

Entecavir en el tratamiento de la hepatitis B

JOSÉ LUIS CALLEJAS RUBIO^a, JORGE PARRA RUIZ^b Y NORBERTO ORTEGO CENTENO^a

^aUnidad de Enfermedades Sistémicas. ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Cecilio. Granada. España.

Entecavir es un nuevo fármaco análogo de los nucleósidos aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Su mecanismo de actuación fundamental se basa en la inhibición de la polimerasa del VHB. Se administra por vía oral con buena tolerancia y escasos efectos secundarios. La dosis habitual recomendada es 0,5 mg/día y en pacientes refractarios a lamivudina de 1 mg/día. En pacientes con infección crónica por el VHB con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo y HBeAg negativo sin tratamiento previo con nucleósidos y en pacientes refractarios a tratamiento con lamivudina, entecavir ha demostrado en ensayos clínicos que produce mejoría de forma estadísticamente significativa en la histología y la bioquímica hepáticas y disminución de la carga viral del VHB. No hay evidencias del desarrollo de resistencias aisladas al tratamiento. En estudios de coste-efectividad, entecavir parece que puede considerarse como tratamiento de primera elección en pacientes en fase de cirrosis.

Puntos clave

- Entecavir es un nuevo análogo nucleósido de la guanosina que actúa como inhibidor potente y selectivo de la polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB).
- La dosis recomendada de entecavir en pacientes sin tratamiento previo es de 0,5 mg/día, vía oral mientras que para los pacientes refractarios a lamivudina la dosis recomendada es de 1 mg/día.
- Entecavir es eficaz tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes refractarios a tratamiento con lamivudina, con pocos efectos secundarios.
- Entecavir produce mejoría histológica y bioquímica y disminución de la carga viral del VHB.
- No hay evidencias del desarrollo de resistencias aisladas al tratamiento.
- Aunque no hay consenso, probablemente debería considerarse como una alternativa de tratamiento en pacientes refractarios a lamivudina y en pacientes con infección crónica del VHB sin cirrosis, y de primera línea en pacientes con infección crónica por el VHB en fase de cirrosis.

La infección por el VHB es un problema de salud mundial. Se estima que un tercio de la población se ha infectado y que alrededor de 350 millones de personas presentan una infección crónica por el VHB^{1,2}. Los pacientes con infección crónica por el VHB tienen más riesgo de desarrollar cirrosis hepática y hepatocarcinoma, que juntos causan más de 500.000 muertes al año.

A pesar de ser una enfermedad prevenible desde hace más de 20 años mediante la vacunación, el fracaso en la inmunización de los colectivos susceptibles y el aumento de la inmigración desde áreas endémicas contribuyen a que continúe siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática en todo el mundo occidental³.

Hay 5 fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la infección crónica por el VHB: interferón alfa-2b, lamivudina, peginterferón alfa-2a, adefovir dipivoxil y entecavir.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense y la Agencia Europea del Medicamento han aprobado entecavir para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en adultos, tanto en mono infectados por el VHB como en pacientes con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se han basado en 3 ensayos clínicos, 2 en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos^{4,5} y 1 en pacientes refractarios a lamivudina⁶.

Mecanismo de acción

Entecavir es un nuevo análogo nucleósido de la guanosina que actúa como inhibidor potente y selectivo del VHB. Mediante fosforilación enzimática, se transforma rápidamente en entecavir-trifosfato, forma activa del fármaco, que actúa como competidor directo del nucleótido desoxiguanisintrifosfato, sustrato natural de la polimerasa del VHB. Entecavir-trifosfato inhibe las 3 actividades de la polimerasa: cebado, transcripción inversa de la hélice negativa del ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir del ácido ribonucleico (ARN) mensajero y síntesis del ADN del VHB⁷.

Farmacocinética y farmacodinámica

Entecavir se absorbe rápidamente por vía oral, con una concentración plasmática pico que se alcanza aproximadamente en la primera hora, y un estado de equilibrio plasmático a los 10 días. Debe administrarse con el estómago vacío, ya que los alimentos dificultan su absorción, se debe prolongar el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima y dismi-

nuir tanto la concentración máxima en más de un 40% como el área bajo la curva entre un 18 y un 20%³. Algunos autores han encontrado un aumento del área bajo la curva en pacientes mayores de 65 años, si bien este dato no es relevante en la práctica clínica, y estudios posteriores demostraron que estas diferencias desaparecían al ajustar los datos a la función renal⁸. Su vida media plasmática varía entre 128 y 149 h, con una vida media intracelular de unas 15 h, similar a la de otros análogos utilizados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB y que permite su dosificación una vez al día.

Entecavir presenta una escasa unión a proteínas plasmáticas (13%) y escaso metabolismo hepático. Su eliminación es predominantemente renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular, por lo que la dosis debe ajustarse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min. Por el contrario, en individuos con insuficiencia hepática moderada-grave no precisa ajuste de dosis³⁻⁸.

Los efectos adversos del tratamiento son escasos y la mayoría de intensidad leve-moderada que tan sólo ocasionalmente obligan a suspender el tratamiento.

Ensayos clínicos con entecavir

Hay 3 ensayos clínicos del tratamiento con entecavir en pacientes con infección crónica por el VHB que vamos a sintetizar (tabla 1).

Entecavir en pacientes con infección crónica por el VHB con el HBeAg positivo

Hay 2 ensayos clínicos del tratamiento con entecavir en este grupo de pacientes, uno en pacientes sin tratamiento previo y el otro en pacientes refractarios a tratamiento con lamivudina. En el ensayo clínico publicado por Chang et al⁴, se compara la seguridad y la eficacia del tratamiento durante 48 semanas con entecavir frente a lamivudina en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con análogos de los nucleósidos. Se incluyó a 354 pacientes en el brazo de entecavir y 355 en el de lamivudina. Los criterios de inclusión fueron: ausencia

de enfermedad hepática descompensada, presencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en las 24 semanas previas, evidencia de hepatitis crónica en la biopsia hepática en las 52 semanas previas a la aleatorización, evidencia de valores de ADN-VHB de, al menos, 3 MEq/ml y elevación de las transaminasas 1,3-10 veces por encima de la normalidad.

Se excluyó a pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD) o VIH, pacientes tratados con antivirales con actividad frente al VHB en las 24 semanas previas o aquellos que habían seguido tratamiento previo con lamivudina durante más de 2 semanas.

La dosis empleada de entecavir fue de 0,5 mg por vía oral, una vez al día y la de lamivudina de 100 mg/día.

El objetivo primario fue valorar la proporción de pacientes con mejoría histológica definida como una mejora en al menos 2 puntos en la escala necroinflamatoria de Knodell, sin empeoramiento en la puntuación de fibrosis en la semana 46 respecto a la basal. Como objetivos secundarios más destacables se estudian la reducción en los valores de ADN-VHB y la proporción de pacientes con ADN indetectable y normalización de las transaminasas. Se realiza también un análisis de resistencias para identificar sustituciones que pudieran asociarse a reducción en la susceptibilidad a entecavir.

Entecavir produjo de forma significativa un mayor grado de mejora histológica (72 frente a 62%) y una mayor proporción de normalización de transaminasas (68 frente a 60%) que lamivudina a las 48 semanas de tratamiento.

Se observó además una disminución significativa de los valores de ADN-VHB y en el porcentaje de pacientes con valores indetectables de ADN-VHB. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con negativización del HBeAg y de seroconversión a anti-HBe. No hubo evidencia de desarrollo de resistencias a entecavir. No se observaron tampoco diferencias respecto a la aparición de efectos secundarios.

De los resultados de este estudio se concluye que en pacientes con hepatitis crónica por el VHB con HBeAg positivo el grado de mejoría histológica, virológica y bioquímica es significativamente superior con entecavir que con lamivudina, siendo la se-

Tabla 1. Resumen de las características más importantes de los estudios sobre el tratamiento con entecavir de la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)

Estudio	Fármaco	n	Disminución ADN-VHB	p	Porcentaje de indetectabilidad	p	Normalización Bioquímica (%)		Normalización Histología (%)	
							p	p		
Lai et al ⁵	ETV	325	5,0 log	< 0,001	90	< 0,001	78	0,045	70	0,01
	LAM	313	4,5 log		72		71		61	
Chang et al ⁴	ETV	354	6,9 log	< 0,001	67-91 ^a	< 0,001	68	0,02	72	0,009
	LAM	355	5,4 log		36-65 ^a		60		62	
Sherman et al ⁶	ETV	141	5,11 log ^b	< 0,001	21 ^c	< 0,001	75	< 0,001	55	< 0,001
	LAM	152	0,48 log ^b		1 ^c		23		28	

^aRespuestas para ADN-VHB > 300 copias/ml y < 0,7 MEq/ml.

^bEn el estudio de Sherman et al⁶ los pacientes tenían resistencia a lamivudina o había fracasado el tratamiento sin evidencia de resistencia.

^cIndetectabilidad definida como ADN-VHB < 300 copias/ml.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ETV: entecavir; LAM: lamivudina.

guridad de ambos fármacos similar y sin que se observara evidencia de resistencia viral a entecavir.

Por otro lado, Sherman et al⁶ comparan el mantenimiento del tratamiento con lamivudina a dosis de 100 mg/día frente a entecavir 1 mg/día durante al menos 52 semanas en pacientes con infección crónica por el VHB y HBeAg positivo considerados refractarios a lamivudina al presentar bien persistencia de la viremia o aparición de mutación YMDD durante el tratamiento.

Los objetivos primarios fueron la mejoría histológica y la combinación de la disminución de la carga viral a menos de 0,7 MEq/ml y transaminasas inferiores a menos de 1,25 veces el límite superior de la normalidad.

Se observaron diferencias significativas en la mejoría histológica en el grupo de entecavir (55 frente a 28%); hubo también una diferencia significativa a favor de entecavir en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo combinado (55 frente a 4%). En cuanto a los parámetros virológicos, el tratamiento con entecavir se tradujo en una disminución de 5 logaritmos en la carga viral del ADN-VHB, alcanzando un 21% un ADN-VHB indetectable. Por el contrario, y como era de esperar, en el grupo de pacientes que continuaron tratamiento con lamivudina apenas hubo una disminución de la carga viral del VHB de 0,48 logaritmos. Recientemente se han comunicado los resultados del seguimiento de estos pacientes a 96 semanas⁹ en el que se aprecia un aumento del porcentaje de pacientes con ADN-VHB < 300 copias/ml, pasando del 21% en la semana 48 a un 40% al final de la semana 96.

De los resultados de este estudio se deduce que el tratamiento con entecavir en pacientes refractarios a lamivudina, bien por aparición de resistencias o por falta de eficacia, el cambio de tratamiento a entecavir podría ser beneficioso en algunos pacientes, si bien la eficacia del tratamiento en términos de mejora histológica, bioquímica y disminución del ADN-VHB es menor que en los pacientes sin tratamiento previo, a pesar de utilizar dosis de 1 mg.

Entecavir en pacientes con infección crónica por el VHB con el HBeAg negativo

Una variante común de la infección crónica por el VHB ocurre en pacientes que tienen HBeAg negativo y anti-HBe positivos y que presentan de forma intermitente o mantenida elevación del ADN-VHB o de transaminasas; esta variante con HBeAg negativo en pacientes con HBsAg positivo representa aproximadamente el 33%¹⁰.

La forma HBeAg negativa se desarrolla espontáneamente a través de mutaciones en las regiones promotoras del *core* y *precore* del genoma viral. El perfil clínico de la hepatitis crónica HBeAg negativo difiere de la HBeAg positivo, siendo pacientes mayores¹¹, con menor carga viral¹² y con enfermedad hepática que tiende a ser fluctuante con una probabilidad de remisión espontánea más baja.

El objetivo del tratamiento en este grupo de pacientes se desconoce, ya que ni la pérdida del HBeAg ni la seroconversión pueden utilizarse como respuesta, focalizándose fundamentalmente en la supresión del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas¹³. La supresión efectiva del ADN sin el desarrollo de resistencias se ha asociado con mejoría en los hallazgos histológicos.

Lai et al⁵ realizaron un ensayo clínico diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de entecavir frente a lamivudina en pacientes con hepatitis crónica por el VHB con HBeAg negativo que no habían recibido previamente tratamiento con análogos de los nucleósidos.

La dosis utilizada de entecavir fue de 0,5 mg una vez al día y la de lamivudina de 100 mg/día durante al menos 52 semanas. Se determinaron transaminasas y ADN-VHB a la semana 48. Los pacientes se clasificaron en respondedores, definido como una carga viral inferior a 0,7 MEq/ml y unos valores de transaminasas por debajo de 1,25, el límite superior de la normalidad, y no respondedores. Se realizó un seguimiento tras finalizar el tratamiento de 24 semanas en los respondedores para valorar el mantenimiento de la respuesta virológica y bioquímica. En los pacientes que tuvieron sólo respuesta virológica se ofreció mantener tratamiento durante 96 semanas más.

Se incluyó a pacientes con función hepática conservada con HBsAg positivo, evidencia de hepatitis crónica en la biopsia hepática obtenida en las 52 semanas previas a la aleatorización, presencia de ADN-VHB, HBeAg negativo, anti-HBe positivo, valores séricos de ADN-VHB de al menos 0,7 MEq/ml y unos valores de transaminasas entre 1,3 y 10 veces el límite superior de la normalidad.

Se excluyó a pacientes con coinfección por el VHC, el VHD o el VIH, el uso de antivirales en las 24 semanas previas, tratamiento con lamivudina durante más de 12 semanas, elevación de la alfafetoproteína superior a 100 ng/ml y el tratamiento previo con entecavir.

Se asignó a 325 pacientes a entecavir y a 313 a lamivudina; ningún paciente abandonó el tratamiento por fallo o ausencia de eficacia durante las 52 semanas.

La mejoría histológica se observó significativamente más en el grupo de entecavir en la semana 48 (70 frente a 61%); la normalización de transaminasas fue significativamente mayor en los tratados con entecavir (78 frente a 71%). Igualmente, la reducción de la carga viral de ADN, el porcentaje de pacientes con carga indetectable y el porcentaje de pacientes con respuesta fue significativamente mayor con entecavir.

No hubo evidencia de resistencia a entecavir y no se observaron diferencias significativas respecto a la aparición de efectos adversos.

De los resultados de este ensayo se concluye que entre pacientes con hepatitis crónica por el VHB que no se habían tratado previamente con análogos de los nucleósidos, el porcentaje de mejoría histológica, respuesta virológica y normalización de transaminasas fue significativamente mayor en las 48 semanas con entecavir que con lamivudina, siendo la seguridad de ambos tratamientos similar y sin evidencia de desarrollo de resistencia viral a entecavir.

Dosis y efectos secundarios

La dosis recomendada de entecavir en pacientes sin tratamiento previo es de 0,5 mg/día por vía oral, mientras que para los pacientes refractarios a lamivudina la dosis recomendada es de 1 mg/día.

La frecuencia de efectos adversos durante el tratamiento observada en los ensayos clínicos ha sido similar al grupo con lamivudina. Los efectos adversos más frecuentemente descritos han sido la aparición de cefalea, infección del tracto respi-

ratorio superior, tos, fiebre, dolor abdominal y diarrea, la mayoría de las cuales fueron de intensidad leve-moderada.

Resistencias a entecavir

Se han descrito resistencias a los distintos fármacos antivirales usados frente al VHB. Así, por ejemplo, hasta el 70% de los pacientes tratados con lamivudina presenta resistencia a los 4 años como consecuencia de cambios en los aminoácidos del nucleótido (YMDD)¹⁴. Aunque en estudios enzimáticos se ha mostrado una susceptibilidad reducida del VHB resistente a la lamivudina a entecavir, en cultivos celulares se ha demostrado que entecavir alcanza concentraciones intracelulares suficientes como para inhibir al VHB¹⁵, y estos hallazgos se han confirmado en pacientes con virus con mutaciones resistentes a la lamivudina^{6,16}.

Tenney et al¹⁷ realizaron un estudio genotípico de resistencias a entecavir en 2 pacientes que presentaron un brote virológico tras más de un año de tratamiento con entecavir en un estudio en fase II, en el que se observó que para el desarrollo de estas resistencias es necesario la presencia previa de mutaciones frente a lamivudina, no apareciendo resistencias aisladas a entecavir.

Coste-efectividad

Dado que los pacientes con cirrosis hepática tienen complicaciones de más coste, más morbilidad y mortalidad como consecuencia de resistencia a la lamivudina que los pacientes sin cirrosis¹⁸, y que estas complicaciones aparecen a corto plazo, el tratamiento con fármacos más caros, pero más eficaces, puede ser más coste-eficaz en pacientes con cirrosis que en pacientes con enfermedad menos avanzada.

Para valorar este aspecto, Kanwal et al¹⁹ realizaron un estudio de coste-efectividad de 6 estrategias terapéuticas en pacientes con cirrosis hepática por el VHB positiva, en el que se incluyó el tratamiento con entecavir en monoterapia y cambio a entecavir tras aparición de resistencias a lamivudina.

Los autores evaluaron una hipotética cohorte de pacientes mayores de 50 años con cirrosis por el VHB y replicación viral activa, asumiendo un 50% de casos descompensados. El grupo de pacientes en monoterapia con entecavir recibían una dosis de 0,5 mg/día durante un período indefinido siguiendo las guías de práctica clínica recomendadas^{20,21}. En

pacientes inicialmente tratados con lamivudina, el porcentaje de desarrollo anual de resistencia calculado fue del 23%; a este grupo se cambiaba tratamiento a entecavir de forma similar al grupo de monoterapia.

De los resultados de este estudio se concluyen que en pacientes con cirrosis por el VHB el tratamiento con entecavir es coste-efectivo y debería utilizarse respecto al tratamiento en monoterapia con lamivudina. Por otro lado, comparado con adefovir, entecavir parece ser más eficaz, pero también más caro.

Aunque no hay estudios coste-efectividad de entecavir en pacientes con infección crónica por el VHB sin cirrosis, de los resultados obtenidos por Kanwal et al²² con adefovir se podría extrapolar que el tratamiento con entecavir sería coste-efectivo en los pacientes con resistencia al tratamiento con lamivudina. En la tabla 2 se comparan algunas de las características de los fármacos autorizados para el tratamiento del VHB.

Conclusiones

Entecavir es un nuevo fármaco eficaz frente al VHB, tanto en pacientes sin tratamiento previo, como en pacientes refractarios a tratamiento con lamivudina, con pocos efectos secundarios. Aunque no hay consenso respecto a su uso en la práctica clínica diaria, probablemente debería considerarse como alternativa al tratamiento en pacientes refractarios a lamivudina y en pacientes con infección crónica por el VHB sin cirrosis, y de primera línea en pacientes con infección crónica por el VHB en fase de cirrosis.

Bibliografía



- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
3. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther.* 2006;28:184-203.

Tabla 2. Características de algunos fármacos utilizados en el tratamiento del virus de la hepatitis B

Fármaco	Seroconversión anti-HBs (%)	Seroconversión anti-HBe (%)	Tasa de resistencia (%) 1 año	Tasa de resistencia (%) 4 años	Mutaciones	Precio ^a
Lamivudina	0	12-18	18-20	70	rtM204V/I/S, rtL80V, rtV173L, rtL180M	57,9
Adefovir	0	12-14	2	18	rtN236T, rtA181T/V	401,7
Entecavir	0	21	7-10 ^b	NA	rtT184G, rtS202I, rtM250V, rtI169	NA
PEGIFN	3	25-32	0	0	-	590,16

^aPrecio mensual del tratamiento en euros. El precio de entecavir en España todavía no se ha acordado.

^bTasa de resistencia en pacientes que se habían tratado previamente con lamivudina.

Modificada de Opio et al²³.

4. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001-10.
5. Lai CL, Shouval D, Lok A, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1011-20.
6. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006;130:2039-49.
7. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R, Colonna RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1444-8
8. Yan JH, BiFano M, Xie J, Zhang D, Grasela D, LaCreta F. Effect of age and gender on single-dose pharmacokinetics of entecavir in healthy subjects. *Antivir Ther.* 2004;9:H23. Abstract 43.
9. Yuraydi, C, Sollano, J, Hadziyannis, S. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg serconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory HBeAg+ chronic hepatitis B patients (abstract). *J Hepatol.* 2006;44(Suppl 2):S36.
10. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. Worldwide epidemiology of Hbe Ag negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Vital Hepat.* 2002;9:52-61.
11. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617-24.
12. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2261-7.
13. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;38:Suppl 1:S90-S130.
14. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NWY, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2003;36:687-96.
15. Levine S, Hernandez D, Yamanaka S, Zhang S, Rose R, Weinhemier S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2525-32.
16. Tassopoulos N, Hadziyannis S, Ciancira M. Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology.* 2001;34:340A.
17. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinhemier SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3498-507.
18. Di Marco VD, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBe Ag-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology.* 2004;40:883-91.
19. Kanwal F, Farid M, Martin P, Chen G, Gralnek IM, Dulai GS, et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2076-89.
20. Fung SK, Lok AS. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol.* 2005;42:S54-64.
21. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, 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.
22. Kanwal F, Gralnek IM, Martin PM, Dulai GS, Farid M, Spiegel BMR. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005;142:821-31
23. Opio CK, Lee WM, Kirkpatrick P. Entecavir. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:535-6.

Bibliografía recomendada

Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.

Excelente revisión de la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B.

Opio CK, Lee WM, Kirkpatrick P. Entecavir. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:535-6.

Revisión amplia y detallada de entecavir.

Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBe Ag(+) chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-49.

Estudio controlado que demuestra la eficacia de entecavir en pacientes refractarios al tratamiento con lamivudina.