

Recomendaciones en el tratamiento actual de la infección crónica por el virus de la hepatitis B

Current recommendations for the treatment of chronic hepatitis B infection

Victor Deioxes Escandón Felizzola¹

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se considera un problema de salud pública mundial. Se estima que al menos dos mil millones de personas han estado expuestas al VHB, y a pesar de una vacuna efectiva, 300 millones de personas están infectadas crónicamente a nivel mundial. Aunque el virus no es directamente citopático, la infección puede desencadenar cirrosis hepática y aun, carcinoma hepatocelular (CHC). El ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos y la incapacidad del sistema inmunitario para eliminar la infección crónica por el virus son los mecanismos más importantes de la infección por VHB. Las diferentes entidades, como la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), ponen a disposición las pautas para el manejo de esta enfermedad. A pesar de los avances en el tratamiento de la infección crónica por el VHB, en particular con el desarrollo de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, quedan aún muchos interrogantes. Las investigaciones continúan para el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento enfocadas principalmente en evitar que la suspensión de la terapia conlleve a un incremento de la carga viral, con el consecuente aumento del riesgo de progresión de la enfermedad hepática, y un eventual CHC.

Palabras clave: virus de la hepatitis B, infección crónica, tratamiento, interferón, análogos de los nucleótidos/nucleósidos, carga viral.

Abstract

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is considered a global public health problem. It is estimated that at least two billion people have been exposed to HBV, and despite an effective vaccine, 300 million people are chronically infected worldwide. Although the virus is not directly cytopathic, the infection can trigger liver cirrhosis and even hepatocellular carcinoma (HCC). Covalently closed circular DNA (cccDNA) in the nucleus of hepatocytes and the inability of the immune system to eliminate chronic virus infection are the most important mechanisms of chronic HBV infection. Different entities, such as the European Association for the Study of the Liver (EASL)

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica. EPS Sura. Medellín, Colombia. E-mail: escafeli@hotmail.com.

Conflicto de Interés: El autor declara que no tiene conflicto de interés.

Hepatología 2020;1:36-54. <https://doi.org/10.52784/27112330.114>.

Recibido el 7 de agosto de 2019; aceptado el 27 de septiembre de 2019. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.

and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), provide guidelines for the management of this disease. Despite advances in the treatment of chronic HBV infection, including the development of nucleotide and nucleoside analogs, many questions remain. Research continues for the development of new treatment options focused mainly on avoiding a relapse on viral load after therapy discontinuation, with an increased risk of liver disease progression, and an eventual CHC.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic infection, treatment, interferon, direct antiviral agents, viral load.

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se considera un problema de salud pública y es la infección crónica viral más común a nivel mundial [1]. Se estima que al menos dos mil millones de personas, equivalentes a más de una cuarta parte de la población mundial, han estado expuestas al VHB. Se calcula que 112 millones de personas adquirieron la infección por VHB en 2016; de ellas, 1,8 millones fueron niños menores de 5 años, con mayor prevalencia en África y Asia [2,3]. No obstante, la verdadera prevalencia global de infección crónica por VHB se hace difícil de estimar. De acuerdo con datos recientes aportados por el estudio de la Carga Global de Enfermedades GBD (del inglés, *Global Burden of Disease*) [2], 468 millones de personas tienen infección crónica por VHB, en tanto que el grupo del Observatorio Polaris (*Polaris Observatory Collaborators*) estima que son 292 millones de personas [2,4]. El riesgo permanece para esos dos mil millones de individuos expuestos al VHB, que aunque sin signos de infección activa, pueden reactivar el virus, aun en el escenario de un HBsAg (antígeno de superficie del VHB) negativo. Esto se debe al hecho de que el VHB tras la infección a una célula, forma un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), el cual reside dentro del núcleo del hepatocito como un minicromosoma, esencial para la

persistencia del virus [1,5,6]. Por lo tanto, la presencia del ADNccc representa un riesgo de por vida para la reactivación de la infección, incluso en individuos con infección resuelta serológicamente. Es decir, la "verdadera curación" de la infección requiere la eliminación del ADNccc del hepatocito. De manera complementaria a lo anterior, se debe tener presente que la seroconversión del HBsAg, también denominada "curación funcional", es actualmente el objetivo final de la terapia contra el VHB, lo cual en la mayoría de los casos no se logra [5].

Las complicaciones derivadas de una infección crónica por VHB incluyen la cirrosis, la descompensación de la función hepática, con las respectivas complicaciones derivadas de la hipertensión portal, y el carcinoma hepatocelular (CHC) [5,7,8]. Se estima que más de 800,000 muertes fueron atribuibles a la infección crónica por el VHB en 2016 [2], lo que refleja una mortalidad anual de alrededor 0,17% a 0,26% por esta causa; la mitad por cirrosis y complicaciones crónicas derivadas de la enfermedad hepática, y la otra mitad por CHC [2,5,7,8].

La comprensión de estas tendencias epidemiológicas es de vital importancia en la implementación de políticas en salud que impacten de manera favorable la carga de morbi-mortalidad derivada de la infección crónica por el VHB.

Tratamiento de la infección por VHB

En la infección crónica por VHB, la precisión en la evaluación del paciente y en el abordaje diagnóstico para una intervención terapéutica específica, continúa siendo en la actualidad un reto médico, a pesar de los avances actuales en métodos diagnósticos, serológicos y virológicos. Existen diferencias en las recomendaciones dadas por las diversas entidades, como la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Asiática del Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) [9], entre otras, para el estudio de las enfermedades hepáticas, así como para las alternativas terapéuticas específicas, con base en el carácter dinámico de la historia natural de la infección por el VHB, teniendo también en cuenta su diversidad genética, ya que hasta el momento se han tipificado 10 genotipos, nombrados de la A a la J [10]. Otro aspecto importante a considerar es la variabilidad en la respuesta inmune del huésped, los efectos secundarios de la terapia y la aparición de resistencia a la terapia antiviral específica. Por todo esto, el tratamiento debe ser individualizado, buscando un punto de equilibrio. Se debe definir cuándo tratar de forma inmediata y cuándo hacer vigilancia clínica, a través del seguimiento permanente al paciente [5, 11, 12].

A pesar de décadas de avances en la terapia para la infección por el VHB, aún no se tienen las herramientas para la erradicación completa del ADNccc y del ADN viral integrado. Por ahora el tratamiento debe ser enfocado en una "curación funcional", que permita llevar a niveles indetectables la carga viral (ADN-VHB), el HBsAg y el HBeAg (antígeno "e" del VHB).

Con base en lo anterior, para el tratamiento de la infección crónica por VHB se recomienda plantear los siguientes objetivos principales:

1. Evitar la progresión y descompensación de la enfermedad hepática ya establecida al momento del diagnóstico, y las complicaciones secundarias, así como su gran carga de morbimortalidad.
2. Prevenir el desarrollo de cirrosis.
3. Prevenir la evolución de la enfermedad a un CHC, y eventualmente la muerte por enfermedad hepática asociada a la infección por VHB.

Historia natural de la infección crónica por VHB y su implicación en el tratamiento

La infección por VHB posee varios marcadores serológicos de uso clínico; los antígenos propiamente del virus, y los anticuerpos producidos por el sistema inmune como respuesta a dichos antígenos. Entre ellos, el HBsAg y el anti-HBs (anticuerpos contra HBsAg), el HBeAg y el anti-HBe (anticuerpos contra HBeAg), y las inmunoglobulinas M (IgM) y G (IgG) anti-HBc (anticuerpos contra el antígeno "core" del VHB). Además, se cuenta con la determinación de la carga viral de ADN del virus [1].

Para optimizar la toma de decisiones clínicas en el escenario de pacientes con infección crónica por VHB y definir cuándo iniciar tratamiento inmediato o cuándo hacer vigilancia clínica a través del seguimiento permanente del paciente, se debe hacer una caracterización adecuada de cada caso. Para ello se parte de dos pilares básicos: 1) la determinación del estado serológico del paciente, teniendo en cuenta la historia natural de la infección, y, 2) la estadificación de la enfermedad hepática derivada de la infección por VHB [5, 8, 12, 13].



En la **tabla 1** se presentan los criterios diagnósticos y las definiciones para la infección crónica por VHB, de acuerdo con la AASLD [8], y en la **tabla 2** se definen los términos propuestos por la EASL [7]. Es de vital relevancia resaltar que en muchos escenarios clínicos se necesita más de una determinación o valoración serológica para ubicar al paciente en una fase puntual de la infección.

Reactivación viral y exacerbación/*flare* de la hepatitis

La reactivación del VHB se presenta como resultado de la pérdida del control inmune contra el virus, ya sea en un paciente positivo para HBsAg y anti-HBc, o negativo para HBsAg y positivo para anti-HBc, particularmente en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o por una condición médica concomitante. Los criterios que definen una reactivación incluyen un aumento en el ADN del VHB, en comparación con los niveles basales, o un aumento absoluto si no hay niveles basales disponibles, y la sero-reversión, de HBsAg negativo a HBsAg positivo, en pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivos. Luego de la reactivación viral, puede darse la exacerbación/*flare* de la hepatitis viral, con el aumento concomitante de las ALT [8].

Con esto en mente, la AASLD [8] propone unificar los criterios para la presencia de reactivación del VHB y la exacerbación/*flare* de la hepatitis de la siguiente forma:

1. Para considerar una reactivación viral en los pacientes positivos para HBsAg y anti-HBc, se debe cumplir con uno de los siguientes criterios diagnósticos:
 - » Un aumento ≥ 2 log (100 veces) en los niveles de ADN-VHB comparado con el basal.

- » Un nivel de ADN-VHB ≥ 3 log (1.000 veces) UI/mL en un paciente con niveles indetectables previamente (teniendo en cuenta que los niveles de ADN-VHB fluctúan).
- » Un nivel de ADN-VHB ≥ 4 log (10.000 veces) UI/mL si no se tiene el nivel basal.
- » A esto, se adiciona el criterio de una exacerbación/*flare* de hepatitis viral, si hay un aumento ≥ 3 veces en los valores basales de ALT y que sean > 100 U/L.

2. Para considerar una reactivación viral en los pacientes negativos para HBsAg y positivos para anti-HBc, se debe cumplir con uno de los siguientes criterios diagnósticos:

- » Un nivel de ADN-VHB detectable
- » La sero-reversión del HBsAg
- » De igual forma, se adiciona el criterio de una exacerbación/*flare* de hepatitis viral, si hay un aumento ≥ 3 veces en los valores basales de ALT y que sean > 100 U/L.

Es de importancia anotar, que los pacientes que cumplen criterios de reactivación o de exacerbación/*flare* en una infección crónica por el VHB, bien sean positivos o negativos para HBsAg, tienen indicación de tratamiento antiviral inmediato.

Finalmente, vale la pena también mencionar los criterios para la hepatitis aguda complicada asociada con la infección por VHB, según la AASLD [8]. El tratamiento antiviral está indicado de manera inmediata para aquellos pacientes que cursan con disfunción severa aguda o insuficiencia hepática aguda, o que tienen una enfermedad prolongada grave. Los criterios son:

Tabla 1. Criterios diagnósticos y definiciones de las fases de la infección crónica por VHB, de acuerdo con la AASLD [8].

Hepatitis B crónica (infección que habitualmente debe recibir tratamiento)
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg presente por ≥ 6 meses 2. El ADN-VHB sérico varía desde indetectable a varios miles de millones UI/mL 3. Se subdivide en positiva y negativa para el HBeAg. Los niveles de ADN-VHB son típicamente >20.000 UI/mL cuando el HBeAg está positivo, en tanto que valores más bajos (2.000-20.000 UI/mL) se ven con frecuencia en hepatitis crónica con HBeAg negativo 4. Niveles de ALT (alanino aminotransferasa) y/o AST (aspartato aminotransferasa) normales o elevados 5. Los resultados de la biopsia hepática muestran hepatitis crónica con necroinflamación y/o fibrosis
Hepatitis B crónica inmuno-tolerante (infección no activa a la que se le hace seguimiento y vigilancia)
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg presente por ≥ 6 meses 2. HBeAg positivo 3. Los niveles séricos de ADN-VHB son muy altos (típicamente >1 millón UI/mL) 4. Niveles de ALT y/o AST normales o mínimamente elevados 5. Biopsia hepática o resultados de pruebas no invasivas sin fibrosis y con inflamación mínima
Hepatitis B crónica inmuno-activa (infección activa con necroinflamación que debe recibir tratamiento)
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg presente por ≥ 6 meses 2. ADN-VHB en suero >20.000 UI/mL en hepatitis crónica con HBeAg positivo y >2.000 UI/mL con HBeAg negativo 3. Niveles de ALT y/o AST elevados de manera intermitente o persistente 4. Biopsia hepática o resultados de pruebas no invasivas que muestran hepatitis crónica con necroinflamación moderada o grave, y con o sin fibrosis
Hepatitis B crónica inactiva (infección no activa a la que se le hace seguimiento y vigilancia)
<ol style="list-style-type: none"> 1. HBsAg presente por ≥ 6 meses 2. HBeAg negativo, anti-HBe positivo 3. ADN-VHB en suero <2.000 UI/mL 4. Niveles de ALT y/o AST persistentemente normales 5. Biopsia hepática confirma la ausencia de necroinflamación significativa. Biopsia o pruebas no invasivas muestran niveles variables de fibrosis

Continúa



Otras definiciones
<ul style="list-style-type: none"> • Aclaramiento de HBeAg: pérdida de HBeAg en una persona que era previamente positiva para HBeAg • Seroconversión de HBeAg: pérdida de HBeAg y detección de anti-HBe en una persona que previamente era positiva para HBeAg y negativa para anti-HBe • Sero-reversión (seroconversión reversa) de HBeAg: reaparición de HBeAg en una persona que previamente era negativa para HBeAg • Hepatitis crónica por VHB resuelta: pérdida sostenida de HBsAg en una persona que previamente era positiva para HBsAg, con niveles indetectables de ADN-VHB, y sin evidencia clínica o histológica de infección viral activa • Avance virológico: aumento $>1 \log_{10}$ (10 veces) en el ADN-VHB sérico del nadir durante el tratamiento en un paciente

Tabla 2. Fases o estadios de la historia natural de la infección crónica por VHB, de acuerdo con la EASL [7].

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	Infección crónica VHB	Hepatitis crónica VHB	Infección crónica VHB	Hepatitis crónica VHB
HBsAg	Alto	Alto/intermedio	Bajo	Intermedio
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
ADN-VHB	$>10^7$ UI/mL	10^4 a 10^7 UI/mL	<2.000 UI/mL*	>2.000 UI/mL
ALT	Normal	Alta	Normal	Alta†
Enfermedad hepática	Ninguna/mínima	Moderada a severa	Ninguna	Moderada/severa
Antigua terminología	Inmuno-tolerante	Inmuno-reactiva HBeAg positivo	Estado de portador	Hepatitis crónica HBeAg positivo
Conducta a seguir	Vigilancia	Tratamiento	Vigilancia	Tratamiento

*En algunos pacientes puede haber niveles de ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/mL sin signos de hepatitis crónica.

†Persistentemente o intermitentemente.



- INR >1,5
- Bilirrubina sérica total >10 mg/dL
- Encefalopatía hepática
- Ascitis (descrita con menor frecuencia, dentro de los criterios)

Con la presencia de dos de los anteriores, se define gravedad o severidad. Sin embargo, es ampliamente aceptado definir una hepatitis B aguda grave o complicada, y con alta probabilidad de evolucionar a falla hepática aguda, solo con un INR >1,5 y una bilirrubina sérica total >10 mg/dL. Para la falla hepática aguda, se adiciona a lo mencionado, encefalopatía hepática.

Evaluación integral del paciente

La evaluación de la severidad de la enfermedad hepática es importante para identificar los pacientes que necesitan tratamiento. Como se describió anteriormente, la decisión final de dar terapia antiviral o de hacer vigilancia clínica al paciente con infección por VHB depende de una adecuada caracterización del caso, haciendo énfasis en la determinación del estado serológico del paciente, de la actividad necroinflamatoria hepática, y de la presencia de enfermedad hepática establecida y complicaciones derivadas de la infección (**tabla 1**). Sin embargo, a pesar del consenso general en cuanto a las fases definidas para el curso de la infección crónica por VHB, un estudio reciente realizado por Di Bisceglie y colaboradores [12] mostró cómo en una cohorte del *Hepatitis B Research Network* (HBRN), que incluyó 1390 participantes, el 38% de los pacientes, pertenecientes al grupo con el mayor porcentaje, fueron clasificados como indeterminados por no cumplir con los criterios definidos para ninguna de las fases. El subgrupo más nu-

meroso en el grupo de los indeterminados se caracterizó por unas aminotransferasas altas con niveles bajos de ADN-VHB, menores de 10.000 UI/mL, lo que los ubica en una “zona gris” en cuanto a la decisión de administrar o no tratamiento. Esto hace recordar que la infección crónica por VHB es dinámica, y los pacientes pueden hacer transición a través de las diferentes fases clínicas con niveles variables de carga viral, transaminasas y antígenos virales.

Ayudas diagnósticas y de seguimiento

En términos generales, las ayudas diagnósticas se pueden categorizar de acuerdo con su uso clínico para la evaluación de los pacientes con infección por VHB [5,7,8]. Para la determinación de la fase o estadio de la infección en la que se encuentra el paciente, se pueden utilizar los marcadores serológicos ya mencionados; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, IgM e IgG anti-HBc, y la carga viral del VHB. Se deben excluir coinfecciones con otros virus, que pueden conducir a una enfermedad hepática más severa y a un aumento en el riesgo de progresión a CHC. Entre ellos, el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis delta (VHD), el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). También se deben realizar pruebas de laboratorio para evaluar las enzimas hepáticas y las pruebas de función hepática, entre otras [7,8].

El estudio por imagenología, en particular la ultrasonografía abdominal, debe hacer parte de la evaluación como método de tamización anatómico y de vigilancia, ante la posibilidad de lesiones hepáticas avanzadas o masas. Finalmente, debe evaluarse la actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis hepática; esta última por métodos invasivos, como la biopsia hepática, o por métodos no invasivos, a través de elastografía y FibroScan, o de



índices de fibrosis, como AAR (AST y ALT), APRI (AST y recuento plaquetario) y FIB-4 (edad, AST, ALT y recuento plaquetario), entre otros [14-16].

En la **figura 1** se observa un algoritmo para el abordaje de la infección por VHB, con base en las recomendaciones actuales [5,8,11-13,17].

Indicaciones para el tratamiento de la infección por VHB

El principal objetivo del tratamiento para la infección por VHB es mejorar la calidad de vida de los pacientes, al evitarse la progresión de la enfermedad. En gran parte, esta meta dependerá de que se instaure la terapia en el momento indicado, de la edad del paciente al iniciarse el tratamiento, y de la fase en la que se encuentre la infección. Idealmente se debe conseguir suprimir la replicación viral para controlar la progresión de la enfermedad, evitar el riesgo de una falla hepática aguda, y reducir el riesgo eventual de CHC.

La decisión de instaurar tratamiento para la infección crónica por VHB se hace con base en la evaluación clínica de la enfermedad hepática y en el riesgo de progresión de la misma. Aunque las asociaciones a nivel mundial proponen unos criterios de indicación con algunas variaciones, las pautas generales recomiendan el tratamiento antiviral para los pacientes con hallazgos de falla hepática aguda, cirrosis descompensada o para aquellos con una exacerbación/*flare* de la hepatitis viral [11,18]. Para aquellos que no han progresado a cirrosis, la decisión del tratamiento se basa en la presencia o ausencia del HBeAg, y en el nivel de la carga viral y de la ALT [5,7,8,13]. En la **tabla 3** se observan las indicaciones de la AASLD y de la EASL para el tratamiento de la infección crónica por VHB.

Adicionalmente, se debe recordar que existen indicaciones de tratamiento en escenarios clínicos diferentes a la fase crónica activa [5,7,8,13,19], como son la infección aguda grave o complicada, la exacerbación/*flare* de la hepatitis y la falla hepática aguda. De igual forma, si hay presencia de manifestaciones extrahepáticas, antecedentes familiares de cirrosis o de CHC.

Medicamentos disponibles

En las últimas tres décadas se han desarrollado diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento de la infección por VHB, si bien con ninguna de estas opciones terapéuticas se logra una curación completa con erradicación del ADNccc y del ADN viral integrado. En el presente, la evidencia científica disponible ha demostrado que al lograrse una "curación funcional", se controla la replicación viral, la lesión necroinflamatoria hepática y la progresión de la fibrosis hepática, disminuyéndose la carga de morbimortalidad derivada de una enfermedad hepática establecida [5,20].

De manera tradicional, las opciones terapéuticas se pueden clasificar en dos tipos. El primero corresponde a los denominados análogos de los nucleótidos/nucleósidos. En términos generales, este tipo de tratamiento tiene la ventaja de poder ser usado en poblaciones especiales, como cirróticos descompensados, pacientes con otras comorbilidades, como falla renal crónica, y en coinfecciones virales, con una muy buena tolerancia y efectos secundarios mínimos [5,7,8,11,13,18,19,21,22]. El mecanismo de acción de este grupo es a través de la inhibición de la polimerasa viral, y son usualmente seguros [20,23]. Sin embargo, la mayoría de pacientes requieren terapia indefinida para evitar una reactivación o recaída. Tienen una alta eficacia antiviral a largo plazo, lo que conduce

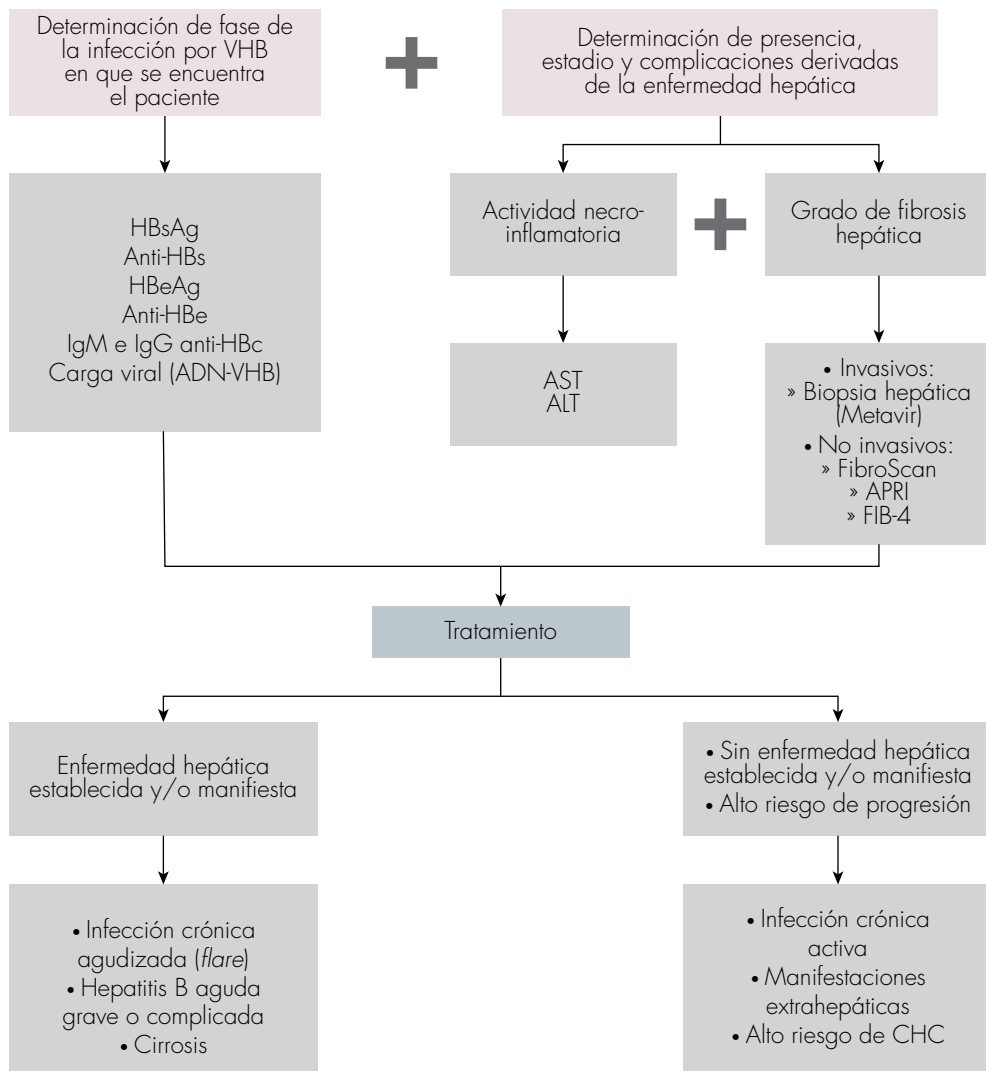


Figura 1. Algoritmo para el abordaje del paciente con infección por VHB.

a niveles de ADN-VHB no detectables en la gran mayoría de pacientes que cumplen con el esquema terapéutico [5,7].

El segundo tipo está compuesto por los interferones [24]. El interferón alfa, en particular el alfa-2a pegilado (PEG-IFN), es el de mayor uso actualmente. Es un agente inmunomodulador para situacio-

nes específicas y de duración finita. Su sensibilidad varía con los diferentes genotipos del VHB, además de ser mal tolerado e inducir efectos secundarios frecuentes [2,5,7,8,13,18-22]. Tiene la ventaja sobre los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, de un mejor efecto sobre los niveles de HBsAg y HBeAg. Fue aprobado por la FDA desde 1992.



Tabla 3. Indicaciones para el tratamiento, de acuerdo con la AASLD y la EASL para el tratamiento de la infección crónica por VHB, con HBeAg positivo y negativo [11].

HBeAg positivo			
Asociación	ADN-VHB (UI/mL)	ALT	Enfermedad hepática
AASLD (2018)	>20.000	≥2x VSN*	N/A
	Detectable	N/A	Cirrosis
EASL (2017)	>2.000	> VSN	Inflamación moderada o fibrosis
	>20.000	>2x VSN	N/A
	Detectable	N/A	Cirrosis

HBeAg negativo			
Asociación	ADN-VHB (UI/mL)	ALT	Enfermedad hepática
AASLD (2018)	≥2.000	≥2x VSN*	N/A
	Detectable	N/A	Cirrosis
EASL (2017)	>2.000	>VSN	Inflamación moderada o fibrosis
	>20.000	>2x VSN	N/A
	Detectable	N/A	Cirrosis

*VSN: valor superior de normalidad. La AASLD recomienda usar un VSN para ALT de 35 U/L en hombres y de 25 U/L en mujeres. N/A: no aplica.

Tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos

Los nucleótidos difieren de los nucleósidos, en que los nucleótidos están fosforilados. Este cambio en la estructura química permite minimizar la aparición de efectos secundarios y disminuir la resistencia viral. Los antivirales en general, se consideran de barrera genética baja si una sola mutación es suficiente para que se produzca resistencia, o de barrera genética alta si por el contrario se requiere de varias mutaciones para reducir la sensibilidad al medicamento.

Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos que han sido aprobados en Europa y Estados Unidos para el tratamiento del VHB

incluyen la lamivudina (LAM), el adefovir dipivoxil (ADV), el entecavir (ETV), la telbivudina (TBV), el tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y el tenofovir alafenamida (TAF), y pueden clasificarse como aquellos asociados con barrera baja contra resistencia al VHB (LAM, ADV, TBV) y aquellos asociados con barrera alta (ETV, TDF, TAF) [8, 11, 25]; estos últimos son el tratamiento de elección inicial, como monoterapia, y se describen en la **tabla 4**. Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos son la única opción para prevenir la reactivación del VHB en pacientes bajo inmunosupresión [7].

Un efecto secundario común de los nucleótidos ADV y TDF es el deterioro de la función renal, que ha limitado la administración del ADV, pero que ha mejorado en

Tabla 4. Tratamiento de elección con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, como monoterapia [8,11].

Fármaco	Dosis	Posibles efectos secundarios	Monitoreo en el tratamiento
TAF	25 mg diarios	Acidosis láctica, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, pancreatitis	<p>Creatinina, fósforo, uroanálisis basal al inicio de la terapia, y luego según indicación clínica</p> <p>Pruebas de función hepática al inicio de la terapia y durante varios meses</p> <p>Ácido láctico, si es de relevancia clínica</p> <p>Prueba para VIH antes del inicio del tratamiento</p>
ETV	0,5 a 1 mg diarios	Acidosis láctica	<p>Ácido láctico, si es de relevancia clínica</p>
TDF	300 mg diarios	Nefropatía, síndrome de Fanconi, osteomalacia, acidosis láctica	<p>Depuración de la creatinina basal al inicio de la terapia, y luego anualmente</p> <p>Si hay riesgo de insuficiencia renal, fósforo sérico, glucosa urinaria y proteínas, al menos anualmente</p> <p>Considerar el estudio de densidad ósea basal al inicio de la terapia y durante el tratamiento</p> <p>Ácido láctico, si es de relevancia clínica</p> <p>Prueba para VIH antes del inicio del tratamiento</p>

TAF: tenofovir alafenamida; ETV: entecavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

el caso del TDF, con su presentación más reciente, el TAF [5,26-28].

Monitoreo de la terapia con nucleótidos/nucleósidos

En general, los objetivos al instaurarse la terapia antiviral apuntan al control de los parámetros serológicos, virológicos, bioquímicos e histológicos de la infección.

Una respuesta positiva al tratamiento incluye la seroconversión de los antígenos virales; es decir, la desaparición del HBsAg y del HBeAg, si este está presente, con la concomitante aparición de los anti-HBs y anti-HBe, si es del caso [7,8].

En cuanto a la detección del ADN-VHB durante la terapia con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, se espera



alcanzar unos niveles de carga viral indetectables, mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sensible, con un límite de detección de 10 UI/mL. En los pacientes que han suspendido la terapia antiviral, se considera como una respuesta virológica óptima, la disminución de los niveles del ADN-VHB a <2.000 UI/mL, durante al menos un año postratamiento [7,8,11,18,21].

Una respuesta bioquímica positiva se define como la normalización de la ALT por un periodo de al menos un año postratamiento, con determinaciones de ALT cada 3 meses, de acuerdo con las recomendaciones actuales [7]. Es de vital importancia recordar que la normalización de la respuesta bioquímica puede ser difícil de lograr en los pacientes en quienes se suspende la terapia antiviral. En este escenario clínico, es prudente extender la vigilancia bioquímica al menos por dos años [7,8,11,18,21].

Finalmente, una respuesta histológica positiva se define como una disminución de la actividad necroinflamatoria (≥ 2 puntos en el índice de actividad histológica o escala de Ishak), sin deterioro en la fibrosis, en comparación con los hallazgos histológicos previos al tratamiento [7,8,11,18,21].

Si la terapia antiviral incluye ETV y TDF, se recomienda hacer ajustes en la dosificación en los pacientes con tasas de filtración glomerular (TFG) <50 mL/min. Si se administra TAF, la dosis puede permanecer con 25 mg vía oral/día hasta que la TFG sea <15 mL/min. Se debe siempre estar alerta al riesgo de falla renal en todos los pacientes tratados, definiéndose como alto riesgo la presencia de uno o más de los siguientes factores: cirrosis descompensada, TFG <60 mL/min, hiperten-

sión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, uso de fármacos nefrotóxicos concomitantes o antecedentes de trasplante de órganos sólidos [7,8].

Los pacientes que no son candidatos para tratamiento antiviral, deben ser vigilados y monitoreados con evaluaciones periódicas de los niveles de ALT, carga viral y fibrosis hepática, esta última idealmente con métodos no invasivos [7,11].

Resistencia al tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos

La falla en el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos se caracteriza por la selección de variantes de cepas del VHB con mutaciones que causan resistencia a los antivirales administrados. Las diferentes asociaciones en sus guías publicadas, proponen una serie de pautas preventivas y de intervención para evitar la resistencia o falla terapéutica con análogos de los nucleótidos/nucleósidos:

- La prevención de la resistencia debe basarse en el uso de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos con barrera genética alta como terapia de primera línea (nivel de evidencia I, grado de recomendación 1) [7,8].
- Se debe verificar el cumplimiento de la terapia por parte de los pacientes en todos los casos de falla del tratamiento (nivel de evidencia II-1, grado de recomendación 1) [7,8].
- El manejo de la falla terapéutica debe basarse en los datos de resistencia cruzada de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 1) [7,8].

- La adecuación al tratamiento debe realizarse tan pronto como se confirme la falla terapéutica con los análogos de los nucleótidos/nucleósidos (nivel de evidencia II-1, grado de recomendación 1) [7,8].

Alternativas terapéuticas ante la falla con análogos de los nucleótidos/nucleósidos

El riesgo de resistencia a este tipo de terapia está asociado a factores como los niveles altos de carga viral y al tratamiento subóptimo con análogos de los nucleótidos/nucleósidos con baja barrera de resistencia. Aunque es preocupante, la resistencia a este tipo de medicamentos es un escenario con alternativas de solución. En caso de presentarse, lo ideal sería la identificación del patrón de las mutaciones que están causando la resistencia, para adaptar la estrategia de tratamiento y establecer una terapia de rescate apropiada con el agente antiviral más eficaz, para evitar resistencia cruzada y para minimizar el riesgo de inducir multi-resistencia.

En caso de resistencia a varios medicamentos, idealmente se debe realizar una prueba de resistencia genotípica. En tal escenario, la combinación de TDF con ETV ha sido evaluada en varios estudios clínicos, y parece una opción segura de terapia de rescate [5,7,11,21,29,30]. En la **tabla 5** se describen las alternativas terapéuticas en caso de resistencia a los análogos de los nucleótidos/nucleósidos.

Pautas para suspender el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos

Existe una regla ampliamente aceptada para suspender el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, y es para los pacientes con infección crónica

por VHB con HBeAg positivo, quienes logran la seroconversión de este antígeno, además de niveles de carga viral no detectables, después de haber completado al menos 6 meses o preferiblemente 12 meses de tratamiento [7]. En el caso de pacientes con infección crónica por VHB y con HBeAg negativo, se considera administrar terapia indefinida o por muy largo plazo, considerándose la suspensión del tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos solo si estos pacientes logran la eliminación del HBsAg, idealmente con seroconversión a anti-HBs [31].

Por otra parte, de acuerdo con datos recientes de países Orientales, se plantea como opción válida, la suspensión del tratamiento para los pacientes que alcanzan una carga viral negativa en tres ocasiones, con intervalos de 6 meses [3]. Se considera que aproximadamente el 50% de los pacientes sostendrán la remisión viral por 3 años postratamiento, si tuvieron niveles de ADN-VHB <20.000 UI/mL en un periodo de 2 años, previo a la suspensión de la terapia [32]. Alternativamente, los clínicos pueden elegir continuar el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos hasta la eliminación de HBsAg, lo que parece representar el punto final de tratamiento actual más seguro [5,7,8,11].

Con base en dichos hallazgos, la duración óptima de la remisión virológica antes de la suspensión de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos sigue sin estar clara. A continuación, se presentan las recomendaciones actuales de la EASL [7], con relación a la suspensión de esta terapia:

- Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos deben ser suspendidos después de la pérdida confirmada del HBsAg, con o sin seroconversión del anti-HBs (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 1).



Tabla 5. Estrategias de tratamiento para los pacientes que desarrollan resistencia a los análogos de los nucleótidos/nucleósidos [8].

Patrón de resistencia	Estrategias de rescate recomendadas
Resistencia a LAM	Cambiar a TDF o TAF
Resistencia a TBV	Cambiar a TDF o TAF
Resistencia a ETV	Cambiar a TDF o TAF
Resistencia a ADV	Si no ha sido tratado con LAM: cambiar a ETV, TDF o TAF Si es resistente a LAM: cambiar a TDF o TAF Si el nivel del ADN-VHB alcanza la fase de meseta: adicionar ETV [‡] o cambiar a ETV
Resistencia a TDF o TAF [†]	Si no ha sido tratado con LAM: cambiar a ETV Si es resistente a LAM: adicionar ETV*
Resistencia a múltiples medicamentos	Cambiar a ETV, en combinación con TDF o TAF

LAM: lamivudina; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; TAF: tenofovir alafenamida; TBV: telbivudina; ETV: entecavir; ADV: adefovir.

*Se desconoce la seguridad a largo plazo de estas combinaciones.

[†]No se ha visto clínicamente hasta ahora; se debe hacer genotipo y fenotipo en un laboratorio de referencia para determinar el perfil de resistencia cruzada.

[‡]Especialmente en pacientes con mutaciones resistentes a ADV (rA181T/V, rN236T, o ambas) y carga viral alta. La respuesta a TDF o TAF puede tardar más.

- Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos se pueden suspender en pacientes con HBeAg positivos no cirróticos con infección crónica por VHB, que logran una seroconversión estable del HBeAg y una carga viral no detectable, y que completan al menos 12 meses de terapia. En estos casos se requiere una estrecha vigilancia posterior a la suspensión del tratamiento (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 2).
- Se puede considerar suspender los análogos de los nucleótidos/nucleósidos en pacientes no cirróticos con HBeAg negativo, que han logrado a largo plazo (≥ 3 años) la supresión del virus

bajo tratamiento, siempre y cuando se pueda garantizar el monitoreo posterior a la suspensión de la terapia (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 2).

Tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN)

Solo un grupo selecto de pacientes puede ser considerado para monoterapia con interferón; entre ellos, aquellos con hepatitis crónica por VHB leve a moderada, y algunos con cirrosis compensada sin hipertensión portal [7]. La terapia con interferón tiene dos acciones: primero, mejorar la inmunidad del huésped

que conlleve a aumentar su capacidad de respuesta contra el VHB, y segundo, una acción antiviral relativamente modesta [5].

La pegilación del interferón, mediante su unión a una molécula de polietilenglicol (PEG), tuvo como resultado una vida media más prolongada, permitiendo la dosificación a una vez por semana [33,34]. Se ha encontrado que el tratamiento con una duración de 48 semanas es superior al de 24 semanas, y que una dosis de 180 µg es mejor que de 90 µg [35].

El principal inconveniente del uso de los interferones son los efectos secundarios que limitan su aplicabilidad en poblaciones especiales, como cirróticos descompensados y trasplantados; además, la aparición de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, que son más efectivos y tolerables, hacen que el tratamiento con interferón sea un régimen menos atractivo, limitando su uso a una serie de escenarios clínicos muy puntuales [5].

De acuerdo con la EASL, las siguientes son las recomendaciones para el uso del PEG-IFN [7]:

- El PEG-IFN se puede considerar como la primera línea de tratamiento para los pacientes con infección crónica por VHB leve a moderada, con HBeAg positivo o negativo (nivel de evidencia I, grado de recomendación 2).
- La duración estándar de la terapia con PEG-IFN debe ser de 48 semanas (nivel de evidencia I, grado de recomendación 1).
- El tratamiento por más de 48 semanas con PEG-IFN puede ser de beneficio para algunos pacientes con infección crónica con VHB negativos, para

HBeAg (nivel de evidencia II-1, grado de recomendación 2).

Finalmente, se debe mencionar la importancia de la determinación del genotipo del VHB en la terapia con PEG-IFN, ya que los pacientes que responden mejor al tratamiento son aquellos infectados con el genotipo A [5].

Monitoreo de la terapia con PEG-IFN

Todo paciente tratado con PEG-IFN debe tener un seguimiento que incluya un hemograma completo y niveles de ALT cada mes, con la determinación de TSH cada 3 meses. De igual forma, se debe evaluar la carga viral y los niveles de HBsAg en todos los pacientes, y de HBeAg y anti-HBe en los pacientes con infección crónica positiva para HBeAg, a intervalos de 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento, así como a los 6 y 12 meses postratamiento [7]. En la **tabla 6** se describe la caracterización farmacológica del PEG-IFN.

La meta ideal del tratamiento con interferón sería un nivel sostenido de carga viral en niveles <2.000 UI/mL, o aún mejor, la pérdida del HBsAg, junto con normalización de la ALT para todos los pacientes con infección crónica, así como la seroconversión del HBeAg en pacientes positivos para este marcador [7].

La respuesta virológica sostenida después de la terapia con PEG-IFN se asocia generalmente con la remisión de la enfermedad hepática; sin embargo, estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo, debido al riesgo de exacerbación con el desarrollo de una infección crónica negativa para HBeAg, o incluso de la sero-reversión del anti-HBe en los pacientes previamente positivos para este antígeno [7].



Tabla 6. Caracterización farmacológica del PEG-IFN en el tratamiento de la infección crónica por VHB [7,11].

Fármaco	Dosis	Posibles efectos secundarios	Monitoreo del tratamiento
PEG-IFN	180 µg/semana	Síntomas similares a los de una virosis, fatiga, trastornos del estado de ánimo, citopenias y trastornos autoinmunes	Hemograma completo y ALT (mensualmente) TSH (cada 3 meses) ADN-VHB, HBsAg, HBeAg, anti-HBe Monitoreo clínico de complicaciones autoinmunes, isquémicas, neuropsiquiátricas e infecciosas

PEG-IFN: interferón pegilado; TSH: hormona estimulante de tiroides.

Con el tiempo, el riesgo de reactivación del VHB parece disminuir. Los pacientes con carga viral no detectable y con HBeAg negativo, deben ser evaluados para el HBsAg cada 12 meses, ya que la tasa de pérdida del HBsAg aumenta con el tiempo. Por último, a los pacientes que eliminan el HBsAg, se les debe evaluar el anti-HBs [5,7,8,11].

Las alteraciones en el hemograma, incluyendo la disminución en los valores de neutrófilos y plaquetas son el principal motivo por el cual se suspende el tratamiento. De igual forma, los trastornos en el estado de ánimo, la falla renal, las complicaciones cardiovasculares y la retinopatía son igualmente indicadores de suspensión del tratamiento [36].

Monitoreo de pacientes no tratados

Las guías de la EASL 2017 y de la AASLD de 2018 para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por el VHB, sugieren unas pautas generales

para el seguimiento de pacientes no tratados, que permite no solo la detección temprana de complicaciones que puedan originarse de una enfermedad hepática, sino también, de cuáles migran hacia el grupo con indicaciones para tratamiento inmediato [7,8].

- Los pacientes con infección crónica por VHB con HBeAg positivo, menores de 30 años y que no cumplen con ninguna de las indicaciones de tratamiento previamente mencionadas, se deben evaluar al menos cada 3 a 6 meses (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 1).
- Los pacientes con infección crónica por VHB con HBeAg negativo y ADN-VHB <2.000 UI/mL y que no cumplen con los criterios previamente descritos, se deben evaluar cada 6 a 12 meses (nivel de evidencia II-2, grado de recomendación 1).
- Los pacientes con infección crónica por VHB con HBeAg negativo y ADN-VHB ≥20.000 UI/mL y que no cumplen con

ninguna de las indicaciones de tratamiento previamente mencionadas, se deben evaluar cada 3 meses durante el primer año, y cada 6 meses después (nivel de evidencia III, grado de recomendación 1).

Conclusiones

A pesar de los avances en el tratamiento de la infección crónica por el VHB, en particular con el desarrollo de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos, quedan aún muchos interrogantes, incluyendo recomendaciones en cuanto a los criterios para reiniciar el tratamiento luego de suspenderse la terapia con análogos de los nucleótidos/nucleósidos, las reglas para suspender el tratamiento en pacientes con HBeAg negativo que son tratados con dichos antivirales, y cómo acelerar la caída de los niveles de HBsAg en los pacientes tratados, entre otras. Las investigaciones continúan para el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento enfocadas en la búsqueda de antivirales directos que puedan inhibir la entrada del virus, su transcripción y la secreción de HBsAg, entre otras estrategias.

Referencias

1. **Trepo C, Chan HL, Lok A.** Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8).
2. **GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
3. **Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al.** Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016;62:15-25. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
4. **Polaris Observatory Collaborators.** Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6).
5. **Tillmann HL, Samuel G.** Current state-of-the-art pharmacotherapy for the management of hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:873-885. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1583744>.
6. **Allweiss L, Dandri M.** The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses* 2017;9:E156. <https://doi.org/10.3390/v9060156>.
7. **European Association for the Study of the Liver.** EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
8. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
9. **Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM.** Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology* 2008;48:1070-1078. <https://doi.org/10.1002/hep.22476>.
10. **Rendón JC, Cortés-Mancera F, Duque-Jaramillo A, Ospina MC, Navas MC.** Análisis de genotipos del virus de la hepatitis B mediante el análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción. *Biomedica* 2016;36:79-88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2976>.
11. **Ahn JC, Ahn J.** Hepatitis B: Standard and Novel Treatment Options. *Clinical Liver Disease* 2018;12:19-23. <https://doi.org/10.1002/cld.719>.
12. **Di Bisceglie AM, Lombardero M, Teckman J, Roberts L, Janssen HL, Belle SH, et al.** Determination of hepatitis B phenotype using biochemical and serological markers. *J Viral Hepat* 2017;24:320-329. <https://doi.org/10.1111/jvh.12643>.



13. Lok AS, Ganova-Raeva L, Cloonan Y, Punkova L, Lin HHS, Lee WM, et al. Prevalence of hepatitis B antiviral drug resistance variants in North American patients with chronic hepatitis B not receiving antiviral treatment. *Journal of viral hepatitis* 2017;24:1032-1042. <https://doi.org/10.1111/jvh.12732>.
14. Fallatah HI, Akbar HO, Fallatah AM. Fibroscan compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio for assessment of liver fibrosis in Saudi patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2016;16:e38346. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38346>.
15. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clin Exp Med* 2018;18:273-282. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0486-5>.
16. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486-1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>.
17. Martin P, Lau DT, Nguyen MH, Janssen HL, Dieterich DT, Peters MG, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2071-2087 e2016. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.007>.
18. Perrillo RP. Hepatitis B virus treatment: Which patients require immediate treatment. *Clinical Liver Disease* 2013;2:11-14. <https://doi.org/10.1002/cld.140>.
19. Arends P, Sonneveld MJ, Janssen HLA. Hepatitis B virus treatment: Which patients should be treated with interferon? *Clinical Liver Disease* 2013;2:18-20. <https://doi.org/10.1002/cld.152>.
20. Arends JE, Lieveld FI, Ahmad S, Ustianowski A. New viral and immunological targets for hepatitis B treatment and cure: A review. *Infect Dis Ther* 2017;6:461-476. <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0173-y>.
21. Viganò M, Lampertico P. Hepatitis B virus treatment: Which patients should be treated with nucleos(t)ide analogue? *Clinical liver disease* 2013;2:21-23. <https://doi.org/10.1002/cld.161>.
22. Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus treatment: Which patients can have treatment deferred? *Clinical Liver Disease* 2013;2:15-17. <https://doi.org/10.1002/cld.160>.
23. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16-34. <https://doi.org/10.1111/apt.13659>.
24. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2016;20:645-665. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.002>.
25. Pei Y, Wang C, Yan SF, Liu G. Past, current, and future developments of therapeutic agents for treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Med Chem* 2017;60:6461-6479. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01442>.
26. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30024-3).
27. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30107-8).
28. Chan HL-Y, Pan C, Brunetto M, Hui AJ, Mehta R, Flaherty JF, et al. IDDF2018-ABS-0108 Improved bone and renal safety at 1 year after switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF): results from 2 phase 3 studies in HBEAG-positive and HBEAG-negative patients with chronic hepatitis B (CHB). *Gut* 2018;67:A97-A98. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.209>.
29. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment

- of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:902-911. <https://doi.org/10.1128/AAC.00833-06>.
30. **Lim YS.** Management of antiviral resistance in chronic hepatitis B. *Gut Liver* 2017;11:189-195. <https://doi.org/10.5009/gnl15562>.
 31. **Lampertico P.** Discontinuation of nucleoside analogues in hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9:656-658.
 32. **Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al.** Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016;63:1481-1492. <https://doi.org/10.1002/hep.28438>.
 33. **Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al.** Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-129. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17701-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17701-0).
 34. **Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al.** Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040842>.
 35. **Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al.** An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in korean patients with chronic hepatitis b receiving pegylated interferon-alpha 2a (Pegasys): TRACES Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3026. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003026>.
 36. **Zhang W, Zhang D, Dou X, Xie Q, Jiang J, Chen X, et al.** Consensus on pegylated interferon alpha in treatment of chronic hepatitis B. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:1-10. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00073>.

