



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN INFECCIÓN  
CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS B RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS  
EN PACIENTES DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**TESIS QUE PRESENTA**

**DRA. IRMA ARCHUNDIA RIVEROS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA**

**EN LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. RICARDO SANDOVAL SALAS**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Diana G. Menez Diaz', written over a horizontal line.

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISI3N DE EDUCACI3N EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Haiko Nellen Hummel', written over a horizontal line.

DOCTOR  
HAIKO NELLEN HUMMEL  
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sandoval Salas Ricardo', written over a horizontal line.

DOCTOR  
SANDOVAL SALAS RICARDO  
M3DICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI, D.F. SUR

FECHA 09/07/2012

**DR. RICARDO SANDOVAL SALAS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS B RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS EN PACIENTES DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-122

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

**AGRADECIMIENTOS**

Queda constancia de la gratitud a todas las personas que colaboraron directa o indirectamente con la elaboración de este proyecto, en especial a la Jefa de Servicio de Gastroenterología Margarita Dehesa Violante por hacer posible este trabajo; a la Dra. María Eugenia Galván Plata, Médico Internista, por su entusiasmo, disposición para la revisión del estudio y sus valiosas contribuciones. Igualmente, agradezco a las personas naturales que permitieron culminar este proyecto, destaca mencionar:

- A mi asesor de tesis, el Dr. Ricardo Sandoval Salas, de la Clínica de Hepatitis quien impulsó constantemente el proyecto, brindó invaluable conocimientos con paciencia y dedicación.
- Al Dr. Haiko Nellen Hummel, Jefe de Servicio de Medicina Interna, por extraordinarias enseñanzas, su comprensión y nobleza.
- A la Dra. Blanca Alicia Chong Martínez, al Dr. José Malagón Rangel y al Dr. Ismael Ayala Hernández quienes compartieron conocimientos que permitieron modificar mi percepción y mi actuar en Medicina Interna y en el mundo que nos rodea.
- Al Dr. Fernando Laredo Sánchez, quien promovió activamente mi desarrollo intelectual y personal, brindándome su amistad para no temer a sembrar sobre campos desconocidos en los terrenos del caos.
- A mis amigos Isaí Ayala García, Juan Vallejo Torres, Irving Jiménez Morfín, Gerardo Galindo García y Armando Isibasi Araujo por su apoyo ante las adversidades.
- A los pacientes que aceptaron participar desinteresadamente en el proyecto.
- Al personal de archivo que facilitó el material para realizar el estudio.

Sin olvidar a mi familia por su ayuda incondicional.

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. HOJA DE DATOS.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
a. Estructura del Virus de Hepatitis B.....	3
b. Patogenia.....	3
c. Epidemiología.....	4
d. Historia Natural de la Hepatitis B.....	4
e. Tratamiento.....	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	14
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
a. Preguntas específicas.....	15
7. OBJETIVO.....	15
a. Objetivo específico.....	15
8. HIPÓTESIS.....	16
9. METODOLOGÍA.....	17
a. Diseño del Estudio.....	17
b. Población de estudio.....	18
c. Lugar de estudio.....	18
d. Tiempo de estudio.....	19
e. Grupo de estudio.....	19
f. Criterios de selección.....	19
g. Muestra.....	20
h. Técnica muestral.....	20
i. Análisis.....	20
j. Variables.....	20
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
11. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	24
12. RESULTADOS.....	25
13. ANÁLISIS.....	36
14. CONCLUSIONES.....	39
15. BIBLIOGRAFÍA.....	40
16. ANEXOS.....	43
a. ANEXO 1. Consentimiento informado.....	44
b. ANEXO 2. Hoja de recolección de datos.....	45

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La infección por virus de hepatitis B crónica, que afecta a 350 millones de personas en el mundo; adquiere relevancia ante la morbilidad y mortalidad asociada a complicaciones como cirrosis, ascitis, ictericia, sangrado variceal y hepatocarcinoma. La falla terapéutica al tratamiento antiviral hace necesaria la utilización de nuevos fármacos como entecavir y tenofovir, para infección crónica por virus de hepatitis B resistente, por su asociación a respuesta viral completa. Por su escasa disponibilidad en el mercado, en la literatura no hay una evidencia clara de la respuesta viral en población mexicana, que muestra un genotipo diferente (F). **OBJETIVO:** Determinar la respuesta al tratamiento con entecavir en pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis B resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, transversal descriptivo, a través de la recolección de datos de expedientes, de la Clínica de Hepatitis de la UMAE Hospital de Especialidades de CMN SXXI, de pacientes con hepatitis B crónica que recibieron tratamiento con entecavir y cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de febrero 2007 a junio 2012. Se obtuvo información relacionada con la respuesta bioquímica, serológica y viral de los pacientes a las semanas 12 y 24 de tratamiento con entecavir. Se registró la información en una base de datos, para realizar el análisis estadístico y la presentación de resultados.

**RESULTADOS:** La respuesta viral completa fue de 18% a las 12 semanas y 27% a las 24 semanas, sin embargo, a partir de la semana 24 predomina la falta de respuesta al tratamiento con entecavir. La respuesta bioquímica fue de 64% a la semana 12 y 82% a la semana 24. En 56% de los pacientes en los que se evaluó la seroconversión hubo respuesta serológica. Los factores clásicos de progresión de la infección crónica por virus de hepatitis B no se asociaron con falla a la terapéutica.

**CONCLUSIONES:** En la infección crónica por virus de hepatitis B resistente a fármacos antivirales, el uso de entecavir en el estudio se relaciona a respuesta bioquímica completa, pero pobre respuesta serológica y pobre respuesta viral completa. Son pocos los elementos clínicos claros que permiten dirigir el tratamiento que evite morbilidad y mortalidad a largo plazo. Puede ser de utilidad a futuro el uso de dosis apropiadas de fármacos antivirales, la determinación de genotipo y las mutaciones asociadas a resistencia para guiar la terapéutica en la Clínica de Hepatitis de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## HOJA DE DATOS

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno:	Archundia
Apellido materno:	Riveros
Nombre	Irma
Teléfono	57.39.08.13
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Especialidad:	Medicina Interna
No. de cuenta	09901878-6
2. DATOS DEL ASESOR	
Apellido paterno:	Sandoval
Apellido materno:	Salas
Nombre (s)	Ricardo
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	Respuesta al tratamiento con entecavir en infección crónica por virus de hepatitis B resistente a otros fármacos en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. de páginas	47 pp
Año:	Febrero 2013

---

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS B RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS EN PACIENTES DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

### INTRODUCCIÓN

#### Estructura

La infección VHB se produce por un virus de la familia *Hepadnaviridae* denominado partícula Dane con dimensión de 42 nanómetros de diámetro, compuesto por DNA de doble cadena semicircular: una de ellas negativa de 3200 nucleótidos y otra positiva de 2000; así como una enzima denominada transcriptasa reversa. Posee una envoltura compuesta de una bicapa lipídica y las glicoproteínas L (large), M (middle) y S (small), esta última también llamada antígeno de superficie (HBsAg) o antígeno Australia, que tiene determinantes de grupo a y de tipo d ó y, y w o r, cuyas combinaciones resultan en 9 subtipos de la A a la I, útiles como marcadores epidemiológicos, con predominio de los genotipos B y C en la región Asia Pacífico, los genotipos A y D en Europa y la región del Mediterráneo, el genotipo A en Norteamérica, los genotipos F y H en Centro y Sudamérica, mientras en México se presenta con mayor frecuencia el genotipo F. Lo anterior cobra importancia dado que la progresión de la falla hepática correlaciona con los genotipos de la siguiente forma B<C<D y la respuesta al tratamiento antiviral se modifica, siendo ejemplo de esto el IFN $\alpha$  e IFN- pegilado (IFN PEG) cuya respuesta es mejor en los genotipos A y B. La envoltura interna o nucleocápside está formada por la proteína de la cápside o antígeno core (HBcAg) y el antígeno E (HBeAg), el cual es secretado durante la replicación viral. La proteína x del virus de la hepatitis B se considera actualmente involucrado en los procesos de replicación y transcripción viral. <sup>1, 2, 3, 4</sup>

#### Patogenia

La sangre representa la fuente principal de infección, aunque también se encuentra en semen, saliva, leche materna, exudado vaginal y líquido amniótico, por lo que las formas de contagio son:

trasfusión de sangre y sus derivados, vía percutánea, secreciones, lactancia y contacto con heridas o erosiones, siendo esta última vía más frecuente en niños de poblaciones endémicas<sup>5,6</sup>

Al introducirse al torrente sanguíneo, el virus hepatotrópico se multiplica en los hepatocitos con mínimo efecto citopático, produciendo filamentos de HBsAg que produce una imagen de cristal esmerilado, desencadenando la activación de la inmunidad celular y humoral, con producción del complejo antígeno-anticuerpo que conlleva a eventos sistémicos como vasculitis, artralgias, exantema o lesión renal entre 3 a 6 meses después de la infección, tras lo cual puede producirse infección aguda o crónica.<sup>5</sup>

### **Epidemiología**

La ICVHB es una enfermedad transmisible capaz de producir enfermedad hepática irreversible, con un impacto sobre la morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En Europa, la incidencia anual de hepatitis B es de 1 millón, y 14 millones de personas están infectadas de forma crónica.<sup>7</sup> La infección por virus de hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que 350 millones de personas en el mundo tienen infección crónica por VHB (ICVHB). En Estados Unidos The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reportó en el 2009 una incidencia de 1.5/100mil habitantes, con mayor afección en el grupo etario de 25 a 44 años.<sup>8</sup> En México la prevalencia de ICVHB es de 0.001%; se estima que 1.7 millones de personas están infectadas con VHB y 107,000 habitantes son portadores crónicos, los cuales mantienen una relación hombre:mujer 1:1.39, y la mayor prevalencia se ha reportado en Campeche.<sup>5,9</sup>

Se consideran factores de riesgo el ser inmigrante, encontrarse en instituciones de psiquiátricas, adicción a drogas intravenosas, hombres homosexuales, paciente en hemodiálisis, contacto sexual con portadores de VHB, ser profesional sanitario, ser hijo de una mujer con ICVHB.<sup>9</sup>

### **Historia natural de la enfermedad**

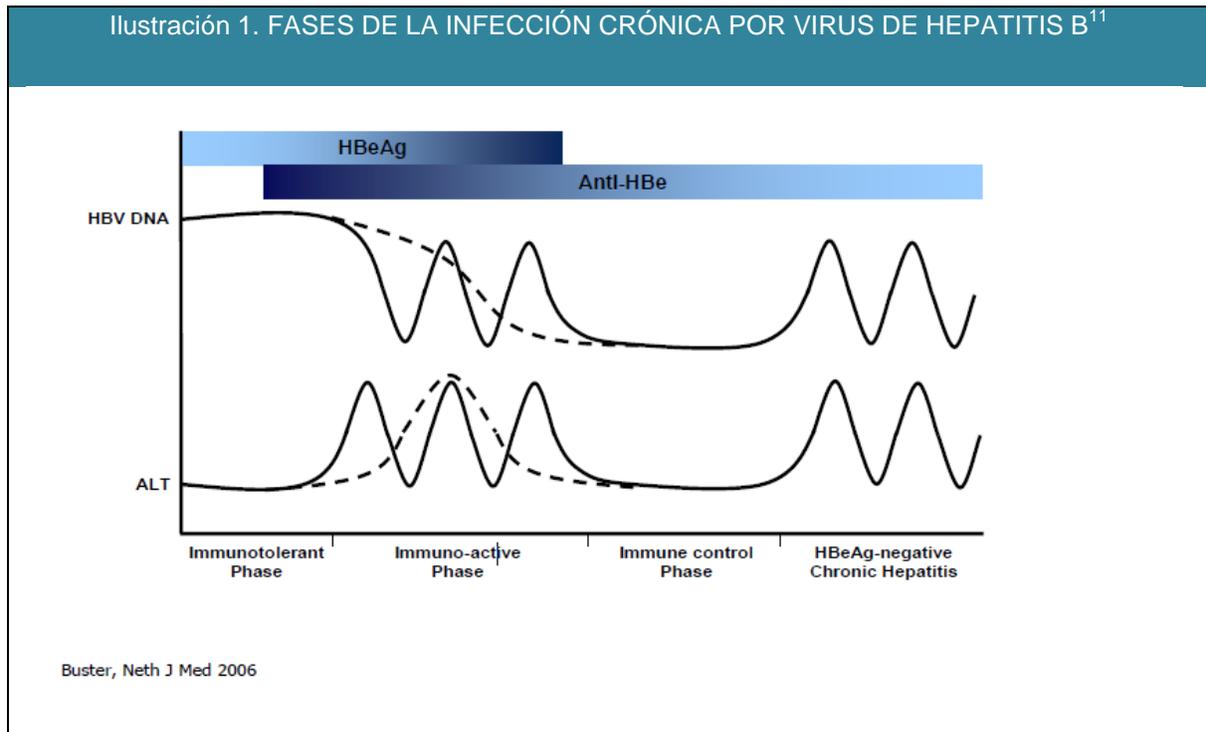
Habiendo descrito la forma de transmisión, es importante conocer que menos del 1% de pacientes con IVHB presentan hepatitis fulminante, que se define como la presencia de encefalopatía, coagulopatía, falla orgánica múltiple con alta tasa de mortalidad a las 2 semanas de la infección.

Otra forma de presentación es la hepatitis aguda que denota actividad necroinflamatoria hepática con evidencia virológica, bioquímica y clínica de la infección y enfermedad activa por VHB.

En la ICVHB, se han identificado 4 etapas que se describen a continuación (Ver Ilustración 1), aunque no siempre se van a presentar todas.<sup>10, 11</sup>

**Etapas de tolerancia inmunológica:** Se da por anergia clonal en la sangre periférica de los linfocitos T CD4 de alta afinidad, que impide la lisis de hepatocitos infectados, con un incremento en la respuesta Th2, con elevación de IL4, IL-5 e IL-10. Se presenta en pacientes que adquirieron el VHB en el periodo perinatal o en la infancia. Tienen HBeAg, carga viral elevada, ALT normal y nula o mínima actividad inflamatoria en la biopsia. Dura 1-4 décadas y la seroconversión (paso de HBeAg positivo a negativo) es menor a 5%, pero la probabilidad de progresión a cirrosis es baja, por lo que sólo se sugiere la vigilancia.

**Etapas de depuración inmunológica:** Tras la inmunotolerancia en la 2-3ª década de la vida, suele haber maduración del sistema inmune, con incremento de la respuesta inflamatoria inespecífica y proliferación de clones de células T de afinidad baja e intermedia, que conlleva a que disminuya la respuesta Th2 y predomine la respuesta Th1, con expresión de IFN, IL-2 y TNF (factor de necrosis tumoral). Los pacientes suelen tener replicación viral hepática, con cargas virales bajas, elevación de ALT (alanina-amino-transferasa) y actividad necroinflamatoria o fibrosis en la biopsia. En la fase más activa de esta etapa, los pacientes con HBeAg positivo hacen seroconversión, y cuando se acompaña de una disminución en la carga viral, se asocia a remisión bioquímica e histológica en meses o años. En esta etapa hay un 8-15% de pacientes que presentan seroconversión con elevación de ALT, mientras que la seroconversión se da sólo en 2-5% de los pacientes con ALT normal. La duración de esta etapa correlaciona con el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.



**Etapa de portador inactivo de HBsAg:** En esta etapa también puede haber seroconversión de HBeAg. La mayoría de los pacientes cuentan con HBeAg y anti-HBe positivo con carga viral baja o indetectable y biopsia hepática que puede mostrar desde inflamación leve y mínima fibrosis, hasta cirrosis inactiva, en el caso de que la etapa previa hubiera tenido una presentación grave. Esta etapa generalmente es benigna, con bajo riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma, y tienen riesgo de 20-30% de evolucionar con reactivación de la enfermedad que puede cursar asintomática o puede simular una hepatitis aguda. Entre 0.05 a 2% de los portadores crónicos pueden tener HBsAg negativo con anti- HBs positivo por años, lo cual disminuye el riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma.

**Etapa de reactivación:** La progresión a esta fase puede ocurrir espontáneamente o tras inmunosupresión en pacientes con enfermedad inactiva. En esta etapa algunos pacientes pueden progresar de HBeAg positivo a negativo; con la pérdida de HBeAg y aparición de HBeAb hay disminución de la replicación viral; con disminución de la actividad de las células Th2 específicas para HBeAg, con predominio de la respuesta Th1. En pacientes con mutaciones pre-core (G1896A y en los nucleótidos 1762 y 1764) ante la pérdida del epítipo, la respuesta inmunológica es

ineficaz, por lo que una reactivación o una carga viral alta en estos pacientes es de mal pronóstico. Se ha encontrado que pacientes con HBeAg negativo tienen mayor edad, tienen cargas virales más bajas, ALT menor, menor índice de remisión espontánea y peor pronóstico con respecto a los que tienen HBeAg positivo, aunque no hay diferencias en la actividad necroinflamatoria histológica entre estos grupos, siendo la incidencia de cirrosis del 2-6% con HBeAg positivo y 8-10% con HBeAg negativo.<sup>5</sup>

Otros conceptos relevantes son el de Hepatitis B resuelta, cuando tras hacer documentado IVHB no hay evidencia virológica, bioquímica o histológica de la enfermedad; y hepatitis B oculta cuando HBsAg es negativo, en presencia de carga viral positiva, aunque esta última presentación no se considera de forma ortodoxa una forma de ICVHB, ya que se postula que es una consecuencia a largo plazo de la resolución de la hepatitis B aguda y también se ha relacionado a cantidades mínimas de *hepadnavirus* que condicionan replicación en el sistema linfático.<sup>10</sup>

En general, el 70% de los adultos con infección por VHB cursan asintomáticos o con síntomas inespecíficos y en 20% la exploración es anormal: ictericia, hepatomegalia, hepatodinia, artritis, vasculitis y excepcionalmente se puede encontrar esplenomegalia o hepatitis fulminante. En la hepatitis B crónica, la presentación más común es la elevación de aminotransferasas, aunque puede estar ausente; suele haber fatiga o estigmas de insuficiencia hepática; existiendo un incremento en la incidencia de una variante con HBeAg positivo con anticuerpos anti-HBe que muestra elevaciones persistentes o intermitentes de ALT,<sup>12 13 14</sup> que habitualmente se presenta en población mayor, con cargas virales bajas, pero con menores tasas de remisión, lo que se ha propuesto que está en relación a un estadio más avanzado de la enfermedad.<sup>15 16</sup>

La importancia de esta patología radica en que 3% se descompensan: 49% por ascitis, 12% por ictericia, 9% por sangrado variceal y 30% presentan más de una complicación; con mortalidad de 14-20% a 5 años con cirrosis compensada y 70-86% con cirrosis descompensada; así mismo, incrementa en 2% la probabilidad de cirrosis, sobre todo en pacientes con genotipo C, y aumenta entre 0.2-0.6% el riesgo de hepatocarcinoma de acuerdo a lo reportado en las estadísticas

nacionales.<sup>5, 9, 14</sup> Favorablemente, se ha documentado una reducción en la progresión de la enfermedad y desarrollo de hepatocarcinoma con la disminución de la replicación viral posterior al tratamiento.<sup>17, 18</sup>

El ciclo de replicación del VHB facilita la persistencia del virus en el organismo, dado que el ADN circular covalentemente cerrado que se sintetiza en el núcleo de la célula es insensible a la acción de los antivirales, y constituye una fuente potencial de reactivación cuando se suspende el tratamiento; asimismo, la polimerasa del VHB carece de la corrección transcripcional de 3'-5' exonucleasa, estimándose de  $10^4$  mutaciones por ciclo que genera una tasa alta de variabilidad genética que conlleva a resistencias farmacológicas que favorecen la progresión de la enfermedad.<sup>19, 20</sup> El aclaramiento viral tiene 2 etapas: Una rápida, de aclaramiento de las partículas virales, con descenso de la carga viral y otra etapa lenta que corresponde a la eliminación de las células infectadas con duración aproximada de 20 días, por lo que la ICVHB amerita tratamientos prolongados que favorecen mutaciones de resistencia. La resistencia virológica se describe habitualmente como de alto, intermedio o bajo nivel basándose en los cambios de la concentración inhibitoria a 50% (IC50) frente al antiviral. La resistencia clínica se define en términos de variaciones en la carga viral y es el mejor indicador de la replicación del VHB *in vivo*, considerando como resistencia primaria a la incapacidad del agente antiviral para disminuir la carga de ADN viral en por lo menos  $1 \log^{10}$  U/ml durante las primeras 12 semanas de tratamiento. La resistencia secundaria se denomina al aumento de al menos  $1 \log^{10}$  U/ml en la carga viral de dos muestras consecutivas en un período de un mes en pacientes que previamente habían respondido al tratamiento.<sup>19</sup>

### **Tratamiento.**

Las indicaciones de tratamiento antiviral en base a las guías previas era la elevación de ALT mayor a 2 veces del rango normal con una carga viral de  $\geq 20,000$  UI/ml que corresponde a  $10^5$  copias/ml, mas HbeAg positivo; o una carga viral de  $\geq 2,000$  UI/ml que corresponde a  $10^{3-4}$  copias/ml con HbeAg negativo; o bien, cirrosis descompensada independientemente de la carga viral y los niveles

de ALT. Así mismo, se consideraba que pudiera ofrecerse el tratamiento a pacientes con ICVHB y menor carga viral ante la elevación discreta de ALT con HBeAg negativo si la biopsia muestra datos de actividad necroinflamatoria o fibrosis.<sup>21</sup>

La guía europea actual, que es la más aceptada, sugiere como indicaciones de tratamiento<sup>22</sup>:

- Carga viral  $\geq 2,000$  UI independientemente de la positividad del HbeAg
- ALT elevada o en el límite superior normal
- Biopsia con actividad necroinflamatoria o fibrosis

**Tabla 1. MUTACIONES EN rt PARA LAMIVUDINA**

Patrón 1	rtM204V + rtL180M
Patrón 2	rtM204I
Patrón 3	rtM204V + rtV173L + rtL180M
Patrón 4	rtM204I + rtL80V/I
Patrón 5	rtM204S + rtL180M
Patrón 6	rtM204I + rtL180M

La Guía Europea para el manejo de ICVHB considera a grupos especiales para inicio de tratamiento<sup>22</sup>:

- Pacientes con tolerancia inmunológica menores de 30 años con ALT normal que cursan con carga viral mayor a  $10^7$  UI/ml no requieren tratamiento y es necesario el seguimiento
- Pacientes con elevaciones 2 veces o menos el valor normal de ALT con lesiones histológicas leves sólo ameritan seguimiento.
- Pacientes con cirrosis compensada y carga viral detectable, independientemente del número de una carga viral menor a 2,000 UI/ml y del nivel de ALT
- Pacientes con cirrosis descompensada requieren tratamiento antiviral urgente

El tratamiento inicial más estudiado es con lamivudina, un análogo sintético de la citidina; no obstante, tiene gran índice de resistencia en base a mutaciones rt descritas en la [Tabla 1](#), por lo que no se recomienda como monoterapia. Con la introducción de Interferón  $\alpha$ , se ha observado una adecuada respuesta viral; sin embargo, la vía de administración subcutánea y los efectos

adversos hematológicos, psiquiátricos y reumatológicos, han llevado al estudio de otros fármacos como adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir, de los cuales el entecavir y tenofovir muestran poca resistencia y pueden usarse como monoterapia de primera línea. Adefovir es menos eficaz, poco rentable por aspectos económicos y muestra mayor resistencia, debido a la alta frecuencia de las mutaciones N236T y A181T/V. Por el momento clevudina sólo está disponible en Corea, sin embargo muestra patrones de resistencia compartidos con lamivudina y telbivudina.<sup>20, 21</sup>

El entecavir es un fármaco aprobado por la FDA desde el año 2005 para ICVHB con evidencia de replicación viral y elevación de transaminasas ó datos histológicos de actividad.<sup>23</sup> Se trata de un análogo de nucleósido, similar a la ciclopentilguanósina, que se fosforila a la forma activa trifosfato (entecavir-TP), y funciona como inhibidor competitivo de la polimerasa viral del VHB e inhibe la actividad de la transcriptasa reversa, disminuyendo la síntesis de DNA. Se une a proteínas en 13%, sufriendo mínima glucuronidación y conjugación hepática, que no amerita ajuste en base a la función hepática. Su vida media de eliminación es de 5 días y la acumulación puede ser de hasta 24hrs, con un pico de concentración plasmática entre 0.5-1.5 horas.<sup>24</sup>

La dosis recomendada de entecavir para pacientes que no han recibido tratamiento antiviral previo es de 0.5mg/día y en los pacientes con resistencia a otros fármacos antivirales o descompensados, la dosis sugerida es de 1mg/día.<sup>25</sup> La eliminación del entecavir es por vía renal entre 60-73% por lo que requiere ajuste en base a la depuración de creatinina, lo cual se especifica en la Tabla 2.<sup>25</sup>

Los efectos adversos que pueden presentarse en más del 10% de los pacientes son: edema periférico, pirosis, ascitis, incremento de ALT > 5veces. En 1- 10% puede haber cefalea, fatiga, náusea, hiperglucemia, acidosis láctica, diarrea, dispepsia, encefalopatía hepática, hematuria, glucosuria, falla renal aguda, infecciones de vías respiratorias altas, incremento de lipasa, amilasa, incremento de ALT >10veces. Y en menos del 1% puede ocurrir alopecia, reacción anafiláctica, hipoalbuminemia, insomnio, trombocitopenia, vómito y hepatomegalia grave con esteatosis. Sin embargo estos efectos han sido descritos más frecuentemente en pacientes con enfermedad por VHB descompensada. No hay contraindicaciones, sin embargo deben vigilarse datos de

agudización de la insuficiencia hepática, acidosis láctica, hepatomegalia, especialmente en pacientes con coinfección con VHC o VIH, en quienes no debe utilizarse como monoterapia. Sólo hay un estudio que evalúa su efectividad y seguridad en pacientes después de trasplante hepático, por lo que no se recomienda.<sup>4, 25, 26</sup>

Tabla 2. AJUSTE DE LA DOSIS DE ENTECAVIR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL			
Depuración de Creatinina	Dosis recomendada de entecavir		
30-49 ml/min	50% de la dosis habitual/día	ó	100% cada 48hrs
10-29 ml/min	30% de la dosis habitual/día	ó	100% cada 72hrs
<10%	10% de la dosis habitual/día	ó	100% cada 7 días
	Después de la hemodiálisis		

Tabla 3. PERFILES DE RESISTENCIAS CRUZADAS ENTRE LOS DISTINTOS FÁRMACOS DISPONIBLES FRENTE AL VHB			
	WT	3TC-R	ADV-R
Lamivudina	S	R	S
Adefovir	S	S	R
Entecavir	S	S	S
Emtricitabina	S	R	R
Tenofovir	S	S	S
<b>WT = Virus sin exposición a tratamientos previos</b> <b>3TCR = Virus resistente a lamivudina</b> <b>ADV-R = Virus resistente a adefovir</b> <b>S= Sensibilidad. R= Resistencia</b>			

La respuesta al tratamiento se evalúa a los 24 semanas, tomando en consideración la respuesta bioquímica, viral, serológica e histológica. Se considera que hay una respuesta bioquímica parcial con una disminución de ALT en 50%, y respuesta viral parcial con disminución de la carga viral de

2 logaritmos o una carga viral menor a  $10^5$  copias/ml, aunque no exista seroconversión. Se denomina respuesta bioquímica completa al tratamiento cuando hay normalización de ALT; respuesta viral completa con ADN  $<10^2$  copias/ml, y respuesta serológica completa a la negativización de HBeAg. El tiempo recomendado de tratamiento es igual o mayor a 24 semanas, tras la conversión de HBeAg y carga indetectable de VHB; sin embargo en pacientes con HBeAg negativo el tratamiento debe cumplirse al menos durante un año tras la depuración del HBsAg.<sup>16</sup>

En una revisión sistemática, se encontró que en pacientes con ICVHB HBeAg-positivo, el tenofovir fue el más efectivo con respecto a otros antivirales, induciendo niveles indetectables de DNA de VHB (probabilidad de predicción, 88%), normalización de ALT (66%), seroconversión HBeAg (20%), pérdida de HBsAg (5%) y mejoría histológica (53%). Entecavir por otro lado, fue más efectivo en la mejoría histológica (56%), mejorando el aclaramiento viral (61%) y en la normalización de niveles de ALT (70%), y en la pérdida de HBsAg (1%). Concluyendo que tenofovir y entecavir son los agentes antivirales orales más potentes en ICVHB HBeAg-positivo; mientras tenofovir es el más efectivo para ICVHB HBeAg-negativo<sup>27</sup>.

Existen patrones de resistencia cruzada entre lamivudina y entecavir como rtM250V +/- rtI169T +rtM204V +rtL180M; rtT184G + rtS202I + rtM204V + rtL180M.<sup>19, 28</sup> Sin embargo, un estudio doble ciego demostró una respuesta viral al tratamiento de 67% con entecavir vs 36% con lamivudina ( $P < 0.001$ ) y una respuesta bioquímica de 68% vs 60% ( $P = 0.02$ ), sin diferencia significativa en la seroconversión del HBeAg.<sup>29</sup> Esta diferencia se mantiene incluso hasta las 96 semanas del inicio del tratamiento con entecavir que muestra respuesta viral en 80% vs 39% con lamivudina ( $P > 0.0001$ ), con una respuesta bioquímica de 87% con entecavir vs 79% con lamivudina ( $P = 0.0056$ ), sin reportar fuga virológica con entecavir.<sup>30</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ICVHB se relaciona a mayor morbilidad y mortalidad condicionada por sangrado variceal, ascitis, peritonitis bacteriana, cirrosis, encefalopatía hepática y hepatocarcinoma; de forma paralela el impacto económico directo e indirecto por la hepatitis B se incrementa de forma exponencial con la severidad de la enfermedad, relacionándose con la pérdida de productividad y la muerte prematura de las personas afectadas.<sup>31</sup> En Corea del Sur los costos directos de la hepatitis B fueron el equivalente al 3,2% del Producto interno bruto nacional y los indirectos fueron más del 20% de los costes totales.<sup>32</sup> En Alemania, el costo anual del tratamiento de la hepatitis B crónica aumenta de 3.000€ por paciente en la fase activa crónica a 15.000€ en la fase de hepatocarcinoma.<sup>33 34</sup>

En la actualidad, existen antivirales disponibles contra ICVHB como lamivudina, adefovir dopivoxil, Interferón alfa-2b, Interferón pegilado alfa –2a, telbivudina, tenofovir y entecavir. Siendo la resistencia a antivirales un problema en la práctica clínica, que ha llevado a la búsqueda de nuevas alternativas, de las cuales el tenofovir y entecavir, muestran menores índices de resistencia, por lo que las guías internacionales recomiendan, administrar entecavir ante falla terapéutica con otros antivirales y lo sugiere como una posibilidad terapéutica de primera línea en pacientes sin tratamiento antiviral previo. Es importante el conocimiento del comportamiento clínico de los pacientes en tratamiento con entecavir, tomando en cuenta variables demográficas, dado que el genotipo predominante en México es diferente al resto del mundo y se han encontrado resistencias cruzadas a entecavir con lamivudina, que surgen de sustituciones en la transcriptasa reversa en la posición T184, S202 o M250 que emergen en la presencia de las sustituciones M203I/V+/- L180M vistas en pacientes con falta de respuesta a lamivudina; lo cual puede tener repercusión en la respuesta viral y las complicaciones de la hepatitis B.<sup>19, 24</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La ICVHB es un problema de salud pública, considerándose una patología subdiagnosticada, se ha confirmado que al menos afecta a 107 mil mexicanos.<sup>5</sup> Para disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas a esta enfermedad, asociada a sangrado variceal, ascitis, peritonitis bacteriana, cirrosis, encefalopatía hepática y hepatocarcinoma, en el Consenso Mexicano de Hepatitis B, se reconoció a Interferón-alfa y adefovir como los fármacos disponibles y aprobados. El Interferón que se ha relacionado con una respuesta viral entre el 30-40%, fue el primer fármaco aprobado para esta enfermedad; muestra un elevado costo y se acompaña de fuga virológica en 30-50% y efectos adversos hematológicos (trombocitopenia, leucopenia, aplasia de médula ósea), activación de enfermedades autoinmunes, psiquiátricas, descompensación de la falla hepática, malestar general, síndrome gripal y reacciones locales en el sitio de inyección intramuscular, lo cual hizo buscar otras alternativas.<sup>35 36</sup> El adefovir fue un fármaco prometedor, sin embargo ha demostrado un alto costo y su efectividad no es superior al interferón y lamivudina.

La lamivudina, una opción terapéutica en México para coinfección con VIH, en el 2009 fue utilizada como monoterapia ante recomendaciones internacionales contemporáneas; se le atribuye provocar una mejoría en la respuesta de las células T contra la infección de HVB.<sup>37 38</sup> Su eficacia ha sido similar en la población mexicana con respecto a la literatura internacional, reportando hasta 44% de respuesta viral en pacientes con resistencia a interferón, mostrando sin embargo fuga virológica de hasta el 21% y documentación de mutaciones que conferían resistencia hasta en 27%.<sup>39 40</sup>

Por la resistencia a otros antivirales, resulta prometedor el uso de entecavir en población mexicana, siendo un fármaco de no tan alto costo, de administración vía oral y con efectos adversos severos reportados en menos de 2%.<sup>23</sup> Puede existir resistencia a entecavir en pacientes que han recibido lamivudina, que es un fármaco utilizado ampliamente a nivel nacional; siendo las características demográficas un factor de variabilidad a la respuesta al tratamiento y la experiencia nacional sobre la falla terapéutica en pacientes con ICVHB con entecavir, dado que hay poca disponibilidad del fármaco. El presente estudio evaluó la respuesta al tratamiento con entecavir en la población con

ICVHB resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, para determinar dicho tratamiento como una mejor opción terapéutica en nuestra población para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con entecavir en pacientes con infección por virus de hepatitis B crónica resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI?

### **PREGUNTAS ESPECÍFICAS**

¿Cuál es la respuesta viral con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI?

¿Cuál es la respuesta bioquímica con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI?

¿Cuál es la respuesta serológica con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI?

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la respuesta al tratamiento con entecavir en pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis B resistente a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la respuesta viral con entecavir en pacientes con ICVHB en los pacientes resistentes a otros fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Determinar la respuesta bioquímica con entecavir en pacientes con ICVHB resistentes a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Determinar la respuesta serológica con entecavir en pacientes con ICVHB resistentes a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

### **HIPÓTESIS**

H0. Existe falla al tratamiento con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H1. Existe respuesta viral con el tratamiento con entecavir al entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

### **HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

H0. No existe respuesta viral al tratamiento con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H1. Existe respuesta viral completa con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H2. Existe respuesta viral parcial con entecavir en pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H0. No existe respuesta bioquímica al tratamiento con entecavir en los pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H1. Existe respuesta bioquímica completa con entecavir en los pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H2. Existe respuesta bioquímica parcial con entecavir en los pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H0. No existe seroconversión con entecavir en los pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

H1. Existe seroconversión con entecavir en los pacientes con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales en la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio transversal descriptivo, a través de la recolección de datos de expedientes de todos los pacientes con ICVHB resistentes, de la Clínica de Hepatitis del Servicio de Gastroenterología de la UMAE del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que recibieron tratamiento con entecavir por al menos 24 semanas, entre el periodo de febrero 2007 a junio 2012. Se recabaron datos demográficos como edad, género, comorbilidades, tiempo de diagnóstico de ICVHB, así como positividad del HBeAg, la carga viral inicial para evaluar probables factores de riesgo para una pobre respuesta viral. Se evaluaron la respuesta bioquímica y viral a las 12 y 24 semanas del tratamiento con entecavir en base a las recomendaciones internacionales; en los pacientes con un seguimiento mayor, se analizaron hasta la semana 48. (Ilustración 2). Posteriormente se introdujo esta información en una base de datos de Excel, para su análisis estadístico y la presentación de resultados. Se efectuó una correlación entre los datos registrados antes del tratamiento, la respuesta bioquímica y la respuesta virológica para identificar factores asociados a falla terapéutica con entecavir.

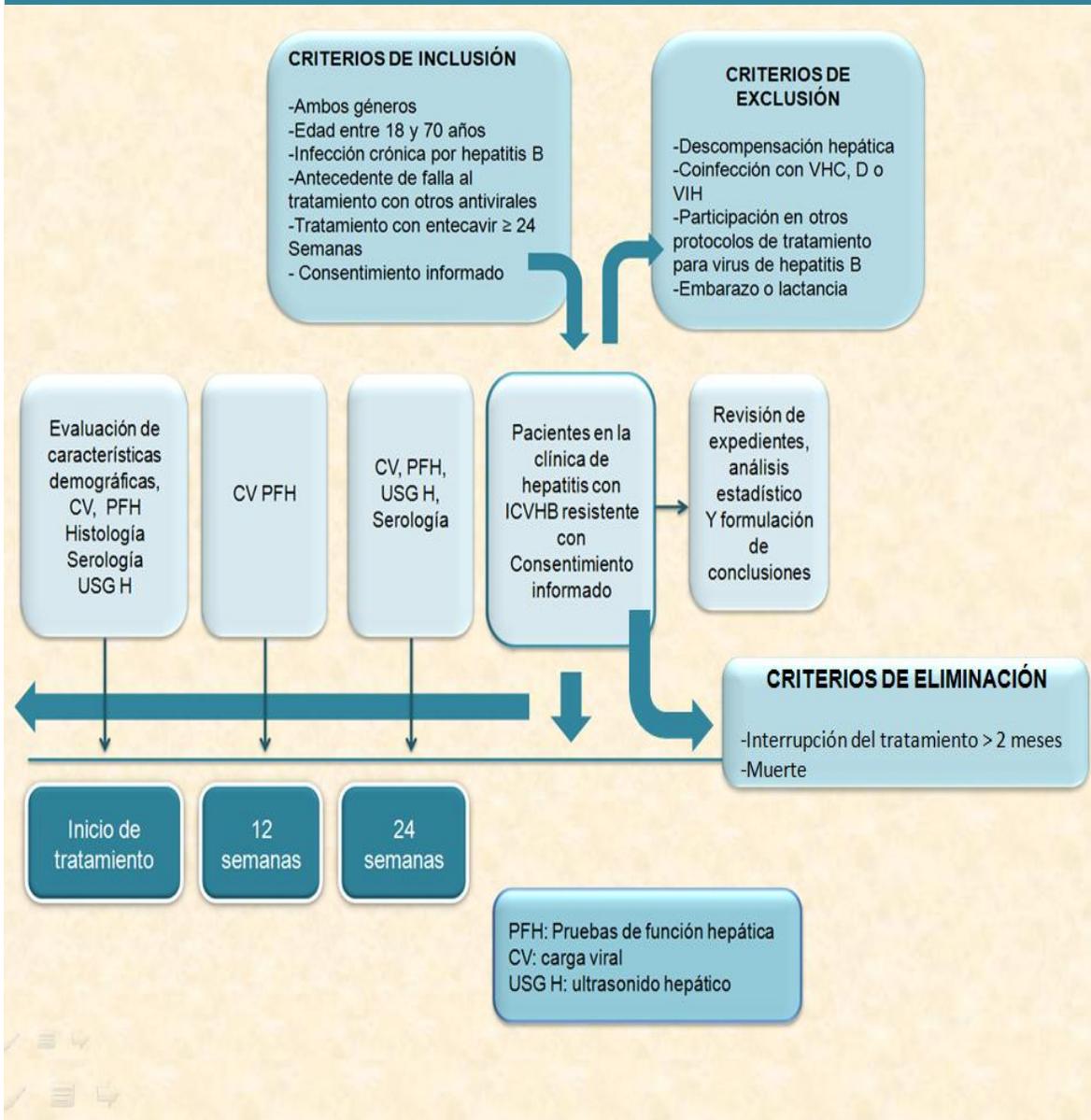
## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Transversal Descriptivo

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con ICVHB ambulatorios en la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades.

### Ilustración 2 METODOLOGÍA



## LUGAR DE ESTUDIO

El lugar de estudio será el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, Distrito Federal, que tiene a cargo población de la República Mexicana.

## **TIEMPO DE ESTUDIO**

En el periodo de enero a junio 2012 se analizaron expedientes con tratamiento entre los años 2007 al 2012.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Se tomó como único grupo de estudio a los pacientes de la Republica Mexicana, captados en la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades con ICVHB resistente a otros fármacos, que recibieron tratamiento con entecavir.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ambos géneros

Edad entre 18 y 70 años.

Infección crónica por hepatitis B

Antecedente de falla al tratamiento a otros fármacos antivirales

Tratamiento con entecavir por al menos 24 semanas

Que el paciente o persona legalmente responsable haya aceptado su participación en el estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Descompensación de la hepatitis crónica

Coinfección con virus de hepatitis C, D y/o Virus de Inmunodeficiencia Humana

Participación en otros protocolos de tratamiento para virus de hepatitis B en el momento del tratamiento con entecavir

Embarazo o lactancia

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Interrupción del tratamiento > 2 meses

Muerte

## **MUESTRA**

Se evaluaron todos los expedientes de pacientes que se encontraban captados en la Clínica de Hepatitis del Centro Médico Nacional siglo XXI, que tenían ICVHB resistente a otros antivirales, que recibieron tratamiento con entecavir durante al menos 24 semanas. Que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio.

## **TÉCNICA MUESTRAL:**

Muestra por cuota de 11 pacientes

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva de todas las variables a las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento con entecavir y se correlacionaron con los datos epidemiológicos.

## **VARIABLES**

Si bien, por ser un estudio transversal descriptivo pueden no considerarse variables, para la facilitar la comprensión del estudio, se describirán las características a determinar durante el mismo.

Variable independiente:

### **1. Nombre:** Tratamiento

- **Definición conceptual:** Dosis administrada de entecavir, que es un fármaco análogo de nucleósido, que inhibe la replicación viral.
- **Definición operacional:** Administración vía oral diaria de tabletas de entecavir en presentación de 0.5mg
- **Escala de medición:** Continua: 0.5mg ó 1mg
- **Unidad de medición:** mg
- **Fuente de información:** Expediente clínico

VARIABLES DEPENDIENTES:

**2. Nombre:** Respuesta viral ó respuesta virológica

- **Definición conceptual:** La respuesta viral se refiere a los parámetros medibles en la valoración del paciente, que muestran de forma indirecta la disminución de la replicación viral durante el tratamiento, que puede ser:

- Respuesta viral completa: Si la carga viral es indetectable, lo cual puede expresarse como ADN <math>10^2</math> copias/ml
- Respuesta viral parcial: Si hay una disminución de la carga viral de 2 log ó la carga viral es <math>10^5</math> copias/ml, pero el DNA de VHB es >math>10^2</math> copias/ml
- Falta de respuesta viral al tratamiento: Si hay la carga viral no disminuye >2 log ó la carga viral es >math>10^5</math> copias/ml

- **Definición operacional:** La respuesta viral se definirá en el estudio con la medición de la carga viral y logaritmo en una muestra de sangre a las 24 semanas de tratamiento que se encuentra ya reportada y definiremos:

- Respuesta viral completa: Si la carga viral es indetectable, lo cual puede expresarse como ADN <math>10^2</math> copias/ml
- Respuesta viral parcial: Si hay una disminución de la carga viral de 2 log ó la carga viral es <math>10^5</math> copias/ml, pero el DNA de VHB es >math>10^2</math> copias/ml
- Falta de respuesta viral al tratamiento: Si hay la carga viral no disminuye >2 log ó la carga viral es >math>10^5</math> copias/ml

- **Escala de medición: Ordinal:**

- Completa
- Parcial
- Falta de respuesta al tratamiento

- **Unidad de medición:** no aplica
- **Fuente de información:** Expediente clínico

### 3. Nombre: Respuesta bioquímica

- **Definición conceptual:** La respuesta bioquímica se refiere a la medición de enzimas hepáticas en la valoración del paciente, que muestran de forma indirecta la disminución del daño hepático durante el tratamiento, que puede ser:

- Respuesta bioquímica completa: Normalización de ALT
- Respuesta bioquímica parcial: Disminución del 50% de la ALT con el tratamiento, encontrando a ALT aún elevada
- Falta de respuesta bioquímica al tratamiento: Cuando durante el tratamiento no hay normalización de ALT, ni el valor disminuye 50% con respecto a la medición inicial

- **Definición operacional:** La respuesta bioquímica se definirá en el estudio con la medición de ALT en una muestra de sangre a las 12 y 24 semanas de tratamiento que se encuentra ya reportada, y se definirá:

- Respuesta bioquímica completa: Normalización de ALT
- Respuesta bioquímica parcial: Disminución del 50% de la ALT con el tratamiento, encontrando a ALT aún elevada
- Falta de respuesta bioquímica al tratamiento: Cuando durante el tratamiento no hay normalización de ALT, ni el valor disminuye 50% con respecto a la medición inicial

- **Escala de medición: Ordinal:**

- Completa

- Parcial
- Falta de respuesta al tratamiento

- **Unidad de medición:** No aplica

- **Fuente de información:** Expediente clínico

#### 4. **Nombre:** Respuesta serológica

- **Definición conceptual:** La respuesta serológica se refiere a la documentación de la respuesta inmunológica humoral de forma indirecta en contra de VHB, para lo cual se considera:

- Respuesta serológica completa: Si hay desaparición de HBeAg y seroconversión anti-HBe; o bien, desaparición de HBsAg y seroconversión antiHBs
- Respuesta parcial si no hay cambio en la serología.

- **Definición operacional:** La respuesta serológica se refiere a la documentación de la respuesta inmunológica humoral de forma indirecta en contra de VHB, para lo cual se considera como:

- Respuesta serológica: Si hay desaparición de HBeAg y seroconversión anti-HBe; o bien, desaparición de HBsAg y seroconversión antiHBs

- **Escala de medición:** Nominal dicotómica: - Si  
- No

- **Unidad de medición:** no aplica

- **Fuente de información:** Expediente clínico

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto fue autorizado por el Comité de Investigación del IMSS a través de la Dirección de Enseñanza e Investigación de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Los pacientes fueron informados ampliamente de manera verbal y por escrito de su participación en este trabajo, así mismo firmaron un consentimiento informado (Anexo 1)

Los pacientes que no desearon participar en el estudio o desearon interrumpir su participación, fueron respetados en el momento que lo decidieron.

La identidad de los pacientes es confidencial.

El estudio cumple con los requisitos establecidos por la Declaración de Helsinki. Y no viola ninguno de los derechos de los pacientes.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

### HUMANOS

- Residente de 4º año: Medicina Interna
- Asesor: Médico Adscrito de Gastroenterología

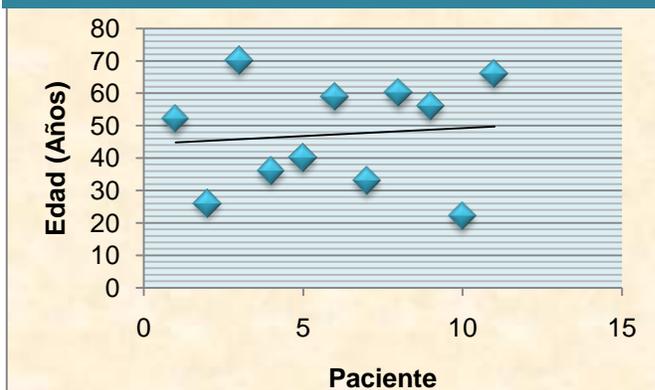
### MATERIALES

- Papelería
- Plumas para el llenado de la hoja de recolección
- Hoja de recolección de datos
- Computadora
- Base de datos Excel

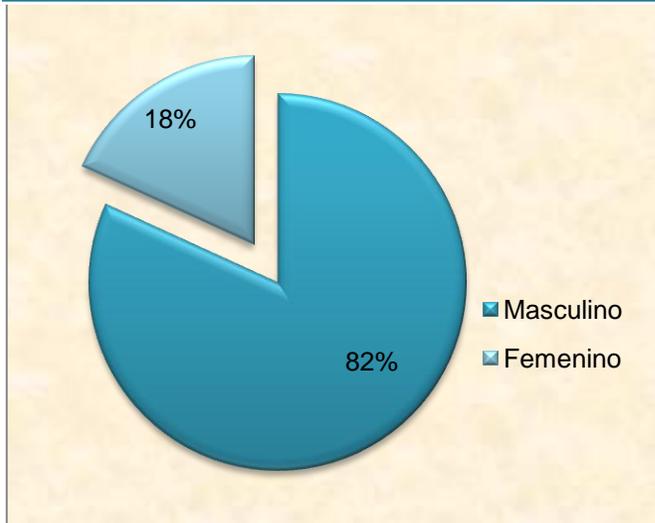
No se recibió ni se recibirá beneficio alguno de parte comercial hacia el autor o los asesores del presente estudio. No se recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

## RESULTADOS

Gráfica 1 DISPERSIÓN DE EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON VIRUS DE HEPATITIS B



Gráfica 2 PORCENTAJE POR SEXO DE LOS PACIENTES CON VIRUS DE HEPATITIS B EN TRATAMIENTO CON ENTECAVIR



En el periodo de febrero a junio del año 2012, se analizaron los expedientes de 11 pacientes de la Clínica de Hepatitis en el Hospital de Especialidades SXXI, con ICVHB resistente a otros fármacos antivirales, que recibieron durante al menos 24 semanas, tratamiento con entecavir entre el año 2007 al 2012. El 81.82% fueron hombres (9) y 18.18% mujeres (2) (Gráfica 1); cuyas edades se encontraron en el rango entre 22 y 70 años al inicio del tratamiento, con una media 47.27 años y mediana de 52 (Gráfica 2).

De los pacientes incluidos, 4 (36.36%) tenían antecedente de etilismo, 1 etilismo activo (9.09%), 3 pacientes tenían sobrepeso (27.27%), 1 (9.09%) obesidad

mórbida por IMC de 43, 3 (27%) diabetes, 3 (27.27%) gastrectomía (2 por adenocarcinoma gástrico y por 1 úlcera gástrica). Otras comorbilidades encontradas fueron púrpura trombocitopénica idiopática (9.09%), poliglobulia (9.09%), epilepsia (9.09%), neumopatía obstructiva crónica (9.09%), hipertensión (18.18%), hipotiroidismo (18.18%), insuficiencia cardiaca (18.18%).

Estos pacientes tenían en promedio 9 años de diagnóstico de infección por VHB con una media de 10 y moda de 3 años al inicio del tratamiento con entecavir. 10 pacientes tenían HBsAg positivo (90.91%) y 100% de los pacientes habían recibido tratamientos previos para virus de hepatitis B

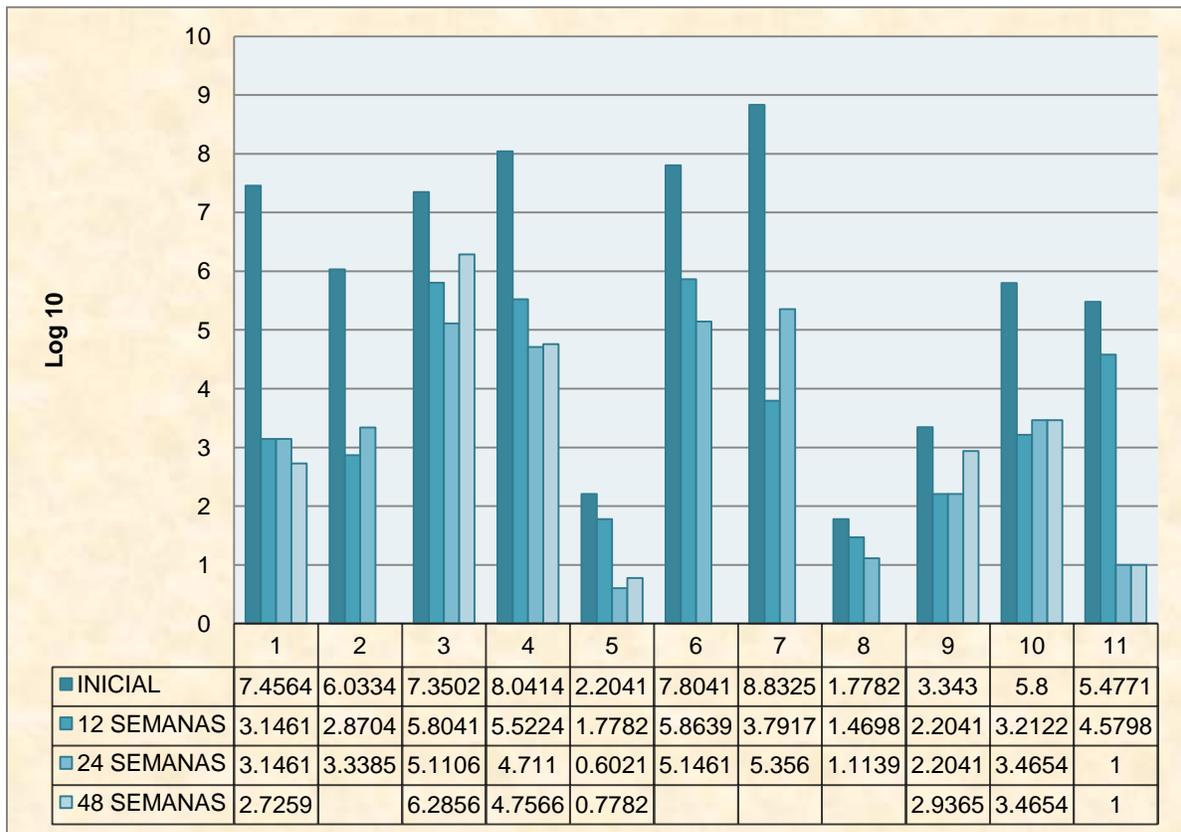
Crónica (Tabla 4).

Se detectaron por ultrasonido 4 pacientes (36.36%) con hepatopatía crónica al inicio del tratamiento, mientras dicho reporte se encontró 5 pacientes (45.45%) al final del tratamiento. Se encontró esteatosis hepática en 5 pacientes (45.45%) antes del tratamiento y en 2 (18.18%) después del tratamiento; mientras 1 tenía hipertensión portal antes y después del tratamiento. El reporte de la biopsia hepática mostró actividad leve en 5 pacientes (45.45%), fibrosis leve en 2 (18.18%) y cirrosis en 2 (18.18%).

**Tabla 4. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ANTECEDENTE DE RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIVIRALES**

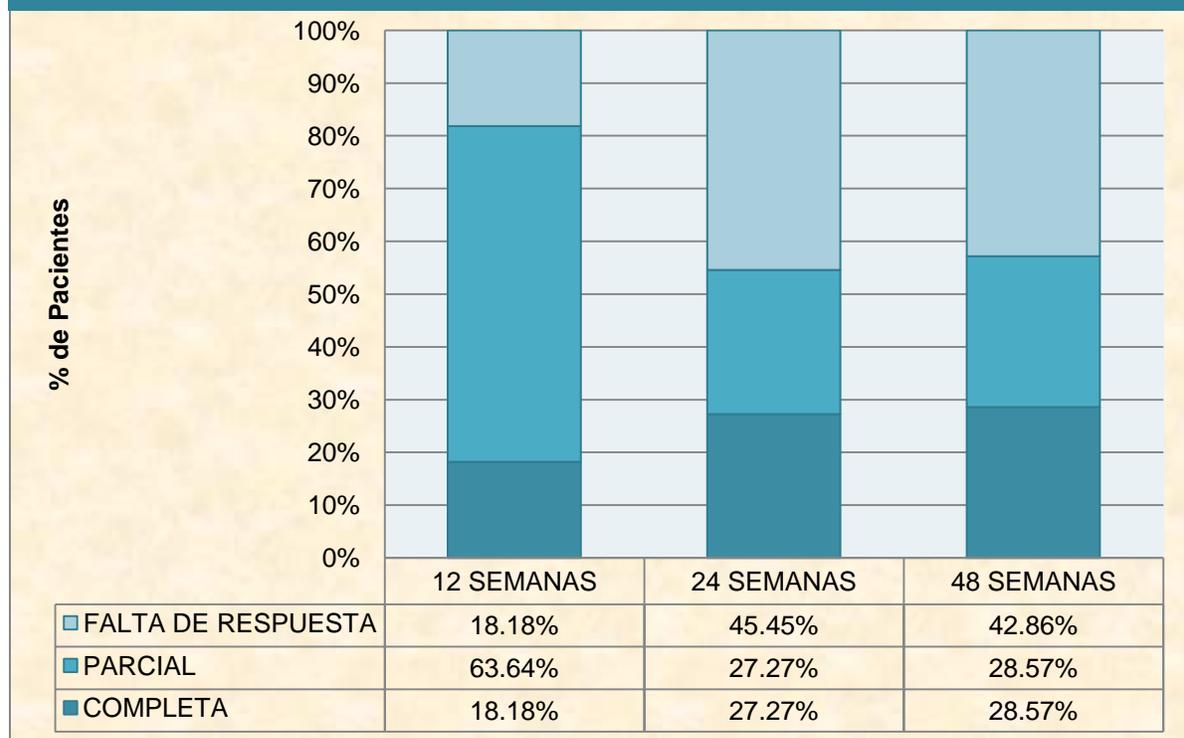
TRATAMIENTOS PREVIOS	%	Número de pacientes
Interferón	63.64%	7
Lamivudina	81.81%	11
Tenofovir	9.09%	1
Adefovir	54.55%	6
Ribavirina	9.09%	1

**Gráfica 3 LOGARITMO DE LA CARGA VIRAL DE PACIENTES CON HEPATITIS B RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR**

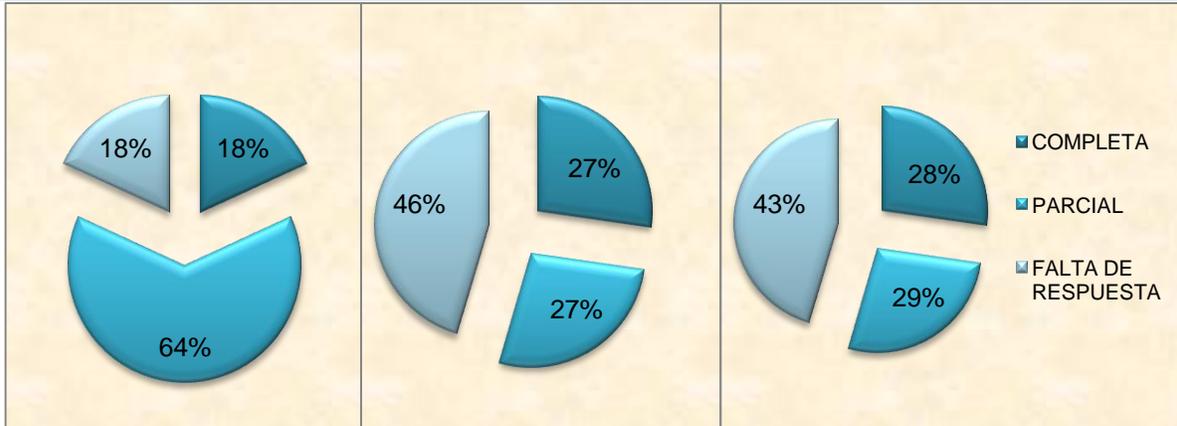


Por la disparidad en las cifras de la carga viral en UI, en la [Gráfica 3](#) se presenta la evolución de la carga viral de forma logarítmica con base 10, que permite evaluar la disminución progresiva de la misma en la semana 12 y 24 como se describe en las guías internacionales ya comentadas, y se incluyen los logaritmos de los 7 pacientes con seguimiento a 48 semanas del inicio del tratamiento. La [Gráfica 4](#) tiene como fin mostrar el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta completa, parcial o falta de respuesta a las 12, 24 y 48 semanas; en este punto es de cardinal importancia aclarar que, sólo 7 de los 11 pacientes se evaluaron a las 48 semanas, por lo que el porcentaje únicamente en ese periodo se ajustó a n=7. De esta forma, en este grupo de estudio, se determinó a las 12, 24 y 48 semanas que el porcentaje de respuesta viral completa fue de 18.18, 27.27 y 28.57%, que el porcentaje de respuesta viral parcial fue de 63.64, 27.27 y 28.57%, mientras el porcentaje de pacientes con falta de respuesta al tratamiento con entecavir fue de 18.18%, 45.45% y 42.86% respectivamente. De forma didáctica se desglosa lo anterior en la [Gráfica 5](#).

**Gráfica 4 RESPUESTA VIRAL A LAS 12, 24 Y 48 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**

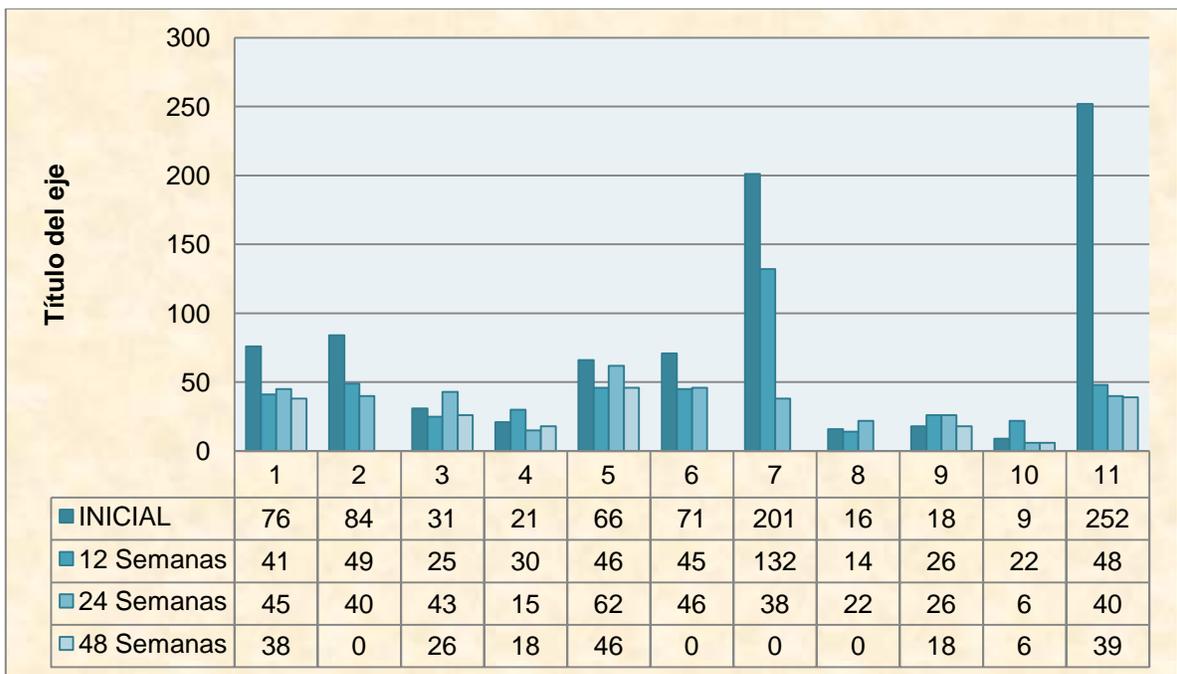


**Gráfica 5 PORCENTAJE DE RESPUESTA VIRAL EN PACIENTES CON ICVHB, A LAS 12, 24 Y 48 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR**

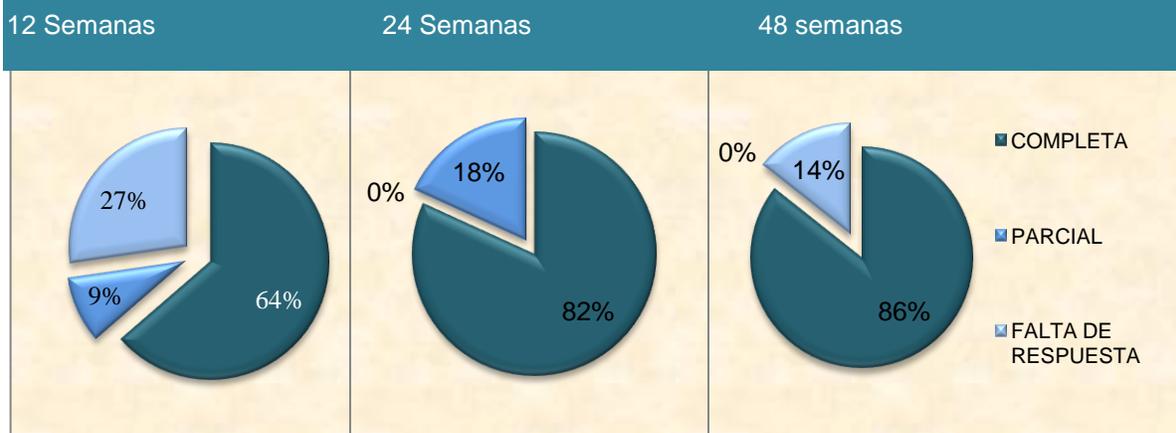


La ALT, mostró oscilaciones durante las semanas de tratamiento con entecavir, como se observa en la Gráfica 6, lo cual impactó sobre la respuesta bioquímica completa que condicionó 64, 82 y 86%, sobre la respuesta parcial en un 9, 18 y 0% y en falta de respuesta en 27, 0 y 14% a la semana 12, 24 y 48 de tratamiento. (Gráfica7)

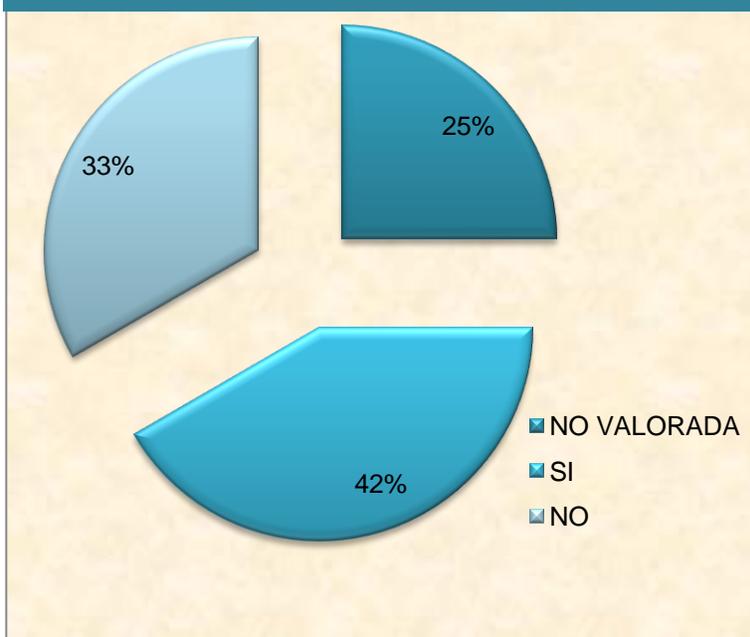
**Gráfica 6 COMPORTAMIENTO DE ALT (U/L) DURANTE EL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**



**Gráfica 7 RESPUESTA BIOQUÍMICA A LAS 12, 24 Y 48 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**



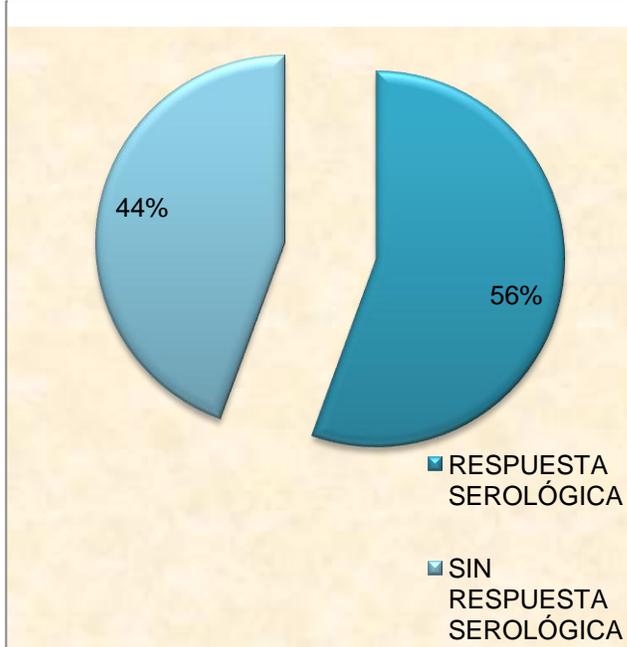
**Gráfica 8 PORCENTAJE DE PACIENTES CON SEROCONVERSIÓN A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR PARA INFECCIÓN CRÓNICA DE HEPATITIS B RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**



Durante el tratamiento con entecavir, en pacientes con ICVHB resistente a otros antivirales, por ausencia de reactivos, sólo se determinó la respuesta serológica en el 75% de los pacientes (9), como lo muestra la Gráfica 8, en donde se aprecia que 33% de los pacientes no tuvieron respuesta serológica, 42% si la tuvieron y el 25% no se evaluó. La Gráfica 9 muestra que con base a n=9, 56% de los pacientes se pudo

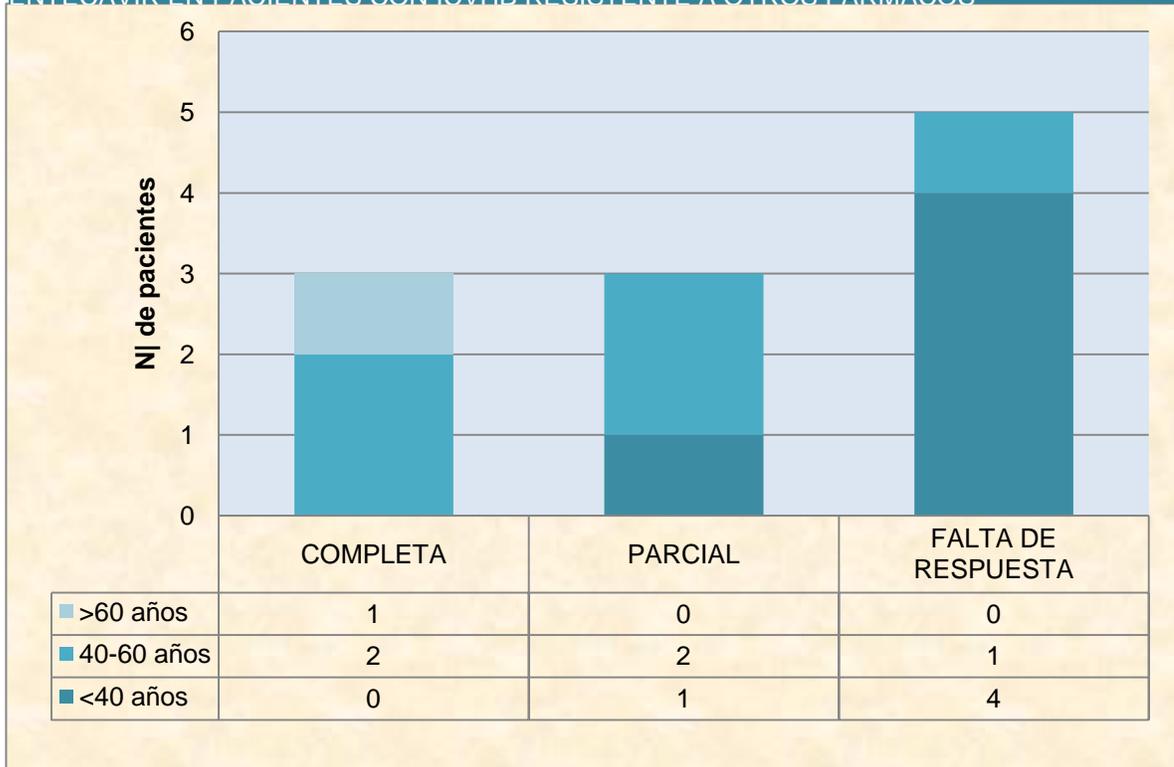
documentar la seroconversión, en tanto el 44% restante no tuvo respuesta serológica a las 24 semanas de tratamiento con entecavir.

**Gráfica 9 PORCENTAJE DE PACIENTES CON RESPUESTA SEROLÓGICA A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR PARA ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**

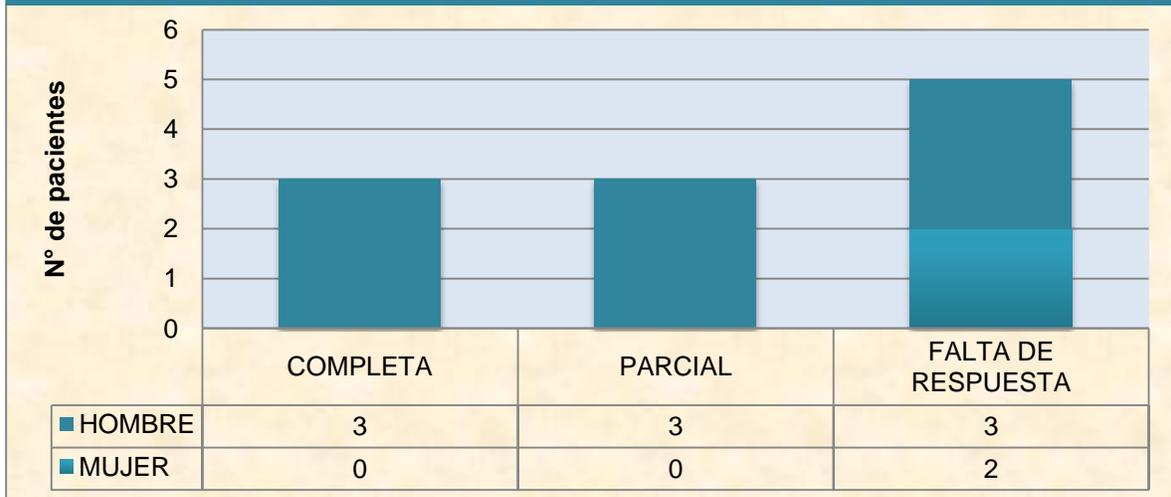


En el grupo de estudio, los pacientes con >60 años tenían respuesta viral completa en el 100%, En el grupo de 40-60 años, el 40% tuvo respuesta viral completa, 40% respuesta parcial y el 20% no tuvo respuesta viral a las 24 semanas de tratamiento con entecavir. Los pacientes menores de 40 años tuvieron 0% de respuesta completa, 20% de respuesta parcial y 80% de falla al tratamiento a las 24 semanas. Se presenta en números absolutos en la Gráfica 10.

**Gráfica 10. RESPUESTA VIRAL POR EDAD, A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON ICV/HB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS**

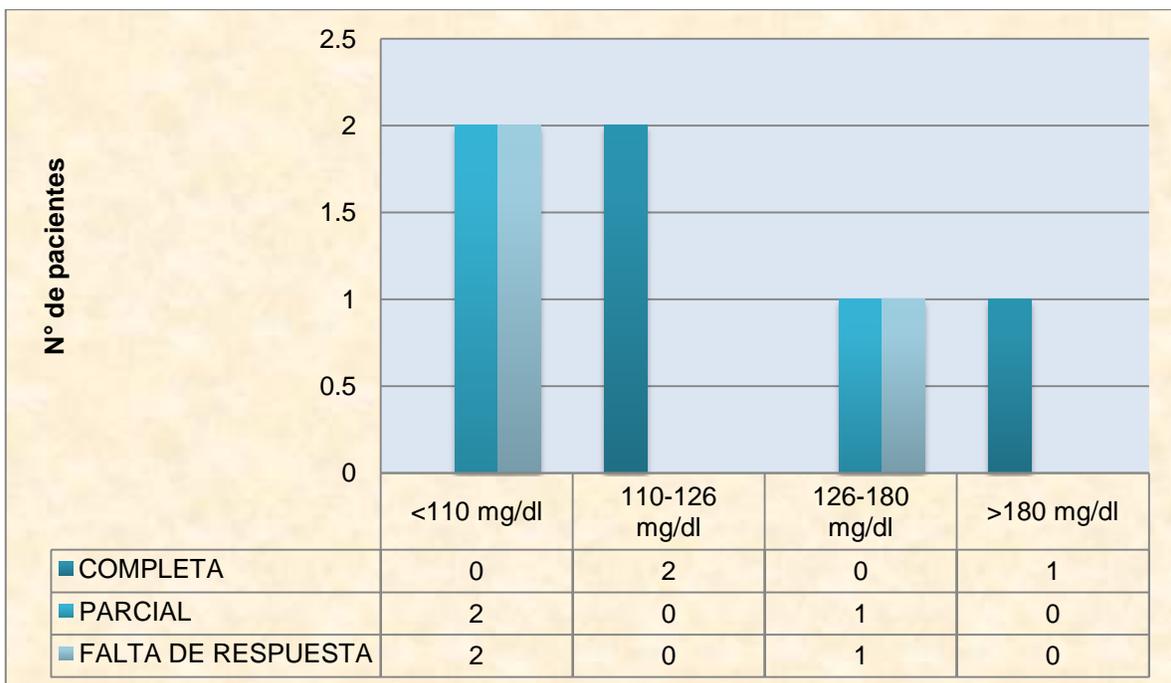


Gráfica 11 RESPUESTA VIRAL POR SEXO, A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS



En la Gráfica 11 se esquematiza que 2 pacientes del sexo femenino 100% no tuvieron respuesta al tratamiento con entecavir a las 24 semanas, en contraste con el sexo masculino, en donde el 33.33% tuvo respuesta viral completa, 33.33% tuvo respuesta viral parcial y el 33.33% no tuvo respuesta viral a las 24 semanas de tratamiento con entecavir.

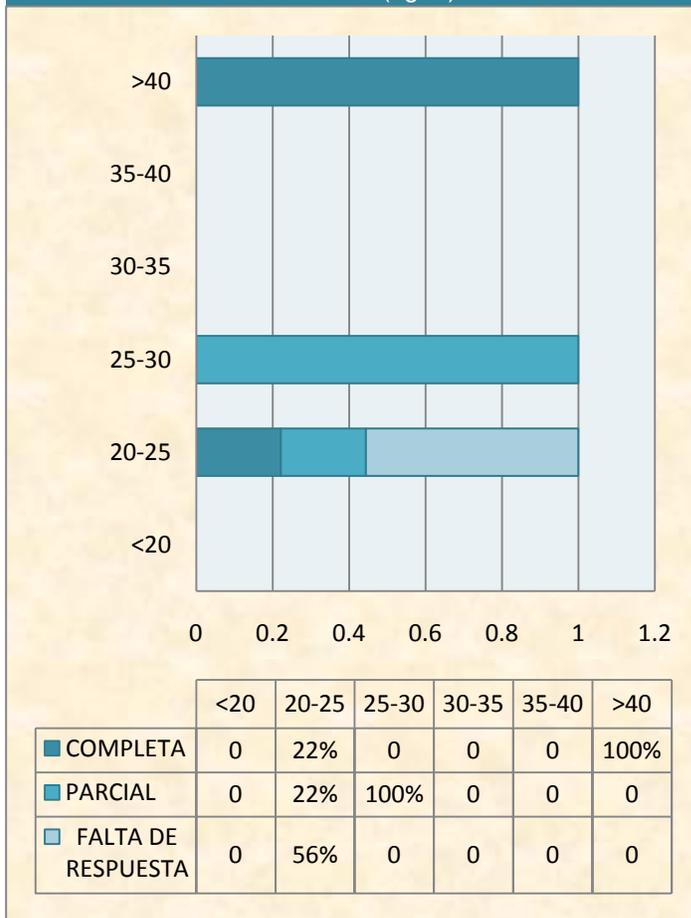
Gráfica 12 GLUCEMIA EN AYUNO (mg/dl) Y RESPUESTA VIRAL A LA SEMANA 24 DURANTE EL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN PACIENTES CON ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS



Como se mostró en la [Gráfica 12](#), se estratificó la glucemia máxima de cada paciente durante las 24 semanas de tratamiento con entecavir; en el subgrupo con glucemia en ayuno <110mg/dl el 0% (0) tuvo respuesta viral completa, el 50% de los pacientes (2), obtuvieron respuesta parcial y 50% no tuvieron respuesta al tratamiento; en el subgrupo con glucemia en ayuno entre 110-126mg/dl el 100% de los pacientes (2) alcanzó respuesta completa. En el subgrupo con glucosa en ayuno entre

126-180mg/dl el 50% (1) obtuvo respuesta parcial y el 50% (1) no tuvo respuesta. El subgrupo con glucosa en ayuno >180mg/dl alcanzó un 100% de respuesta completa.

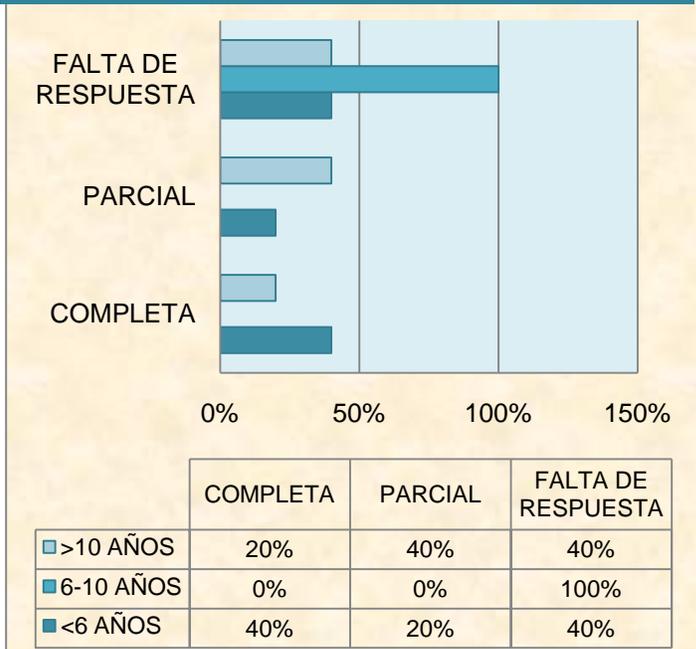
**Gráfica 13 PORCENTAJE DE PACIENTES CON RESPUESTA VIRAL A LAS 24 SEMANAS CON ENTECAVIR EN ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS EN BASE AL IMC (kg/m)**



En la [Gráfica 13](#) se estratifica a los pacientes en base al IMC al inicio del tratamiento, el subgrupo que engloba IMC de 20-25 kg/m 22% tuvo respuesta viral completa, 22% parcial y 56% falla al tratamiento con entecavir. En el subgrupo con IMC 25-30 kg/m el 100% tuvo respuesta viral parcial, en el grupo con IMC >40 kg/m el 100% tuvo respuesta completa. La [Gráfica 14](#) muestra que en el subgrupo con más de 10 años de diagnóstico, la respuesta viral fue

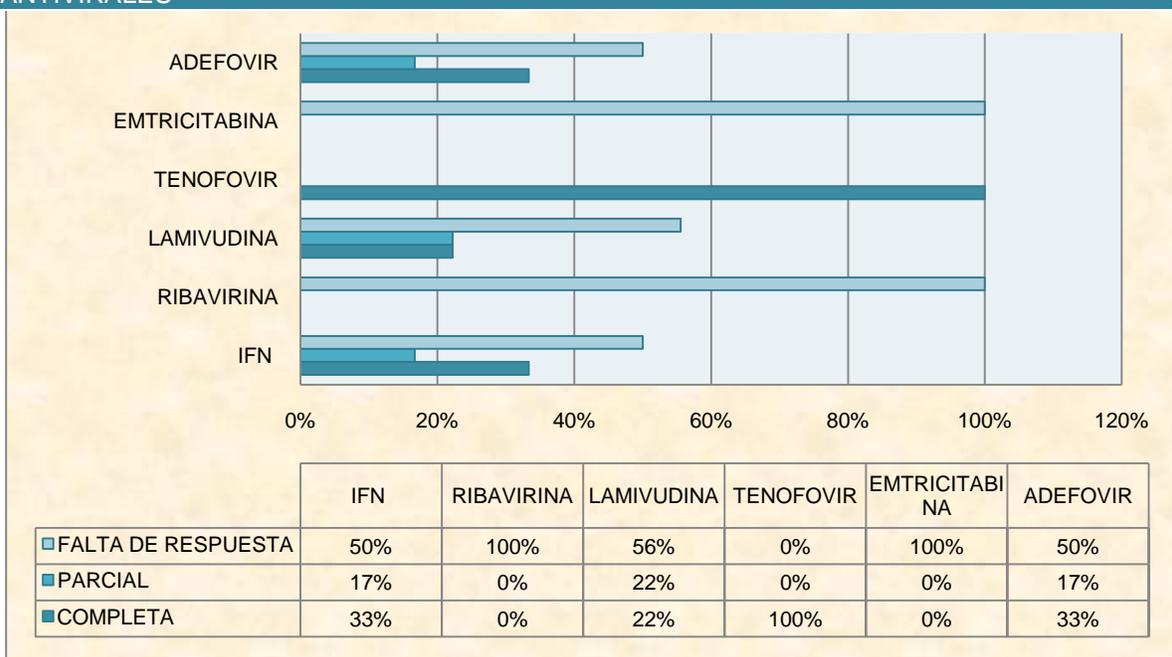
completa en 20%, 40% parcial y en 40% no hubo respuesta al tratamiento. En contraste el grupo de pacientes entre 6-10 años de diagnóstico en los que el 100% tuvo falta de respuesta. El subgrupo con menos de 6 años de diagnóstico de hepatitis B crónica obtuvo 40% de respuesta viral completa, 20% parcial y 40% falta de respuesta

**Gráfica 14 RESPUESTA VIRAL A LAS 24 SEMANAS CON ENTECAVIR EN ICVHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS EN BASE AL TIEMPO DE DIAGNÓSTICO**



En la Gráfica 15 se muestra la relación por porcentaje entre los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento con algún otro fármaco como tratamiento previo para hepatitis B y la respuesta al tratamiento con entecavir. En donde destaca que el 100% de los pacientes con falla al tratamiento con emtricitabina y ribavirina, tuvieron falta de respuesta a las 24 semanas de tratamiento con entecavir. El 100% de los pacientes con

**Gráfica 15 PORCENTAJE DE RESPUESTA VIRAL A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO CON ENTECAVIR EN INFECCIÓN CRÓNICA DE VHB, EN BASE A LA RESISTENCIA A OTROS ANTIVIRALES**



antecedente de falla al tratamiento con tenofovir, alcanzaron respuesta completa al tratamiento con entecavir. Los pacientes que tenían antecedente de resistencia al Interferón o adefovir tuvieron respuesta viral completa en 33%, parcial en 17% y falta de respuesta en 50%. De los pacientes que tuvieron falta de respuesta con lamivudina, 22% presentó respuesta viral completa, 22% parcial y 56% falla al tratamiento con entecavir.

Se solicitó ultrasonido hepático al inicio y a las 24 semanas de tratamiento en todos los pacientes y por limitaciones en el consentimiento de los mismos para el procedimiento, sólo en 7 de ellos se realizó biopsia hepática al inicio del tratamiento. En la evaluación hepática por estos métodos se descartó hepatocarcinoma, y los hallazgos encontrados inicialmente en la biopsia se describen en la [Tabla 5](#) como se reportan en las conclusiones de patología en el expediente.

#### Tabla 5. REPORTES INICIALES DE LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS

Hepatitis crónica por VHB (inmunohistoquímica) Knodell 1-1-3-1

Hepatitis crónica con actividad leve sin fibrosis Knodell 1-1-4-0

Hepatitis crónica con actividad leve y expansión portal fibrosa

Knodell 1-1-2-0

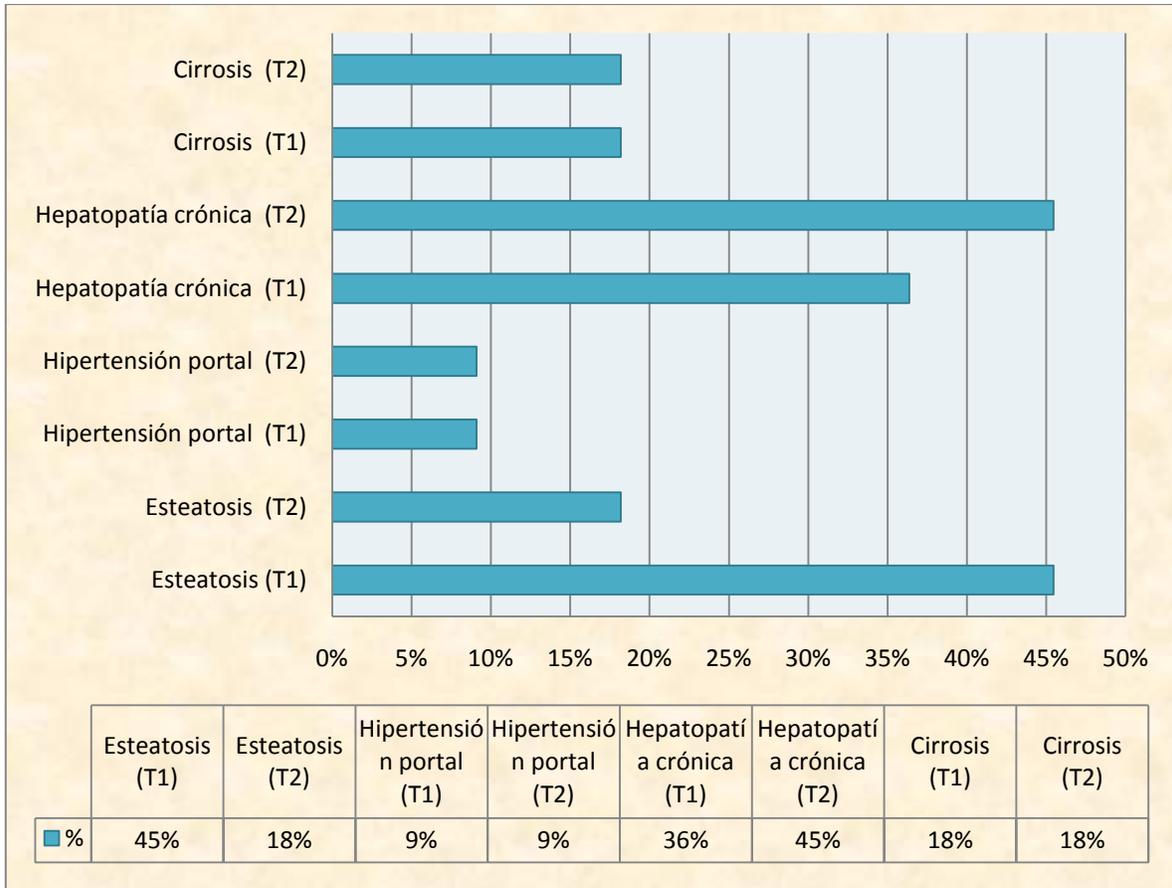
Hepatitis crónica por VHB actividad leve sin fibrosis Knodell 1-0-3-0

Cirrosis micro y macronodular

En la [Gráfica 16](#) se exponen los hallazgos en la evaluación hepática ultrasonográfica al inicio y a las 24 semanas de tratamiento con entecavir, en donde se observa esteatosis hepática en 5 pacientes al inicio y en 2 al final, Hipertensión portal en 1 paciente al inicio y al final, hepatopatía crónica inicial en 4 pacientes al inicio y 5 al final y cirrosis en 2 pacientes al inicio y al final de las 24 semanas.

Ningún paciente cumplió criterios de eliminación.

**Gráfica 16 EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB RESISTENTE A OTROS FÁRMACOS ANTES (T1) Y DESPUÉS (T2) DEL TRATAMIENTO CON ENTECAVIR**



	Esteatosis (T1)	Esteatosis (T2)	Hipertensión portal (T1)	Hipertensión portal (T2)	Hepatopatía crónica (T1)	Hepatopatía crónica (T2)	Cirrosis (T1)	Cirrosis (T2)
■ %	45%	18%	9%	9%	36%	45%	18%	18%

## ANÁLISIS

En el presente estudio el grupo evaluado estuvo conformado predominantemente por pacientes del sexo masculino que es un factor pronóstico de progresión de la hepatitis B.

Hay gran dispersión en los grupos de edad de la población, en donde no existió moda en los valores, el promedio fue de 47 años, pero 4 de los pacientes tenían edad avanzada que se describe en la literatura como otro factor asociado a la progresión de ICVHB.

Al inicio del tratamiento, en base a las recomendaciones internacionales que toman en cuenta el antecedente de resistencia a antivirales, se administró la dosis de 1mg al día de entecavir; sin embargo, irregularidades en el abasto del medicamento condicionaron que todos los pacientes recibieran por un periodo menor de 4 semanas la dosis de 1mg/día de entecavir y el resto del tiempo sólo 0.5mg/día. En el grupo no se documentó nefropatía, condición que requiriere ajuste del fármaco.

En contraste con lo esperado; de los 2 pacientes con antecedente de gastrectomía, 1 tuvo respuesta viral completa y 1 respuesta viral parcial, ambos presentaron respuesta bioquímica completa a las 24 semanas. Esa respuesta no fue inferior a la alcanzada por el resto de los pacientes, en los que se asume una absorción gástrica del entecavir normal. La ausencia de diferencia no fue atribuible a la cantidad de proteínas séricas y en la unidad no está disponible la medición de concentraciones séricas de entecavir que se utilizan en farmacéutica para analizar este comportamiento de forma individual.

Sólo un paciente tuvo etilismo activo durante el tratamiento, sin embargo no tuvo impacto negativo sobre su respuesta viral ni bioquímica.

Así mismo un paciente con sobrepeso presentó respuesta viral parcial y el único paciente con obesidad mórbida tuvo respuesta viral completa con el 50% de la dosis, por lo que probablemente existan otros elementos no disponibles en la unidad, como el genotipo y mutaciones rt que condicionen este comportamiento y que nos pueden ayudar a predecir la respuesta viral más allá de la dosis. El porcentaje de esteatosis hepática documentada inicialmente, disminuyó durante el

tratamiento, lo cual puede atribuirse al impacto del seguimiento por el personal de salud en la modificación de la dieta.

Si bien es difícil precisar la edad de adquisición de la infección, ningún paciente tuvo adquisición en el periodo neonatal o en la niñez, que predice progresión de enfermedad. En la estratificación de tiempo de diagnóstico, no hubo falta de respuesta viral en pacientes con más de 10 años de diagnóstico.

En los pacientes la fibrosis hepática no se relacionó con falta de respuesta al tratamiento.

La Gráfica 5 anteriormente comentada, es de importancia cardinal en este estudio, dado que demuestra que hay predominio de una respuesta viral parcial a las 12 semanas, que se pierde a partir de las 24 semanas, cuando predomina la falta de respuesta al tratamiento. Aunque se observa incremento en el porcentaje de respuesta viral completa de la semana 12 a la 24, de 18 a 27%, la respuesta viral completa es muy inferior a lo reportado en la literatura internacional, y esto puede estar en relación a la administración del 50% de la dosis que recibieron estos pacientes. En este caso, desconocemos si el genotipo del virus y mutaciones de resistencia, tienen algún impacto en la respuesta al tratamiento.

En la Gráfica 7, se observa que si hay respuesta bioquímica completa y que incrementa paulatinamente de las 12 a las 48 semanas, coincidiendo con las referencias internacionales comentadas con anterioridad. Esta respuesta no fue atribuida a la esteatosis hepática, aunque la disminución de la esteatosis en el grupo de estudio si pudo tener influencia sobre las enzimas hepáticas. Es relevante recalcar, que aún con una aceptable respuesta bioquímica, el impacto sobre la morbilidad y mortalidad asociada a la ICVHB es en función de la respuesta viral que como se comentó no fue satisfactoria.

La respuesta serológica de los pacientes evaluados, fue baja con el tratamiento con entecavir, como en algunos estudios se ha documentado.

Aunque el diseño del estudio no permite evaluar factores de asociación o factores de riesgo, se buscaron otros datos epidemiológicos que pudieran estar en relación a la falta de respuesta viral;

entre ellos la glucosa en ayunas se estratificó, y se observó que aún en pacientes con glucemias >180mg/dl no hubo menor respuesta.

Sin embargo, al contrario de lo que se encontró en la bibliografía, en este estudio las mujeres tuvieron una respuesta viral significativamente menor.

Tomando en cuenta que existen patrones de resistencia comunes entre fármacos antivirales, se analizó la respuesta viral con entecavir con respecto al antecedente de falla a otros antivirales. Se encontró que los pacientes con falla al tratamiento con emtricitabina y ribavirina, tuvieron falta de respuesta viral con entecavir. Los pacientes con falla al tratamiento con tenofovir, alcanzaron respuesta viral completa al tratamiento con entecavir. En tanto que pacientes con falta de respuesta a otros fármacos no comentados en este párrafo, tienen una probabilidad igual o mayor del 50% de falla al tratamiento con entecavir.

Durante el tratamiento no se encontró falla hepática descompensada, pirosis, incremento de ALT > 5 veces, cefalea, náusea, hiperglucemia, diarrea, dispepsia, encefalopatía hepática, infecciones de vías respiratorias altas, incremento de lipasa, amilasa, alopecia, reacción anafiláctica, hipoalbuminemia, trombocitopenia, vómito o hepatomegalia grave relacionados al uso del entecavir; no obstante un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva en CF III-IV presentó acidosis láctica multifactorial, en el cual se mantiene vigilancia estrecha. En el seguimiento no se consignaron complicaciones de ICVHB como hepatocarcinoma, hemorragia variceal o ascitis palpable.

## CONCLUSIONES

En la Clínica de Hepatitis de la UMAE HE CMN SXXI se atienden pacientes con ICVHB y resistencia a varios antivirales que hace difícil el abordaje terapéutico de los pacientes.

En este grupo de estudio prevaleció una respuesta viral parcial a las 12 semanas, sin embargo a partir de la semana 24 predominó la falta de respuesta al tratamiento con entecavir, que probablemente esta en relación a las dosis subóptimas utilizadas secundarias al desabasto en la unidad.

La respuesta bioquímica con entecavir en nuestra población es aceptable y es compatible con lo reportado en la literatura internacional, sin embargo esta no tiene gran impacto sobre la morbilidad y mortalidad a largo plazo asociada a ICVHB.

La tasa de pacientes sin respuesta serológica fue mayor a las 24 semanas de tratamiento con entecavir como se ha documentado en otras poblaciones.

Los factores clásicos de progresión de ICVHB al inicio del tratamiento con entecavir, no permiten predecir en nuestra población falta de respuesta viral. Así mismo no se asoció la falta de respuesta al IMC, al antecedente de gastrectomía, a la glucemia, a la concentración de proteínas y albúmina sérica.

El antecedente de resistencia a otros fármacos en la respuesta viral de ICVHB se relacionó con falta de respuesta viral mayor al 50%, excepto para aquellos pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir, en donde se observó una respuesta completa con entecavir a las 24 semanas de tratamiento.

Siendo un problema complejo el tratamiento de ICVHB resistente a fármacos antivirales, hay pocos elementos clínicos que permiten dirigir el tratamiento que evite morbilidad y mortalidad a largo plazo. Puede ser de utilidad a futuro la determinación de genotipo y las mutaciones asociadas a resistencia para guiar la terapéutica con las dosis apropiadas en la Clínica de Hepatitis de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America J
- <sup>2</sup> Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, et al. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of Mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H y G. *Intervirology* 2007; 50;9-15
- <sup>3</sup> Murray P, Kobayasi G, Pfaller M, et al. *Microbiología médica* Mosby Harcourt 2da ed Barcelona 2001 pag 706-715
- <sup>4</sup> Locarnini SA, Omata M, Jing D. *Asia-Pacific Pocket Guide to Hepatitis B*. Educational reviewer. Australia 2009, 59pp
- <sup>55</sup> Marín E et al. Primer Consenso Nacional de Hepatitis B Crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 70(4) 2005 490-503
- <sup>6</sup> Lok AS and McMahon BJ, "AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B: Update 2009," *Hepatology*, 2009 50 ( 3) 200 1-36
- <sup>7</sup> Brown et.al. Hepatitis B Management Costs in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. 2004. *J Clin Gastroenterol* 38 (Suppl 3):S169-S174.9
- <sup>8</sup> <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/index.htm>
- <sup>9</sup> Valdespino JL, Conde-González C, Olaiz-Fernandez G, et al. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Méx.* 2007; 49:S404-2411
- <sup>10</sup> Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2009 15 (25):3099-3105
- <sup>11</sup> Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? *Neth J Med* 2006;64:175–85
- <sup>12</sup> Lai Ch, Shouval D, Lok A, Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
- <sup>13</sup> Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995;1:7-36
- <sup>14</sup> Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. Worldwide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.

- 
- <sup>15</sup> Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-24.
- <sup>16</sup> Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-70.
- <sup>17</sup> Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
- <sup>18</sup> Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-91.
- <sup>19</sup> Saenz A, Agüero J. Resistencias a los antivirales en los virus de las hepatitis B y C *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(9):576-84
- <sup>20</sup> Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. *Virology*. 1989;170:595-7.
- <sup>21</sup> Seok M, Chul B Management of chronic Hepatitis B with nucleoside or nucleotide Analogues: A Review of Current Guidelines. *Gut and liver* 4 (1) 2010, 15-24
- <sup>22</sup> EASL Clinical practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 50 (2009) 227-242
- <sup>23</sup> US. Food and Drug Administration. US. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research CDER 2005. Report to the Nation: Improving public Health Through Human Drugs. Rocville, Maryland 2005
- <sup>24</sup> [http://packageinserts.barcloade.com/pi/pi\\_baracloade.pdf](http://packageinserts.barcloade.com/pi/pi_baracloade.pdf)
- <sup>25</sup> Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients BEHoLD Study Group *Gastroenterology*. 2005;129(4):1198.
- <sup>26</sup> Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507- 539
- <sup>27</sup> Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, Pham B, et al. Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. *Gastroenterology*, Oct 2010; 139(4):1218-122.
- <sup>28</sup> <http://www.genecards.org>
- <sup>29</sup> Chang TT, Gish RG, de Man R, et al A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. BEHoLD A1463022 Study Group *N Engl J Med*. 2006; 354(10):1001.

- 
- <sup>30</sup> Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, et al . Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1437
- <sup>31</sup> Brooks EA, Lacey LF, Payne SL, Miller DW. Economic evaluation of lamivudine compared with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis B in the United States. *Am J Manag Care* 2001;7(7):677-82.
- <sup>32</sup> Yang BM, Paik SW, Hn OS, Yi DH, Choi MS, Payne S. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(3):301-8.
- <sup>33</sup> Dale et.al. Cost of Chronic Hepatitis B (CHB) Di Yang BM, Paik SW, Hahn OS, Yi DH, Choi MS, Payne S. Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(3):301-8. sease Stages in Germany. 2006. Presented at the 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Paris, France..
- <sup>34</sup> De Cock et.al. Chronic Hepatitis B (CHB) Management Costs in Sweden. 2006. Presented at the 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Paris, France
- <sup>35</sup> Perrillo RP The management of chronic hepatitis B. *Am J Med*. 1994;96(1A):34S.
- <sup>36</sup> Marcellin, P, Boyer, N, Piratvisuth, T, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis B who had received prior treatment with nucleos(t)ide analogues--the PEGLAM cohort. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2):S187.
- <sup>37</sup> Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *Clin Invest*. 1998;102(5):968.
- <sup>38</sup> Boni C, Penna A, Ogg GS, et al. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology*. 2001;33(4):963.
- <sup>39</sup> Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003; 38:818.
- <sup>40</sup> Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714.

## ANEXOS

---

**ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La hepatitis B crónica es una enfermedad provocada por un virus, que tiene duración mayor a 24 semanas; es en la mayoría de los casos asintomática y cuando hay síntomas, se suele manifestar por fatiga, malestar general, fiebre, coloración amarilla en la piel. La sangre representa la fuente principal de infección, otras fuentes de infección son el semen, saliva, leche materna, secreción vaginal, secreciones a través de heridas. Afecta a 1.4 millones de personas y causa 2,000-4,000 muertes/año sólo en Estados Unidos e incrementa el riesgo de cáncer de hígado y cirrosis. El tratamiento de la infección es trascendental, dado que reduce el riesgo de estas complicaciones; sin embargo algunos pacientes no responden con tratamientos convencionales, por lo que se han buscado nuevas opciones de tratamiento, se ha propuesto a nivel mundial al entecavir como una opción en pacientes que no han respondido a otros medicamentos. El entecavir es un tratamiento poco utilizado en México, dado que en muchos hospitales aún no está disponible y no se ha publicado mucha información sobre la respuesta de la infección con el tratamiento en este país.

Por medio de la presente, hago constar que he sido informado (a) de mi participación en el protocolo de investigación titulado: “Respuesta al tratamiento con entecavir en infección crónica por virus de hepatitis B resistente a otros fármacos en la población mexicana”

Dicha participación consiste en la revisión de mi expediente clínico y extracción de datos como antecedentes de importancia, cifras de laboratorio y datos de las consultas que recibí desde que comencé con el tratamiento con entecavir hasta la actualidad, que serán tomados y analizados por parte de los investigadores responsables. Para lo cual, me han garantizado absoluta confidencialidad. Esta información será utilizada únicamente en el estudio arriba mencionado, con fines de evaluar la mejoría en indicadores de la infección del hígado con entecavir.

Podré cancelar sin presión alguna, mi participación en el estudio.

México DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2012

---

PACIENTE O PERSONA RESPONSABLE

---

TESTIGO

---

MEDICO RESPONSABLE

---

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**


---

NOMBRE: \_\_\_\_\_

NÚMERO DE AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ GÉNERO: (FEMENINO) (MASCULINO)

TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO, ÍNDICE TABÁQUICO: \_\_\_\_\_

ETILISMO, ESPECIFIQUE: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA LAS COOMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

FÁRMACOS ANTIVIRALES RECIBIDOS PREVIAMENTE: \_\_\_\_\_

TIEMPO QUE RECIBIÓ OTROS ANTIVIRALES: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA: (SI) (NO) CHILD: \_\_\_\_\_

**DATOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO:**

CARGA VIRAL UI/ML		ALT		CREATININA	
LOGARITMO		BILIRRIBUNA TOTAL		HB	
TP		B. DIRECTA		IMC	
TTPA		B INDIRECTA		COLESTEROL	
PROTEÍNAS		GLUCOSA		TRIGLICÉRIDOS	
ALBÚMINA		UREA		OBSERVACIONES	
AST		HBeAg			
BIOPSIA		ULTRASONIDO			

**DATOS A LAS 12 SEMANAS**

CARGA VIRAL UI/ML		ALT		CREATININA	
LOGARITMO		BILIRRIBUNA TOTAL		HB	
TP		B. DIRECTA		IMC	
TTPA		B INDIRECTA		COLESTEROL	
PROTEÍNAS		GLUCOSA		TRIGLICÉRIDOS	
ALBÚMINA		UREA		OBSERVACIONES	
AST		HBeAg			
BIOPSIA		ULTRASONIDO			

## DATOS A LAS 24 SEMANAS

CARGA VIRAL UI/ML		ALT		CREATININA	
LOGARITMO		BILIRRIBUNA TOTAL		HB	
TP		B. DIRECTA		IMC	
TTPA		B INDIRECTA		COLESTEROL	
PROTEÍNAS		GLUCOSA		TRIGLICÉRIDOS	
ALBÚMINA		UREA		OBSERVACIONES	
AST		HBeAg			
BIOPSIA		ULTRASONIDO			

## DATOS A LAS 48 SEMANAS

(LLENAR ESTE APARTADO SÓLO SI EL PACIENTE COMPLETÓ LA SEMANA 48 DE TRATAMIENTO)

CARGA VIRAL UI/ML		ALT		CREATININA	
LOGARITMO		BILIRRIBUNA TOTAL		HB	
TP		B. DIRECTA		IMC	
TTPA		B INDIRECTA		COLESTEROL	
PROTEÍNAS		GLUCOSA		TRIGLICÉRIDOS	
ALBÚMINA		UREA		OBSERVACIONES	
AST		HBeAg			
BIOPSIA		ULTRASONIDO			