

# Tratamiento del paciente con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B

Manuel Rodríguez y María Luisa González-Díéguez

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

**La hepatitis crónica por virus de la hepatitis B es aún un problema importante de salud pública, agravado por el creciente fenómeno de la inmigración procedente de zonas con elevada prevalencia de infección por este virus.** Durante los últimos años se ha producido un avance notable en los métodos diagnósticos, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y las opciones terapéuticas, incluido el trasplante hepático, lo que se ha traducido en una mejoría en la supervivencia de los pacientes. Todo ello ha ido acompañado de un incremento en la complejidad de la toma de decisiones. Actualmente hay 6 tratamientos aprobados para la hepatitis B, incluidas 2 formulaciones de interferón, el estándar y el pegilado, y 4 análogos de nucleaseos/nucleósidos, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina, y 2 más que se utilizan en pacientes coninfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, tenofovir y emtricitabina. Sin embargo, ninguno de los tratamientos actuales es capaz de erradicar el virus, por lo que con frecuencia es preciso recurrir a tratamientos prolongados, con el consiguiente riesgo de generar variantes del virus resistentes. Por ello y por la heterogeneidad de la historia natural de la enfermedad, aún no se han establecido con claridad las indicaciones de tratamiento y en qué parámetros deben basarse, cuál es el fármaco o la combinación de fármacos ideal o qué criterios deben seguirse para continuar, modificar o interrumpir el tratamiento. Por tanto, a pesar de los enormes progresos realizados, aún persisten numerosas incógnitas que hacen que el tratamiento clínico de estos pacientes constituya un auténtico reto.

**Palabras clave:** Hepatitis B. Tratamiento. Biopsia hepática. Trasplante hepático.

Clinical management of patients with chronic hepatitis B virus infection

**Chronic hepatitis B is still a major public health problem, aggravated by the growing phenomenon of immigration from areas with a high prevalence of infection with this**

virus. In the last few years, marked progress has been achieved in diagnostic methods, knowledge of the natural history of the disease and in therapeutic options, including liver transplantation, which has improved survival in these patients. These advances have been accompanied by an increase in the complexity of decision making. Six treatments have currently been approved for hepatitis B, including two interferon formulations – standard and pegylated – and four nucleos(t)ide analogs, lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine, as well as two further drugs that are used in patients coinfected with HIV, tenofovir and emtricitabine. However, none of the current treatments is able to eradicate the virus and consequently prolonged treatments are often required with the consequent risk of generating resistance. For this reason, as well as the heterogeneity of the natural history of the disease, there is a lack of consensus on the indications for treatment and the parameters in which treatment should be based, the most suitable drug or drug combination, and the criteria to be used to continue, modify or suspend treatment. Therefore, despite the enormous progress made, numerous questions remain that make the clinical management of these patients a major challenge.

**Key words:** Hepatitis B. Treatment. Liver biopsy. Liver transplantation.

## Evaluación inicial

Todos los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) deben ser evaluados con una historia clínica, una exploración física y la realización de pruebas de laboratorio (tabla 1). Es importante poner énfasis en los posibles mecanismos de adquisición de la infección, así como en los antecedentes familiares de enfermedad por VHB. Las determinaciones de laboratorio deben incluir pruebas de función hepática para determinar la presencia y evaluar el grado de enfermedad hepática, marcadores de replicación del VHB para definir la fase de infección, pruebas para excluir la presencia de infección por otros virus de la hepatitis como el C (VHC) y el D (VHD), así como anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes de riesgo, y una determinación de alfafetoproteína (AFP). Deberá realizarse una ecografía para valorar la presencia de datos de enfermedad hepática crónica y de otras posibles causas de daño hepático, como la esteatosis, así como para descartar la presencia de un carcinoma he-

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

TABLA 1. Evaluación inicial del paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis B

## Anamnesis y exploración física

Pruebas de laboratorio para evaluar la presencia y la intensidad de la enfermedad hepática (recuento sanguíneo, AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, BT, albúmina, actividad de protrombina)

Pruebas de replicación viral (HBeAg/antiHBe, ADN-VHB)

Pruebas para excluir infección por otros virus de la hepatitis (anti-VHC, anti-VHD)

En pacientes de riesgo determinación de anticuerpos frente a VIH

Anticuerpos de tipo IgG frente a VHA para determinar inmunidad

Determinación de alfafetoproteína

Ecografía hepática

Biopsia hepática en pacientes seleccionados

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VH: virus de la hepatitis.

patocelular (CHC) en los pacientes de riesgo. La decisión de realizar una biopsia hepática se tomará de forma individualizada.

En la visita inicial, los pacientes deben ser aconsejados sobre posibles modificaciones en el estilo de vida con el fin de evitar un daño adicional al hígado y minimizar el riesgo de propagación del virus. El paciente debe ser informado de los principales mecanismos de transmisión y los contactos próximos deben ser analizados para el VHB y vacunados si son susceptibles de infección. Debe recomendarse la abstinencia de bebidas alcohólicas, ya que no se puede establecer un límite de ingesta seguro, así como evitar otros factores que puedan favorecer el desarrollo de una enfermedad hepática grasa. Los pacientes deben conocer el riesgo que supone la infección por otros virus, como VHC, VHD o VIH, que pueden modificar la historia natural de la enfermedad y adoptar las medidas oportunas para prevenirla, mientras que la vacunación frente al VHA es recomendable en todos los que no son inmunes<sup>1</sup>. Es deseable que conozcan los efectos que sobre la infección pueden tener los tratamientos inmunosdepresores o los citoestáticos y la necesidad de realizar prevención de la reactivación antes de iniciarlos<sup>1,2</sup>.

Cada vez hay más pruebas científicas que indican que los diferentes genotipos del VHB pueden tener un comportamiento distinto en lo que se refiere a la historia natural de la enfermedad y a la respuesta a determinados tratamientos. En este sentido, la infección por el genotipo A y, en menor medida, por el genotipo B, se asocia con una mayor tasa de respuesta al tratamiento con interferón (IFN) que los genotipos C y D<sup>3</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos datos y para establecer si la genotipificación del VHB debe ser incluida en la evaluación inicial<sup>1,2</sup>, aunque puede ser útil y estar justificada en pacientes HBeAg positivo en los que se planea iniciar tratamiento.

## Marcadores bioquímicos

Las concentraciones de alaninoaminotransferasa (ALT) se usan como marcador de enfermedad hepática y son útiles para caracterizar las distintas fases de la infección, para definir las indicaciones de tratamiento y para evaluar las posibilidades de respuesta a éste. Sin embargo, su capacidad para predecir el grado de actividad inflamatoria y fibrosis, y para establecer el pronóstico de la enfermedad es limitada.

En diversos estudios, todos publicados en forma de resumen, se ha demostrado la presencia de lesiones hepáticas moderadas o graves en una proporción no desdeñable de portadores con replicación viral y cifras de ALT inferiores a

2 veces el límite superior de la normalidad, observándose este hecho fundamentalmente en los sujetos mayores de 40-45 años. Un estudio prospectivo realizado en Corea en 94.533 varones y 47.522 mujeres sin enfermedad hepática conocida demostró que había una correlación entre la concentración sérica de transaminasas, incluso dentro del intervalo normal, y la mortalidad de causa hepática<sup>4</sup>. Otro estudio, también realizado en Asia, en este caso en pacientes con infección crónica por VHB, puso de manifiesto que el riesgo de presentar complicaciones y fallecer por enfermedad hepática era mayor en los que tenían valores de ALT entre 0,5 y 1 veces el límite superior de la normalidad que en los que tenían valores inferiores<sup>5</sup>. Finalmente, en donantes de sangre se observó que unos límites más bajos de normalidad para la cifra de ALT sérica, 30 U/l para varones y 19 U/l para mujeres, ofrecían una mayor sensibilidad que los valores tradicionales, de 40 y 30 U/l, respectivamente, para detectar la presencia de daño hepático, con una reducción ligera y clínicamente aceptable de la especificidad<sup>6</sup>.

Como consecuencia, la recomendación actual es adoptar los nuevos límites de normalidad para la ALT de 19 U/l para mujeres y 30 U/l para varones<sup>1,7</sup>, si bien debe tenerse presente que, con estos valores, una proporción de portadores del VHB puede tener elevaciones de ALT por otra causa distinta del VHB, fundamentalmente en países occidentales, donde la enfermedad hepática grasa es cada vez más frecuente. Dado el carácter oscilante de la hepatitis crónica B, en pacientes que inicialmente presentan cifras de ALT normales es preciso realizar varias determinaciones, en intervalos trimestrales, e interpretar los resultados en conjunción con otros parámetros, como la edad y los marcadores de replicación viral, para determinar la necesidad de realizar una biopsia hepática o iniciar tratamiento.

## Marcadores de replicación viral

Además del HBeAg y anti-HBe, en la evaluación inicial debe realizarse una determinación de ADN-VHB, que constituye el mejor marcador de replicación. El conocimiento de la presencia y la intensidad de la replicación es útil para definir la fase de la infección, establecer la indicación de tratamiento y controlar su efectividad, y también tiene valor pronóstico<sup>8,9</sup>. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real son las recomendadas<sup>1,2</sup>, pero la interpretación de sus resultados no siempre es fácil, ya que no está claramente establecido el umbral que determina un riesgo de progresión de la enfermedad. En general, no hay dificultades en pacientes HBeAg positivo, que tienen valores de ADN elevados<sup>10</sup>, prácti-

camente siempre por encima de 20.000 U/ml. En las raras ocasiones en que los valores son inferiores, debe plantearse la posibilidad de que se esté produciendo un proceso de seroconversión espontánea del HBeAg.

El principal problema radica en los pacientes HBeAg negativo, en los que es preciso distinguir entre portadores inactivos, que tienen un pronóstico favorable sin necesidad de tratamiento antiviral, y pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo. Inicialmente, cuando se instauraron las técnicas de PCR, se propuso también para estos pacientes el límite de 20.000 U/ml para distinguir entre ambas situaciones. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que, si bien todos los portadores inactivos tienen valores < 20.000 U/ml, una proporción importante de pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo presentan, al menos de forma transitoria, cifras inferiores<sup>10,11</sup>. Hasta el momento actual no ha sido posible hallar un valor discriminitorio, aunque éste debe estar entre 2.000 y 20.000 U/ml<sup>10-12</sup>. Sin embargo, es posible que este umbral sea diferente para cada individuo y pueda variar en el tiempo, dependiendo del estado de la respuesta immunológica y de otros factores exógenos, por lo que es necesario realizar determinaciones seriadas del ADN-VHB.

### Biopsia hepática

Aunque la presencia de valores elevados de ALT es indicativa de actividad inflamatoria hepática, como ha quedado previamente reflejado, no siempre hay una buena correlación entre ambos parámetros y, además, los valores de ALT pueden ser normales en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis. El análisis histológico de las muestras de hígado obtenidas mediante biopsia es un método más sensible y específico para establecer el grado de actividad y el estadio de fibrosis, y durante años constituyó una herramienta fundamental, casi imprescindible, en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica (HBC).

La realización de una biopsia aporta la posibilidad de confirmar el diagnóstico y excluir otras causas de enfermedad hepática, y es útil para establecer el pronóstico y las indicaciones de tratamiento. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos, y en los últimos años su aceptación ha decrecido por varias razones. Por una parte, la demostración de la importancia de los valores de ADN-VHB para establecer el pronóstico de la enfermedad<sup>8,9</sup> y el subsiguiente desarrollo de recomendaciones basadas casi exclusivamente en criterios virológicos<sup>7</sup> han restado peso al análisis histológico. Por otra, en diversos estudios se han mostrado las limitaciones de la biopsia hepática para establecer el grado de inflamación y el estadio de fibrosis en las hepatitis crónicas, debidas a los frecuentes errores de muestra ocasionados por su fragmentación o el inadecuado tamaño de ésta<sup>13</sup> y por la subjetividad en su interpretación, que se traduce en una elevada variabilidad intraobservador e interobservador<sup>14</sup>. Esto ha llevado al desarrollo de métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática, basados en la determinación de marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis o en principios físicos.

Los índices o modelos basados en parámetros séricos fueron generados en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C, en los que se ha demostrado su utilidad para detectar la ausencia de fibrosis o la presencia de cirrosis, pero con escasa capacidad para distinguir entre estadios intermedios de fibrosis<sup>15</sup>. Estos índices han sido

poco evaluados en pacientes con HBC y con resultados dispares<sup>16,17</sup>. En un estudio realizado en Italia se mostró que su aplicación aislada ofrece una rentabilidad diagnóstica limitada, pero que el uso secuencial de 2 de ellos puede reducir en más del 50% la necesidad de realizar una biopsia hepática<sup>18</sup>. Algunos autores han intentado desarrollar modelos específicos para la HBC<sup>19,20</sup>, pero en general son complejos de aplicar y no han sido validados.

Más recientemente se ha desarrollado la medida de la rigidez hepática mediante la elastografía de transición (Fibroscan), que se basa en la estimación de la rigidez del tejido hepático por la velocidad de transmisión de una onda elástica a través de él y que se correlaciona con la extensión de la fibrosis. Aunque en el campo de las hepatitis vírales se ha aplicado fundamentalmente en pacientes con hepatitis C, parece útil con independencia de la etiología de la enfermedad hepática. Al igual que los índices séricos, es capaz de detectar la presencia de cirrosis y excluir la presencia de fibrosis significativa, pero los resultados en estadios intermedios de fibrosis muestran un amplio solapamiento<sup>21</sup>. Es una técnica rápida, reproducible e inocua, por lo que se puede repetir de forma periódica, aunque su aplicabilidad está limitada en casos de obesidad. De manera reciente se ha observado que los resultados de la elastografía se modifican en pacientes con hepatitis crónica durante los episodios de elevación de transaminasas, probablemente debido a que la inflamación y el edema pueden alterar la velocidad de transmisión de la onda<sup>22</sup>; estos resultados, si se confirman, pueden tener importancia en pacientes con HBC y deberán ser tenidos en cuenta.

En definitiva, el conocimiento del estadio de fibrosis es importante para establecer el pronóstico, y la biopsia hepática sigue siendo el método de referencia que permite, además, valorar la intensidad de la actividad inflamatoria. Es previsible que, en un futuro, los métodos no invasivos constituyan un arma útil, fundamentalmente durante el seguimiento de la enfermedad, para conocer la evolución de la fibrosis y, en especial, la elastografía para establecer la transición a cirrosis.

La decisión sobre la necesidad de realizar una biopsia hepática debe tomarse teniendo en cuenta los nuevos límites de normalidad de la ALT, el estado del HBeAg, las concentraciones de ADN-VHB, la edad y otros datos clínicos que puedan indicar la presencia de enfermedad hepática crónica o hipertensión portal, y probablemente en un futuro los resultados de la elastografía o de otros métodos no invasivos. Está indicada en pacientes con elevaciones en la cifra de ALT o en los que el valor de ADN que no alcanza claramente los criterios para iniciar tratamiento, por una parte para excluir otras posibles causas de enfermedad hepática y, por otra, para establecer la indicación de tratamiento sobre la base de sus hallazgos. En pacientes con indicación de tratamiento, la decisión es más difícil; mientras que el Documento de Consenso de la Asociación Española para el Estudio de Hígado (AEEH)<sup>2</sup> no la considera justificada, la guía de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD)<sup>1</sup> la considera opcional (tabla 2). Es posible que en algunos pacientes, sobre todo jóvenes, HBeAg negativo, en los que se planea un tratamiento a largo plazo con análogos deba incluirse en la evaluación para conocer el estadio de la enfermedad, establecer el pronóstico y valorar los beneficios de iniciar el tratamiento en ese momento o posponerlo.

TABLA 2. Indicaciones de biopsia hepática en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B

AASLD <sup>1</sup>	AEEH <sup>2</sup>	Keeffe et al <sup>7</sup>
Pacientes HBeAg positivo con ADN > 20.000 U/ml y con cifras de ALT 1-2 x LSN o > 40 años con ALT normal	Si hay dudas acerca del diagnóstico de la enfermedad	Pacientes HBeAg positivo con ADN ≥ 20.000 U y cifras de ALT normales, especialmente en los > 35-40 años
Pacientes HBeAg negativo con ADN-VHB > 2.000 U/ml y ALT > 1 x LSN	En presencia de elevaciones intermitentes de transaminasas y viremia en portadores presuntamente inactivos	Pacientes HBeAg negativo con ADN > 2.000 U y ALT normal
Opcional en pacientes que cumplen las condiciones necesarias para tratamiento	Si en la evaluación de la enfermedad los valores ya de ADN en suero o de transaminasas no alcanzan los requeridos para iniciar el tratamiento No está justificada en presencia de las condiciones necesarias para tratar la enfermedad (ADN elevado y transaminasas notablemente elevadas), ni tampoco para evaluar la respuesta al tratamiento	

LSN: límite superior de la normalidad; VHB: virus de la hepatitis B.

## Tratamiento de la hepatitis crónica por VHB

El propósito final del tratamiento es reducir el riesgo de desarrollo de cirrosis, o la aparición de complicaciones en caso de que ya esté presente, incluido el CHC, y como consecuencia de todo ello, evitar la necesidad de trasplante hepático y aumentar la supervivencia de los pacientes. Para ello, sería ideal conseguir la erradicación de la infección, pero hoy día esto no es posible, por lo que en el momento actual debemos conformarnos con inhibir la replicación viral de la forma más intensa y prolongada posible. Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, la eficacia limitada de los tratamientos actuales, el riesgo de que se desarrollen variantes del virus resistentes a uno o más fármacos y su elevado coste, la decisión de a quién tratar, cuándo, con qué y durante cuánto tiempo debe tomarse cuidadosamente.

### Indicación de tratamiento

Hacer recomendaciones aplicables a todos los pacientes es imposible, debido a la variabilidad en la evolución natural de la enfermedad y a la ausencia de información sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de los tratamientos. A pesar de la creación y difusión de guías terapéuticas<sup>1,2,7</sup>, la disparidad en el tratamiento de la enfermedad entre especialistas es enorme y las incógnitas que persisten son numerosas<sup>23</sup>. La decisión de iniciar un tratamiento debe tomarse de forma individualizada y compartida entre el médico y el paciente, valorando numerosos factores como el pronóstico, la edad, la probabilidad de respuesta, los potenciales efectos adversos y el riesgo de desarrollo de resistencias. No todos los pacientes con infección crónica por el VHB necesitan tratamiento, al menos de forma inmediata, mientras que en algunos su aplicación es esencial y debe iniciarse con rapidez. Probablemente, la cuestión no es tanto a quién tratar, sino cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento. En este sentido, el desarrollo de nuevos fármacos con mayor eficacia y la generación de nuevos datos sobre los disponibles que nos permitan optimizar su utilización harán que los resultados sean mejores en un futuro próximo. En cualquier caso, la decisión de comenzar un tratamiento debe conllevar una planificación de actuación en función

de sus resultados, estableciendo qué hacer en caso de falta de respuesta inicial o de respuesta subóptima, aparición de efectos adversos, desarrollo de resistencia o embarazo durante el tratamiento<sup>24</sup>. De igual modo, cuando se decida no iniciarla debe establecerse un plan de controles acorde con la fase de la infección y el estadio de la enfermedad.

#### Pacientes HBeAg positivo

El tratamiento está indicado en los pacientes con valores de ALT superiores a 2 veces la normalidad y concentraciones de ADN > 20.000 U/ml<sup>1,2</sup>. En estos casos se requiere un periodo de observación de 3-6 meses antes de comenzar para asegurarse que no se está produciendo un proceso de seroconversión espontánea. Aunque algunos autores recomiendan el tratamiento en pacientes con ALT entre 1 y 2 veces la normalidad<sup>7</sup>, en ellos parece razonable la realización de una biopsia que aporte información sobre el pronóstico y permita tomar la decisión con mayores fundamentos<sup>1,2</sup>. Finalmente, los pacientes con cifras de ALT normales no deben ser tratados<sup>1,2,7</sup> porque, en esta situación, las terapias actuales son poco eficaces y la progresión de la fibrosis es muy lenta; no obstante, en los mayores de 40 años, en los que a pesar de la normalidad en los valores de ALT puede haber lesiones de hepatitis crónica, debe realizarse una biopsia hepática y decidir la indicación de tratamiento en función de sus resultados<sup>1,2,7</sup> (tabla 3).

#### Pacientes HBeAg negativo

Los pacientes con ADN-VHB < 2.000 U y cifras de ALT normales, es decir, los portadores inactivos, no deben ser tratados, ya que el pronóstico en general es favorable, aunque deben ser seguidos periódicamente porque en ocasiones pueden presentar una reactivación de la enfermedad. No hay uniformidad en las recomendaciones para el resto de pacientes (tabla 3). La guía de la AASLD<sup>1</sup> recomienda tratamiento en pacientes con ADN-VHB > 20.000 U/ml y ALT superior a 2 veces la normalidad, y biopsia hepática en los que tengan ADN-VHB > 2.000 U/ml y ALT elevada. El documento de la AEEH<sup>2</sup> recomienda tratar a los pacientes con ADN-VHB > 2.000 U/ml y ALT superior a 2 veces la normalidad y realizar biopsia en aquellos con

TABLA 3. Indicaciones de tratamiento en pacientes HBeAg positivo y negativo

Guía	Año	Indicaciones de tratamiento
AASLD <sup>1</sup>	Actualizada en 2007	<p>HBeAg positivo</p> <p>ADN-VHB &gt; 20.000 U/ml y ALT &gt; 2 x LSN</p> <p>Considerar biopsia si edad &gt; 40 años, ALT 1-2 x LSN o historia familiar de CHC, y tratar si inflamación grave/moderada o fibrosis significativa</p> <p>HBeAg negativo</p> <p>ADN-VHB &gt; 20.000 U/ml y ALT &gt; 2 x LSN</p> <p>ADN-VHB ≥ 2.000 U/ml y ALT 1-&gt;2 x LSN: considerar biopsia y tratar si inflamación severa/moderada o fibrosis significativa</p>
AEEH <sup>2</sup>	2006	<p>HBeAg positivo</p> <p>ADN-VHB &gt; 10<sup>5</sup> copias/ml y ALT &gt; 2 x LSN</p> <p>Biopsia con cambios necroinflamatorios evidentes en ausencia de uno de los dos criterios previos</p> <p>HBeAg negativo</p> <p>ADN-VHB &gt; 10<sup>4</sup> copias/ml y ALT &gt; 2 x LSN</p> <p>Biopsia con cambios necroinflamatorios evidentes en ausencia de uno de los dos criterios previos</p>
Keeffe et al <sup>7</sup>	Actualizada en 2006	<p>HBeAg positivo</p> <p>ADN-VHB &gt; 20.000 U/ml y ALT &gt; 1 x LSN</p> <p>ADN-VHB &gt; 20.000 U/ml y ALT normal: considerar biopsia, especialmente si edad &gt;35-40 años y tratar si enfermedad</p> <p>HBeAg negativo</p> <p>ADN-VHB &gt; 2.000 U/ml y ALT &gt; 1 x LSN</p> <p>ADN-VHB &gt; 2.000 U/ml y ALT normal: considerar biopsia y tratar si enfermedad</p>

CHC: carcinoma hepatocelular; LSN: límite superior de la normalidad; VHB: virus de la hepatitis B.

ALT entre 1 y 2 veces el límite superior. Finalmente, el grupo de expertos americanos<sup>7</sup> recomienda tratamiento en todos los pacientes con ADN-VHB > 2.000 U/ml y ALT elevada. En pacientes con ALT normal, la realización de una biopsia para decidir la indicación de tratamiento estaría justificada en los que tienen ADN-VHB > 20.000 U/ml, ya que la probabilidad de que presenten una hepatitis crónica es alta, mientras que en los que tienen un ADN 2.000-20.000 U/ml, la indicación es dudosa y parece más adecuado realizar un seguimiento periódico<sup>12</sup>. Finalmente, en pacientes con ADN-VHB < 2.000 U/ml y cifras anormales de ALT debe considerarse la presencia de otras causas de enfermedad hepática distintas del VHB y valorar la realización de una biopsia hepática<sup>2</sup>.

#### Elección de la primera línea de tratamiento

La elección de una opción terapéutica determinada en detrimento de las otras es difícil debido a la ausencia de estudios comparativos, ya que únicamente la lamivudina ha sido comparada con otros fármacos. Por otra parte, los objetivos primarios y los métodos de los ensayos clínicos no han sido homogéneos. Además, los datos que permiten predecir las posibilidades de respuesta son prácticamente comunes para todos los agentes. Por ello, la elección debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia, el riesgo de desarrollar resistencias, el coste y también las preferencias del paciente, así como la posibilidad de un embarazo futuro en las mujeres.

#### Interferón o análogos

En pacientes HBeAg positivo, la seroconversión se produce en el 30% de los tratados con IFN pegilado y en el 15-20% de los tratados con análogos durante un año. El

tratamiento con IFN consigue la negativización del HBsAg en el 3-7% de los pacientes, cifra que puede alcanzar hasta el 14% en casos de infección por genotipo A<sup>25</sup>, mientras que este hecho es excepcional con el tratamiento con análogos. Una vez alcanzada la seroconversión, ésta es estable, tanto en los pacientes tratados con IFN como en los tratados con análogos, siempre que en estos últimos se realice un tratamiento de consolidación de al menos 6 meses. El factor de mayor utilidad para predecir la respuesta, los valores iniciales de ALT, es común para ambos tipos de tratamiento, por lo que no puede ser utilizado en la toma de decisiones. Tampoco son útiles los valores de ADN-VHB ya que, si bien es cierto que los pacientes con valores elevados responden peor al IFN, también lo es que tienen mayor riesgo de desarrollar resistencias a los análogos. Los pacientes infectados por genotipo A responden mejor a IFN que los infectados por otros genotipos<sup>3</sup>, mientras que la respuesta a los análogos es independiente del genotipo.

En pacientes HBeAg negativo, la inhibición del ADN-VHB mantenida durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento durante un año con IFN pegilado se consigue en aproximadamente el 20% de ellos, sin que se disponga de datos consistentes con seguimientos más prolongados. El tratamiento durante un año con análogos suprime la replicación viral en el 50-90% de los casos, pero la recaída ocurre en más del 90% de ellos tras interrumpirlo, por lo que la duración del tratamiento una vez iniciado debe ser indefinida o hasta la desaparición del HBsAg sérico<sup>1,2</sup>.

Las principales ventajas del IFN, comparado con los análogos, son su duración definida, la ausencia de selección de mutantes resistentes y el aclaramiento del HBsAg en una proporción baja pero no desdenable de pacientes.

Por el contrario, sus principales desventajas son la necesidad de administración por vía subcutánea y los efectos adversos. El tratamiento con IFN pegilado durante un año es caro, si se compara con el tratamiento con análogos durante el mismo período. Tanto el IFN como los análogos pueden ser usados como primera línea de tratamiento<sup>1,2,7</sup>; el primero está indicado en pacientes jóvenes con enfermedad hepática bien compensada, que no deseen mantenerse con tratamiento prolongado y en los que la aparición de resistencias puede limitar opciones terapéuticas futuras. Debe utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis debido al riesgo de citopenias y brotes de hepatonecrosis, y está claramente contraindicado en casos de enfermedad descompensada. La presencia de infección por genotipo A en pacientes HBeAg positivo constituiría un dato más para inclinarse por el tratamiento con IFN. En caso de elegir esta opción, es preferible la formulación pegilada sobre la estándar ya que, aunque no hay diferencias sustanciales en su eficacia, la primera es más cómoda de administrar.

Las principales ventajas de los análogos son su excelente tolerancia, seguridad y comodidad de administración, aunque con los introducidos recientemente la experiencia es aún escasa. Su gran inconveniente es que una elevada proporción de pacientes HBeAg positivo y todos los HBeAg negativo necesitan tratamientos prolongados, lo que incrementa el riesgo de generar resistencias. Son los fármacos de elección en pacientes en los que, por la presencia de otras enfermedades, el IFN está contraindicado, en pacientes de edad avanzada en los que la tolerancia a éste puede ser mala, en los pacientes con cirrosis descompensada, en los receptores de trasplantes de órganos sólidos o hematopoyéticos por el riesgo de rechazo y la mala tolerancia, en los que no han respondido a un tratamiento previo con IFN y en los que van a recibir tratamiento quimioterápico o inmunodepresor.

#### *Elección entre los distintos análogos*

Una vez tomada la decisión de iniciar un tratamiento con análogos, el siguiente dilema es su elección. Para ello deben valorarse nuevamente una serie de factores, como la potencia antiviral y la rapidez de acción, la seguridad, el riesgo de desarrollo de resistencias y el coste.

En cuanto a la potencia antiviral, el adefovir es el menos potente, mientras que el entecavir y la telbivudina tienen mayor potencia que la lamivudina. Sin embargo, estas diferencias en la potencia antiviral no se traducen en distintas tasas de seroconversión del HBeAg, que son muy similares con todos los análogos. No obstante, este aspecto es importante en aquellas situaciones en las que interese un fármaco que consiga una inhibición rápida de la replicación viral, como en casos de hepatitis aguda grave, enfermedad descompensada o cuando se va a iniciar un tratamiento citostático o inmunodepresor.

Todos ellos tienen una tolerancia excelente y son razoñablemente seguros. Con el que se tiene una mayor experiencia es con lamivudina, que prácticamente está exenta de efectos adversos. El adefovir puede producir toxicidad renal, pero con una dosis de 10 mg al día este hecho es excepcional, aunque debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o que tomen otras medicaciones potencialmente nefrotóxicas. La experiencia con entecavir y telbivudina es escasa.

Las mayores diferencias entre los distintos análogos radican en las distintas tasas de resistencia que generan, que son altas para lamivudina, intermedias para telbivudina, bajas para adefovir y, probablemente, muy bajas con entecavir. En cuanto al coste, la lamivudina es, con diferencia, el análogo más barato, el adefovir y el entecavir son caros y está pendiente de fijar el precio de la telbivudina.

Mientras que el documento de consenso de la AEEH<sup>2</sup> sitúa como primera línea de tratamiento a lamivudina, adefovir y entecavir, la guía de la AASLD<sup>1</sup> recomienda como primera opción, tanto para pacientes HBeAg positivo como negativo, adefovir o entecavir, por su menor tasa de resistencias. Probablemente, en el momento actual, la única justificación para utilizar lamivudina como primera opción es su bajo coste. Dado que la respuesta inicial a los análogos es uno de los factores determinantes del riesgo de resistencia, si se utilizan fármacos con baja barrera genética, como lamivudina o telbivudina, el control de la respuesta a los 6 meses del inicio del tratamiento es primordial para identificar a los pacientes con respuesta parcial o inadecuada y proceder a la modificación de la pauta terapéutica con el fin de prevenir la aparición de resistencias<sup>26</sup>.

#### **Tratamiento combinado**

Puesto que la monoterapia con un único agente no es eficaz en la mayoría de los pacientes, la posibilidad de utilizar tratamientos combinados es sumamente atractiva, teniendo en cuenta, además, que esta estrategia ha sido eficaz en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y en la infección por VIH. Con respecto a la monoterapia, sus ventajas teóricas serían una mayor actividad antiviral y una menor tasa de resistencias, mientras que el mayor coste, el incremento en la toxicidad, la posibilidad de interacciones farmacológicas y el riesgo de desarrollo de resistencias múltiples constituirían sus principales desventajas. Por desgracia, se han realizado pocos estudios de tratamiento combinado en pacientes naïve y con diseños no siempre apropiados, en los que se han ensayado la combinación de IFN con un análogo o la de 2 análogos.

El tratamiento con IFN pegilado y lamivudina se ha evaluado en 4 estudios multicéntricos, 3 de ellos en pacientes HBeAg positivo<sup>3,27,28</sup> y uno en pacientes HBeAg negativo<sup>29</sup>. En ellos se observó que la intensidad en la reducción del ADN-VHB al finalizar el tratamiento fue superior con tratamiento combinado que con monoterapia, pero que las diferencias desaparecían al interrumpirlo y, como consecuencia, las tasas de respuesta sostenida eran similares. Sin embargo, la frecuencia de aparición de resistencia a la lamivudina fue inferior en los pacientes que recibieron tratamiento combinado (el 4% en HBeAg positivo y el 1% en HBeAg negativo) con respecto a los tratados con lamivudina en monoterapia (el 27 y el 18%, respectivamente)<sup>28,29</sup>. Es posible que la combinación de IFN pegilado con otros análogos más potentes pueda ofrecer mejores resultados.

La combinación de lamivudina y adefovir se comparó con la monoterapia con lamivudina en un estudio en el que se incluyó a 115 pacientes HBeAg positivo<sup>30</sup>. Aunque las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos, a los 2 años de tratamiento la resistencia a la lamivudina había aparecido en el 15 y el 43% de los que recibieron tratamiento combinado y monoterapia, respectivamente. Otro

estudio mostró que la combinación de emtricitabina y adefovir fue superior en cuanto a la magnitud y la rapidez en la inhibición de la replicación con respecto a la monoterapia con adefovir, pero este hecho es probablemente más un reflejo de la mayor potencia antiviral de la emtricitabina que del efecto de la combinación<sup>31</sup>. Por último, la combinación de lamivudina y telbivudina fue capaz de reducir las concentraciones de ADN con una intensidad mayor que la monoterapia con lamivudina, pero similar a la lograda por la telbivudina<sup>32</sup>. Curiosamente, en este estudio, la tasa de seroconversión del HBeAg fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento combinado que en los que fueron tratados con telbivudina, y la frecuencia de rebotes virológicos fue similar entre el tratamiento combinado y la monoterapia con lamivudina, lo que indica que la combinación de 2 fármacos con un perfil similar puede no ser apropiada. Los resultados de estos 3 estudios indican que la combinación de 2 análogos no es más eficaz que el más potente de ellos en monoterapia, pero que se asocia con una menor tasa de resistencias. Resultados similares se han observado en pacientes con resistencia a lamivudina en los que, si bien la combinación de lamivudina y adefovir no se ha mostrado superior a la monoterapia con adefovir en la reducción de los valores de ADN-VHB, sí que disminuye significativamente el riesgo de desarrollo de resistencia a adefovir<sup>33</sup>. La falta de un efecto sinérgico entre los análogos puede explicarse porque todos ellos actúan sobre la misma diana terapéutica, la polimerasa del VHB.

En definitiva, en pacientes naïve, el tratamiento combinado únicamente está indicado en los que tienen una enfermedad descompensada, en los que el desarrollo de resistencias puede conllevar consecuencias clínicas graves<sup>1,2</sup>. En el resto, se necesitan estudios a largo plazo en los que se compare la monoterapia con fármacos potentes y con una alta barrera genética a la resistencia frente al tratamiento combinado. Sin embargo, en pacientes que han desarrollado resistencia a alguno de los análogos, el tratamiento combinado está claramente indicado, con el fin de evitar la aparición de resistencias múltiples<sup>1,2</sup>. Por último, en pacientes que presentan una respuesta incompleta durante el tratamiento con un análogo, la adición de otro con un perfil de resistencias diferente es una opción que en el futuro deberá compararse con el tratamiento combinado inicial<sup>26</sup>.

### **Pacientes con cirrosis hepática compensada**

Durante un período de 5 años, aproximadamente un 20% de los pacientes con cirrosis por VHB se descompensa y un 6% desarrolla un CHC, y ello ocurre con más frecuencia en los que tienen replicación viral activa, por lo que el objetivo del tratamiento en estos pacientes es inhibir la replicación para prevenir la aparición de complicaciones.

Un estudio realizado en 651 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis demostró que el tratamiento con lamivudina fue capaz de alcanzar estos objetivos, reduciendo a la mitad la incidencia de descompensaciones y el desarrollo de CHC con respecto al placebo<sup>34</sup>. En los estudios realizados con IFN, tanto estándar como pegilado, se ha incluido a pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, sin observar diferencias en la tasa de respuesta ni en la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos con respecto a las halladas en pacientes con estadios más precoces de fibrosis<sup>29,35</sup>. No obstante, en pacientes con cirrosis debe ser utilizado

con precaución, por la posibilidad de que un brote de hepatonecrosis pueda provocar la descompensación de la enfermedad.

Estos resultados indican que, en pacientes con cirrosis, el tratamiento es claramente beneficioso y debe iniciarse cuando las concentraciones de ADN-VHB son > 2.000 U/ml, independientemente de la presencia o ausencia de HBeAg y de los valores de ALT, así como cuando las concentraciones de ADN-VHB son < 2.000 UI, pero se acompañan de valores elevados de ALT, siempre que se hayan excluido otras posibles causas de enfermedad hepática<sup>1</sup>. Se pueden utilizar tanto el IFN como los análogos pero, en general, estos últimos son preferibles por la ausencia de efecto sobre el sistema inmunológico, que evita la aparición de brotes de hepatonecrosis<sup>1</sup>. La elección del análogo debe hacerse de forma cuidadosa, prestando especial atención al riesgo de resistencias, ya que su aparición conlleva un incremento en el riesgo de descompensación<sup>34</sup>, por lo que el adefovir o el entecavir son preferibles<sup>1</sup>. Algunos autores recomiendan un tratamiento combinado por la misma razón<sup>7</sup>.

### **Pacientes con cirrosis hepática descompensada**

Una vez que se produce un primer episodio de descompensación, se reduce la supervivencia en comparación con la observada en pacientes con cirrosis compensada, por lo que la toma de decisiones terapéuticas es especialmente importante en este subgrupo de pacientes. En ellos, el objetivo del tratamiento es mejorar la función hepática y aumentar la supervivencia, así como evitar, si es posible, la necesidad de realizar un trasplante hepático. La presencia de ADN-VHB en el suero, detectado mediante una técnica de PCR y con independencia de su concentración, es indicación de tratamiento<sup>1</sup>.

El IFN tiene escasa eficacia en estos pacientes y una elevada tasa de efectos adversos graves, incluso aunque se utilicen dosis bajas<sup>36</sup>, por lo que en el momento actual, en el que se dispone de otras alternativas terapéuticas más seguras, no debe utilizarse<sup>1,2</sup>.

En varios estudios se ha demostrado que lamivudina es capaz de inhibir la replicación viral y mejorar la función hepática<sup>37,38</sup>, lo que aumenta la supervivencia y reduce la necesidad de trasplante<sup>39</sup>, y además está exenta de efectos secundarios. El tratamiento debe iniciarse precozmente una vez producida la descompensación, ya que el beneficio clínico no se pone de manifiesto hasta que transcurren de 3 a 6 meses y la mayoría de las muertes ocurren durante el primer semestre<sup>38</sup>. El tratamiento con lamivudina puede, por tanto, salvar la vida a pacientes que no son candidatos a trasplante hepático y en los que lo son, puede evitarlo o retrasarlo, permitiendo que lleguen a él en mejores condiciones clínicas y con baja replicación viral, lo que se traducirá en un menor riesgo de recidiva tras el trasplante. El gran inconveniente que tiene es la alta tasa de resistencias que genera, entre el 10 y el 30% anual<sup>37-40</sup>. El desarrollo de resistencia puede, por una parte, deteriorar nuevamente la función hepática, y por otra, aumentar el riesgo de recidiva tras el trasplante por el incremento en la replicación viral que conlleva. Por ello, la lamivudina no debe utilizarse en monoterapia en pacientes con cirrosis descompensada.

El adefovir se ha mostrado seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada y resis-

tencia a lamivudina<sup>39</sup>, pero no es una buena opción en pacientes naïve debido a su acción antiviral lenta. El entecavir, un fármaco potente, rápido, exento de toxicidad renal y con una alta barrera genética a resistencias, está siendo evaluado y probablemente constituye una alternativa válida. Dado que con la combinación de 2 análogos se reduce el riesgo de aparición de resistencias, el uso conjunto de lamivudina y adefovir es preferible a la monoterapia con lamivudina en estos pacientes<sup>1,2</sup>.

El tratamiento con análogos en pacientes con cirrosis descompensada debe mantenerse de forma indefinida, incluso aunque se produzca la seroconversión del HBeAg. Además, debe coordinarse con una unidad de trasplante hepático en previsión de que este procedimiento pueda ser necesario.

## Trasplante hepático

En pacientes infectados por VHB, el trasplante es una opción terapéutica que debe evaluarse en caso de insuficiencia hepática aguda, cirrosis descompensada o CHC. Inicialmente, la infección por VHB fue considerada una indicación marginal debido al desarrollo universal de recidiva tras él. La aplicación al inicio de la década de 1990 de pautas de profilaxis con altas dosis de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (GGHB) administrada por vía intravenosa redujo la tasa de recidiva hasta cifras en torno al 30%<sup>41</sup>. Posteriormente, el tratamiento antes del trasplante con lamivudina y la profilaxis combinada tras él con un análogo y GGHB ha hecho que la tasa de recidiva se sitúe actualmente por debajo del 10%, con el consiguiente aumento en la supervivencia, que alcanza cifras similares o mejores que las obtenidas en otras indicaciones de trasplante<sup>42</sup>. Con el objetivo de recortar el elevado coste, en los últimos años se han desarrollado pautas consistentes en la administración de dosis reducidas y administradas por vía intramuscular de GGHB<sup>43</sup>, o en la interrupción de ésta tras un tiempo de profilaxis combinada<sup>44</sup>, con buenos resultados. Sin embargo, la dosis y la duración óptimas de la GGHB no se conocen.

El riesgo de recidiva tras el trasplante está en relación directa con la viremia en el momento de su realización, como ha quedado claramente de manifiesto en un estudio realizado en 177 pacientes trasplantados por cirrosis por VHB, que recibieron profilaxis tras el trasplante con GGHB, con o sin lamivudina, en el que se observó que la tasa de recidiva era del 0% en pacientes con ADN-VHB negativo, del 7,5% en los que tenían una viremia entre 200 y  $10^5$  copias/ml, y del 50% en los que llegaron al trasplante con valores  $> 10^5$  copias/ml<sup>45</sup>. De ahí la importancia del tratamiento con análogos antes del trasplante en pacientes con replicación viral, y de evitar durante el tiempo en lista de espera el desarrollo de variantes resistentes mediante la utilización de fármacos con alta barrera genética a la resistencia o la combinación de 2 de ellos.

En pacientes que han desarrollado resistencia a la lamivudina durante la permanencia en lista de espera, la adición de adefovir y la profilaxis tras el trasplante con lamivudina, adefovir y GGHB ha sido capaz de prevenir la recidiva viral<sup>41</sup>. Sin embargo, cuando la resistencia a la

lamivudina se desarrolla tras el trasplante, una proporción importante de pacientes continúa con replicación viral a pesar de la adición de adefovir<sup>40</sup>, por lo que se necesitan tratamientos alternativos más potentes y con un perfil más seguro. El tenofovir constituye una opción, ya que es más potente que el adefovir en el tratamiento de las variantes resistentes a lamivudina, y aunque es también potencialmente nefrotóxico, tiene un mejor intervalo terapéutico.

En definitiva, con los fármacos actuales, la infección por el VHB en el ámbito del trasplante hepático está razonablemente controlada, aunque no debe olvidarse que el virus no se elimina y que el riesgo de reactivación persiste de manera indefinida. En estos pacientes, la aplicación de técnicas moleculares para conocer el perfil de mutaciones del virus y ajustar el tratamiento en función de ellas es fundamental para evitar la aparición de resistencias múltiples<sup>46,47</sup>.

## Controles en pacientes con infección crónica por VHB

Todos los pacientes con infección crónica por VHB deben ser controlados de forma periódica e indefinida. La frecuencia y el tipo de controles dependerán de la fase de la infección, el estadio de la enfermedad, la situación clínica y de si están recibiendo tratamiento o no, sin que haya normas claramente establecidas. Los pacientes en fase de inmunotolerancia deben ser seguidos cada 3-6 meses con el fin de detectar la transición a la fase de inmuoneliminación. Los portadores inactivos deben ser controlados en intervalos semestrales o anuales para identificar una reactivación o la eliminación del HBsAg sérico. Los objetivos del seguimiento en pacientes que están en tratamiento son identificar la presencia de respuesta y modificar la pauta terapéutica en función de ésta, detectar efectos secundarios, controlar y estimular la adhesión y evaluar el desarrollo de resistencias. La frecuencia de los controles dependerá del tratamiento que se esté utilizando, INF o análogos, así como del estadio de la enfermedad y el riesgo de desarrollo de resistencias. Identificar el paso de hepatitis crónica a cirrosis es importante, ya que conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar CHC y obliga a valorar la presencia de varices esofagogastricas y la necesidad de profilaxis primaria de hemorragia.

En los pacientes en riesgo (tabla 4) deben realizarse controles periódicos para detectar precozmente la presencia de un CHC<sup>1</sup>. No obstante, en un futuro deberán definirse me-

TABLA 4. Grupos de pacientes que deben incluirse en un programa de vigilancia de carcinoma hepatocelular según la AASLD

Varones asiáticos > 40 años
Mujeres asiáticas > 50 años
Pacientes con cirrosis
Pacientes con historia familiar de carcinoma hepatocelular
Africanos > 20 años
Cualquier portador > 40 años con elevación persistente o intermitente de ALT y/o ADN > 2.000 U/ml

Tomada de AASLD<sup>1</sup>.

jor cuáles son los grupos de pacientes en los que la instauración de un programa de vigilancia es coste-eficaz, ya que probablemente no está justificado en todos los portadores mayores de 40 años con enfermedad. Los controles deben realizarse con ecografía, con o sin la determinación simultánea de AFP<sup>1</sup> y con una periodicidad de 6 o 12 meses<sup>48</sup>. En pacientes con cirrosis, el tratamiento antiviral reduce, pero no elimina, el riesgo de desarrollar CHC, por lo que en ellos el programa de vigilancia no puede interrumpirse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
2. Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardí R, González J, Ladero JM, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29 Supl 2:216-30.
3. 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 randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
4. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:983-6.
5. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005;54:1610-4.
6. Prati D, Taioli E, Zanella A, Torre ED, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-9.
7. Keeffe 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: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:936-62.
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
9. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130:678-86.
10. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2002;36:1408-15.
11. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis EJ. 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.
12. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007. En prensa.
13. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-44.
14. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20:15-20.
15. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:462-74.
16. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39:222-30.
17. Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2006;26:666-72.
18. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007;13:525-31.
19. Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple non-invasive predictive model. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:616-23.
20. Zeng MD, Lu LG, Mao YM, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a non-invasive model. *Hepatology*. 2005;42:1437-45.
21. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haassner M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
22. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Cicciorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepatitis*. 2007;14:360-9.
23. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-75.
24. Lok ASF. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterol*. 2007;132:1586-94.
25. Flink HJ, Van Zonneveld M, Nanse BE, Fe Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Treatment with Peg-Interferon  $\alpha$ -2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:297-303.
26. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dietrich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, et al. Report of an International Workshop: roadmap for management of patients receiving oral antiviral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:890-7.
27. Lau G, Piratvisuth T, Kuo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
28. Chan HLY, Hui AY, Wong WVS, Chim AML, Wong ML, Sung JJY. Long-term follow up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2005;41:1357-64.
29. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
30. Sung JJYLJ, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, Brosart C, et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naïve patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis [abstract]. *J Hepatol*. 2003;38: Suppl 2:25.
31. Lau G, Cooksley H, Ribeiro RM, Powers KA, Bowden S, Mommeja-Marin H, et al. Randomized, double-blind study comparing adefovir dipivoxil (ADV) plus emtricitabine (FTC) combination therapy versus ADV alone in HBeAg + chronic hepatitis B: efficacy and mechanisms of treatment response [abstract]. *Hepatology*. 2004;40 Suppl 1:272A.
32. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005;129:528-36.
33. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:307-13.
34. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
35. Buster EHCJ, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007;46:388-94.
36. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alpha in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterol*. 1995;109:908-16.
37. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;33:424-32.
38. Fontana RJ, Hann HWL, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterol*. 2002;123:719-27.
39. 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.
40. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Nehaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13:349-60.
41. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Banhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*. 1993;329:1842-7.
42. Steinmüller T, Seehofer D, Rayes N, Müller AR, Settmacher U, Jonas S, et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. *Hepatology*. 2002;35:1528-35.
43. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DHG, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterol*. 2007;132:931-7.

44. Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, González A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after transplantation. *J Hepatol.* 2003;38:811-7.
45. Marzano A, Gaia S, Chisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl.* 2005;11:402-9.
46. Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V, Carenzi S, Vigano M, Romito R, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl.* 2005;11:532-8.
47. Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, Trepo C, Zoulim F. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient. *Gastroenterol.* 2006;131:1253-61.
48. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.