

Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Pablo Barreiro^a, Luz Martín-Carbonero^a y Javier García-Samaniego^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

^bUnidad de Hepatología. CIBEREHD. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) afecta aproximadamente al 10% de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La cifra estimada de pacientes con coinfeción VIH/VHB en el mundo es de unos 4 millones. La infección por VIH influye negativamente en la historia natural de la hepatitis B crónica e incrementa el riesgo de progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Desde la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la enfermedad hepática ha emergido como una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes VIH positivo. Por ello, todos los pacientes coinfectados por VIH y VHB deben ser evaluados para el tratamiento de la hepatitis B, con independencia de su cifra de linfocitos CD4. En la actualidad se dispone de 6 fármacos con el registro de las autoridades sanitarias para el tratamiento de la hepatitis B crónica: interferón alfa (2a y 2b) estándar, interferón pegilado alfa 2a, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina. Otros fármacos con actividad frente al VHB, como el tenofovir y la emtricitabina, se utilizan para el tratamiento de la infección por el VIH. En los pacientes que no requieren TARGA, el tratamiento de la hepatitis B se debe realizar preferentemente con fármacos sin actividad frente al VIH, como el interferón pegilado o el adefovir. Por el contrario, en los pacientes con indicación de TARGA se debe emplear una combinación de medicamentos con actividad frente a ambos virus, como es el caso de lamivudina, emtricitabina y tenofovir, con el propósito de alcanzar la máxima supresión viral y evitar la aparición de resistencias. Los pacientes con coinfeción VIH/VHB requieren un seguimiento periódico desde el punto de vista clínico y virológico, y en los que presentan cirrosis se recomienda la práctica de ultrasonografía y la determinación de alfafetoproteína cada 6 meses para la detección precoz de carcinoma hepatocelular.

Palabras clave: Hepatitis B. Virus de la inmunodeficiencia humana. Resistencias. Interferón. Lamivudina. Entecavir. Adefovir.

Hepatitis B in patients with HIV infection

Chronic hepatitis B virus infection affects approximately 10% of HIV-infected patients. There are an estimated 4 million patients with HIV/HBV coinfection. HIV infection has a deleterious effect on the natural history of chronic hepatitis B and increases the risk of progression to cirrhosis and terminal liver disease. Since the widespread use of highly active antiviral therapy (HAART), liver disease has emerged as one of the main causes of morbidity and mortality in HIV-positive patients. Therefore, all patients with HIV/HBV coinfection should be evaluated for treatment of hepatitis B, independently of the CD4 lymphocyte count.

Six drugs are currently authorized for the treatment of chronic hepatitis B: standard interferon-alpha (2a and 2b), pegylated interferon alpha-2a, lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine. Other drugs with activity against HBV, such as tenofovir and emtricitabine, are used for the treatment of HIV infection. In patients not requiring HAART, treatment of hepatitis B should preferably consist of drugs without activity against HIV, such as pegylated interferon or adefovir. In contrast, in patients requiring HAART, a combination of drugs with activity against both viruses should be used, such as lamivudine, emtricitabine and tenofovir, with the aim of achieving maximal viral suppression and avoiding the development of resistance. Patients with HIV/HBV coinfection require periodic clinical and virological monitoring. Patients with cirrhosis should undergo ultrasonography and alphafetoprotein determination every 6 months for the early detection of hepatocellular carcinoma.

Key words: Hepatitis B. HIV. Resistance. Interferon. Lamivudine. Entecavir. Adefovir.

Dimensión del problema

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud pública de considerable magnitud. Más de 20 años después de la introducción de la primera vacuna eficaz para la prevención de la hepatitis B, la infección crónica por el VHB afecta a aproximadamente el 5% de población mundial o, lo que es lo mismo, 400 millones de personas en todo el mundo son portadoras de este virus. La infección crónica por VHB se define por la

Correspondencia: Dr. J. García-Samaniego.
Unidad de Hepatología. CIBEREHD. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: javiersamaniego@telefonica.net

positividad en el suero, durante más de 6 meses, del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). Los individuos infectados tienen mayor probabilidad de desarrollar cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. Debe recordarse que la hepatitis B crónica (HBC) es la principal causa de cáncer de hígado, constituye la décima causa de muerte en el mundo y ocasiona más de medio millón de fallecimientos anuales.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comparte con el VHB las mismas vías de transmisión: parenteral, sexual y vertical. Ello hace que la coinfección por ambos virus sea un hallazgo frecuente en la práctica clínica. Como prueba de ello, más del 80% de los pacientes VIH positivo presentan marcadores serológicos de infección pasada o activa por el VHB. Sin embargo, la prevalencia de HBC en los pacientes infectados por el VIH varía en función del colectivo de riesgo y el área geográfica. En los países occidentales, la infección crónica por VHB es 10 veces más frecuente entre los individuos VIH positivos que entre la población general¹. En la actualidad se estima que el número aproximado de pacientes infectados por ambos virus ronda los 4 millones en todo el mundo, lo que representa el 10% del total de los seropositivos para el VIH. En España, la proporción de pacientes VIH positivos con infección crónica por el VHB es similar y, en cifras absolutas, representa un colectivo de 8.000-10.000 personas. En los países de Europa Occidental y en Estados Unidos, más del 50% de los varones homosexuales infectados por el VIH tienen evidencia serológica de infección pasada por el VHB, y entre el 5 y el 10% presenta hepatitis crónica HBsAg positivo. En los usuarios de drogas por vía parenteral VIH positivos, la tasa de infección crónica por el VHB es ligeramente inferior. En estos pacientes, la coinfección por el virus de la hepatitis C es muy frecuente, y eso explica que los pacientes VIH positivos con esas prácticas de riesgo y positividad del HBsAg presenten a menudo infección por el virus de la hepatitis C.

Se han descrito 8 genotipos del VHB (denominados del A al H), con una distribución geográfica característica. El genotipo A predomina en el norte de Europa, Estados Unidos y Sudamérica, así como en algunas zonas de África. Los genotipos B y C son característicos de los países asiáticos y el genotipo D es más frecuente en la cuenca mediterránea. La infección por un determinado genotipo se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y con la respuesta al tratamiento antiviral, en especial con interferón pegilado. En la población VIH positivo, el genotipo A afecta preferentemente a los varones homosexuales HBeAg positivo y responde mejor al tratamiento con interferón. Por el contrario, el genotipo D predomina en sujetos con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral y a menudo cursa con HBeAg negativo².

Historia natural

La infección por VIH ejerce un efecto negativo sobre la evolución de la HBC^{1,3}. Los pacientes coinfecados por el VHB presentan concentraciones más elevadas de ADN-VHB y en ellos es más frecuente la detección del antígeno «e» del VHB (HBeAg), la pérdida precoz del anticuerpo frente al antígeno de superficie (anti-HBs) y un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática crónica. En la actualidad sabemos que la inmunode-

ficiencia producida por el VIH altera la historia natural de la HBC e incrementa el riesgo de progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Por lo tanto, la coinfección por VIH tiene por resultado un aumento de la replicación del VHB y una evolución más rápida de la enfermedad. Además, es bien conocido que la coinfección se asocia con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad secundaria a los fármacos antirretrovirales y con una mayor tasa de reactivación clínica de la hepatitis cuando se interrumpe el tratamiento de la infección por VHB. En un estudio realizado antes de la comercialización de lamivudina, la coinfección VIH/VHB se asoció con un incremento 13 veces mayor del riesgo de mortalidad por hepatopatía, y este impacto negativo fue más importante en el subgrupo de pacientes con cifras bajas de linfocitos CD4³.

Las interferencias recíprocas entre las infecciones por VIH y VHB tienen como resultado la presencia de problemas específicos en el control de los pacientes coinfecados. Así, se han descrito una peor respuesta al tratamiento con interferón alfa (IFN α) y una rápida selección de variantes del VHB resistentes a lamivudina. El mayor riesgo de aparición de formas del VIH y/o VHB resistentes a los fármacos antivirales es un argumento en contra de la monoterapia con análogos de los nucleótidos/nucleósidos en esta población de pacientes. De acuerdo con todo lo anterior, el tratamiento de ambas infecciones debe realizarse de forma conjunta e inseparable, y a ser posible, por equipos clínicos multidisciplinarios que incluyan hepatólogos y especialistas en enfermedades infecciosas.

Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica por VHB es la erradicación del VHB. En la práctica clínica, sin embargo, esto resulta muy difícil de alcanzar: el ciclo biológico del virus da lugar a un *pool* de ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos que es resistente a la acción de la mayoría de los fármacos antivirales y causante de la reaparición de la replicación del virus una vez suspendido el tratamiento. Por ello, el objetivo más realista en el abordaje terapéutico de la hepatitis B es la supresión de la replicación viral, que en la mayoría de los casos se acompaña de una mejoría de la lesión histológica hepática, una normalización o disminución de la cifra de transaminasas y un retraso en la progresión de la enfermedad^{4,5}. En este sentido, en estudios recientes se ha confirmado el beneficio clínico a largo plazo de la reducción de la replicación del VHB, con independencia de la evolución de las transaminasas y el HBeAg^{6,7}.

Durante mucho tiempo, lamivudina ha sido el único fármaco oral disponible que presentaba una doble actividad contra el VIH y el VHB. En la actualidad, desde la aprobación del tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y la emtricitabina (FTC) para el tratamiento de la infección por el VIH, el arsenal terapéutico de la HBC se ha incrementado de manera considerable en los pacientes coinfecados, aunque estos fármacos todavía no están aprobados para el tratamiento de la infección por el VHB. Además, los interferones pegilados, que se administran una vez por semana por vía subcutánea y que han dado buenos resultados, tanto en el tratamiento de la HBC como en la hepatitis C, pueden constituir una buena alternativa en casos seleccionados.

Eficacia de los agentes anti-VHB en pacientes coinfectados con el VIH

En la actualidad se dispone de 6 fármacos para el tratamiento de la HBC: IFN α (2a y 2b) estándar, IFN pegilado alfa 2a (PEG-IFN α 2a), lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV) y telbivudina (LdT). Como ya se ha señalado, otros agentes con actividad anti-VHB, como TDF y FTC, se utilizan ya para el tratamiento de la infección por VIH. En la tabla 1 se resumen las posibilidades terapéuticas frente al VHB, incluidos los fármacos en fase de desarrollo clínico.

Interferón

El IFN fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de la HBC. Los datos de eficacia del IFN en pacientes coinfectados son escasos, pero la tasa de respuesta (10-15% de seroconversión HBe) es inferior a la comunicada en pacientes VIH negativos⁸⁻¹⁰. Cabe destacar que la mayoría de los estudios que analizan la respuesta al tratamiento con IFN en pacientes con coinfeción VIH/VHB se realizaron antes de la generalización de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La presencia de valores preservados de linfocitos CD4 (por encima de 500) y cifras elevadas de transaminasas son predictores de respuesta al IFN en los pacientes VIH positivos. Sin embargo, la coinfeción por VIH favorece que los pacientes presenten el perfil contrario: es decir, cifras bajas de transaminasas y títulos más elevados de ADN-VHB en el suero, circunstancias que se consideran factores desfavorables de respuesta al tratamiento con IFN.

Las dosis recomendadas de IFN son de 5-6 megaunidades (MU) diarias o 9-10 MU 3 veces a la semana durante 4-6 meses en pacientes con HBC HBeAg positivo, y 5-6 MU 3 veces a la semana durante 12 meses en pacientes HBeAg negativo. El principal inconveniente del IFN es su elevada tasa de efectos adversos (síndrome seudogripal, alteraciones psiquiátricas, mielodepresión, etc.), acentuada con la dosis requerida para el tratamiento de la HBC, que compromete el cumplimiento terapéutico. Por

otro lado, el IFN estándar debe utilizarse con precaución en los pacientes cirróticos y está contraindicado en casos de hepatopatía descompensada.

Interferón pegilado

El PEG-IFN, con una mayor semivida y un mejor perfil farmacocinético que el IFN estándar, ha generado grandes expectativas terapéuticas, fundamentalmente por el incremento de la tasa de respuesta en la hepatitis C. En pacientes VIH negativos se ha demostrado que el PEG-IFN es más eficaz y mejor tolerado que el IFN estándar para el tratamiento de la HBC. En un estudio piloto en el que se comparó el IFN estándar con el PEG-IFN α 2a administrados durante 24 semanas en pacientes con HBC HBeAg positivo, el 28% de los pacientes tratados con PEG-IFN α 2a presentaron valores de ADN-VHB < 500.000 copias/ml, pérdida del HBeAg y normalización de las concentraciones de ALT¹¹. Los resultados obtenidos con la utilización de PEG-IFN también fueron mejores en pacientes con factores predictores negativos de respuesta (concentraciones de ADN-VHB elevados y cifras bajas de ALT). En otros 2 estudios en los que se incluyó a un gran número de pacientes HBeAg positivo y se utilizó PEG-IFN α 2a y 2b, respectivamente, la seroconversión HBeAg se alcanzó al final del tratamiento en más del 30% de los pacientes^{12,13}. En pacientes con HBC HBeAg negativo y positivo, el tratamiento con PEG-IFN fue más eficaz que la LAM¹²⁻¹⁵. En estos estudios no se observó ninguna diferencia de eficacia entre los pacientes que recibieron PEG-IFN en monoterapia o en combinación con lamivudina. En la actualidad no hay datos consistentes de eficacia del PEG-IFN en pacientes VHB/VIH, pero algunas comunicaciones preliminares señalan una menor tasa de respuesta virológica en comparación con los pacientes VIH negativos.

Lamivudina

LAM es nucleósido análogo de la citosina con actividad anti-VIH y anti-VHB. La dosis requerida para alcanzar la supresión de la replicación del VHB es menor (100 mg/día) que la utilizada para conseguir la inhibición de la replicación del VIH (300 mg/día). En todo caso, en los pacientes coinfec-

TABLA 1. Fármacos para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B

Fármaco	Clase	Fase de desarrollo	Actividad anti-VIH	Actividad frente a resistentes a lamivudina
Aprobado para VHB				
Interferón	Inmunomodulador	—	Sí	Sí
Lamivudina	Análogo de nucleósido	—	Sí	Sí
Adefovir	Análogo de nucleótido	—	No*	Sí
Entecavir	Análogo de nucleósido	—	?	Sí
Interferón pegilado alfa 2a	Immunomodulador	—	Sí	Sí
Telbivudina	Análogo de nucleósido	—	No	No
Aprobado VIH				
Tenofovir	Análogo de nucleótido	—	Sí	Sí
Emtricitabina	Análogo de nucleósido	—	Sí	No
En investigación				
Clevudina (L-FMAU)	Análogo de nucleósido	III	No	Sí
Amdoxovir (DAPD)	Análogo de nucleósido	II	Sí	Sí
Elvucitabina (L-Fd4C)	Análogo de nucleósido	I/II	No	Sí
Valtorcitabina (Val-LdC)	Análogo de nucleósido	II	No	—

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Sin actividad anti-VIH en la dosis de 10 mg/día utilizada en el tratamiento de la infección por VHB.

tados se deben prescribir dosis de 300 mg/día de LAM combinada con al menos 2 agentes antirretrovirales porque la administración de LAM en monoterapia selecciona con rapidez cuasiespecies de VIH con mutaciones de resistencia.

En la tabla 2 se recogen los resultados de los principales estudios en los que se ha examinado la eficacia de LAM para la HBC en pacientes VIH positivos¹⁶⁻¹⁸. Aunque la seroconversión HBe ocurre sólo en una minoría de pacientes tratados con LAM, muchos de ellos muestran mejoría en la inflamación y la fibrosis hepáticas, disminución de 3-4 log en la carga viral B y normalización de la cifra de ALT. La tolerancia de LAM es excelente y su perfil de efectos secundarios, similar al del placebo. El principal problema de LAM es la elevada incidencia de mutaciones resistentes a lo largo del tiempo que comprometen la eficacia del fármaco (cerca de un 25% por año y prácticamente el 90-100% después de 5 años de tratamiento)¹⁸.

Emtricitabina

La FTC es un análogo de la citosina estrechamente relacionado con LAM, aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. Si se utilizan dosis de 25-300 mg/día, FTC induce una rápida y marcada disminución de las concentraciones séricas de ADN-VHB (media de -3,4 log₁₀ a los 2 meses). La supresión de la replicación del VHB se mantiene durante 48 semanas de tratamiento en más del 50% de los pacientes. El fármaco es bien tolerado y no hay límite de dosis por la aparición de efectos adversos. En un estudio multicéntrico en el que se incluyó a 248 pacientes con HBC tratados con FTC durante 48 semanas, el 43% alcanzó valores indetectables de ADN-VHB y cifras normales de ALT¹⁹. Entre los pacientes con HBe positivo, el 12% seroconvirtió a anti-HBe y en el 62% se observó mejoría histológica. Los datos acerca de la utilización de FTC en pacientes coinfectados son escasos pero, al igual que en el caso de LAM, la FTC no debe utilizarse como monoterapia en esta población debido al elevado riesgo de selección de mutaciones resistentes del VIH. FTC no está indicado después del fracaso virológico con LAM, puesto que ambos fármacos comparten perfiles de resistencia similares.

Adefovir

El ADV es el primer análogo de los nucleótidos aprobado para el tratamiento de la HBC. La dosis recomendada es de 10 mg/día, sin actividad frente al VIH, para la que se requieren dosis al menos 4 veces superiores. En un estudio realizado en 35 pacientes coinfectados con resistencia a LAM, la combinación de ADV con LAM redujo significativamente la viremia B, reducción que se mantuvo durante 192 semanas y que en la mayoría de los casos se acompañó de una normalización de la cifra de ALT²⁰. Es interesante

subrayar el hecho de que la eficacia de ADV aumenta con la duración del tratamiento, sin que desaparezca la supresión viral. No se ha comunicado la aparición de resistencias al ADV en pacientes coinfectados después de un tratamiento de 144 semanas. Estos resultados son similares a los obtenidos en pacientes VIH negativos con HBC, en los que la incidencia de resistencia después de 3 años de tratamiento es del 4%, si bien alcanza el 29% después de 5 años. Cabe destacar que aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con ADV presenta fallo virológico primario. Las razones que pueden explicar esta falta de respuesta estarían en una baja exposición al fármaco derivada de la utilización de dosis subóptimas, polimorfismos virales (I233V o L217R)²¹⁻²³ o resistencia cruzada en pacientes expuestos previamente a LAM (A181S/T/V)²⁴.

Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos comercializado para el tratamiento de la infección por el VIH. El fármaco, administrado por vía oral en una única dosis diaria de 300 mg, es activo frente a las distintas variantes del VIH-1 y VIH-2, y frente al VHB, incluidas las variantes con mutaciones de resistencia a LAM.

El TDF es un fármaco de elección en el tratamiento de la coinfección VHB/VIH (tabla 3). El descenso medio en las cifras de carga viral B en los pacientes tratados es de aproximadamente 4 log₁₀²⁵⁻³¹. En un análisis retrospectivo de reciente publicación en el que se incluyó a 65 pacientes con coinfección VIH-VHB, el TDF demostró ser una excelente opción, como parte de la terapia antirretroviral, en el tratamiento de los pacientes HBeAg positivo y negativo, con o sin mutaciones de resistencia a LAM²⁹. En otro estudio controlado, doble ciego, denominado ACTG 5127, en el que se incluyó a 60 pacientes con coinfección VHB-VIH, TDF fue superior a ADV en conseguir la supresión de la replicación del VHB. La mediana de disminución de la carga viral B fue superior en más de 1 log₁₀ en el grupo de pacientes que recibió TDF en comparación con ADV³¹. Por su buena tolerancia, su eficacia antiviral y su elevada barrera genética, es previsible que en un corto período TDF se incorpore al arsenal terapéutico de la hepatitis B.

Entecavir

Es un análogo de la guanosina con una potente acción antiviral frente al VHB. En los estudios de registro se ha demostrado la eficacia de ETV después de 52 semanas de tratamiento en pacientes con HBC AgHBe positivo y AgHBe negativo^{32,33}. En ambos estudios, ETV fue superior a LAM, tanto en la respuesta histológica como en la virológica, definida por la reducción en logaritmos de la carga vi-

TABLA 2. Eficacia de lamivudina en la infección por virus de la hepatitis B en pacientes VIH positivos

Autor y referencia bibliográfica	Número	Duración (meses)	Respuesta (%)		Seroconversión anti-HBe	Respuesta virológica
			12 meses	24 meses		
Dore et al ¹⁶	97	52	40	—	7-32	Indetectable por PCR ^a
Hoff et al ¹⁷	19	14	87	—	5-17	Indetectable por hibridación ^b
Benhamou et al ¹⁸	66	24	86	47	8-29	Indetectable por hibridación ^b

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aLímite inferior de detección de ADN-VHB: 400 copias/ml.

^bLímite inferior de detección de ADN-VHB: 10⁵ copias/ml.

TABLA 3. Eficacia de tenofovir en la coinfección VHB/VIH

Autor y referencia bibliográfica	Número	Mutaciones YMDD	Media ↓ ADN-VHB (\log_{10}) A las 24 semanas	Seroconversión	
				anti-HBe	anti-HBs
Núñez et al ²⁵	12	8	-3,8*	1/9	1/12
Van Bommel et al ²⁶	5	5	-4,5	0/4	0/5
Ristig et al ²⁷	6	3	-4,3	0/6	0/6
Nelson et al ²⁸	20	11	-4,0*	2/20	0/20
Benhamou et al ²⁹	65	45	-4,6	4/65	0/12
Dore et al ³⁰	12	7	-4,9	1/10	0/10

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Mediana.

ral B y el porcentaje de pacientes con viremia inferior a 300 copias/ml. ETV es igualmente eficaz en el tratamiento de las variantes resistentes a LAM y ADV. El fármaco tiene un buen perfil de seguridad y ausencia de toxicidad mitocondrial^{32,33}. Aunque los estudios iniciales no mostraron actividad de ETV frente al VIH, una observación reciente en 3 pacientes coinfectados ha demostrado que ETV puede reducir significativamente (al menos 1 log) la viremia VIH y seleccionar una mutación, la M184V, que confiere un alto grado de resistencia a LAM.

En pacientes VIH positivos se dispone, además, de los datos de un estudio en el que se incluyó a 68 pacientes con y sin resistencia a LAM y en el que se observó una reducción de 2 \log_{10} o valores indetectables de ADN-VHB (< 400 copias/ml) en el 84% del grupo tratado con ETV frente al 0% en el grupo placebo ($p < 0,001$). En los pacientes resistentes a LAM también se observó respuesta, aunque de menor intensidad que en los pacientes naïve. La dosis recomendada de ETV es de 0,5 mg/día en pacientes naïve sin infección por VIH, pero en los que tienen resistencia a LAM se debe administrar 1 mg/día. En los pacientes con coinfección VHB/VIH debe administrarse también una dosis de 1 mg/día, dada la mayor probabilidad de que las concentraciones séricas de ADN-VHB sean mayores y que haya el antecedente de pretratamiento con LAM.

Telbivudina

La LdT, un análogo de la timidina, es el antiviral de más reciente aprobación para el tratamiento de la HBC. Los datos disponibles indican que el fármaco carece de actividad frente al VIH y tiene una notable potencia antiviral frente al VHB, lo que se traduce en una mayor proporción de pacientes con viremia indetectable y una menor tasa de selección de mutaciones, en comparación con LAM³⁴. La selección de la mutación de resistencia a LAM M204I por LdT indica que no cabe esperar un beneficio de este fármaco en pacientes en los que han fracasado tratamientos previos con LAM. Por el contrario, no hay pruebas científicas de resistencia cruzada entre LdT y ADV. No se dispone de datos sobre la eficacia de LdT en pacientes infectados por VHB y VIH, así como sobre la posible interacción con otros análogos de la timidina (p. ej., zidovudina o estavudina).

Resistencia del VHB a los análogos de los nucleótidos/nucleósidos

La aparición de mutaciones de resistencia limita en gran medida la eficacia a largo plazo del tratamiento an-

tiviral. Las variantes resistentes aparecen tanto en los pacientes HBeAg positivos como en los HBeAg negativos y pueden detectarse en cualquier estadio de la enfermedad. La secuencia de resistencia genotípica (detección de mutaciones seleccionadas durante el tratamiento que confieren resistencia a un antiviral)—*breakthrough virológico-breakthrough* bioquímico— se desarrolla generalmente en un período de meses o incluso años, pero también puede aparecer de forma abrupta, en especial en pacientes cirróticos o inmunodeprimidos como los infectados por VIH. En la actualidad se han descrito un buen número de mutaciones de resistencia en la polimerasa del VHB y se conoce también el efecto cruzado de algunas mutaciones sobre la eficacia de los diversos antivirales disponibles, tanto dentro de las familias de nucleósidos y nucleótidos por separado como entre nucleósidos y nucleótidos. En el caso de LAM, las mutaciones en la región YMDD se desarrollan por término medio en un 15-20% de pacientes por año de tratamiento. La mutación M204V/I/S es la causante de la resistencia a LAM y otros análogos de nucleósidos, como FTC, LdT y clevudina (F-MAU). La mutación M204V/I también se relaciona con el desarrollo de resistencia a ETV³⁵.

En la figura 1 se recogen las variantes resistentes seleccionadas por LAM y otros fármacos anti-VHB. Cabe destacar que las resistencias a LAM aparecen más rápidamente en los pacientes coinfectados por VHB/VIH, con una incidencia que varía entre el 50 y el 90% después de 2 y 4 años de tratamiento con LAM, respectivamente. La selección de formas resistentes del VHB con FTC parece ocu-

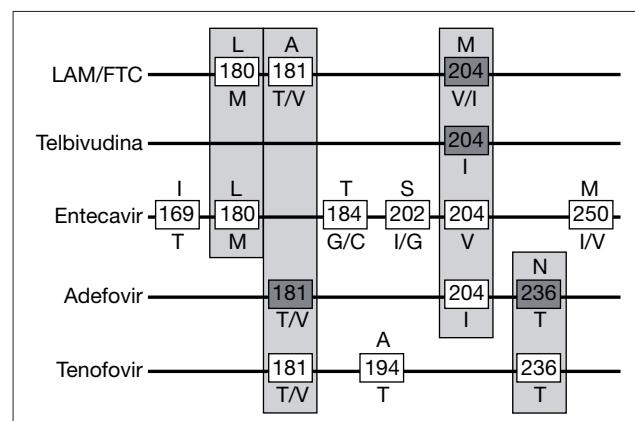


Figura 1. Mutaciones de resistencia y resistencia cruzada a los antivirales en el virus de la hepatitis B. FTC: emtricitabina; LAM: lamivudina.

rrir de forma más lenta que con LAM, con una tasa del 19% después de 2 años de tratamiento con FTC¹⁹.

El desarrollo de resistencias a LAM depende de la duración del tratamiento. Las concentraciones séricas pre-tratamiento de ADN-VHB y de ALT se relacionan inversamente con el tiempo de aparición de las variantes YMDD. Por otra parte, en los sujetos coinfectados por VIH, el recuento de linfocitos CD4+ no parece tener relación con la aparición de resistencias a LAM^{18,36,37}. La terapia combinada con PEG-IFN y LAM reduce la aparición de mutaciones resistentes a LAM¹⁴. Con respecto a los genotipos del VHB, en 2 estudios se ha señalado que la resistencia a LAM aparece más tarde en los pacientes con genotipo D que en los que tienen genotipo A^{38,39}, pero después de un año de tratamiento con LAM, el genotipo del VHB no tiene un papel importante en la selección de resistencias.

La aparición de mutaciones resistentes a LAM se ha asociado con «picos» de ALT y descompensaciones graves de la enfermedad hepática^{40,41}. En pacientes con cirrosis, la selección de resistencias a LAM tiene como resultado una exacerbación de la enfermedad y, eventualmente, fallo hepático. Además, en la mayoría de los pacientes con resistencia a LAM se ha comunicado una regresión de la mejoría histológica y un empeoramiento de la enfermedad hepática^{41,42}. Así pues, una vez desarrollada la resistencia, la mejor opción es añadir o sustituir por ADV o TDF. Las implicaciones clínicas de la selección de mutaciones que produzcan resistencia al ADV y TDF son menos conocidas.

La barrera genética de los análogos de los nucleótidos es mayor que la de los nucleósidos. Se han descrito 2 mutaciones asociadas con la resistencia a ADV: una en el dominio D (N236T) y otra en el dominio B (A1811/V)^{43,44}. La mutación rtN236T aparece sólo tras un uso prolongado de ADV y con una incidencia inferior al 5% a los 3 años. Hay que destacar que esta mutación es sensible a LAM. En cuanto al TDF, sólo se ha descrito recientemente en 2 pacientes españoles la mutación rtA194T, que disminuye in vitro la susceptibilidad del VHB a este fármaco⁴⁵. Esta mutación es infrecuente y su impacto clínico está todavía por determinar. Por otro lado, cabe destacar que la tasa de resistencia a ETV es muy baja (inferior al 1%) en pacientes naïve después de 1-2 años de tratamiento, pero puede superar el 10% en pacientes con resistencia previa a LAM.

Recomendaciones de tratamiento

En todos los pacientes infectados por VIH hay que descartar la presencia de infección por VHB. En los casos de positividad de HBsAg se debe de realizar una serología completa que incluya el estudio de HBeAg y anti-HBe y la cuantificación de la viremia B^{10,46}. De acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales, todos los pacientes coinfectados deben ser evaluados para el tratamiento de la HBC, cuya indicación se establecerá de acuerdo con la presencia de replicación viral y enfermedad activas (fig. 2).

Una de las características de la población con coinfección VHB/VIH es que algunos de los análogos de los nucleótidos que se utilizan como antirretrovirales tienen

también actividad anti-VHB. Si la infección por VIH necesita ser tratada y coexiste con una infección activa por VHB, se debe considerar la prescripción de fármacos como TDF, LAM o FTC preferentemente en combinación, como la primera opción terapéutica.

Como se ha mencionado con anterioridad, el ADN-VHB es un buen marcador de la progresión de la enfermedad^{6,7}. Algunas guías recientes recomiendan iniciar el tratamiento en pacientes HBe positivo cuando el ADN-VHB es superior a 10^5 copias/ml^{4,5}. En los pacientes HBe negativo y en los que tienen cirrosis descompensada, el umbral de ADN-VHB para indicar que un tratamiento es inferior (10^4 y 10^3 copias/ml, respectivamente)⁵. En los pacientes coinfectados se debe de individualizar la decisión terapéutica considerando siempre los aspectos relativos a la infección por VIH^{10,46,47} (tabla 4).

En la tabla 5 se resumen las opciones de tratamiento para los pacientes VIH positivos con HBC. El aspecto más importante es la indicación de terapia antirretroviral. Si el único virus que precisa tratamiento es el VHB, una buena opción puede ser la del PEG-IFN, especialmente si el paciente es HBe positivo. Las ventajas del PEG-IFN son la corta duración del tratamiento, la mayor probabilidad de seroconversión en comparación con los análogos de los nu-

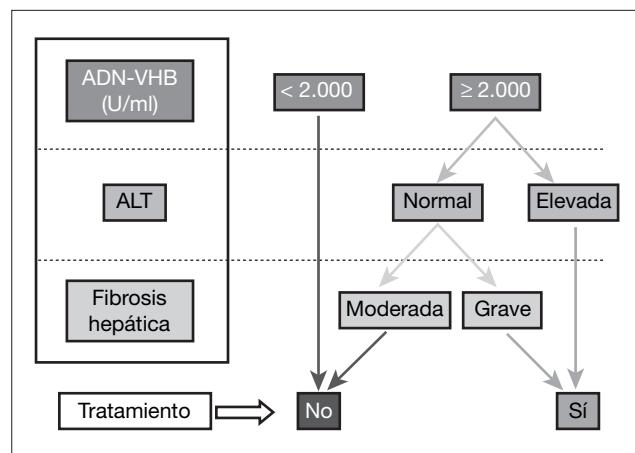


Figura 2. Criterios de tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tomada de Soriano V et al⁴⁶.

TABLA 4. Consideraciones especiales en el tratamiento de la coinfección VIH/VHB

- La respuesta al tratamiento con interferón es inferior a la de los pacientes VIH-negativos
- Cuando se prescriben nucleótidos/nucleósidos es preciso utilizar pautas anti-VIH (triples)
- La duración del tratamiento con nucleótidos/nucleósidos es indefinida en la mayoría de los casos
- La selección de resistencias a lamivudina es más rápida en los pacientes coinfectados
- La coinfección con los virus de la hepatitis C y/o delta es frecuente
- Hay riesgo de «picos» de actividad inflamatoria durante el tratamiento TARGA

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomada de Soriano et al¹⁰.

TABLA 5. Opciones de tratamiento anti-VHB en pacientes VIH/VHB

Indicación de tratamiento de VHB únicamente	Interferón pegilado
HBeAg positivo	ADV
HBeAg negativo	ADV
Indicación de tratamiento de VHB y VIH	TARGA que incluya TDF ± (LAM o FTC) TARGA + (ADV o ETV)
Indicación de tratamiento de VIH únicamente	Incluir al menos un fármaco con actividad anti-VHB en el régimen TARGA para evitar <i>flares</i> por reconstitución inmunológica

ADV: adefovir; ETV: entecavir; FTC: emtricitabina; LAM: lamivudina; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TDF: tenofovir; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 6. Factores que predicen la respuesta al tratamiento con interferón pegilado en pacientes con coinfección VIH/VHB

HBeAg-positivo
ALT elevada
Niveles bajos de ADN-VHB
Linfocitos CD4 elevados
Fibrosis hepática leve-moderada
Genotipos A y B del VHB
No necesidad de TARGA
Edad joven
Motivación del paciente

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran intensidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B.

cleótidos/nucleósidos y la ausencia de mutaciones de resistencia¹²⁻¹⁵. En la tabla 6 se describen los factores que favorecen la indicación de PEG-IFN para el tratamiento de los sujetos infectados VHB/VIH. El IFN se debe utilizar con precaución en pacientes con cirrosis compensada y está contraindicado en los que tienen historia de descompensación cirrótica.

La elección de los análogos de nucleótidos/nucleósidos anti-VHB se debe basar en su eficacia en diferentes situaciones. Si no se requiere terapia antirretroviral, tanto ADV como ETV constituyen buenas alternativas. En un estudio reciente se ha evaluado el riesgo de la aparición de resistencias en el genoma del VIH en un grupo de 7 pacientes naïve con HBC que habían recibido ADV 10 mg/día durante al menos 24 semanas. En este estudio no se observó en ningún caso la selección de K65R (que comprometería la susceptibilidad a TDF) u otras mutaciones de resistencia⁴⁸. El ETV, por su potencia antiviral, podría ser también una buena alternativa en los sujetos coinfecados por VHB/VIH que no requieran tratamiento antirretroviral, pero los datos recientes sobre su actividad anti-VIH y la selección de mutaciones que pueden comprometer el tratamiento con LAM y FTC aconsejan su uso con precaución en este escenario⁴⁹.

La monoterapia con LAM, FTC o TDF se debe evitar en los pacientes coinfecados porque favorece la rápida selección de mutaciones resistentes del VIH. El tratamiento antirretroviral con fármacos tipo LAM, FTC y TDF podría interrumpirse en algunos pacientes que alcanzan respuesta completa de la infección por VHB. En cualquier caso, el tratamiento debe continuarse al menos 9-12 meses después de la respuesta (p. ej., seroconversión anti-HBe) para minimizar el riesgo de recaídas después de la retirada del tratamiento⁵⁰.

En los pacientes que reúnen criterios tanto de tratamiento antirretroviral como de la infección por VHB deben utilizarse pautas triples que incluyan LAM, FTC y TDF. En los casos en los que la indicación del tratamiento anti-VHB no sea clara, se pueden incluir como parte de la TARGA fármacos activos contra el VHB para evitar picos de actividad necroinflamatoria en el contexto de la reconstitución inmunológica^{10,46,51}. En los pacientes con viremia B detectable que reciben LAM debe sospecharse la presencia de resistencia. En esta situación, el tratamiento con FTC no resulta útil y se recomienda añadir TDF. Si la replicación del VIH ya se ha suprimido, las opciones razonables son añadir ADV o ETV.

Finalmente, en los pacientes coinfecados que no reciben tratamiento para la HBC se deben realizar regularmente controles bioquímicos y virológicos (cada 3-6 meses) para reevaluar la necesidad de tratamiento anti-VHB. En los pacientes con cirrosis se recomienda la determinación de alfafetoproteína y la realización de ecografía abdominal en períodos de 6 meses para la detección precoz de carcinoma hepatocelular. No hay acuerdo acerca del período en el que se debe repetir la biopsia hepática en los pacientes sin o con mínima actividad en una primera biopsia, pero la disponibilidad de nuevas herramientas incruentas (elastografía de transición, tests serológicos) para evaluar la fibrosis hepática ha resuelto en parte este problema. El seguimiento periódico con estos procedimientos es de particular ayuda en los pacientes con coinfeción VIH/VHB, en los que la tasa de progresión a enfermedad hepática terminal es más elevada⁵².

Vacunación frente al VHB

Desde hace varios años se dispone de una vacuna eficaz frente al VHB y hay también una vacuna combinada para la prevención de las hepatitis A y B^{53,54}. Estas vacunas han demostrado su eficacia y seguridad en la población infectada por VIH.

El esquema habitual de vacunación frente al VHB (3 dosis intramusculares en los meses 0, 1 y 6) proporciona títulos protectores de anticuerpos-HBs (> 10 mU/ml) en más del 90% de los pacientes. La inmunogenicidad de la vacuna decrece a partir de los 40 años y es más baja en los pacientes infectados por VIH, particularmente en los que tienen un recuento de linfocitos CD4+ < 200 células/ μ l^{55,56}. En el caso de la infección por VIH puede ocurrir que la vacuna no induzca títulos protectores o que éstos se pierdan prematuramente con el paso del tiempo. En ambas situaciones, el paciente infectado por VIH queda desprotegido

en caso de exposición al VHB. En el primer caso se recomienda un nuevo ciclo de vacunación con doble dosis de inmunógeno. En el segundo, puede bastar una única dosis de recuerdo para recuperarlos.

Recientemente se ha señalado que las mutaciones de resistencia a LAM pueden dar lugar a cambios en la antigenicidad del VHB. La existencia de *overlapping* entre los genes de la envoltura y la polimerasa del VHB puede favorecer que las mutaciones de resistencia a LAM que tienen lugar en la polimerasa provoquen cambios antigenicos en el HBsAg y comprometan la respuesta a la vacuna de la hepatitis B⁵⁷.

En resumen, la coinfección con el VHB es común en los pacientes VIH positivos debido a que ambos agentes comparten las mismas vías de transmisión. El VIH y la inmunodepresión alteran la historia natural de la HBC, y algunos pacientes experimentan una progresión acelerada de la enfermedad hepática. El tratamiento de la HBC presenta problemas específicos en presencia de la infección por VIH y se deben evaluar conjuntamente ambas infecciones antes de indicar tratamiento. La respuesta al IFN es peor que la de los pacientes VIH negativos, en especial en los que se encuentran en estadios avanzados de inmunodeficiencia. Por el momento no se dispone de datos sobre la eficacia del PEG-IFN en individuos coinfectados, pero los resultados obtenidos en pacientes VIH negativos con HBC son alentadores. En la mayoría de los sujetos coinfectados aparecen resistencias después de un uso prolongado de LAM. La disponibilidad de fármacos con actividad antiviral dual frente al VHB y VIH, como TDF y FTC, amplía las posibilidades terapéuticas frente al VHB en la población coinfectada. Los análogos de los nucleótidos, como ADV y TDF, tienen la ventaja de presentar una barrera genética más elevada que los análogos de los nucleósidos, como LAM y FTC, para el desarrollo de mutaciones resistentes. Otro nucleósido, ETV, recientemente aprobado, es más potente que los anteriores y con una incidencia de resistencias baja, en especial en paciente naïve. Por fortuna, ambas familias no parecen compartir mutaciones resistentes y ello permite tratamientos de rescate y la consideración de tratamientos combinados. Algunos otros fármacos con actividad anti-VHB están actualmente en fase de desarrollo y aportarán nuevas esperanzas para el tratamiento de los pacientes con coinfección VHB/VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- Kellerman S, Hanson D, McNaghten A, Fleming P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 2003;188:571-77.
- Pérez-Olmeda M, Núñez M, García-Samaniego J, Ríos P, González-Lahoz J, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2003;19:657-9.
- Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921-6.
- Hoofnagle J, Doo E, Liang J, Fleischer R, Lok A. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2007;45:1056-75.
- Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
- Chen C, Yang H, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
- Iloeje U, Yang H, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B virus viral load. *Gastroenterol.* 2006;130:678-86.
- Wong D, Cheung A, O'Rourke B, Naylor C, Detsky A, 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.
- Di Martino V, Thevenot T, Colin J, Boyer N, Martinot M, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2002;123:1812-22.
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an international HBV/HIV Panel. *AIDS.* 2005;19:221-40.
- Cookson W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD): An advance in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2003;10:298-305.
- Lau G, Piratvisuth T, Luo G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
- Janssen H, Van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
- Marcellin P, Lau G, Bonino F, 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.
- Chan H, Leung N, Hui A, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha-2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med.* 2005;142:240-50.
- Dore G, Cooper D, Barrett C, Goh L, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment HIV-hepatitis B coinfect persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis.* 1999;180:607-13.
- Hoff J, Bani-Sadr F, Gassan M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus infection in co-infected patients receiving lamivudine as component of anti-HIV regimen. *Clin Infect Dis.* 2001;32:963-9.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology.* 1999;30:1303-6.
- Lim S, Ng T, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med.* 2006;166:49-56.
- Benhamou Y, Thibault V, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol.* 2006;44:62-7.
- Schildgen O, Schewe C, Vogel M, Rockstroh J. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS.* 2004;18:2325-7.
- Chang T, Lai C. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med.* 2006;355:322-3.
- Schildgen O, Sirma H, Funk A. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med.* 2006;354:1807-12.
- Karatayli E, Karayalcin S, Karaaslan H. A novel mutation pattern emerging during lamivudine treatment shows cross-resistance to adefovir dipivoxil treatment. *Antivir Ther.* 2007;12:761-8.
- Núñez M, Pérez-Olmeda M, Diaz B, Ríos P, González-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS.* 2002;16:2352-4.
- Van Bommel F, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology.* 2002;36:507-8.
- Ristig MB, Crippin J, Aberg J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in HIV/hepatitis B virus co-infected individuals for whom interferon- α and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis.* 2002;186:1844-7.
- Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS.* 2003;17: F7-10.
- Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology.* 2006;43:548-55.
- Dore G, Cooper D, Pozniak A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and experienced patients coinfected with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis.* 2004;189:1185-92.
- Peters M, Anderson J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic HBV and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006;44:1110-6.
- Chang T, Gish R, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001-10.
- Lai C, Shouval D, Lok A, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1011-20.
- Lai C, Leung N, Teo E. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2005;129:528-36.
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Ther.* 2004;9:679-93.

36. Lok A, Lai C, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-22.
37. Zollner B, Petersen J, Schafer P, et al. Subtype-dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1273-77.
38. Ramos B, Núñez M, Martín-Carbonero L, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/HBV coinfecting patients. *J AIDS*. 2007;44:557-61.
39. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman K. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999;285:1032-5.
40. Bruno R, Sacchi P, Malfitano A, Filice G. YMDD-mutant HBV strain is a cause of liver failure in an HIV-infected patient. *Gastroenterology*. 2001;121:1027-8.
41. Dienstag J, Goldin R, Heathcote E, Hann H, Woessner M, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
42. Yuen M, Sablon E, Hui C, Yuan H, Decraemer H, Lai C. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*. 2001;34:785-91.
43. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125:292-7.
44. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol*. 2003;39:1085-9.
45. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus resistance mutations in HIV co-infected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*. 2005;10:727-34.
46. Soriano V, Puoti M, Peters M, et al. Care of HIV-infected patients with chronic hepatitis B: Updated recommendations from the HIV-HBV International Panel. *AIDS*. 2007. En prensa.
47. Soriano V, Miro JM, García-Samaniego J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat*. 2004;11:2-17.
48. Sheldon J, Corral A, Rodés B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected patients with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS*. 2005;19:2036-8.
49. McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al. The HBV drug entecavir: Effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007;356:2614-21.
50. Ryu S, Chung Y, Choi M, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003;39:614-9.
51. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Hepatol*. 2005;42:615-24.
52. Colin J, Cazals-Hatem D, Loriot M, et al. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29:1306-10.
53. Mast E, Weinbaum C, Fiore A, 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 Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55 RR-16:1-33.
54. Yu A, Cheung R, Keeffe E. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:27-45.
55. Overton E, Sungkanuparph S, Powderly W, Seyfried W, Groger R. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1045-8.
56. Fonseca M, Pang L, De Paula-Cavalheiro N, Barone A, Heloisa-Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23:2902-8.
57. Sheldon J, Ramos B, García-Samaniego J, et al. Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfected patients failing antiretroviral therapies with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. En prensa.