

## Tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo

M. Rodríguez

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de la implantación de los programas de vacunación, la hepatitis crónica B sigue siendo un problema importante de salud pública, agravado en los últimos años por el creciente fenómeno de la inmigración procedente de zonas con elevada prevalencia de infección por este virus. Aunque en el sur de Europa la forma más prevalente de hepatitis crónica B es la HBeAg negativo, la HBeAg positivo, por representar una fase anterior en la historia natural de la enfermedad, es relativamente frecuente en el momento del diagnóstico.

El tratamiento de la hepatitis crónica B sigue siendo un reto, ya que pese a la ampliación del abanico de posibilidades terapéuticas ocurrido en los últimos años, la eficacia de las mismas es aún limitada. El objetivo final del tratamiento es prevenir el desarrollo de cirrosis, evitar la aparición de complicaciones de la misma, incluido el carcinoma hepatocelular, y en definitiva prolongar la supervivencia. Para ello, sería ideal conseguir la erradicación de la infección, pero hoy por hoy esto es imposible debido a la integración del ADN viral dentro del genoma del huésped y a la presencia de ADN superenrollado en el núcleo de los hepatocitos, por lo que en el momento actual debemos conformarnos con inhibir la replicación viral de la forma más intensa y prolongada posible. En los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo el mejor reflejo de esta inhibición es la seroconversión mantenida del HBeAg.

Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, la eficacia limitada de los tratamientos actuales, el riesgo de que se desarrollen variantes del virus resistentes a uno o más fármacos y el elevado coste del tratamiento, la decisión de a quién tratar, con qué y durante cuánto tiempo debe tomarse cuidadosamente.

### TRATAMIENTOS ACTUALES

En España existen actualmente cuatro fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B, que por orden cronológico de registro son: el interferón (IFN) alfa convencional (2a y 2b), la lamivudina (LAM), el adefovir (ADV) y el IFN pegilado alfa-2b. El entecavir (ETV), aprobado ya en EE.UU., lo será próximamente en Europa.

#### IFN-alfa convencional

La dosis recomendada en adultos es de 5 MUI diarias o 10 MUI tres veces por semana durante 16 o 24 semanas. Aunque se ha sugerido que con la prolongación del tratamiento hasta 32 semanas se puede conseguir una mayor eficacia, no existen datos suficientes para recomendar este esquema terapéutico. Con la pauta anteriormente reseñada se consigue respuesta en 22-37% de los pacientes. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos controlados y randomizados, publicado en 1993, en el que se analizaron 837 pacientes adultos con hepatitis crónica B HBeAg positivo, las tasas globales de negativización del HBeAg y del HBsAg fueron del 33% y 7,8% en los pacientes tratados con IFN frente al 12% y 1,8% en los controles<sup>1</sup>. Una vez que se consigue la respuesta, ésta se mantiene en más del 80% de los casos durante períodos de seguimiento de 4 a 8 años.

El IFN es un fármaco que debe administrarse por vía subcutánea y que no está exento de efectos secundarios, que obligan a reducir la dosis en aproximadamente el 35% de los pacientes y a interrumpir el tratamiento de forma prematura en el 5% de los mismos. Debido a sus efectos adversos, está contraindicado en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas graves, con enfermedades autoinmunes o con cuadros de citopenias hematológicas. También está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática descompensada y debe utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis compensada por el riesgo de aparición de brotes de hepatonecrosis durante el tratamiento.

Correspondencia: Dr. M. Rodríguez.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.  
Correo electrónico: manuelrodrig@terra.es

### Lamivudina (LAM)

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo realizado en 358 pacientes chinos demostró que el tratamiento con 100 mg diarios de LAM durante un año era superior al placebo en la reducción de los niveles séricos de ADN-VHB, en la seroconversión del HBeAg, en la normalización de las cifras de alanina-aminotransferasas (ALT) y en la mejoría histológica<sup>2</sup>. Al finalizar el año de tratamiento, se observó seroconversión en el 17% y 6% de los tratados con LAM y placebo respectivamente. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. Resultados similares han sido observados en otros ensayos, con tasas de seroconversión que oscilan entre 17 y 21%. Un estudio en el que se evaluó la eficacia de la LAM en el tratamiento de 119 pacientes no respondedores a IFN demostró seroconversión en el 18% de ellos<sup>3</sup>.

La excelente tolerancia de la LAM permite continuar el tratamiento más allá del año en los pacientes que no han seroconvertido. Los datos de seguimiento del estudio multicéntrico asiático, con 58 pacientes que recibieron LAM durante 5 años, demuestran que la seroconversión se incrementa con la prolongación del tratamiento desde 17% al año a 27, 33, 47 y 50% a los 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Sin embargo, el papel real que tiene la LAM no está definido ya que los pacientes que recibieron placebo durante el primer año fueron transferidos a LAM, por lo que no existe grupo control que permita conocer la tasa de seroconversión espontánea.

Los datos publicados sobre la estabilidad de la respuesta tras la interrupción del tratamiento son dispares, oscilando las tasas de mantenimiento de la misma entre 30 y 80%. Aunque son varios los factores que influyen en que la respuesta se mantenga, el más importante de todos ellos parece ser la duración del tratamiento tras la seroconversión, denominado tratamiento de consolidación. En general, los datos disponibles indican que a mayor duración del tratamiento de consolidación menor es la posibilidad de que se produzca la serorreversión. Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio prospectivo encaminado a conocer el tiempo ideal; un análisis retrospectivo indica que la duración superior a 8 meses es capaz de reducir de forma significativa el riesgo de reactivación, con una probabilidad de respuesta mantenida al cabo del año próxima al 80%<sup>4</sup>. En los pacientes que se produce una recaída tras la interrupción de la LAM, el retratamiento con la misma logra la seroconversión en la mayoría de ellos, aunque la misma no es estable, por lo que deben permanecer con tratamiento indefinido.

El mayor inconveniente que presenta el tratamiento con LAM es la elevada frecuencia de aparición de variantes resistentes a la misma, que aumenta con la prolongación del tratamiento desde 14% al año hasta 38, 49, 66 y 69% a los 2, 3, 4 y 5 años.

### Adefovir (ADV)

Un ensayo en fase III, que incluyó 515 pacientes, tanto *naïve* como no respondedores a IFN y con cifras de ALT

entre 1,2 y 10 veces el límite superior de la normalidad, analizó la eficacia de dos dosis de ADV, 10 y 30 mg diarios, comparadas con placebo<sup>5</sup>. El tratamiento durante un año con 10 mg de ADV fue superior al placebo en la reducción de los niveles séricos de ADN-VHB, en la seroconversión del HBeAg, en la normalización de las cifras de ALT y en la mejoría histológica. La mediana de reducción del ADN-VHB en los pacientes que recibieron 10 mg de ADV fue de 3,52 log<sub>10</sub> copias/ml. Se observó seroconversión al final del tratamiento en el 12% de los tratados con ADV y en el 6% de los que recibieron placebo. No hubo diferencias en la respuesta entre pacientes *naïve* y aquellos previamente tratados con IFN alfa. La tolerabilidad de la dosis de 10 mg fue similar a la del placebo. La dosis de 30 mg se asoció con incrementos en los valores de creatinina sérica en el 8% de los pacientes, lo que hizo que la dosis considerada con mejor relación riesgo-beneficio fuese la de 10 mg y por ello fue la dosis registrada. Un análisis retrospectivo de los datos de este ensayo observó que, al finalizar el año de tratamiento, un 25% de los pacientes tratados con 10 mg de ADV tenían una reducción del ADN-VHB < 2,2 log<sub>10</sub> copias/ml; las causas para esta pobre respuesta en un subgrupo de pacientes no son bien conocidas, aunque parecen estar en relación con razones farmacocinéticas. Durante el primer año de tratamiento con 10 mg al día, ninguno de los pacientes incluidos en el ensayo clínico aclaró el HBeAg.

Se dispone de pocos datos sobre la eficacia de la prolongación del tratamiento con ADV más allá del año. Los resultados de seguimiento del ensayo clínico, publicados en forma de resumen, muestran una probabilidad acumulativa de seroconversión del 29 y 43% a los dos y tres años, respectivamente. Al igual que ocurría con la LAM, no se dispone de grupo control que haya permanecido en tratamiento con placebo durante más de un año. Durante tres años de tratamiento con 10 mg diarios de ADV en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo ninguno presentó elevación de los valores de creatinina > 0,5 mg con respecto a los basales. En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda ajustar el intervalo entre dosis y la monitorización periódica de la función renal.

Los datos disponibles sobre la duración de la seroconversión tras la interrupción del tratamiento son también limitados. Se ha comunicado en forma de resumen el seguimiento de 45 pacientes en los que el tratamiento fue interrumpido tras demostrarse la seroconversión en dos visitas consecutivas con al menos 4 semanas aparte entre ellas y con una mediana de tratamiento de consolidación de 37 semanas; en ellos la seroconversión se mantuvo en el 91%. La duración del tratamiento de consolidación fue más corto en los pacientes que serorrevertieron que en los que presentaron seroconversión mantenida (22 vs. 41 semanas).

La gran ventaja que presenta el ADV sobre la LAM es su baja tasa de resistencias; ninguno de los 467 pacientes *naïve* incluidos en dos ensayos clínicos fase III (HBeAg positivo y HBeAg negativo) desarrolló resistencia al año de tratamiento<sup>6</sup>. En pacientes HBeAg positivo no existen datos con tratamientos superiores al año. No obstante, en

un grupo de pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo, la probabilidad acumulativa de desarrollar mutaciones resistentes al ADV fue del 3, 11, 18 y 29% a los 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente.

### IFN pegilado

Un estudio en fase II, realizado en Asia y Oceanía, comparó la eficacia de 3 dosis distintas (90, 180 y 270 µg semanales) de IFN pegilado alfa-2a con IFN convencional alfa-2a (4,5 MUI, tres veces por semana) en 194 pacientes<sup>7</sup>. La duración del tratamiento en todos los grupos fue de 24 semanas. Las tasas de seroconversión seis meses después de interrumpido el tratamiento fueron de 37, 35 y 29 para las dosis de 90, 180 y 270 µg de IFN pegilado y de 25% para el convencional, sin diferencias significativas entre los distintos grupos. La dosis de IFN pegilado con la que se obtuvo un mayor descenso en el ADN-VHB al final del tratamiento, 3,5 log<sub>10</sub> copias/ml, fue la de 180 µg. Los efectos adversos observados fueron similares entre los pacientes que recibieron los dos tipos de IFN, aunque la necesidad de reducción de dosis por efectos adversos fue más frecuente en los pacientes que recibieron IFN pegilado. Es de destacar que la dosis de IFN convencional utilizada en este estudio fue inferior a la recomendada.

Un estudio en fase III, en el que se incluyeron 814 pacientes, la mayoría de ellos asiáticos, y que comparó el tratamiento durante 48 semanas con IFN pegilado alfa-2a a la dosis de 180 µg semanales, LAM y la combinación de ambos<sup>8</sup>, demostró que al final del tratamiento una mayor proporción de pacientes tratados con LAM, comparado con los tratados con IFN pegilado, habían negativizado el ADN-VHB (40 vs. 25%) y habían normalizado la cifra de ALT (62 vs. 39%); sin que se observasen diferencias en las tasas de seroconversión (20 vs. 27%). La mediana de descenso del ADN-VHB fue de 5,8 en los tratados con LAM y de 4,5 log<sub>10</sub> copias/ml en los que recibieron IFN pegilado. Sin embargo, 6 meses después de interrumpido el tratamiento, la proporción de pacientes que mantenían el ADN-VHB negativo (14 vs. 5%), los valores de ALT dentro de límites normales (41 vs. 28%) y la seroconversión del HBeAg (32 vs. 19%) fue significativamente superior en los tratados con IFN pegilado que en los tratados con LAM; también lo fue la proporción de pacientes que negativizó el HBsAg (3 vs. 0%). Tras la interrupción del tratamiento se observó serorreversión en el 18% de los tratados con IFN pegilado y en el 42% de los que recibieron LAM. Esta alta tasa de serorreversión observada en los pacientes tratados con LAM puede ser debida a que, debido al diseño del estudio, aquellos que seroconvirtieron no recibieron tratamiento de consolidación durante el tiempo recomendado. La aparición de efectos adversos fue significativamente más frecuente en los pacientes que recibieron IFN pegilado, siendo necesaria la reducción de dosis por este motivo en el 46% de los pacientes. Las contraindicaciones para el uso de IFN pegilado son las mismas que para el IFN convencional.

### Entecavir (ETV)

Un ensayo fase III que incluyó 715 pacientes procedentes de los 5 continentes, con valores de ALT entre 1,3 y 10 veces el límite superior de la normalidad, comparó el tratamiento durante un año con 0,5 mg de ETV y con 100 mg de LAM<sup>9</sup>. El descenso en la carga viral (6,9 vs. 5,4 log<sub>10</sub> copias/ml) y la proporción de pacientes con ADN-VHB negativo al finalizar el tratamiento (67% vs. 36%) fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con ETV que en los que recibieron LAM. Sin embargo, las tasas de negativización del HBeAg (22 y 20%) y de seroconversión (21 y 18%) fueron similares. La proporción de pacientes con respuesta bioquímica e histológica fue también significativamente superior en pacientes tratados con ETV. Finalmente, el aclaramiento del HBsAg ocurrió en el 2% del grupo que recibió ETV y en el 1% del tratado con LAM. La frecuencia de los efectos adversos fue similar. La utilización de dosis elevadas de ETV en animales de experimentación se ha asociado con el desarrollo de neoplasias y se desconoce si estas observaciones pueden tener alguna relevancia en humanos. Los datos sobre los resultados tras dos años de tratamiento son preliminares y publicados en forma de resumen. Los pacientes que al finalizar el primer año seguían siendo HBeAg positivo y ADN-VHB < 0,7 MEq/ml continuaron el mismo tratamiento durante el segundo año. Al finalizar el segundo año, la probabilidad acumulativa de mantener el ADN-VHB negativo fue significativamente mayor en pacientes tratados con ETV (80%) que en los tratados con LAM (39%), mientras que no hubo diferencias en la probabilidad de seroconversión (31 vs. 25%). Por otra parte, en los pacientes que al finalizar el primer año de tratamiento eran HBeAg negativo y tenían valores de ADN-VHB < 0,7 MEq/ml, el tratamiento fue interrumpido. Tras 24 semanas de seguimiento, el 82% de los que recibieron ETV y el 73% de los que recibieron LAM mantuvieron los criterios de respuesta. No se ha observado la aparición de resistencias a ETV en ninguno de los pacientes incluidos en el ensayo al finalizar el año de tratamiento ni en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento durante dos años.

### Tratamiento combinado

Dado que la monoterapia con un único agente antiviral o con IFN no es eficaz en la mayoría de los pacientes, la posibilidad de utilizar tratamientos combinados es sumamente atractiva, teniendo en cuenta además que esta estrategia ha sido eficaz en el tratamiento de la hepatitis crónica C y en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha ensayado la combinación de IFN convencional y pegilado con LAM y de ésta con ADV. De estos ensayos clínicos se puede concluir que, a pesar de que la inhibición de la replicación viral es más intensa con el tratamiento combinado y que las tasas de resistencia a lamivudina son menores cuando se usa en combinación que en monoterapia, esto no se traduce en

un incremento en la seroconversión. Es por ello que en el momento actual en pacientes *naïve* no pueda recomendarse el uso de tratamiento combinado. No obstante, es una opción que se sigue investigando y que probablemente en el futuro, con el hallazgo de la combinación adecuada y con tratamientos y seguimientos más prolongados que permitan observar el beneficio resultante del menor riesgo de aparición de resistencias, demuestre su utilidad.

### FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA

Diversos análisis multivariantes, realizados de forma retrospectiva, han mostrado que la probabilidad de respuesta al tratamiento con IFN convencional en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo se asocia fundamentalmente con la existencia de concentraciones bajas de ADN-VHB y niveles altos de transaminasas. En pacientes tratados con LAM y con ADV también se ha observado que los valores basales de ALT constituyen el factor más importante, mientras que no existen datos con respecto al ETV. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que la seroconversión espontánea se produce también con mayor frecuencia en pacientes con valores elevados de ALT, de ahí la necesidad de realizar un seguimiento durante 3 o 6 meses antes de iniciar el tratamiento para asegurarse que no se está produciendo este fenómeno.

Datos recientes, obtenidos de forma retrospectiva, sugieren que es posible que no todos los genotipos del virus de la hepatitis B (VHB) respondan de igual forma. La respuesta al IFN convencional y al IFN pegilado es mayor en pacientes infectados por genotipos A o B que por genotipos C o D, aunque debe tenerse en cuenta que probablemente la historia natural de la enfermedad difiera también entre los distintos genotipos. Por otro lado, la respuesta a LAM y a ADV parece ser independiente del genotipo, mientras que se desconoce su influencia en la respuesta a ETV. Este aspecto debería tenerse en cuenta en los futuros ensayos terapéuticos y sería deseable la estratificación de los pacientes según el genotipo del VHB.

Actualmente se está estudiando la posibilidad de predecir la respuesta en función de la reducción de los niveles de viremia durante el tratamiento, de forma similar a lo que ocurre en la hepatitis C. Resultados preliminares indican que los valores de ADN-VHB en la semana 24 de tratamiento pueden ser un parámetro útil para predecir la ausencia de respuesta. La definición de esta «respuesta subóptima» sería importante ya que con ello se lograría identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de cambios precoces en el tratamiento, previos a la aparición de resistencias.

### ANÁLISIS COSTE-EFICACIA

El coste del tratamiento durante 1 año es de 679 € para lamivudina, 4.890 para adefovir y 9.952 para interferón pegilado alfa-2a. El entecavir aún no está comercializado en España, por lo que se desconoce su precio. El trata-

miento con IFN convencional durante 24 semanas cuesta alrededor de 5.500 €.

La relación coste-eficacia de las distintas estrategias de tratamiento en la hepatitis crónica B HBeAg positivo no ha sido bien estudiada. Se ha realizado un análisis de decisión utilizando una cohorte hipotética de pacientes con hepatitis crónica B, de los que el 45% eran HBeAg positivo, en el que se compararon 5 estrategias: la abstención terapéutica, el tratamiento con IFN alfa-2b, con LAM, con ADV y una estrategia de rescate, consistente en inicio con LAM y cambio a ADV cuando aparece resistencia a la primera<sup>10</sup>. Para los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, la estrategia que mostró una mejor relación coste-eficacia fue la de rescate. Debe tenerse en cuenta que este análisis se realizó desde la perspectiva del pagador de la prestación y que en el mismo no se incluyeron ni el IFN pegilado ni el ETV, que no estaban aún aprobados.

### ELECCIÓN DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La elección de una opción terapéutica determinada en detrimento de las otras es difícil debido en primer lugar a la ausencia de estudios comparativos. Únicamente la LAM ha sido comparada con IFN pegilado y con ETV (tabla 1). Por otra parte, los objetivos primarios de los ensayos clínicos no han sido homogéneos, como tampoco lo han sido las definiciones de respuesta ni la metodología utilizada para cuantificar la replicación viral o para la detección de resistencias. La elección debe hacerse de forma individualizada, teniendo también en cuenta las preferencias del paciente. Las siguientes son normas generales que se pueden aplicar en la decisión:

- Las principales ventajas del IFN comparado con las otras opciones son su duración definida, la ausencia de selección de mutantes resistentes, una respuesta mantenida y el aclaramiento del HBsAg en una proporción baja, pero no desdeñable de pacientes. Por el contrario, su gran desventaja son los efectos adversos. Además, debe ser utilizado con precaución en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis. El tratamiento con IFN pegilado durante un año es caro. Su principal papel es en el tratamiento de pacientes jóvenes con enfermedad hepática bien compensada que no desean mantenerse con tratamiento prolongado y en los que la aparición de resistencias puede limitar opciones terapéuticas futuras.
- Las principales ventajas de la LAM son su bajo costo y la amplia experiencia en su uso. Aunque no se han realizado estudios que los comparen, la LAM ejerce una supresión más rápida y potente que el ADV. Por el contrario, el ETV es más potente que la LAM. La principal desventaja de la LAM es la elevada tasa de resistencias que genera. El papel de la LAM en el tratamiento de la hepatitis B probablemente disminuirá en el futuro, con la disponibilidad del ETV, que se asocia con una menor tasa de resistencias.

TABLA 1. Resultados del tratamiento con interferón convencional, lamivudina, adefovir, interferón pegilado y entecavir en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo

	Interferón alfa convencional		Lamivudina		Adefovir		Entecavir		Interferón pegilado	
	12-24 sem.	Control no tratamiento	52 sem.	Control placebo	48 sem.	Control placebo	48 sem.	Control lamivudina	48 sem.	Control lamivudina
Reducción de la carga viral (log <sub>10</sub> copias/ml)	NR	NR	NR	NR	3,52	0,55	6,9	5,4	4,5	5,8
Negativización ADN-VHB	37	17	44	16	21	0	67	36	25	40
Seroconversión HBeAg	Diferencia de 18		16-18	4-6	12	6	21	18	27	20
Negativización HBsAg	7,8	1,8	< 1	0	0	0	2	1	3	0
Normalización de ALT	Diferencia de 23		41-72	7-24	48	16	68	60	39	62
Mejoría histológica	NR	NR	49-56	23-25	53	25	72	62	38	34
Mantenimiento de la respuesta	80-90	NR	50-80	NR	> 80	NR	82	73	82	58

NR: no realizado o no disponible; sem.: semanas.

- La principal ventaja del ADV comparado con la LAM es que genera menos resistencias. Sin embargo, la supresión viral que ejerce es lenta y con la dosis aprobada hasta en un 25% de los pacientes es insuficiente. El ADV es más caro que la LAM, aunque más barato que el ETV (en EE.UU.).
- Las principales ventajas de ETV son su potente actividad antiviral y la baja tasa de resistencias. Es un fármaco nuevo, por lo que su seguridad y la tasa de resistencias a largo plazo son desconocidas. Es mucho más caro que la LAM y algo más que el ADV (en EE.UU.).

#### PAUTAS DE TRATAMIENTO

- *IFN convencional*. 5 MUI diarias o 10 MUI tres veces por semana durante 16 o 24 semanas.
- *Lamivudina*. La dosis recomendada para adultos con función renal normal es de 100 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. La duración mínima del tratamiento es de un año. Los pacientes que al final del año hayan seroconvertido deben ser tratados durante un período adicional de 6 meses, después de haber confirmado la seroconversión en dos determinaciones consecutivas con un intervalo entre ellas de al menos dos meses. En los pacientes que al finalizar el año de tratamiento no hayan seroconvertido, la decisión de continuar, interrumpir el tratamiento o cambiar a otro fármaco debe ser evaluada individualmente en función de la respuesta virológica y de la severidad de la enfermedad.
- *Adefovir*. La dosis es de 10 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal debe espaciarse el intervalo entre dosis. En cuanto a la duración del tratamiento, se consideran las mismas recomendaciones que para lamivudina.
- *IFN pegilado alfa-2a*. La pauta registrada es de 180 µg semanales durante 48 semanas. Sin embargo, basándose en los resultados de los ensayos fase II y III es posible que una dosis más baja y/o una duración más corta del tratamiento puedan ser suficientes en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo.

- *Entecavir*. La dosis recomendada es de 0,5 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. La duración óptima del tratamiento es desconocida. Por analogía con el resto de antivirales, se consideran las mismas pautas que para lamivudina y adefovir.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.
2. Lai C-L, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339:61-8.
3. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine for 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol*. 2003;38:818-26.
4. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology*. 2003;38:1267-73.
5. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808-16.
6. Westland CE, Yang H, Delaney WE, Gibbs CS, Miller MD, Wulfsohn M, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;38:96-103.
7. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2a (40 Kda): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis*. 2003;10:298-305.
8. Lau GKK, 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.
9. 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;354:1001-10.
10. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BMR. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005;142:821-31.