todos los pacientes que van a ser trasplantados por enfermedad asociada al VHB; si hay riesgo de recurrencia, dicha terapia se debe

administrar de por vida; también se recomienda tratar con análogos de nucleósidos a las personas con hepatitis B recurrente postrasplante hepático. El tratamiento para los niños puede ser con interferón pegilado alfa 2a o lamivudina, ya que ambos son seguros y su eficacia es similar a la que tienen en los adultos; no se ha evaluado el adefovir en niños.^{2,3}

Tabla n.º 3. Indicaciones del tratamiento

| Indicación | Interferón pegilado alfa 2a | Lamivudina | Adefovir | Entecavir |
|------------------|-----------------------------|------------|----------|-----------|
| HBeAg + | Sí | Sí | Sí | Sí |
| HBeAg - | Sí | Sí | Sí | Sí |
| CH descompensada | No | No | Sí | Sí |

Adaptado de las referencias n.º 6 y 8

¿Cuál es el mejor tratamiento?

1. Hepatitis B crónica con antígeno e positivo (HBeAg +)

La respuesta inicial de disminución del ADN VHB en suero aparece más rápidamente con lamivudina, adefovir o entecavir que con interferón. La respuesta al tratamiento ocurre después de 3-6 meses con el interferón pegilado y después de un año con lamivudina, adefovir o entecavir; la respuesta al interferón pegilado a los 3-6 meses es similar a la que ocurre al año con lamivudina o adefovir.^{12,32,33} Con entecavir se observa seroconversión del antígeno e (HBeAg) en el 21% de los pacientes y el ADN VHB no es detectable en el 67%.⁷ (Tabla n.º 4). El interferón pegilado alfa 2a hace disminuir el antígeno e (HBeAg) en 22-33% de los pacientes, con respuesta sostenida en el 80% un año después del tratamiento; dicha respuesta viral sostenida se asocia con resolución de la actividad necroinflamatoria, disminución del riesgo de descompensación hepática y aumento de la tasa de supervivencia a largo plazo. Un tratamiento de un año con lamivudina causa seroconversión sostenida del HBeAg en el 15-17% de los pacientes, pero el 60% de quienes respondieron recaen aproximadamente un año después de terminarlo. (Tabla n.º 5). No se ha descrito la aparición de mutantes resistentes en pacientes tratados con interferón, pero sí en los que reciben lamivudina: 25% de ellos tienen resistencia al final del primer año de tratamiento y 60% la tienen después de cuatro años. Este

fenómeno ocurre más frecuentemente en pacientes con niveles altos de aminotransferasas y ADN VHB.^{7,34-36} (Tabla n.º 5) Sin duda, la lamivudina es un tratamiento poco útil a largo plazo, por el desarrollo rápido y frecuente de resistencia, lo que se asocia con progresión de la enfermedad, y riesgo de descompensación grave en pacientes con CH.⁷

Algunos pacientes no responden a la terapia con interferón pero esto no afecta la respuesta a un tratamiento posterior con lamivudina; por otra parte, la terapia combinada con lamivudina e interferón, cuando no ha habido una buena respuesta a este último, no le confiere beneficios adicionales al paciente. Si no hay seroconversión después de un año de tratamiento con lamivudina o adefovir la decisión de continuar la terapia puede estar influenciada por el costo del medicamento y la posibilidad de desarrollar resistencia.^{3,4,5,12}

2. Hepatitis B crónica con antígeno e negativo (HBeAg -)

Después de un tratamiento con interferón por 4-12 meses, el ADN VHB es indetectable en el 63% de los pacientes.³⁷ Con lamivudina dicho marcador se vuelve indetectable después de 1 año de tratamiento en el 65-72% de los pacientes (Tabla n.º 4). Los niveles de aminotransferasas se normalizan aproximadamente en el 75% de los pacientes. En el 60% de los pacientes tratados hay respuesta bioquímica y viral, y en un porcentaje igual se

espera una respuesta histológica.^{4,12} Con interferón pegilado alfa 2a se obtiene una respuesta bioquímica más temprana que con lamivudina o adefovir. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con respuesta sostenida es bajo: solamente se observa, un año después de haber terminado el tratamiento, en 20-30% de quienes respondieron al interferón pegilado alfa 2a administrado

por 4 a 12 meses. No se ha definido si hay o no una respuesta completa a la lamivudina y aún se desconoce si hay respuesta sostenida al adefovir.³⁸ La probabilidad de aparición de mutantes resistentes es similar a la que ocurre en individuos con hepatitis B crónica positivos para el antígeno e (HBeAg +).^{3,5,7,39} (Tabla n.º 5).

Tabla n.º 4. Comparación de la eficacia entre el interferón pegilado alfa 2a y los antivirales: lamivudina, adefovir y entecavir

| Eficacia HBeAg+ | Interferón pegilado alfa 2a (%) | Lamivudina (%) | Adefovir (%) | Entecavir (%) |
|------------------------|---------------------------------|----------------|--------------|---------------|
| Seroconversión HBeAg+ | 22-33 | 15-17 | 12 | 21 |
| ADN VHB no detectable | 25 | 36 | 21 | 67 |
| Eficacia HBeAg- | | | | |
| ADN VHB no detectable | 63 | 65-72 | 51 | 90 |

Adaptado de las referencias n.º 6 y 8

Tabla n.º 5. Comparación de la duración sostenida de respuesta al tratamiento con los diferentes medicamentos y aparición de resistencias

| Duración | Interferón pegilado alfa 2a (%) | Lamivudina (%) | Adefovir (%) | Entecavir (%) |
|--------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| HBeAg+ | 80-90 | 50-77 | 91 | DND* |
| HBeAg- | 20-30 | Menos del 10 | 8 | DND* |
| Resistencia | No | Año 1: 25 Año 4: 60 | Año 1: 0 Año 5: 70 | Año 1: 0 Año 5: 29 |

*Datos no disponibles. Adaptado de las referencias n.º 6 y 8

3. CH descompensada

Estos pacientes deben ser programados para trasplante hepático. Si el ADN VHB es indetectable, no se tratan sino que se observan mientras se trasplantan. En el caso contrario deben recibir tratamiento. La administración de interferón pegilado alfa 2a está contraindicada por el alto riesgo de descompensación y falla hepática. Se indican los análogos nucleósidos-nucleótidos como adefovir y entecavir. En cuanto a la lamivudina, a la que es frecuente la resistencia, hay que estar atentos ante la posibilidad de descompensación hepática. Por este motivo no se recomienda este análogo nucleósido en pacientes descompensados. La aparición de mutantes resistentes puede asociarse con aumento del daño hepático y, posteriormente, causar la muerte.^{5,7,40,41}

4. Hepatitis B recurrente postrasplante

El interferón pegilado alfa 2a se asocia con aumento del riesgo de rechazo. Los resultados del tratamiento con lamivudina son similares en pacientes trasplantados y no trasplantados en cuanto a inhibir la replicación del VHB y normalizar las aminotransferasas.⁴² El riesgo de aparición de mutantes resistentes a la lamivudina es mayor en pacientes trasplantados. El adefovir ha sido efectivo para hacer disminuir el nivel sérico de ADN VHB en pacientes trasplantados que desarrollan mutantes resistentes a la lamivudina. En estos pacientes hay que vigilar continuamente la función renal.^{43,44}

5. Coinfección VIH-VHB

El interferón, combinado con los HAART ha sido poco efectivo. La lamivudina ha mostrado efectos similares

en pacientes positivos para el antígeno e (HBeAg +) y en los tratados con HAART y con función inmune conservada.⁴⁵⁻⁴⁷

6. Hepatitis D crónica

El tratamiento con lamivudina no es efectivo y no se ha estudiado bien el adefovir. El interferón alfa es el único tratamiento que ha demostrado efectividad; la respuesta depende de la dosis y la duración del tratamiento. Una dosis de 9 millones de unidades, tres veces a la semana por un año, inhibe la replicación del VHD.⁴⁸⁻⁵⁰

7. Infección por VHB en pacientes que requieren terapia inmunosupresora

El interferón está contraindicado debido a sus efectos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y exacerbación de fenómenos autoinmunes). La terapia con lamivudina ha reducido las exacerbaciones de la hepatitis B después de trasplantes de células del sistema hematopoyético o del tratamiento de algunas neoplasias.^{7,51,52}

¿Cuáles pacientes con hepatitis B crónica requieren supervisión?

Se debe vigilar a los pacientes con hepatitis aguda grave para decidir si necesitan un trasplante hepático urgente. Los pacientes con CH con Child-Pugh grado A* deben ser supervisados para detectar una progresión hacia CH con Child-Pugh B o C midiendo mensualmente los niveles de aminotransferasas, bilirrubinas, albúmina y tiempo de protrombina; la biopsia hepática puede mostrar la progresión de la enfermedad. A los pacientes con hepatitis crónica grave y antígeno e positivo (HBeAg +) se les deben medir los niveles séricos de aminotransferasas cada 1-3 meses y el de ADN VHB cada 3-6 meses, para detectar remisiones espontáneas. En pacientes con

* El Child-Pugh es un sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Se usó originalmente para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía pero en la actualidad se recurre a él para definir el tratamiento, el pronóstico y la necesidad de trasplante. Se basa en cinco criterios de enfermedad hepática: ascitis, bilirrubina, albúmina sérica, tiempo de protrombina y encefalopatía hepática; a cada uno de ellos se le asigna un puntaje de 1 a 3, según el grado de alteración. Un puntaje total de 5-6 se considera grado A: enfermedad bien compensada; 7-9 es grado B: compromiso funcional significativo, y 10-15 es grado C: enfermedad descompensada. Estos grados se correlacionan con la supervivencia del paciente al año y a los dos años.

hepatitis crónica moderada o grave y antígeno e negativo (HBeAg -) se debe evaluar la progresión de la enfermedad con ultrasonido abdominal, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, albúmina sérica y niveles de bilirrubinas. En pacientes con cirrosis bien compensada se deben hacer endoscopia digestiva en busca de vrices esofágicas, ultrasonido abdominal y pruebas para definir los niveles de α -fetoproteína, protrombina, albúmina sérica y bilirrubinas. En las personas bajo terapia antiviral se deben medir las aminotransferasas por 3-6 meses durante la terapia. En los pacientes con antígeno e positivo (HBeAg +) que están siendo tratados con interferón pegilado alfa 2a, se deben medir semestralmente el antígeno e (HBeAg), su anticuerpo (anti-HBe) y el ADN VHB. En los pacientes que usan lamivudina, adefovir, entecavir u otros antivirales, estas mismas mediciones se hacen cada 3-6 meses. La única forma de conocer la respuesta viral en los pacientes con antígeno e negativo (HBeAg -) es medir el nivel de ADN VHB cada 1-3 meses durante el primer año después de terminar el tratamiento; también se debe medir la función hepática.^{3,5}

FUTUROS TRATAMIENTOS

Otros fármacos con propiedades antivirales e inmunomoduladoras están en fase de investigación; muy seguramente serán parte de las nuevas terapias, en un futuro cercano, diversos agentes antivirales, algunos con muy buen perfil de seguridad y menor riesgo de desarrollo de resistencias. Entre estos están: emtricitabina, clevudina, tenofovir, telmivudina y β L nucleósidos. En cuanto a las estrategias inmunomoduladoras incluyen el uso de citoquinas y la vacunación, que en la actualidad se hace con el antígeno de superficie del virus B (HBsAg) depurado. Se está en proceso de diseñar vacunas contra el VHB con mejor capacidad inmunogénica. El estudio en animales transgénicos ha mostrado que se puede abolir tanto la expresión del VHB como su replicación por medio de mecanismos no citopáticos.

Es posible que el desarrollo de terapias combinadas con varios antivirales e inmunomoduladores permita un mejor control de la infección por VHB, tal como ocurre con las terapias HAART para la infección por VIH. Además, con las terapias combinadas se podrá disminuir el riesgo de resistencia al tratamiento. No obstante, hasta el presente, no se ha demostrado que las terapias

combinadas sean más benéficas que las monoterapias en la infección por VHB.^{3,4,5,7,53,54}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-1713.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002. Geneva, Switzerland. *J Hepatol* 2003; 39: S3-S25.
4. Maynard C, Zoulim M, Trepo F Perspectives on therapy of Hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S220-S223.
5. Lok A, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
6. Idrovo V. Hepatitis por virus B. Asociación Colombiana de Hepatología, mayo de 2007. (Citado en abril 25 de 2008). Disponible en URL: http://www.higadocolombia.org/editoriales/revision_mayo.pdf
7. Idrovo V. Manejo moderno de la hepatitis por virus B. Asociación Colombiana de Hepatología, julio de 2007. (Citado en abril 25 de 2008). Disponible en URL: http://www.higadocolombia.org/editoriales/revision_07_07.pdf
8. Restrepo JC. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus B y virus C. Memorias del II Curso Regional de Medicina Interna. ACMI capítulo Antioquia-Chocó. 2008.
9. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-31.
10. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl. 1): 3-8.
11. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17: 1730-1733.
12. D'Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *J Roy Soc Med* 2004; 97: 223-225.
13. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-1102.
14. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 1844-1850.
15. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-347.
16. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989; 160: 577-582.
17. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744-748.
18. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985; 84: 216-219.
19. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6: 167-172.
20. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-1843.
21. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130-1133.
22. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-1392.
23. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990; 12: 657-660.
24. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; 10: 29-34.
25. Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology* 2000; 31: 763-768.

26. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994; 68: 8102-8110.
27. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181.
28. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.
29. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
30. Villa ERL, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982; 2: 1243-1245.
31. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis: An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983; 1: 141-145.
32. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology* 1999; 30: 770-774.
33. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186-194.
34. Hom X, Little NR, Gardner SD, Jonas MM. Predictors of virologic response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 441-445.
35. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828-834.
36. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-290.
37. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-624.
38. 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 B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-2681.
39. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 121-129.
40. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-727.
41. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, Tillmann HL, Samuel D, Villeneuve JP. Adefovir Dipivoxil (ADV) provides significant clinical benefit, reduces MELD score and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistance. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl. 2): 5.
42. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Lamivudine Transplant Group. Hepatology* 1999; 29: 1581-1586.
43. Schiff ER, Lai CL, Neuhaus P, Tillmann H, Samuel D, Villeneuve JP, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre- and post-liver transplantation with lamivudine resistant hepatitis B virus. *Hepatology* 2002; 36: 371-374.
44. Snow A, Thibault V, Qi X, Zhu Y, Westland C, Arterburn S, et al. Combination of Adefovir Dipivoxil (ADV) and Lamivudine (LAM) prevented emergence of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B (CHB) patients with LAM-resistant HBV [Abstract]. *Gastroenterology* 2005; 128: M945.
45. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/ hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999; 180: 607-613.
46. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Calvez V, Marcelin 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: 62-67.
47. Peters MG, Anderson J, Lynch P, Tun L, Alston-Smith B, Carol L, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 1110-1116.
48. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330: 88-94.
49. Niro G, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as

- monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006; 44: 713-720.
50. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006; 44: 728-735.
 51. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 702-709.
 52. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220.
 53. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006; 166: 49-56.
 54. Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, Chen Y-C, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine Globe Trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl.): 230A-231A.
 55. Harrison TR, Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Hepatitis vírica aguda. En: Dienstag J, Isselbacher K, eds. *Principios de Medicina Interna*, 16ª ed. USA: McGraw-Hill; 2006: 2007-2024.

