

## Tratamiento del paciente con cirrosis hepática descompensada por el virus de la hepatitis B

V. Aguilera<sup>a,b</sup>, M. Berenguer<sup>a,b,c</sup>, S. Benlloch<sup>a,b</sup>, A. Rubín<sup>a</sup> y M. Prieto<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Digestiva. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>CIBERehd. Valencia. España.

<sup>c</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

### INTRODUCCIÓN

Se estima que 350 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB)<sup>1</sup>. Entre un 15 y un 40% de estos pacientes desarrollan durante su vida problemas relacionados con la hepatitis B, como cirrosis y hepatocarcinoma (HCC)<sup>2</sup>. En los pacientes con descompensación de la cirrosis y/o desarrollo de HCC, el trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección. Durante años, una de las principales limitaciones de éste era la recidiva de la hepatitis B, sobre todo en pacientes con replicación viral. Actualmente, la administración de fármacos antivirales antes del TH logra, en la gran mayoría, la negativización de la viremia, y posibilita la realización del trasplante en situación de riesgo muy bajo de recidiva del VHB. Además, en algunos pacientes, la inhibición de la replicación viral se asocia con una estabilidad, e incluso mejoría, de la enfermedad, retrasando, o incluso evitando, el TH. Los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B crónica son interferón (estándar o pegilado), lamivudina, adefovir y entecavir. El uso de otros fármacos, como tenofovir, telivudina o emtricitabina, está restringido a situaciones especiales. En el paciente con cirrosis descompensada, los únicos fármacos que han demostrado ser útiles en ensayos controlados con un número suficiente de pacientes son lamivudina y adefovir. El tratamiento con interferón o interferón pegilado está contraindicado en este tipo de pacientes.

### HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La progresión a cirrosis es distinta en los pacientes con antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) positivo y

en los HBeAg negativo. Así, mientras que en los primeros el desarrollo de cirrosis es de 2-5,5 casos/100 personas/año (el 8-20% en 5 años), en los HBeAg negativos esta tasa es de 8-10 casos/100 personas/año. Hay una serie de cofactores –como la ingesta de alcohol, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus delta o el virus C, el genotipo C del VHB, los estados de inmunodepresión y la replicación viral activa– que se asocian con un riesgo mayor de progresión de la enfermedad. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de descompensación es de 3-4 casos/100 pacientes/año (el 16% en 5 años) y es 4 veces mayor en pacientes con replicación viral importante (HBeAg o ácido desoxirribonucleico [ADN] del VHB positivo), y la supervivencia de la cirrosis compensada a los 5 años es del 84%, frente al 14% de los pacientes con cirrosis descompensada<sup>3</sup>.

La indicación de trasplante no difiere de la establecida para otro tipo de hepatopatías, e incluye un índice de Child-Pugh  $\geq 7$ , el desarrollo de ascitis, encefalopatía y/o hemorragia por varices esofágicas. El trasplante por enfermedad hepática secundaria a la infección por el VHB representa aproximadamente el 5% de los trasplantes realizados en Estados Unidos y en Europa. Pese a ello, en Estados Unidos<sup>4</sup>, cerca de 5.000 pacientes fallecen al año por enfermedad hepática terminal secundaria al VHB, debido a la carestía de donantes, la existencia de contraindicaciones al trasplante o a la falta de recursos económicos. La incorporación de nuevos fármacos antivirales, bien tolerados en estas fases avanzadas de la enfermedad, puede cambiar este panorama<sup>5</sup>. En efecto, en los pacientes con cirrosis descompensada, la negativización del HBeAg, la negativización del ADN del VHB sérico y la normalización de las transaminasas se asocian a un mejor pronóstico. En un estudio en el que se incluyó a 651 pacientes con cirrosis por el VHB, aleatorizados para recibir lamivudina o placebo, los pacientes que recibieron lamivudina incrementaron menos el Child-Pugh (el 3,4% en el grupo de lamivudina y el 8,8% en el grupo placebo;  $p = 0,02$ ) y desarrollaron con menos frecuencia un HCC (el 3,9% en el

Correspondencia: Dra. V. Aguilera.  
Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Digestiva.  
Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: toyagui@hotmail.com

grupo de lamivudina y el 7,4% en el grupo placebo;  $p = 0,04$ ) tras un seguimiento medio de 32,4 meses. En los pacientes que desarrollaron resistencias tras la aparición de mutaciones en la región YMDD, el Child-Pugh aumentó más que en aquellos que no las tuvieron (el 7 frente a  $< 1\%$ )<sup>5</sup>. Cabe destacar que, si bien el tratamiento antiviral logra reducir la replicación viral en prácticamente todos los pacientes, no en todos se obtiene como consecuencia de ello una mejoría clínica. Así, en un estudio multicéntrico estadounidense realizado en pacientes con cirrosis por el VHB descompensada, se valoró la supervivencia de 154 pacientes en lista de espera que recibían tratamiento con lamivudina<sup>6</sup>. El 21% de los pacientes falleció tras un seguimiento medio de 16 meses, independientemente del tratamiento antiviral, ya que la respuesta virológica fue similar entre los que fallecieron y los que sobrevivieron. Tres variables sencillas (bilirrubina, creatinina y ADN del VHB pretratamiento) se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Estos resultados indican que el principal factor determinante de supervivencia en este tipo de pacientes es la gravedad de la enfermedad hepática en el momento de iniciar el tratamiento antiviral, y no sólo el tratamiento antiviral.

#### **TRATAMIENTO GENERAL DEL PACIENTE CON CIRROSIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DESCOMPENSADA**

El tratamiento médico general en los pacientes con cirrosis por el VHB descompensada es similar al de los pacientes con cirrosis por otras causas. Se recomienda realizar un seguimiento periódico con el objetivo de realizar un cribado de varices esofágicas y del HCC. El tratamiento de la ascitis, la encefalopatía y/o la hemorragia por varices es similar al de otros cirróticos. Debe valorarse el TH en los pacientes potencialmente candidatos. Se recomienda la vacunación de la hepatitis A. Finalmente, se debe inhibir la replicación viral, siempre que sea posible, para mejorar la función hepática y reducir el riesgo de recidiva del VHB, en caso de precisarse el TH.

#### **MANEJO DEL PACIENTE CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL PRETRASPLANTE**

Los pacientes con cirrosis por VHB candidatos a TH pueden dividirse en pacientes de riesgo alto y bajo de recidiva de la hepatitis B. Los de alto riesgo son los pacientes HBeAg positivo o con valores altos de ADN del VHB y los pacientes que han desarrollado resistencia a tratamientos antivirales previos<sup>7,8</sup>. Los de bajo riesgo son los pacientes que se trasplantan por hepatitis fulminante por el VHB, los coinfectados por el virus delta y los pacientes cirróticos HBeAg negativo con valores muy bajos de ADN del VHB<sup>9</sup>. El nivel de corte para el ADN del VHB no está bien establecido. En un estudio que incluyó a 177 pacientes candidatos a TH, la recurrencia del VHB ocurrió en el 50, el 7,5 y el 0% de los pacientes con valores de ADN del VHB  $>$  de 100.000, entre 200-100.000 e inferior a 200 copias/ml, respectivamente. Cabe destacar

que, en este trabajo, la profilaxis para la recidiva del VHB se llevó a cabo con lamivudina y gammaglobulina hiperinmunitaria (GGHI) antihepatitis B<sup>8</sup>. Debido a esta asociación entre los valores de ADN del VHB pretrasplante y el fracaso en la profilaxis de la recidiva de la hepatitis B postrasplante, hasta hace escasos años la replicación viral con valores de detección en torno a  $10^5$  copias/ml pretrasplante era una contraindicación formal para el TH. Hoy día, sin embargo, el amplio abanico terapéutico disponible en pacientes infectados por el VHB posibilita el trasplante en este grupo de pacientes; además, en los casos en que la situación clínica del paciente lo exige, puede llevarse a cabo el trasplante, incluso en pacientes con valores de viremia superiores, siempre y cuando se establezca una pauta de profilaxis radical tras éste (GGHI a dosis altas más antivirales en combinación). En el paciente candidato a TH, deben considerarse diferentes factores a la hora de escoger el tratamiento antiviral; éstos incluyen la velocidad de negativización del ADN del VHB, la frecuencia de aparición de resistencias y el tiempo estimado en lista de espera. Así, si bien la lamivudina inhibe rápidamente la replicación viral, el riesgo de aparición de resistencias puede suponer un problema con su uso prolongado en un paciente en el que se prevea un tiempo en lista de espera prolongado. En estos casos, adefovir en combinación con lamivudina o entecavir constituyen buenas alternativas terapéuticas. En la tabla I se muestran las opciones terapéuticas en los pacientes en los que no se logra inhibir el ADN del VHB, o que desarrollan resistencias a los antivirales utilizados.

Es recomendable realizar el seguimiento de la viremia del VHB, por técnicas cuantitativas, cada 3 meses, en los pacientes tratados con antivirales. En aquellos con respuesta subóptima, definida como una disminución de menos de 2 logaritmos de la carga viral basal, se recomienda añadir otro fármaco antiviral. Del mismo modo, en los pacientes que desarrollan resistencias durante el tratamiento, se debe añadir otro fármaco antiviral eficaz contra esta resistencia. En una práctica clínica ideal, lo correcto sería analizar la existencia de resistencias mediante medidas específicas, descartándose así incumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Finalmente, cabe destacar que, pese a obtener una buena respuesta virológica, en la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada no se logra una mejoría clínica, por lo que el TH debe seguir considerándose la primera opción de tratamiento. Igualmente, hay que destacar que si bien la respuesta virológica se asocia con un riesgo menor de desarrollar descompensación clínica y/o desarrollo de HCC, éste no desaparece completamente, por lo que es necesario continuar realizando el cribado de éste en estos pacientes. Así, en un estudio reciente que evaluaba la aparición de resistencias a adefovir en pacientes tratados en combinación con lamivudina, se apreció que, si bien éstas eran bajas cuando se asociaba a lamivudina de forma temprana, el riesgo de desarrollar HCC persistía independientemente de la inhibición del ADN del VHB, por lo que la probabilidad acumulada de desarrollar HCC al cuarto año era del 15%<sup>10</sup>.

TABLA I. Tratamientos antivirales disponibles para el paciente con cirrosis por el virus de la hepatitis B descompensada en lista de espera de trasplante hepático

	Lamivudina	Adefovir	Entecavir
Potencia antiviral	++	++	+++
Cambios en valores de ADN del VHB	4,53 HBeAg– 5,39 HBeAg+	3,91 HBeAg– 3,52 HBeAg+	5,03 HBeAg– 6,86 HBeAg+
Riesgo de resistencias	20% al primer año  70% al quinto año	2% al segundo año  18% al cuarto año	En <i>naïve</i> : 0% al primer año, < 1% al segundo y tercer años En resistencia a lamivudina: 1, 9 y 17% al primer, segundo y tercer año, respectivamente
Opciones si hay resistencias	Añadir adefovir Añadir tenofovir  Cambiar a emtricitavina más tenofovir	Añadir lamivudina Añadir entecavir (si no hay resistencia previa a lamivudina) Cambiar a emtricitavina más tenofovir	Añadir adefovir  Añadir tenofovir

ADN: ácido desoxirribonucleico; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

## RESUMEN: INDICACIONES DE TRATAMIENTO Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

En el paciente con cirrosis por el VHB descompensada, la actitud terapéutica se basa en 3 pilares: *a)* tratar las complicaciones de la cirrosis; *b)* valorar la opción de TH, y *c)* intentar frenar la replicación del virus con 2 objetivos: por un lado, mejorar la situación clínica del pacientes y, por otro, conseguir la negativización o disminución de la carga viral por debajo de  $10^2$ - $10^3$  copias/ml para evitar la recidiva de la hepatitis B postrasplante. Debido al mal pronóstico a corto plazo y a la posibilidad de mejoría con tratamiento, se recomienda tratamiento antiviral a todos los pacientes con cirrosis descompensada que tengan valores detectables de ADN del VHB y/o transaminasas elevadas<sup>4,11</sup>.

### Lamivudina

La lamivudina fue el primer análogo de nucleósido aprobado para la hepatitis B. La ausencia de mielotoxicidad y de brotes de hepatonecrosis descritos en los pacientes tratados con interferón y su administración por vía oral hace que este fármaco sea muy atractivo para los pacientes con cirrosis descompensada. Hasta la fecha, ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz, y con una capacidad para negativizar el ADN del VHB en poco tiempo; esta eficacia es similar en pacientes con hepatopatía crónica compensada, y en aquellos con cirrosis descompensada. La dosis recomendada es de 100 mg/día con ajustes según la función renal. Se recomienda mantener el tratamiento de forma indefinida. En los pacientes con cirrosis descompensada, la lamivudina reduce el ADN del VHB de forma rápida, mejora la puntuación del índice de Child-Pugh en 2 o más puntos en el 30-77% de los pacientes, e incluso ha demostrado que es capaz de obviar la necesidad de TH<sup>6,12-14</sup>. El tiempo estimado para obtener la mejoría clínica es entre 3-6 meses, por lo que la mortalidad no suele estar relacionada con la supresión viral, sino con el estadio de función hepática pretratamiento<sup>15</sup>. Su mayor limitación es el desarrollo de resistencias que van aumentando con el tiempo, siendo del 15-30% en el primer año y de hasta el 70% en pacientes tratados entre 4 y 5 años. No obstante, en los pacientes que nega-

tizan el ADN del VHB a la semana 24, el valor predictivo positivo de seguir respondiendo a los 5 años es del 90%. La aparición de resistencias al fármaco puede ir acompañado de *flares* o descompensaciones de la hepatopatía, que pueden ser graves en pacientes con cirrosis descompensada. Por ello, se deben controlar de forma atenta, al menos cada 3 meses, los valores de ADN del VHB con el fin de detectar tempranamente el *break-through* (aumento de 1 logaritmo de la carga viral, tras una primera negativización) y añadir otro fármaco de forma temprana.

### Adefovir dipivoxil

El adefovir dipivoxil es un profármaco del adefovir, eficaz en pacientes con resistencias a la lamivudina. Es un análogo de nucleótido que inhibe la transcriptasa reversa y el ADN-polimerasa. Su eficacia como primera línea de tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada no se ha evaluado, si bien su eficacia en pacientes con cirrosis descompensada y resistencia a la lamivudina se ha confirmado en varios estudios<sup>16-18</sup>. La dosis recomendada es de 10 mg/día, con ajustes según la función renal. En pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina, es preferible añadir el adefovir (*add-on therapy*) que cambiar (*switch-on therapy*) a este fármaco. En general, la eficacia es mayor cuando se añade adefovir a la lamivudina, que cuando se utiliza en monoterapia, y, además, hay menos riesgo de que aparezcan nuevas resistencias. En un estudio que incluyó a 128 pacientes con cirrosis descompensada y resistencia a la lamivudina, la administración de adefovir se asoció a una disminución del ADN del VHB en 3-4 logaritmos, que se mantuvo durante todo el seguimiento. De los pacientes que completaron 48 semanas de tratamiento, el 81% de éstos tenía ADN del VHB indetectable por la reacción en cadena de la polimerasa y el 76% mantenía cifras de ALT normales. El 90% de los pacientes mejoró el Child-Pugh, y la supervivencia al primer año fue del 90%<sup>16</sup>. En el mismo estudio con más pacientes (n = 226 pacientes en lista de espera con cirrosis por el VHB descompensada), el 93% logró una disminución del ADN del VHB en más de 3 logaritmos a las 48

semanas, y el 59 y el 65% tenían ADN del VHB indetectable a las 48 y 96 semanas, respectivamente; sin embargo, los datos de ADN del VHB a las 24 semanas no están disponibles. En este estudio, el 10% de los pacientes falleció antes de los 6 meses, por lo que este dato es importante en vistas a saber si la causa de los fallecimientos fue una función hepática de los pacientes más avanzada, o bien una respuesta antiviral subóptima<sup>17</sup>. Las mayores limitaciones de adefovir en pacientes candidatos a trasplante son, por una parte, la nefrotoxicidad –sin que se haya evaluado la actividad antiviral a dosis reducidas– y, por otra, la velocidad de reducción de la carga viral, en general más lenta que con otros análogos de los nucleótidos.

### Entecavir

El entecavir es un análogo de los nucleósidos que inhibe la replicación del VHB de forma dependiente de la dosis. Tanto estudios in vivo como in vitro han demostrado que se trata de un fármaco con una gran potencia antiviral. La dosis recomendada es de 0,5 mg en pacientes sin tratamiento previo, y de 1 mg en pacientes con resistencias a la lamivudina. Aunque este fármaco se ha utilizado de forma segura en pacientes con cirrosis compensada, no hay datos sobre su seguridad y la eficacia en pacientes con cirrosis descompensada.

### Tenofovir

El tenofovir es un análogo de los nucleótidos aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH que ha demostrado ser eficaz en pacientes con resistencias a la lamivudina. Su eficacia en la inhibición de la replicación viral es similar a la de adefovir. La dosis es de 300 mg/día, precisando ajustes según la función renal. Hay un estudio que compara adefovir frente a tenofovir en pacientes coinfectados por el VHB-VIH y mono infectados resistentes a la lamivudina. En este estudio, el tenofovir demostró superioridad frente a adefovir en reducir la carga viral y normalizar las transaminasas<sup>19</sup>. El tenofovir también se ha utilizado en pacientes cirróticos con resistencias a la lamivudina antes del TH, y como tratamiento en combinación con gammaglobulina en el postrasplante<sup>20</sup>.

### Telbivudina

La telbivudina es el último antiviral aprobado para la hepatitis B en Estados Unidos. En España su uso todavía no está autorizado. No hay estudios con telbivudina en pacientes con cirrosis VHB descompensada.

### Combinación de fármacos

El beneficio de los tratamientos antivirales en monoterapia parece perderse con el tiempo. Además, la aparición

de resistencias puede condicionar situaciones de gravedad, sobre todo en pacientes con cirrosis descompensada. En este contexto, la combinación de análogos de los nucleos(t)idos con mecanismos de acción complementarios y diferentes perfiles de resistencia (p. ej., adefovir o tenofovir más lamivudina o entecavir o telbivudina) se perfila como el tratamiento ideal para este subgrupo de pacientes. Sin embargo, no hay estudios al respecto.

### CONCLUSIONES

En la cirrosis por el VHB descompensada es fundamental lograr la negativización de la replicación viral para obtener una estabilización o mejoría de la enfermedad hepática, así como para reducir el riesgo de recidiva de la hepatitis B tras el TH. Los fármacos que han demostrado utilidad en este subgrupo de pacientes son la lamivudina y el adefovir. La tendencia actual es a combinar antivirales para disminuir la aparición de resistencias que pueden tener consecuencias muy negativas en estos pacientes. La eficacia de otros antivirales eficaces para el VHB, como entecavir, tenofovir o telbivudina, no se ha evaluado en este subgrupo de pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
2. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9:191-211.
3. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2886-95.
4. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2003;23:89-100.
5. 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.
6. Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl.* 2002;8:433-9.
7. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation.* 1996;61: 1358-64.
8. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Bernardi-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.
9. Vargas HE, Dodson FS, Rakela J. A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: the challenges in 2002. *Liver Transpl.* 2002;8:2-9.
10. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 2007;133:1445-51.
11. Fung SK, Lok AS. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol.* 2005;42 (Suppl 1):S54-S64.
12. 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.
13. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompen-

- sated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001;34:411-6.
14. Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyes D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;31:207-10.
15. Fontana RJ, Hann HW, 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. *Gastroenterology*. 2002;123:719-27.
16. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology*. 2003;38:1419-27.
17. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus 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.
18. Fung J, Lai CL, Yuen JC, Wong DK, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy with lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in an Asian population. *Antivir Ther*. 2007;12:41-6.
19. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40:1421-5.
20. Neff GW, Nery J, Lau DT, O'Brien CB, Duncan R, Shire NJ, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1999-2004.