



# Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica

TIPOS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA *pág. 6* ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES *pág. 11* FRACASO TERAPÉUTICO Y NUEVAS OPCIONES DE TERAPIA *pág. 16*

## Puntos clave

El objetivo fundamental del tratamiento es evitar la progresión a las consecuencias finales de la enfermedad hepática: cirrosis hepática, descompensación, hepatocarcinoma y muerte.

Se han buscado y determinado marcadores más fácilmente detectables y evaluables en los estudios clínicos, cuyo control a corto plazo, y de forma mantenida o sostenida, se asocie a este objetivo fundamental.

Ningún marcador es válido en sí mismo y de forma aislada, por lo que es necesario, y práctica habitual en los ensayos clínicos, buscar la consecución de 2 o más marcadores de forma conjunta.

La importancia del valor del ADN del virus de la hepatitis B (VHB) sérico proviene de que es un marcador de eficacia del tratamiento antiviral, y en amplias cohortes prospectivas de pacientes por su relación demostrada con la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) o cirrosis.

Las indicaciones terapéuticas en la hepatitis B crónica (HBC) se basan, fundamentalmente, en la evaluación de los valores séricos del ADN del VHB y de las transaminasas, la presencia del antígeno e de la hepatitis B y la lesión histológica hepática.

## Objetivos e indicaciones del tratamiento

ÓSCAR NÚÑEZ MARTÍNEZ

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid). España.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud en el ámbito mundial, con una estimación de al menos 350 millones de personas con infección crónica<sup>1</sup>. Si bien existen zonas endémicas, como el África subsahariana o el sudeste asiático, en nuestro medio la incidencia y la prevalencia de la infección son menores. Se estima una prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) sérico en el área mediterránea en torno al 2-7%<sup>1</sup>, si bien en España es inferior al 2%<sup>2-4</sup>. El patrón de transmisión en la edad adulta es mediante contactos sexuales o por uso de drogas por vía parenteral, mientras que en los países con mayor endemicidad predomina la transmisión perinatal u horizontal durante la infancia<sup>1</sup>.

El momento de la transmisión de la infección por el VHB, así como el nivel de replicación vírica, la respuesta inmunitaria a la infección y otros factores como el sexo, el consumo de alcohol o la coinfección con otros virus hepatotropos o el virus de la inmunodeficiencia humana, afectan a la historia natural de la hepatitis B crónica (HBC), y en al menos el 15-40% de los pacientes infectados pueden llegar a desarrollarse cirrosis hepática, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y defunción<sup>1</sup>. Por tanto, su alta prevalencia mundial y la enfermedad hepática que ocasiona marcan la necesidad de desarrollar tratamientos cada vez más efectivos que disminuyan la morbimortalidad derivada de la HBC.

## Objetivos del tratamiento en la hepatitis B crónica

El curso de la HBC es habitualmente silencioso, ya que no demuestra signos o síntomas hasta

que la enfermedad ha progresado hasta una cirrosis o hasta la aparición de un CHC. Por tanto, el objetivo fundamental del tratamiento sería evitar esta progresión a las consecuencias finales de la enfermedad hepática<sup>5-8</sup>. Pero este desenlace suele ocurrir tras años o décadas de actividad de la infección y no es un objetivo práctico en ensayos clínicos terapéuticos. Por tanto, es difícil obtener evidencia directa de su consecución con los tratamientos antivirales actuales.

Se han buscado marcadores u objetivos intermedios más fácilmente detectables y evaluables en los estudios clínicos, cuyo control a corto plazo, y de forma mantenida o sostenida, se asocie al objetivo fundamental. Estos pueden ser bioquímicos, virológicos, serológicos o histológicos<sup>9</sup>. En este sentido, es conocido el beneficio clínico de la seroconversión del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) en la HBC con HBeAg positivo. En la HBC con el HBeAg negativo no existe un evento de estas características y la respuesta sostenida, al suspender el tratamiento, es infrecuente, por lo que el objetivo es “mantener” la respuesta con el tratamiento. La inhibición de la replicación viral, valorada mediante la indetectabilidad del ADN viral por técnicas muy sensibles de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y la normalización de las transaminasas (ALT), son marcadores de buen pronóstico a largo plazo<sup>15-8</sup>. En todo caso, el mejor marcador sería la negativización, junto o no con seroconversión, del HBsAg, pero este es un objetivo no válido en estudios clínicos por su muy baja frecuencia, aunque sí es el objetivo más válido para conseguir el objetivo fundamental.

Ningún marcador es válido en sí mismo y de forma aislada, por lo que es necesario, y práctica habitual en los ensayos clínicos, buscar la consecución de 2 o más marcadores de forma conjunta<sup>9</sup>.

## Lectura rápida



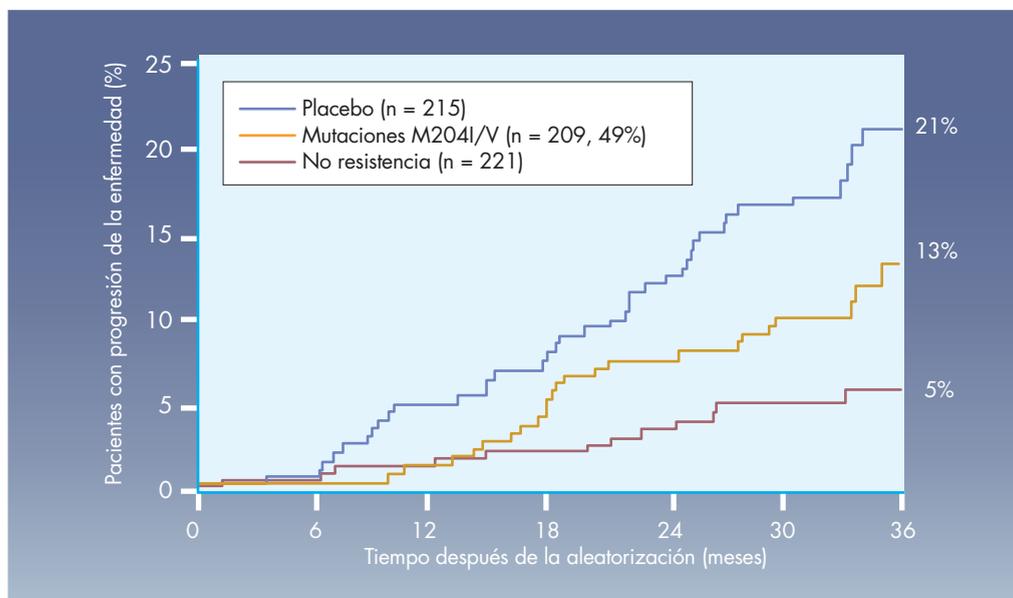
La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud en todo el mundo, con una estimación de al menos 350 millones de personas con infección crónica.

El objetivo fundamental del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad hepática a una cirrosis, su descompensación, el desarrollo de hepatocarcinoma y la defunción.

Se han estudiado marcadores más fácilmente detectables y evaluables en los estudios clínicos, cuyo control a corto plazo, y de forma mantenida o sostenida, se asocian a este objetivo fundamental.

Estos marcadores pueden ser bioquímicos (transaminasas), virológicos (ADN del VHB), serológicos (antígeno e de la hepatitis B [HBeAg] y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg]) o histológicos.

Ningún marcador es válido en sí mismo y de forma aislada, por lo que es necesario, y práctica habitual en los ensayos clínicos, buscar la consecución de 2 o más marcadores de forma conjunta.



**Figura 1.** Los pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina presentan mayor incidencia de progresión clínica definida como descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal o defunción de causa hepática. Pero el efecto beneficioso todavía es superior al grupo placebo. Adaptada de Liaw et al<sup>11,28</sup>.

## Evidencia de la relación objetivo fundamental e intermedios

Si bien los ensayos clinicoterapéuticos no pueden demostrar, por su diseño, la consecución del objetivo fundamental, el estudio de amplias cohortes de pacientes, durante un largo período, ha demostrado que el tratamiento antiviral puede alcanzar este objetivo.

Papatheodoridis et al<sup>10</sup> observaron, en un estudio retrospectivo con pacientes anti-HBe positivo, que el tratamiento prolongado con lamivudina (LMV), y secuencial con adefovir si aparecían resistencias, reducía el riesgo de complicaciones mayores (defunción, trasplante hepático, descompensación y CHC) respecto a pacientes nunca tratados o no respondedores a interferón (IFN). Además, se demostró una mayor supervivencia, similar al grupo de pacientes que obtuvo respuesta sostenida al IFN respecto a los nunca tratados o no respondedores a IFN<sup>10</sup>. Incluso en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis hepática establecida, se ha demostrado la consecución de mejoría histológica, ausencia de progresión clínica de la enfermedad hepática y disminución de la incidencia de CHC derivada del control de la replicación viral mantenida mediante LMV. Así, Liaw et al<sup>11</sup> realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado con 651 pacientes de origen asiático, que comparó LMV con placebo. El objetivo

principal fue la aparición de progresión clínica definida como descompensación hepática, CHC, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal o defunción por causa hepática. El 7,8% de los pacientes tratados con LMV alcanzó el objetivo primario frente al 17,7% en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR] = 0,45;  $p = 0,001$ ), con una mediana de seguimiento de 32,4 meses. Cuando se analizó cada componente del objetivo primario por separado, fue significativamente superior el porcentaje de pacientes con aumento de al menos 2 puntos en el índice de Child-Pugh, del 8,8 y el 3,4%, y con diagnóstico de CHC, del 7,4 y el 3,4%, en el grupo tratado con placebo respecto al grupo con LMV, respectivamente. El 49% de los pacientes desarrolló mutaciones YMDD y el beneficio clínico fue menor respecto a los que se mantuvieron con LMV sin aparición de resistencias, pero todavía superior al grupo placebo (fig. 1)<sup>11</sup>. En otros estudios retrospectivos, uno de ellos realizado en Japón, el tratamiento con LMV también se asoció a una disminución de la incidencia de CHC<sup>12</sup> y en un estudio de una cohorte italiana el efecto de prevención de la progresión de la enfermedad hepática y aparición del hepatocarcinoma era más significativo en pacientes cirróticos que mantenían la inhibición de la replicación viral<sup>13</sup>.

La importancia del nivel del ADN del VHB sérico se ha estudiado fundamentalmente de dos maneras. La primera, en relación con su utilidad como marcador de eficacia durante el tratamiento antiviral. Mommeja-Marin et al<sup>14</sup> realizaron una revisión de la literatura científica

## Lectura rápida

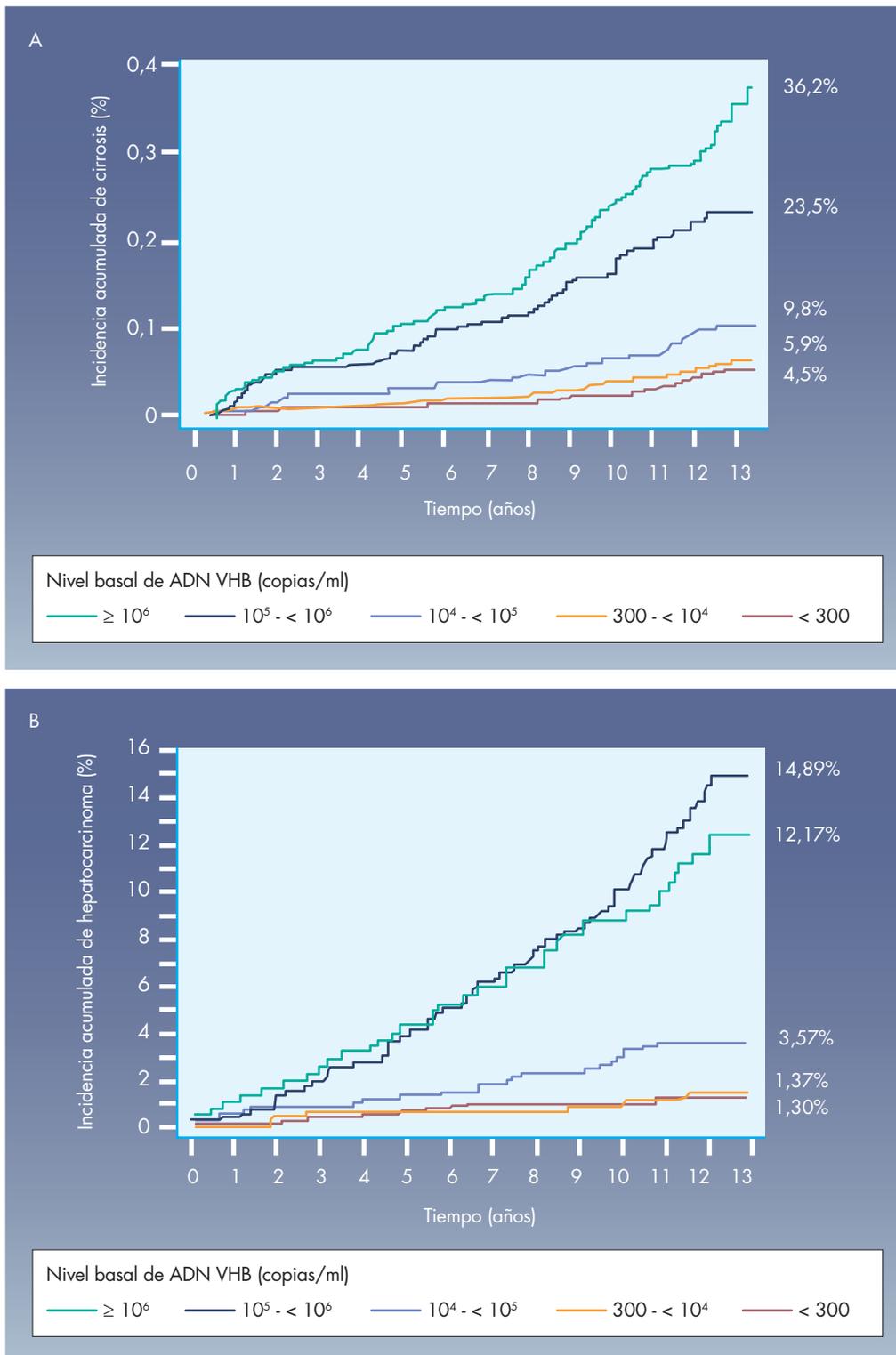


Liaw et al demostraron, en un estudio prospectivo y aleatorizado, que el tratamiento con lamivudina reducía la incidencia de aparición de progresión clínica definida como descompensación hepática, hepatocarcinoma, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal o defunción por causa hepática, tanto de forma aislada cada uno como en una variable conjunta.

La importancia del valor del ADN del VHB sérico se ha valorado tanto como marcador de eficacia con el tratamiento derivado de su inhibición mantenida o sostenida, como por su capacidad predictiva según su valor basal.

En los estudios derivados de la cohorte REVEAL-HBV, se ha demostrado que el ADN del VHB es un factor predictivo independiente de aparición a largo plazo de cirrosis hepática, hepatocarcinoma y defunción.

Un marcador en estudio, que en el futuro puede tener su papel, es la determinación del ADNccc (ADN circular covalentemente cerrado) del VHB, que demuestra capacidad predictiva de respuesta sostenida superior al ADN sérico, pero tiene la desventaja de la necesidad de realizar una biopsia hepática para su medición en el tejido hepático.



**Figura 2.** El estudio de la cohorte longitudinal y prospectiva de Taiwán, REVEAL-HBV, ha demostrado que una mayor cuantificación del ADN viral basal se asociaba a una mayor incidencia de cirrosis hepática (fig. 1A) y de hepatocarcinoma (fig. 1B). Adaptada de los resultados de los estudios de la cohorte REVEAL-HBV<sup>16,17</sup>.

para valorar la relación entre el cambio inducido en la cuantificación del ADN del VHB y otros parámetros de actividad viral. Seleccionaron 26 estudios prospectivos que incluían a 3.428 pacientes, de los cuales 2.524 eran HBeAg positivo. Demostraron la presencia de una corre-

lación estadísticamente significativa entre el índice de actividad histológica basal con el nivel de ADN del VHB. Además, observaron una fuerte correlación exponencial entre la supresión del ADN viral sérico y la mejoría histológica, así como con la probabilidad de seroconversión

## Lectura rápida

Las indicaciones del tratamiento de la HBC se basan fundamentalmente en el valor sérico del ADN del VHB sérico y de las transaminasas, la presencia o no del HBeAg y la lesión histológica hepática.

Si bien las definiciones de respuesta cada vez son más claras y unificadas, no existe un consenso sobre el dintel de alteración de estos parámetros para indicar el tratamiento antiviral.

El objetivo actual de las indicaciones de tratamiento es no dejar a ningún paciente potencialmente susceptible de complicaciones derivadas de la HBC sin tratamiento antiviral.

Todo esto no hace más que confirmar la necesidad de investigación clínica para poder aportar recomendaciones, basadas en la evidencia existente, que posibiliten un tratamiento antiviral cada vez más optimizado e individualizado a las características de los pacientes con HBC.

del HBeAg. El HBeAg es un marcador de gran importancia en la historia natural de la infección por el VHB. Se ha demostrado una mayor incidencia de CHC en pacientes de sexo masculino con HBeAg positivo, que presentan cargas virales generalmente superiores a los sujetos con HBeAg negativo, y también cómo la mayor carga viral en pacientes HBeAg negativo se asocia a la aparición de CHC a largo plazo<sup>15</sup>.

La segunda evidencia proviene del estudio a largo plazo de amplias cohortes de pacientes y la evaluación de la incidencia de CHC o cirrosis hepática según el nivel de ADN del VHB basal. El estudio de una cohorte longitudinal y prospectiva de pacientes asiáticos (Taiwan, estudio REVEAL-HBV) ha demostrado cómo una mayor cuantificación de ADN viral basal se asociaba a una mayor incidencia de CHC, cirrosis hepática y mortalidad, que aumentaba de forma gradual según el nivel de ADN sérico<sup>16-20</sup>. Si bien los resultados obtenidos son patentes y significativos (fig. 2), el estudio ha sido criticado por diferentes motivos. Uno de ellos es que la determinación únicamente basal, sin tener en cuenta las modificaciones en el período de evaluación de la cohorte, es una limitación que pudiera afectar a los resultados. Pero ya se han comunicado datos provenientes de esta cohorte, que han tenido en cuenta los valores de ADN del VHB durante el seguimiento y confirman la firme relación entre la magnitud de la replicación viral y el desarrollo de CHC<sup>20,21</sup>. Otros factores virales, como el genotipo y las mutaciones del VHB, también se han estudiado en esta cohorte y se han asociado al desarrollo de CHC<sup>22</sup>.

Otro marcador en estudio, que en el futuro puede tener su papel, es la determinación del ADNccc (ADN circular covalentemente cerrado) del VHB, que demuestra capacidad predictiva de respuesta sostenida superior al ADN sérico, pero tiene la desventaja de la necesidad de realizar biopsia hepática para su medición en el tejido hepático<sup>23,24</sup>.

## Guías de práctica clínica e indicaciones del tratamiento en la hepatitis B crónica

En las principales guías de práctica clínica, algoritmos de tratamiento o consensos se reconocen como objetivos los previamente comentados y se establecen recomendaciones de indicación del tratamiento para alcanzar esos objetivos<sup>5-8</sup>.

Las indicaciones se basan fundamentalmente en el valor de ADN del VHB sérico, el valor de transaminasas séricas, presencia o no del HBeAg y la lesión histológica hepática. Si bien los objetivos cada vez son más claros en su definición, el dintel de replicación o de alteración de las transaminasas o, incluso, el grado de lesión histológica, varía entre los diferentes documentos. Esto remarca la variabilidad de la expresión de la HBC y la dificultad de consensuar unas indicaciones, así como la necesidad de estudios clínicos que sigan aportando evidencia en las diferentes situaciones clínicas que se pueden dar en la historia natural de la enfermedad y de la eficacia de los tratamientos antivirales en alcanzar los objetivos fundamentales o intermedios<sup>25</sup>. Las indicaciones de tratamiento se expresan de forma comparativa en la tabla 1.

Además, estas recomendaciones terapéuticas que son actualizadas de forma periódica van cambiando las indicaciones de tratamiento en el tiempo, lo que puede complicar todavía más su aplicación práctica. Si bien esto traduce el aumento del conocimiento sobre la infección crónica por el VHB, y también la necesidad de actualización constante para los profesionales que se dedican a su estudio y tratamiento.

En el momento actual, se podría decir que se están “relajando” los umbrales de recomendación de indicación de tratamiento, con el posible fin de no dejar a ningún paciente potencialmente susceptible de complicaciones derivadas de la HBC sin tratamiento antiviral. De otro

**Tabla 1.** Indicación del tratamiento. Comparación de recomendaciones

	EASL 2009		AASLD 2007		AGA 2008		APASL 2008	
	HBeAg positivo	HBeAg negativo						
ADN VHB	> 2.000	> 2.000	> 20.000	> 20.000	> 20.000	> 2.000	> 20.000	> 2.000
ALT	> LSN	> LSN	> 2x	> 2x	> LSN	> LSN	> 2x	> 2x
Biopsia	A2F2*	A2F2*	Valorar**	Valorar**	Valorar**	Valorar**	Valorar**	Valorar**

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterology Association; APASL: Asian-Pacific Association for the Study of the Liver; EASL: European Association for the Study of the Liver; LSN: límite superior normalidad.

\*En EASL la recomiendan pero se podría tratar sin biopsia hepática.

\*\*En el resto de guías clínicas la biopsia hepática es determinante en situaciones no claras y es opcional si cumplen las recomendaciones. En AASLD, por ejemplo, en HBeAg negativos y ADN-VHB > 2.000 U/ml pero < 20.000 U/ml recomiendan biopsia para tomar la decisión terapéutica.

modo, se podría decir que la pregunta no sería "¿a quién tratar?", sino que todo paciente es potencial candidato y nos debíamos preguntar "¿cuándo tratar?"<sup>26</sup>. Si bien esto pudiera llegar a ser verdad, hay que tener en cuenta múltiples factores. Primero, conocer bien la fase de la historia natural de la HBC. Es sabido que, en situaciones de inmunotolerancia o de portador inactivo, el tratamiento no es eficaz ni está indicado. Además, situaciones como una cirrosis hepática modifican el dintel para indicar tratamiento en la misma situación de transaminasas, ADN de VHB o serología del HBeAg respecto a un paciente con hepatitis crónica. E incluso es importante valorar, además de los ya comentados, antes de iniciar el tratamiento otros factores prácticos dependientes del paciente: motivación y adherencia para iniciar un tratamiento a largo plazo; edad, en mujeres el deseo de embarazo en un futuro; desempeño laboral (trabajadores sanitarios), y otros que tienen implicación en la historia natural de la enfermedad, como existencia de coinfecciones, historia familiar de CHC o duración de la infección<sup>26</sup>. Por tanto, quizá nos debamos seguir preguntando "¿a quién tratar?", y posteriormente, si se evalúa como necesario, la pregunta sería "¿cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento?".

En estudios con cohortes de pacientes se ha observado que la aplicación de recomendaciones, anteriores a las actuales, dejaría sin tratar a un porcentaje significativo de pacientes que presentarían morbilidad derivada de la HBC<sup>27</sup>. Todo esto no hace más que confirmar la necesidad de investigación clínica para poder aportar recomendaciones, basadas en la evidencia existente, que posibiliten un tratamiento antiviral cada vez más optimizado e individualizado a las características de los pacientes con HBC.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
- Solá R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de las hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-5.
- Suárez A, Riestra S, Navascués CA, Sotorrijo NG, Rodríguez M, Tévar F, et al. Donantes de sangre con HBsAg positivo en Asturias: prevalencia actual y su significado. *Med Clin (Barc)* 1994;102:329-32.
- Suárez A, Solís G, Otero L, Viejo G, Álvarez C, García R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:347-52.

- European Association for the study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
- Keeffe EB, Dieterich DT, S-HB Han, IM Jacobson, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic Hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
- Lok ASF, McMahon BJ. *AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B*. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. *Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update*. *Hepatol Int* 2008;2:263-83.
- Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S96-102.
- Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t) ide along therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121-9.
- 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.
- Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005;32:173-84.
- Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-Negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-91.
- Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection. *Hepatology* 2003;37:1309-19.
- Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med* 2002;347:168-74.
- Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. *JAMA* 2006;295:65-73.
- Iloeje UH, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Chen C-J, et al. *Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load*. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- Iloeje UH, Yang H-I, Jen C-L, Su J, Wang L-Y, You S-L, et al. *Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:921-31.
- Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-803.
- Chen C-J, Yang H-I, Iloeje UH. *Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B*. *Hepatology* 2009;49:S72-84.
- Chen C, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C, et al. Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma. *R.E.V.E.A.L.-HBV study update [abstract]*. *Gastroenterology* 2008;134:A758.
- Yang H-I, Yeh S-H, Chen P-J, Iloeje UH, Jen C-L, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-43.
- Sung JJY, Wong M-L, Bowden S, Liew C-T, Hui AY, Wong VW, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology* 2005;128:1890-7.
- Laras A, Koskinas J, Dimou E, Kostamena A, Hadziyannis SJ. Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients. *Hepatology* 2006;44:694-702.
- Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan J-M, Johnson JR, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: A systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 2009;150:111-24.
- Degertekin B, Lok ASF. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S129-37.
- Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun H-E, Blatt LM. *Treatment recommendations for chronic hepatitis B: An evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States*. *Hepatology* 2008;48:1070-8.
- Liaw Y-F. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-7.

## Bibliografía recomendada

Chen C-J, Yang H-I, Iloeje UH. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S72-84.

*Extensa revisión, no únicamente de los datos obtenidos de la cohorte REVEAL-HBV, sino también de los trabajos publicados que han intentado demostrar la relación entre el valor del ADN del VHB y el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma, según el diseño del estudio.*

European Association for the study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol* 2009;50:227-42.

*Actualización de las recomendaciones de indicación de tratamiento realizadas por la European Association for the Study of the Liver, por tanto, de referencia en nuestra área geográfica. Se fijan definiciones claras de los objetivos del tratamiento y tipos de respuesta, para su aplicación práctica y en estudio clínico.*

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.

*Estudio prospectivo y aleatorizado que demuestra que la aplicación de un tratamiento antiviral, lamivudina, en pacientes con hepatitis B crónica alcanza objetivos clínicos relevantes. Además, demuestra la influencia del desarrollo de resistencias al tratamiento antiviral y la pérdida del beneficio clínico obtenido.*