

TEMA 2. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

E. Suárez-García (em121154@terra.es)

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Introducción

En el año 2009 se dispone en España de siete tratamientos aprobados para la hepatitis crónica B (HCB): el interferón alfa, cuyo uso ha sido desplazado por el interferón pegilado alfa-2a (PEGIFN), debido a su mejor posología y los análogos de nucleós/tidos (AN) lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina y tenofovir disoproxil fumarato; además, se puede utilizar por uso compasivo la asociación de tenofovir con emtricitabina, aprobada para la infección por VIH y activa frente a VHB.

A pesar de estas múltiples posibilidades, el tratamiento de la HCB sigue teniendo una eficacia limitada y un coste elevado, con riesgo de presentar efectos secundarios (si se utiliza PEGIFN) o de desarrollar resistencias (si se utilizan AN). El mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el uso de AN con mayor barrera genética a la resistencia permiten aumentar las indicaciones de tratamiento. No obstante, todavía no todos los pacientes con infección crónica por VHB deben ser tratados.

Toda persona con infección crónica por VHB es un candidato potencial al tratamiento. La decisión a tomar no es si el paciente debe ser tratado o no, sino cuándo debe iniciar el tratamiento. Si el tratamiento no está indicado en la actualidad, puede estarlo en el futuro porque se produzcan cambios en la replicación viral y/o en la intensidad de la lesión hepática o porque se disponga de nuevos fármacos o pautas terapéuticas más eficaces. Los pacientes sin indicación de tratamiento inmediato deben ser seguidos.

El tratamiento debe iniciarse en pacientes con hepatopatía activa o avanzada en la presentación o en los que se predice un riesgo elevado de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC) en los próximos 10 años. El tratamiento puede diferirse si la enfermedad hepática está quiescente o poco avanzada y el riesgo de cirrosis y CHC es bajo.

Las decisiones del tratamiento se basan fundamentalmente en los criterios clínicos, los niveles de ALT y ADN VHB y la histología. Se deben considerar el estado HBeAg; la edad, la profesión y las preferencias personales del paciente; y en mujeres en edad fértil la planificación familiar. En la decisión de iniciar el tratamiento debido al riesgo de resistencias, los efectos secundarios y el coste se deben tener en cuenta la duración prevista del mismo y la probabilidad de conseguir la supresión viral sostenida tras un tratamiento limitado.

Historia natural

Antes de iniciar un tratamiento es útil conocer la historia natural de la infección crónica por VHB, que es muy dinámica y cambiante. Se distinguen cuatro fases en la infección¹ (Tabla 1):

- Tolerancia inmune
- Hepatitis crónica HBeAg positivo
- Hepatitis crónica HBeAg negativo
- Portador inactivo

Es importante señalar que en nuestro país predominan los pacientes con HC HBeAg negativo (79% de los pacientes tratados en nuestra Unidad). Estos pacientes suelen presentar una marcada fluctuación de los niveles de ADN VHB y transaminasas, que pueden ser bajos y normales, respectivamente, durante períodos variables de tiempo; en estos períodos es imposible distinguirlos de portadores inactivos, si no se realiza una biopsia hepática. Por ello, en pacientes HBeAg negativo es imprescindible un seguimiento frecuente (cada 3 ó 6 meses) y prolongado durante 1 ó 2 años antes de tomar decisiones terapéuticas.

Tabla 1. Fases de la infección crónica por VHB.

	HBsAg	HBeAg	ADNVHB (UI/mL)	ALT	Histología
Tolerancia inmune	Positivo	Positivo	= 20.000	Normal Mínima elevación	Normal Cambios mínimos
HC HBeAg positivo	Positivo	Positivo	= 20.000	Elevada	Hepatitis crónica
HC HBeAg negativo	Positivo	Negativo	= 2.000 < 2.000	Elevada Normal	Hepatitis crónica
Portador inactivo	Positivo	Negativo	< 2.000	Siempre normal	Normal Lesiones residuales

Progresión a cirrosis hepática

En pacientes con HC HBeAg positivo el riesgo de progresión a cirrosis en países europeos es del 3,8 por 100 personas-años (17% de incidencia acumulada en 5 años) y en pacientes con HC HBeAg negativo del 9,7 por 100 personas-años (38% de incidencia acumulada en 5 años). Estos son los pacientes que debemos seleccionar para recibir tratamiento.

Los factores que predicen la progresión a cirrosis son: virales, del huésped y otros.²

1. Factores virales

a) El más importante es la replicación mantenida de VHB, caracterizada por la persistencia de HBeAg positivo y la detección de ADN VHB mediante técnicas poco sensibles no de PCR, niveles equivalentes a 100.000 copias/mL.

b) La infección por genotipo C en poblaciones asiáticas y por genotipo D en poblaciones caucásicas.

c) La presencia de mutaciones del promotor basal del core (A1762T/G1764A).

d) La coinfección por virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis delta (VHD) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

2. Factores del huésped

a) El estadio de fibrosis y el grado de necroinflamación en el diagnóstico.

b) Los episodios recurrentes de exacerbación aguda.

c) La edad mayor de 40 años, que indica mayor duración de la infección por VHB.

d) El sexo masculino.

3. Otros factores

a) Ingesta de alcohol

En un estudio, el estadio de fibrosis en el diagnóstico se correlaciona con la progresión a cirrosis en 5, 10 y 15

años: 0%, 12% y 22% para el estadio F1y 11%, 46% y 65% para el estadio F3, respectivamente. Es decir, el riesgo de cirrosis a medio plazo es bajo si el estadio de fibrosis es inferior a 2³.

Indicaciones de tratamiento

Con los factores anteriormente descritos, para iniciar un tratamiento en un paciente con HCB:

a) El VHB debe estar activo, valorando:

- La positividad de HBeAg
- La replicación viral determinada mediante técnicas sensibles de PCR

b) La hepatopatía debe tener riesgo de progresión, valorando:

- El nivel de ALT
- El grado de inflamación y el estadio de fibrosis en la biopsia
- La edad

La indicación de tratamiento es evidente en pacientes con fallo hepático agudo, brotes o exacerbaciones agudas graves de HCB, y cirrosis compensada o descompensada. El tratamiento no se recomienda en pacientes HBeAg positivo en la fase de tolerancia inmune porque suelen tener enfermedad hepática leve y una baja probabilidad de seroconversión a antiHBe con el tratamiento. Tampoco se indica tratamiento en pacientes HBeAg negativo en la fase de portador inactivo porque el pronóstico es favorable y no hay evidencia de que una mayor supresión de los niveles bajos de ADN VHB mejore la progresión de la enfermedad.

La decisión de tratamiento más difícil de tomar es en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo. Por ello, en los últimos 5 años se han publicado diversas guías de consenso, que a continuación se analizan.

Guías de consenso

Las guías de consenso de las Asociaciones Europea, Asia-Pacífico y Americana para el Estudio del Hígado publicadas en los años 2003 a 2005 recomendaban el tratamiento en pacientes, tanto HBeAg positivo como HBeAg negativo, con niveles de ADN-VHB superiores a 100.000 copias/mL y con niveles de ALT superiores a 2 veces el valor normal⁴⁻⁶. El umbral escogido de ALT se basaba en considerarlo un marcador fiable de lesión hepática avanzada y, sobre todo, por la correlación existente entre el nivel basal de ALT y la tasa de seroconversión en pacientes HBeAg positivo tratados con lamivudina, IFN, entecavir, telbivudina, adefovir y PEGIFN⁷⁻¹¹.

En los últimos años se han publicado artículos que cuestionan estas indicaciones en dos aspectos. Sugieren reducir el nivel de carga viral necesaria para iniciar el tratamiento e indicarlo según dicho nivel de ADN-VHB independientemente del valor de ALT o la histología hepática.

1. Carga viral

Dos estudios realizados en Taiwan (REVEAL-HBV), en una cohorte de más de 3.500 pacientes con infección crónica por VHB con un seguimiento medio de 11 años, muestran que el riesgo de desarrollar cirrosis (diagnosticada con criterios ecográficos) y CHC (diagnosticado con los criterios BCLC) se asocia de forma independiente con los niveles basales de ADN-VHB, aumentando progresivamente a partir de 10.000 copias/mL^{12,13}. En estos estudios los sujetos probablemente adquirieron la infección por VHB perinatalmente y los resultados pueden no ser extrapolables a poblaciones con menor duración de la infección. Los factores de riesgo obtenidos en estudios de cohortes no son siempre herramientas pronósticas seguras para pacientes individuales. Por tanto, el valor pronóstico de una determinación elevada de ADN-VHB en un paciente es incierto¹⁴. En el estudio REVEAL-HBV, cuando se valoran muestras pareadas al inicio y al final del seguimiento, el riesgo de CHC aumenta solo en pacientes con ADN-VHB superior a 10.000 copias/mL en una muestra y a 100.000 copias/mL en la otra, pero no en los que tienen entre 10.000 y 100.000 copias/mL en ambas, sugiriendo que el mal pronóstico se asocia con la replicación viral elevada de forma mantenida¹³. En un estudio griego todos los portadores inactivos de VHB presentan una carga viral inferior a 30.000 copias/mL, pero este nivel también ocurre en el 10% de las hepatitis crónicas HBeAg negativo y en el 20% si presentan ALT basal normal¹⁵.

2. ALT

Hay falta de correlación entre los niveles de ALT y la intensidad de la lesión hepática, porque la ALT puede afectarse por el sexo, la edad o el índice de masa corporal. Un estudio de casi 4.000 donantes de sangre italianos considerados sanos tras haber excluido enfermedad hepática, síndrome metabólico e ingesta de medicamentos sugiere reducir el nivel normal de ALT a 30 UI/L en hombres y a 19 UI/L en mujeres¹⁶. Un estudio de cohorte en más de 142.000 coreanos muestra que el riesgo relativo de muerte por enfermedad hepática o CHC se correlaciona con el nivel de transaminasas, incluso dentro del rango normal habitual, y que el mejor valor de corte de ALT para predecir el riesgo de muerte por enfermedad hepática en hombres es 30 UI/L¹⁷. Estos resultados se confirman también para la infección crónica por VHB. Un

estudio en más de 3.200 pacientes en Hong-Kong indica que el riesgo de presentar complicaciones hepáticas es mayor en los pacientes con un nivel de ALT entre 0,5 y 1 vez el valor superior normal que en aquellos con un nivel inferior a 0,5 veces el valor superior normal; el nivel de ALT con riesgo bajo de progresión es 27 UI/L en hombres y 16 UI/L en mujeres, cercanos a los de los estudios comentados previamente en población general¹⁸.

Más útil es conocer la intensidad de la lesión hepática que presentan los pacientes con HCB y ALT normal o poco elevada. En un estudio reciente de California la cuarta parte de los pacientes con ADN-VHB mayor de 10.000 copias/mL y ALT entre 1 y 1,5 el valor superior normal (definido como 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres) tenían lesión hepática significativa. La prevalencia aumentaba con los niveles más elevados de ALT y con la edad, a partir de 35 años¹⁹. En otro estudio asiático 24% de pacientes con ADN-VHB mayor de 1.000 copias/mL y ALT persistentemente normal presentaban lesión hepática significativa (9% cirrosis). El riesgo de lesión significativa era mayor en pacientes con ALT entre 0,75 y 1 vez el valor superior normal y con edad superior a 40 años²⁰.

La actualización de las guías de consenso de la Asociación Americana y Asia-Pacífico publicadas en 2007 y 2008 mantienen los criterios "clásicos", añadiendo la posibilidad de tratamiento en pacientes HBeAg negativo con niveles de ADN-VHB superiores a 2.000 UI/mL (unas 10.000 copias/mL) y en pacientes HBeAg positivo con niveles de ADN-VHB superiores a 20.000 UI/mL (unas 100.000 copias/mL) si los niveles de ALT son inferiores a 2 veces el valor normal y la biopsia muestra inflamación moderada/severa o fibrosis significativa. Pero no consideran el tratamiento en pacientes con cifras de ALT siempre normales^{21, 22}.

La guía más reciente, la de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado publicada este año, considera las mismas indicaciones de tratamiento en pacientes con HCB HBeAg positivo y negativo y combina los tres criterios: ADN-VHB, ALT y lesión histológica. Recomienda el tratamiento si el ADN-VHB es superior a 2.000 UI/mL, la ALT está elevada y la biopsia muestra necroinflamación y/o fibrosis moderada o severa. En pacientes en los que se vaya a indicar tratamiento sin considerar el grado de actividad o el estadio de fibrosis no es necesaria la biopsia hepática²³. La lesión histológica puede valorarse mediante métodos no invasivos, como los marcadores séricos y la elastografía transitoria, cuando se validen para la HCB^{24, 25}.

Los criterios más amplios de tratamiento se encuentran en un algoritmo terapéutico propuesto por un grupo de expertos americanos y en la guía de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado que recomiendan tratamiento en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo incluso con ALT normal si presentan en la biopsia lesión evidente^{26, 27}.

Un estudio griego reciente que utiliza estos criterios en HCB HBeAg negativo muestra que la mayoría de pacientes con ALT elevada y ADN-VHB superior a 2.000 UI/mL tienen lesión significativa con indicación de tratamiento, así como el 62% de los pacientes con ALT elevada y ADN-VHB inferior a 2.000 UI/mL. Sin embargo, sólo 17% de los pacientes con ALT siempre normal y ADN-VHB superior a 2.000 UI/mL tienen indicación de tratamiento²⁸.

Tabla 2. Guías de consenso de indicación de tratamiento en HCB.

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	ADNVHB (UI/mL)	ALT	ADNVHB (UI/mL)	ALT
AEEH 2006***	> 2.000	Elevada	> 2.000	Elevada
AASLD 2007	> 20.000 > 20.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*	> 20.000 > 2.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*
Keeffe 2008	= 20.000 = 20.000 < 20.000	Elevada [□] Normal si lesión Si lesión**	= 2.000 = 2.000 < 2.000	Elevada [□] Normal si lesión Si lesión**
APASL 2008	> 20.000 > 20.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*	> 2.000 > 2.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*
EASL 2009	> 2.000	Elevada y lesión*	> 2.000	Elevada y lesión*

1 UI/mL \approx 5 copias/mL

[□] Mayor de 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres

* Inflamación y/o fibrosis moderada o severa

** Significativa

*** En ausencia de algún criterio si en biopsia cambios necroinflamatorios evidentes

En la **tabla 2** se resumen las recomendaciones de las diferentes guías de consenso.

Propuesta de algoritmo de tratamiento

Teniendo en cuenta los criterios de las diferentes guías de consenso se propone el siguiente algoritmo de tratamiento.

1. Hepatitis crónica HBeAg positivo

Un estudio en más de 2.000 pacientes de Taiwan seguidos durante una media de 8,5 años muestra que el riesgo de desarrollar CHC se asocia con la positividad de HBeAg²⁹. Por ello, todo paciente HBeAg positivo es candidato a tratamiento, si en 3-6 meses de seguimiento no presenta seroconversión espontánea.

Los pacientes HBeAg positivo suelen tener niveles de ADNHB \geq 2.000 UI/mL, por lo que la indicación de tratamiento depende del nivel de ALT.

a) Si ALT es normal y sobre todo si la edad es inferior a 30 años, se encuentra en la fase de tolerancia inmune. Se recomienda no tratar y determinar ALT cada 3-6 meses. Si ALT se eleva actuar según el algoritmo.

b) Si ALT es inferior a 2 veces el valor normal de forma persistente, la edad es mayor de 40 años o existe una historia familiar de CHC, se recomienda realizar biopsia hepática considerando el tratamiento si la fibrosis es \geq 2 o la inflamación portal o lobulillar es \geq 3.

c) Si ALT es superior a 2 veces el valor normal en pacientes en situación estable, determinar ALT y HBeAg cada 1-3 meses durante 3-6 meses para valorar si se produce seroconversión espontánea. Si no ocurre, se recomienda iniciar tratamiento. La biopsia hepática no es necesaria, si bien es útil para conocer el grado y el estadio de la lesión hepática.

2. Hepatitis crónica HBeAg negativo

a) Si ADNHB es inferior a 2.000 UI/mL y ALT es normal, probablemente se trata de un portador inactivo y se recomienda no tratar. Es imprescindible un seguimiento determinando ALT y ADNHB cada 1-3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6-12 meses, para confirmar el estado de portador inactivo y detectar posibles reactivaciones. Si aumentan los niveles de carga viral o ALT actuar según el algoritmo.

b) Si ADNHB es inferior a 2.000 UI/mL y ALT es elevada, realizar biopsia hepática para valorar si existe otra causa responsable de lesión hepática.

c) Si ADNHB es superior a 2.000 UI/mL y ALT es normal con una edad superior a 40 años o la ALT es inferior a 2 veces el valor normal, realizar biopsia hepática considerando el tratamiento si fibrosis \geq 2 o inflamación portal o lobulillar \geq 3, así como si tiene historia de exacerbaciones agudas con lesión leve histológica.

d) Si ADNHB es superior a 2.000 UI/mL y ALT superior a 2 veces el valor normal, se recomienda iniciar tratamiento. La biopsia hepática no es necesaria, si bien es útil

Tabla 3. Algoritmo de tratamiento en HCB.

HBeAg	ADNVHB (UI/mL)	ALT (x VSN)	BIOPSIA HEPATICA	LESION HEPATICA	RECOMENDACION
Positivo	= 2.000	Normal* Edad < 30 años	No		No tratamiento ALT cada 3-6 meses
Positivo	= 2.000	1 - 2	Aumento mantenido Edad > 40 años Historia familiar CHC	Fibrosis = 2 Inflamación = 3	TRATAMIENTO
Positivo	= 2.000	> 2	Opcional		ALT/HBeAg cada 1-3 m Si HBeAg + en 3-6 m TRATAMIENTO
Negativo	< 2.000	Normal*	No		No tratamiento ALT cada 1-3 m 1 año ALT cada 6-12 m
Negativo	< 2.000	Elevada	Sí	HCB Otra etiología	TRATAMIENTO No tratamiento
Negativo	= 2.000	Normal*	Edad > 40 años	Fibrosis = 2 Inflamación = 3 Exacerbación	TRATAMIENTO
Negativo	= 2.000	1 - 2	Sí	Fibrosis = 2 Inflamación = 3 Exacerbación	TRATAMIENTO
Negativo	= 2.000	= 2	Opcional		TRATAMIENTO

* 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres

para conocer el grado y el estadio de la lesión hepática.

En el algoritmo se considera valor normal de ALT 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres.

En la **tabla 3** se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simón Marco MA. Historia natural. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis B. Gastroenterol Hepatol 2006; 29 (Supl 2):7-10.
2. Fattovich G, Bortolotti F and Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol 2008; 48:335-52.
3. Park BK, Park YN, Ahn SH, LeeKS, Chon CY, Moon YM, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:383-8.
4. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002; Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003;39 (Suppl 1):S3-25
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int 2005;25:472-89
6. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004;39:857-61
7. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002;36:186-94.
8. Lok AS, Schiff ER, Tsai NC, Rustgi VK, Shiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV-DNA strata for histological and virological endpoints (abstract). Gastroenterology 2005; 128 (Suppl):A742.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576-88.
10. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808-16.
11. Lau GK, Piratvisuth T, Luo 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.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130:678-86.
13. 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
14. Lok ASF. Navigating the maze of hepatitis B treatments. Gastroenterology 2007;132:1586-94
15. Manesis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. Gastroenterology 2002;122:2092-3
16. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002;137:1-9
17. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal

- serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983-9.
18. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen JCH, Wong WM, Chan AOO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4
 19. Tsang PSY, Tringh H, García RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H et al. Significant prevalence of histological disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:569-74.
 20. Gui H, Xie Q, Wang H, Lin Z, Cai W, Zhou X et al. Predictors of significant histological findings in chronic hepatitis B with persistently normal ALT levels (abstract). *Hepatology* 2007;46 (Suppl):A936
 21. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39
 22. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2:263-83.
 23. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227-42.
 24. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-74
 25. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
 26. Keeffe E, 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: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41
 27. Jurado de la conferencia de consenso. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29 (Supl 2):216-30
 28. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsionitis IS, Goulis J, Giannousis J et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis b virus infection?. *Hepatology* 2008;48:1451-9.
 29. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sung CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74