

# Hepatitis B crónica

## TRATAMIENTO antiHBe +

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 1*

HISTORIA NATURAL *pág. 6*

TRATAMIENTO HBeAG + *pág. 11*

JAIME ENRÍQUEZ  
Y ADOLFO GALLEGO  
Servicio de Patología Digestiva.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

## Tratamiento de la hepatitis B crónica antiHBe positivo

### Puntos clave

Existen 3 fármacos autorizados para su tratamiento: interferón alfa, lamivudina y adefovir dipivoxil, cuyo objetivo es la normalización de los valores de ALT y alcanzar un valor de ADN-VHB inferior a  $10^5$  copias/ml o indetectable por PCR.

El tratamiento con interferón alfa durante 24 meses consigue una respuesta sostenida del 30%, aunque asociado a frecuentes efectos secundarios que pueden obligar a su interrupción.

El tratamiento con lamivudina durante 12 meses consigue una respuesta del 81%, pero con un 90% de recaídas. Se asocia al desarrollo de mutaciones resistentes que aumentan progresivamente en función de la duración del tratamiento. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

El tratamiento con adefovir dipivoxil durante 48 semanas se asocia a mejoría histológica e indetectabilidad del ADN-VHB por PCR del 51%. Esta indetectabilidad se incrementa hasta el 71% en la semana 96 en la que se observan mutaciones. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Las mutaciones resistentes a lamivudina y adefovir dipivoxil son sensibles a adefovir y a lamivudina, respectivamente.

La hepatitis B crónica antiHBe positivo se asocia mayoritariamente a variantes en la región *precore*. Tiene una creciente distribución universal, con predominio en el área mediterránea, donde es prevalente el genotipo D. Su remisión espontánea es poco frecuente y conduce a un deterioro progresivo de la enfermedad hepática, por lo que la mayoría de estos pacientes requiere un tratamiento efectivo<sup>1-5</sup>.

### Objetivos del tratamiento y seguimiento

Dada su peculiar historia natural estos pacientes deben controlarse de forma periódica para evaluar los criterios diagnóstico-terapéuticos<sup>1,6</sup> (tabla 1). Los pacientes con lesión histológica leve, habitualmente con valores de ALT poco elevados, pueden tener un curso estable o lentamente progresivo y, *a priori*, es aconsejable no tratarlos<sup>7</sup>. El objetivo del tratamiento es alcanzar una respuesta bioquímica (RB) y una respuesta virológica (RV)<sup>6</sup> que se

acompañen de una mejoría histológica<sup>1,6</sup>. Se ha consensuado un valor arbitrario de ADN-VHB  $< 10^5$  ( $< 100.000$ ) copias/ml por técnicas de hibridación como RV<sup>6,8,9</sup>. En la actualidad, con ensayos de PCR con límites de detección muy bajos la RV se considera  $< 200$  o  $< 400$  copias/ml<sup>7</sup> (tabla 2).

### Tratamiento de la hepatitis crónica antiHBe positivo

Actualmente existen 3 fármacos autorizados para su tratamiento: el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) recombinante, la lamivudina (LAM) y el adefovir dipivoxil (ADV).

#### Interferón alfa

El IFN es un fármaco con propiedades inmunomoduladoras y antivirales. Su administración durante 4-6 meses se asocia con una respuesta al final del tratamiento (RFT) de hasta el 90%, pero el porcentaje de recaídas alcanza también el 90% durante el primer año postratamiento<sup>10-13</sup>, por lo que la respuesta sostenida (RS) constituye un 10-15% tras un período de seguimiento más prolongado.

Los factores predictivos de respuesta al IFN están poco definidos, pero una mayor duración del tratamiento parece incrementar la<sup>14,15</sup>. En un estudio, el tratamiento durante 24 meses con 6 MU 3 veces/semana indujo una RFT en el 46% de los pacientes y una RS en el 30% tras un seguimiento medio de 71 meses. Un 50% de los pacientes con RS negativizó el HBsAg. Sin embargo, un 45% de todos los pacientes tuvo efectos secundarios que obligaron, en casi la mitad de ellos, a la interrupción del tratamiento<sup>15</sup>. Por tanto, esta pauta podría constituir un régimen apropiado, aunque con el inconveniente de los efectos adversos.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos e indicaciones terapéuticas

- a) Presencia del HbsAg más de 6 meses
- b) Ausencia del HbeAg durante 6-12 meses
- c) Elevación de ALT  $> 2$  veces el LSN en cualquier momento
- d) Elevación de ALT  $> 1,5$  veces el LSN al menos en 2 o más determinaciones mensuales
- e) Valores de ADN-VHB  $> 10^5$  copias/ml
- f) Lesión histológica de moderada a grave

LSN: Límite superior de la normalidad.

## Lamivudina

La LAM es un análogo de nucleósido de administración oral que suprime la replicación viral por inhibición de la actividad de la polimerasa. La dosis de 100 mg/día es bien tolerada y tiene un buen perfil de seguridad<sup>16</sup>.

La LAM durante 12 meses consigue una RFT del 65-74%, con una significativa mejoría histológica, pero la recaída oscila alrededor del 90% y la RS es inferior al 13% tras un seguimiento de 6-12 meses<sup>17-19</sup>. Estas recaídas pueden estar relacionadas con la reactivación de la cepa salvaje o mutante *precore* o con el desarrollo de mutaciones resistentes (MR) a LAM que desaparecen tras la interrupción del tratamiento con reaparición de la cepa original<sup>20-22</sup>, lo cual puede inducir una hepatitis grave<sup>23</sup>. La prolongación del tratamiento no aumenta la respuesta debido al incremento progresivo de las MR hasta un 50% a los 2 años<sup>24</sup>. Así, las RB y RV del 96 y el 68%, respectivamente, obtenidas a los 12 meses disminuyen ambas hasta el 42% a los 30 meses de tratamiento<sup>24</sup>. Sin embargo, algunos pacientes con MR mantienen valores normales de ALT y ADN-VHB a los 2 años de tratamiento<sup>21</sup>. Las MR a LAM se deben a un cambio dentro del motivo YMDD en el dominio C del gen P: sustitución de metionina por isoleucina o valina (rtM204I/V:YI/VDD) acompañado, a menudo, de otra mutación en el dominio B:

sustitución de leucina por metionina (rtL180M)<sup>1,17-22,24,25</sup>. Estas MR con menor capacidad de replicación se desarrollan después de 6 meses de monoterapia y preceden o se asocian a la detección de valores elevados de ADN-VHB seguidos casi invariablemente de una elevación de los valores de ALT. Los pacientes con MR suelen estar asintomáticos pero también pueden experimentar un deterioro clínico grave, especialmente aquellos con hepatopatía avanzada<sup>1,22,24,26</sup>.

Se ha sugerido que la probabilidad de desarrollar MR puede estar asociada con valores basales elevados de ADN-VHB y de ALT<sup>26</sup>, mientras que el papel de las mutaciones específicas del genoma o subtipo del virus de la hepatitis B (VHB) es más discutible<sup>27-29</sup>.

## Adefovir dipivoxil

El ADV es un análogo de nucleótido de adenosina que inhibe la actividad de la transcriptasa inversa y de la ADN polimerasa. Se administra por vía oral a dosis de 10 mg/día y muestra un perfil de tolerancia y seguridad excelente.

Un estudio demostró una RB y RV al final de las 48 semanas de tratamiento del 72 y el 51%, respectivamente, en el grupo tratado, significativamente mayores que el 29 y el 0% observados en el grupo control. Además, se observó una significativa mejoría histológica en el grupo tratado (64%) frente al grupo control (33%)<sup>30</sup>. La prolongación del tratamiento a largo plazo con ADV alcanza a las 96 semanas una normalización de los valores de ALT y una indetectabilidad del ADN-VHB en el 73 y el 71% de los pacientes, respectivamente<sup>31</sup>. Sin embargo, se desconoce el porcentaje de RS tras la interrupción de la medicación.

Asimismo, tras 2 años de tratamiento se ha podido observar el desarrollo de una MR a ADV en la posición 236 del dominio D del gen P, donde una asparagina es sustituida por una treonina (rtN236T). La MR se manifiesta por una reactivación virológica y bioquímica semejante a las MR a LAM. Su frecuencia estimada es inferior al 2%<sup>32,33</sup>.

## Tratamiento de las resistencias virales

En pacientes con MR a LAM su interrupción provoca una reaparición de la cepa original<sup>20</sup> y su reintroducción conduce a una reaparición más rápida de las MR<sup>34</sup>. En algún caso la adición del IFN produce una disminución significativa de los valores de ADN-VHB, lo que podría indicar un efecto beneficioso del IFN sobre las MR<sup>26</sup>. Por otro lado, el ADV ha demostrado su actividad frente a las MR a

## Lectura rápida



Se debe considerar el tratamiento de la hepatitis B crónica anti-HBe positivo si existe una elevación de los valores de ALT > 2 veces el LSN o > 1,5 veces en al menos 2 determinaciones, junto con ADN-VHB > 10<sup>5</sup> copias/ml y lesión histológica moderada-grave.

El objetivo del tratamiento es conseguir la normalización de los valores de ALT (respuesta bioquímica) y un valor de ADN-VHB < 10<sup>5</sup> copias/ml por hibridación o < 200 o < 400 copias/ml por técnicas actuales de PCR (respuesta virológica).

Existen 3 fármacos autorizados para su tratamiento: interferón alfa, lamivudina y adefovir dipivoxil.

El régimen de tratamiento con interferón alfa más efectivo es 6 MU 3 veces por semana durante 24 meses, que consigue una respuesta sostenida en alrededor del 30%. Sin embargo, tiene el inconveniente de un alto porcentaje de efectos secundarios que pueden determinar la interrupción del tratamiento.

La lamivudina se administra por vía oral a dosis de 100 mg/día, es bien tolerada y tiene escasos efectos adversos.

El tratamiento con lamivudina durante 12 meses se asocia a una respuesta al final del tratamiento del 65-81%, con significativa mejoría histológica, pero las recaídas alcanzan el 90%. La prolongación del tratamiento no aumenta la respuesta debido a la progresiva aparición de mutaciones resistentes al fármaco (hasta un 50% a los 2 años).



**Tabla 2.** Definición de respuesta al tratamiento

### Tipo de respuesta

Bioquímica (RB): normalización de ALT  
 Viroológica (RV): ADN-VHB < 10<sup>5</sup> copias/ml o indetectables por PCR\*  
 Histológica (RH): disminución del índice necroinflamatorio ≥ 2 puntos sin empeorar el índice de fibrosis (Knodell)  
 Combinada (RC). Combinación de las tres anteriores  
 Completa. RC y pérdida del HbsAg

### Momento de la respuesta

Durante el tratamiento

1. Inicial. RB y RV dentro de los 6 meses de inicio del tratamiento
2. Mantenido (RM). Persiste durante la duración del tratamiento

Final del tratamiento (RFT). Se mantiene la RM tras un período definido de la duración del tratamiento

Sostenida (RS): Se mantiene la RFT durante 6-12 meses tras la interrupción del tratamiento

\*Pruebas actuales de PCR (Roche Monitor). Límite mínimo de detección: 200 o 400 copias/ml.

## Lectura rápida



Cuando aparecen mutaciones resistentes a lamivudina, los pacientes suelen permanecer asintomáticos, pero puede haber un deterioro clínico grave en los que tienen una hepatopatía avanzada.

El adefovir dipivoxil se administra por vía oral a dosis de 10 mg/día y tiene un perfil de tolerancia y seguridad excelente.

El tratamiento con adefovir dipivoxil durante 48 semanas consigue una respuesta bioquímica y virológica del 72 y el 51%, respectivamente, asociada a una significativa mejoría histológica en la mayoría de casos. La prolongación del tratamiento a 96 semanas incrementa la respuesta virológica hasta el 71%. Sin embargo, no conocemos el porcentaje de recaídas ni la respuesta sostenida al suspender el tratamiento con el fármaco.

A los 2 años de tratamiento el desarrollo de mutaciones resistentes a adefovir dipivoxil es inferior al 2%.

Las mutaciones resistentes a lamivudina son sensibles a adefovir dipivoxil. Asimismo, las mutaciones resistentes a adefovir dipivoxil son sensibles a lamivudina.

Al indicar un tratamiento se debe valorar la edad del paciente, la gravedad de la lesión hepática, la probabilidad de respuesta y los posibles efectos adversos del tratamiento.

Como tratamiento de primera línea se deben usar los análogos de nucleósido: lamivudina y adefovir, teniendo presente que la duración óptima de ambos está por definir. El interferón recombinante no desempeña un papel determinante como tratamiento de primera línea en este grupo de pacientes.



LAM<sup>35-37</sup> y, tanto en monoterapia como en combinación con LAM durante 48 semanas, produce una mejoría bioquímica y virológica similar, por lo que parece que mantener la LAM no aporta beneficios en pacientes con MR<sup>35,36</sup>. Sin embargo, puede ser una buena estrategia indicar un corto período de tratamiento combinado, durante 3 meses, antes de retirar la LAM, sobre todo en pacientes con cirrosis, para prevenir la exacerbación bioquímica debido a la reaparición de la cepa salvaje o mutante *precore* que puede predominar sobre las MR al inicio de la monoterapia con ADV<sup>36</sup>. Las MR a ADV son sensibles a LAM y hasta la actualidad no se ha observado una resistencia cruzada entre LAM y ADV<sup>36</sup>.

## Prevención de las resistencias virales

Se analizó el efecto del tratamiento combinado de IFN/LAM durante 12 meses frente a la monoterapia con LAM con el objetivo de me-

jorar la eficacia y reducir el desarrollo de MR<sup>38,39</sup>. La RFT fue del 93-100% en el grupo IFN/LAM frente al 81% en el grupo de LAM. Sin embargo, la RS a los 12 meses de seguimiento fue del 14-17% frente al 19%, respectivamente, y las MR (27%) sólo se detectaron en el grupo de LAM. Por tanto, esta combinación parece prevenir el desarrollo de las MR pero no aumenta significativamente la RS.

En la actualidad carecemos de datos sobre la prevención de MR y de la eficacia de la asociación de ADV/LAM así como del posible papel del IFN pegilado.

## Estrategia del tratamiento

La estrategia antiviral deberá valorar la edad del paciente, la gravedad de la lesión hepática, la probabilidad de respuesta y los efectos adversos de los 3 fármacos, así como su coste. Los factores de predicción de respuesta, salvo la duración del tratamiento con IFN, no están definidos.

Los porcentajes de respuesta al tratamiento así como las ventajas y desventajas de los 3 fármacos se resumen en las tablas 3 y 4. Al contrario que el IFN, que posee efectos mielotóxicos<sup>40</sup>, una ventaja común de la LAM y la ADV es su utilidad en pacientes con cirrosis avanzada o descompensada y en candidatos al trasplante hepático<sup>41,42</sup>.

Como tratamiento de primera línea se deben utilizar los análogos de nucleósido teniendo en cuenta que la duración óptima de ambos no está definida. El IFN recombinante por la necesidad de una administración parenteral prolongada y la elevada

**Tabla 3.** Porcentaje de respuesta durante el tratamiento y respuesta sostenida en hepatitis B crónica antiHBe positivo

Tipo de tratamiento	Durante el tratamiento (%)	Respuesta sostenida (%)
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>		
6 meses <sup>10-13</sup>	70-90	15-20
24 meses <sup>15</sup>	46	30
<b>Lamivudina</b>		
12 meses <sup>17-19,38</sup>	65-81	11-19
$\geq 30$ meses <sup>24</sup>	42	?
<b>Adefovir</b>		
12 meses <sup>30</sup>	51	?
24 meses <sup>31</sup>	71	?

**Tabla 4.** Comparación de los 3 fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (antiHBe positivo)

	Interferón	Lamivudina	Adefovir
<b>Administración</b>	Parenteral	Oral	Oral
<b>Efectos secundarios</b> <sup>15-18,30</sup>	Frecuentes y potencialmente graves	Escasos	Escasos con dosis de 10 mg
<b>Contraindicaciones</b>	Frecuentes	Infrecuentes	Infrecuentes
<b>Cirrosis descompensada</b>	No	Sí	Sí
<b>Duración tratamiento</b>	24 meses	> 1 año	> 1 año
<b>Resistencia a fármaco</b> <sup>17,18,24,32,33</sup>	Ninguna	1 año: 11-27% 2 años: 50%	1 año: 0% 2 años: < 2%
<b>Coste/año (euros)</b>	4.385,28	1.064,40	5.864,84

tasa de efectos adversos no tiene un papel determinante como tratamiento inicial en los pacientes antiHBe positivo.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ●● Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617-24.
2. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*. 2002;9:52-61.
3. Sánchez Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*. 2002;123:1848-56.
4. Chan HLY, Leung NWY, Hussain M, Wong ML, Lok ASF. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. *Hepatology*. 2000;31:763-8.
5. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon- $\alpha$  treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34:306-13.
6. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
7. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:25-37.
8. Chu CJ, Lok ASF. Clinical utility in quantifying serum HBV DNA levels using PCR assays. *J Hepatol*. 2002;36:549-51.
9. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36:1408-15.
10. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology*. 1989;10:198-2002.
11. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon- $\alpha$ -2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol*. 1990;11 Supl 1:S133-S136.
12. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*. 1992;15:584-9.
13. Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschet R, et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol*. 1992;14:221-5.
14. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, Colombatto P, Colloredo Mels G, Carriero L, et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1366-72.
15. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003;37:756-63.
16. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1995;333:1657-61.
17. ● Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
18. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000;32:300-6.
19. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Gray DF, et al. Post lamivudine treatment follow up of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 1999;30 Supl 1:117.
20. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine

- therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*. 1998;27:1711-6.
21. Buti M, Cotrina R, Jardi R, Cruz de Castro E, Rodríguez-Frías F, Sánchez Ávila F. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2001;8:270-5.
22. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology*. 2002;36:219-26.
23. Honkoop P, De Man RA, Niesters HGM, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000;32:635-9.
24. ● Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32:847-51.
25. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001;33:751-7.
26. Ahmed Si, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M, et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32:1078-88.
27. Zoulim F, Trépo C. Is lamivudine effective on precore/core promoter mutants of hepatitis B virus? *Hepatology*. 2000;32:1172-4.
28. Lok ASF, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000;32:1145-53.
29. Buti M, Cotrina M, Valdés A, Jardi R, Rodríguez-Frías F, Esteban R. Is hepatitis B virus subtype testing useful in predicting virological response and resistance to lamivudine? *J Hepatol*. 2002;36:445-6.
30. ● Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:798-805.
31. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Two year results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38 Supl 2:143.
32. Xiong S, Yang H, Westland C, Delaney IV WE, Colledge D, Bartholomeusz A, et al. Resistance surveillance of HBeAg - chronic hepatitis B (CHB) patients treated for two years with adefovir dipivoxil (ADV). *J Hepatol*. 2003;38 Supl 2:182.
33. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125:292-7.
34. Niro GA, Santantonio T, Fontana R, Insalata M, Facciorusso D, Signorile F, et al. Re-treatment of patients with anti-HBe-positive chronic hepatitis B who relapsed after an initial course of lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:933-40.
35. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to going lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81-90.
36. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote J, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126:91-101.
37. Barcena Marugan R, Cid Gómez L, López Serrano P. Use of adefovir in the treatment of the chronic hepatitis B virus infection with resistance to lamivudine. *Transplant Proc*. 2003;35:1841-3.
38. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, Vinciguerra V, Ierardi E, Amoruso A, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;35:805-10.
39. Santantonio T, Niro GA, Sinisi E, Leandro G, Insalata M, Guastadisegni A, et al. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. *J Hepatol*. 2002;36:799-804.
40. Perrillo R, Tamburro C, Regensteiner F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 1995;109:908-16.
41. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001;34:411-6.
42. Zoulim F. Treatment of pre- and post- liver transplantation HBV infection: should we aim at combination therapy? *Hepatology*. 2003;38:1353-5.

## Bibliografía recomendada

EASL consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Supl 1.

*Este número monográfico expone las contribuciones de un panel de expertos sobre la patogénesis, historia natural y diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis B. Se discuten las estrategias terapéuticas actuales, y perspectivas sobre nuevos fármacos.*

Keefe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:87-106.

*Un panel de hepatólogos, basándose en evidencias sólidas, así como en su propia experiencia clínica y en guías previamente publicadas, establecen un algoritmo sobre el tratamiento de los pacientes con hepatitis B.*

Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617-24.

*Revisión realizada por un grupo experto en el campo de la hepatitis B antiHBe positivo. Es un artículo de lectura obligatoria para los médicos interesados en esta entidad. Es destacable la concisa revisión sobre la prevalencia, mecanismos moleculares, historia natural y patogénesis de esta entidad.*

Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36:1408-15.

*Los valores de ADN-VHB son significativamente más bajos en los pacientes HBeAg negativos que los HBeAg positivo. Los portadores inactivos tienen valores persistentemente < 10<sup>5</sup> copias/ml y sólo el 33% de pacientes HBeAg negativo tiene valores persistentes > 10<sup>5</sup>. El curso fluctuante de los pacientes HBeAg negativo hace difícil establecer un valor umbral único para diferenciarlos del portador inactivo.*