



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

“DR. BENARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

Título

***Eficacia del tratamiento con análogos nucleósidos y nucleótidos en
pacientes con hepatitis B crónica. Estudio transversal***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS

CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



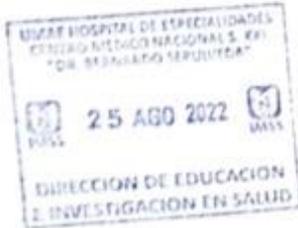
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"Eficacia del tratamiento con análogos nucleósidos y nucleótidos en pacientes
con hepatitis B crónica. Estudio transversal"**



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Victoria Mendoza Zubieta'.

DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

**JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera'.

DOCTORA

**NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Aleida Bautista Santos'.

DOCTORA

**ALEIDA BAUTISTA SANTOS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**

INDICE

RESUMEN	6
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACION	16
PREGUNTA DE INVESTIGACION	17
HIPOTESIS	17
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y METODOS	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
CRITERIOS DE SELECCION	19
TAMAÑO DE MUESTRA	20
ANÁLISIS DE DATOS	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
ASPECTOS ETICOS	25
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIÓN	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
ANEXOS	38



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBOÉTICA CONBOÉTICA 09 CEI 033 2017082

FECHA Martes, 06 de julio de 2021

M.E. Aleida Bautista Santos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Eficacia del tratamiento con **análogos nucleósidos y nucleótidos en pacientes con hepatitis B crónica. Estudio transversal**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-128

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, por ser una fuente de inagotable apoyo, comprensión y principalmente por todo el amor en este largo camino que es la medicina; porque sin ustedes no sería la persona y el médico que soy el día de hoy.

A mi tutora la Dra. Aleida Bautista, por ser una gran maestra y profesora; aún cuando no formaba parte del servicio de gastroenterología, siempre estuvo presente a lo largo de mi formación como gastroenterólogo. Gracias por sus enseñanzas y su amistad.

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Especialidad No. De Cuenta Correo electrónico	González Rodríguez Carlos Alberto 449-201-7984 UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA Facultad de Medicina Gastroenterología 520233498 albertoglrzdz93@gmail.com
2. Datos de los tutores	
Tutor:	DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS Especialista en Gastroenterología Maestría en Ciencias Médicas, IPN Médico Adscrito del servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 55-56276900 Correo electrónico: aleibauti@gmail.com
3. Datos de la Tesis	
Título No. De paginas Año Numero de registro	<i>“Eficacia del tratamiento con análogos nucleósidos y nucleótidos en pacientes con hepatitis B crónica. Estudio transversal”</i> 2021 R-2021-3601-128

RESUMEN

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA. ESTUDIO TRANSVERSAL

Antecedentes.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un grave problema de salud pública, con una epidemiología variable debido a factores como los diferentes esquemas de vacunación y la migración. Se estima que la infección crónica por VHB resulta en más de 887 mil muertes al año. La hepatitis B crónica sin tratamiento es causa de cirrosis hepática y de carcinoma hepatocelular, este último se puede presentar aún en ausencia de cirrosis.

El tratamiento se divide en dos tipos: finito e indefinido siendo los análogos nucleósidos y nucleótidos los preferidos por su baja barrera a la resistencia así como la sencillez de la posología y pocos efectos secundarios.

Pregunta de Investigación. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo para la cura de la hepatitis B crónica?

Objetivo. Comparar la eficacia del tratamiento con entecavir y tenofovir en pacientes con hepatitis B crónica.

Material y métodos. Diseño: transversal, descriptivo, no aleatorio por conveniencia, retrolectivo Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Sujetos: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hepatitis B crónica que estén en tratamiento con entecavir ó tenofovir en seguimiento en la clínica de hepatitis. Tiempo: 01-enero de 2015 a marzo de 2021. Procedimientos: revisión de expedientes de pacientes con hepatitis B crónica en tratamiento con entecavir y tenofovir.

Análisis Estadístico: Estadística descriptiva medidas de tendencia y dispersión, media, mediana, desviación estándar, porcentajes. Estadística analític: Se usará T de student o U de Mann Whitney para mostrar diferencia entre grupos , de acuerdo a la distribución de las variables. Prueba chi-cuadrado para análisis del desenlace que es dicotómico y prueba de Wilcoxon para mostrar diferencias.

Resultados: Se analizaron 33 pacientes. En las características basales (Tabla 1) de la muestra predominó el género masculino en 51.5% (17), la media de edad fue 59 años (+/-11.25). La coinfección con VIH estuvo presente en 18% (6). La mediana de carga viral basal fue de 2´500,000 (3940-191´500,000 copias/ml). La mediana de APRI basal 0.3 (0.2-1.6) y de FIB-4 1.33 (1.0-2.2).

En el análisis multivariado se documentó diferencia en el APRI basal comparado con el actual, es decir mejoría pre y pos- tratamiento $p < 0.05$, no hubo diferencia en la comparación de FIB-4 antes y después de tratamiento.

Infraestructura y experiencia de grupo: oficina de médicos del departamento de gastroenterología. El personal participante está capacitado para la atención de los pacientes con hepatitis B crónica en fase de hepatitis o de cirrosis.

Palabras clave: *Hepatitis B crónica. Entecavir, Tenofovir.*

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) persiste como un grave problema de salud pública, con una epidemiología variable debido a factores como los diferentes esquemas de vacunación y la migración. (1) Se estima que la infección crónica por VHB resulta en más de 887 mil muertes al año y que el número de muertes de VHB relacionada a cirrosis y neoplasia incrementó un 33% desde 1990 hasta el 2013.

La infección por VHB resulta en una amplia gama de hepatopatía, desde un estadio subclínico hasta una falla hepática fulminante. La identificación de los antígenos virales y anticuerpos anti-antígeno nos permite determinar si el paciente se encuentra infectado crónicamente, presenta inmunidad por infección natural o inmunidad por vacunación. (8)

El riesgo de desarrollar infección crónica disminuye con la edad al momento de infección, un 90% de aquellos que se infectan en los primeros 6 meses, del 20-30% de aquellos de los 6 meses a los 5 años y únicamente el 25% de aquellos que lo adquieren en la infancia desarrollarán cirrosis o hepatocarcinoma en la adultez y solo el 5% de los pacientes adultos desarrollan cronicidad. (3,5)

Su transmisión es principalmente mediante vía percutánea o exposición de mucosa a sangre u otros fluidos infectados (4,5); por lo que la promiscuidad sexual y el uso de drogas endovenosas son los principales factores de riesgo causantes de la mayoría de los nuevos casos de VHB en Estados Unidos y Europa Occidental. La "Organización Mundial de la Salud" ha implementado diferentes estrategias para eliminar la infección por VHB a nivel global mediante el incremento en la vacunación, tamizaje y tratamiento. (2)

EPIDEMIOLOGÍA

En el 2010 se encontró que alrededor de 248 millones de personas a nivel mundial padecían infección crónica por VHB, determinando altas variaciones en la positividad HBsAg entre baja (<2%) y alta (>8%) (1,3). Se estimó que regiones como el África Subsahariana y países del oeste del pacífico presentaban una alta tasa de prevalencia; indicando la persistencia de necesidad de continuar con las medidas de prevención.

El descenso en la prevalencia particularmente en naciones industrializadas es debido a los esfuerzos realizados mediante las campañas de vacunación, los protocolos de revisión de los hemoderivados, tamizaje post exposición de los profesionales de la salud, entre otros; siendo que países en desarrollo tengan dificultades en implementar dichas medidas y resultando en la concentración de altas tasas de prevalencia e incidencia. (3)

A pesar de las estrategias y campañas de vacunación, ha sido imposible prevenir substancialmente casos de hepatitis aguda por VHB, especialmente en áreas de alto riesgo. (6)

En México se implementó el programa de vacunación en 1991, alcanzando una cobertura en menores de 1 año del 71 al 99%, siendo del 92% en los últimos 15 años. (8)

Un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2007 estableció que 1.7 millones de mexicanos habían padecido infección por VHB y que 107 mil sufrían de un estado de cronicidad. (9)

Se publicó en el 2018 por López Gatell et-al un artículo, encontrando que México persiste siendo un país de baja prevalencia, al encontrar hallazgos consistentes con evidencia previa de una incidencia acumulada de 0.59 a 1.04 por cada 100 mil habitantes en los años 2005 a 2010. De acuerdo con el reporte

realizado por la ENSANUT en el 2012 en México se tiene una cobertura del 80% en los infantes por el plan de vacunación de VHB. (8)

VIROLOGÍA

El virus de la hepatitis B consiste es un virus hepatotrópico envuelto con un DNA parcialmente de doble cadena perteneciente a la familia "*Hepadnaviridae*", que se replica y reproduce exclusivamente en los hepatocitos. (1,8) Existen tres antígenos principalmente involucrados en la infección y propagación de la enfermedad.

El antígeno de superficie o "HBsAg" es una glicoproteína que envuelve al virus, el antígeno core o "HBcAg" el cual contiene o forma la cápside del virus y finalmente el antígeno de envoltura o "HBeAg" que es principalmente secretado hacia el espacio extracelular durante la infección. (8)

Una vez que ocurre una infección aguda, la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico es eficiente. Sin embargo, en los casos que la infección se vuelve crónica existe una disfunción progresiva de la función de los linfocitos T específicos para VHB. (1)

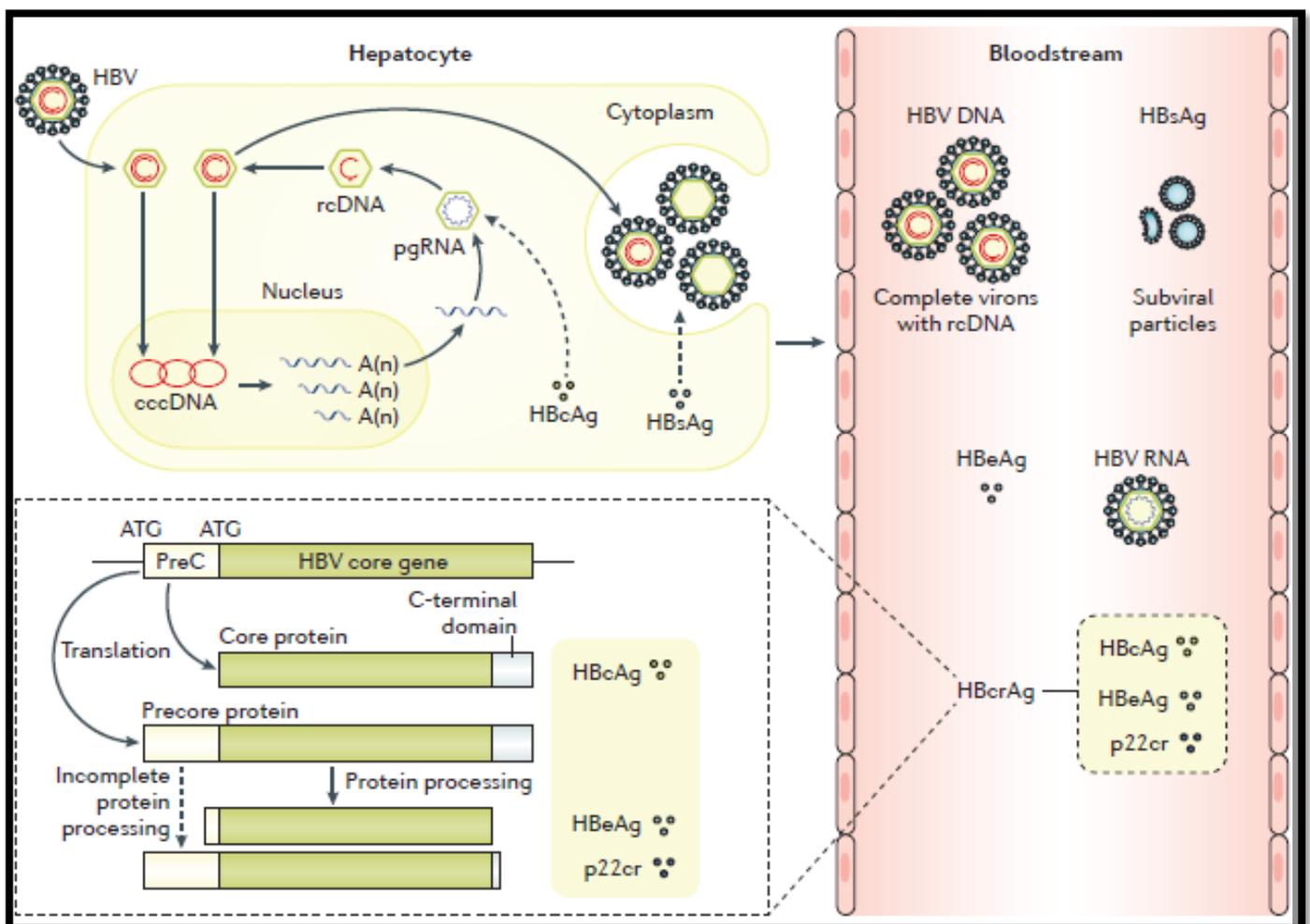
El riesgo para desarrollar hepatopatías crónicas se eleva por factores del huésped y del virus, como la predisposición para el desarrollo de cronicidad y la prolongación de la fase de eliminación del virus, permitiendo más ciclos de replicación en el hepatocito. (11)

La clasificación del VHB se realizó en ocho genotipos A a H y se subclasifican posteriormente en subgenotipos; siendo los más frecuentes en México los genotipos "F y H", además de una alta incidencia del genotipo "G" en sexo servidores y pacientes homosexuales. (12,13)

Aún con el mismo genotipo, existen considerables diferencias en la historia natural y la patogénesis puede identificarse, llegando a variar en el riesgo

de desarrollo de neoplasia hasta en algunos subgenotipos sin tener que pasar por el estado de cirrosis hepática. (11)

El VHB infecta y se replica mediante un proceso de múltiples pasos dentro del hepatocito, que involucra interacción de la glicoproteína del HBsAg con el proteoglicano sulfato de la superficie celular. Posteriormente el VHB interactúa con su receptor más específico el "NTCP" mediante la alta afinidad con la proteína "pre-S1"; permitiendo la internalización del virus. Una vez internalizado el genoma del "rcDNA" es transportado hacia el núcleo y convertido a un DNA covalente. El "pgRNA" es exportado del núcleo y forma las formas necesarias para la conformación del DNA helicoidal. La excreción del genoma del VHB las cápsides se unen a las proteínas de superficie producidas en el retículo endoplásmico, permitiendo su salida mediante una vía secretora. (26)



HISTORIA NATURAL

La infección crónica del VHB es un proceso dinámico que refleja que no todos los pacientes con infección crónica cursan con hepatitis crónica. Se divide en cinco fases no secuenciales en las que se toma en cuenta la presencia de HBeAg, niveles de DNA, valores de alanino aminotransferasa y presencia/ausencia de inflamación hepática.

Fase 1 o de infección crónica HBeAg positivo es considerada la etapa más contagiosa y con pocas probabilidades de seroconversión espontánea y es caracterizada por presencia de nula o mínima inflamación hepática y niveles de ALT normales.

Fase 2 o de hepatitis, expresa un estado de inflamación con altos niveles de ALT y presencia de necro inflamación hepática; en esta fase muchos pacientes pueden lograr la seroconversión y supresión del DNA.

Fase 3 o previamente conocida como estado de portador es aquella que ya presenta anticuerpos anti-HBeAg, DNA bajo o indetectable y ALT normal; representa un bajo riesgo de progresión a hepatocarcinoma.

Fase 4 o HBeAg seronegativa es similar a la fase 2, únicamente con la diferencia de no contar con positividad al antígeno HBe.

Fase 5 se le conoce como infección oculta, ya que presenta seronegatividad a HBeAg y positividad a HBcAg. (1,12)

La incidencia acumulada de cirrosis en pacientes con hepatitis B crónica sin tratamiento es del 8 a 20% y de aquellos que desarrollaron cirrosis el riesgo de descompensación hepática es del 20%; además se tiene un riesgo anual de hepatocarcinoma del 2-5%. (1,14)

Existen herramientas como el “PAGE-B Score” que nos permiten predecir el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma durante los primeros 5 años de terapia antiviral con entecavir o tenofovir. (1)

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es la mejoría de la calidad de vida y sobrevivencia al prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones como lo son la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma; además de evitar la reactivación de la enfermedad en pacientes con seroconversión, la transmisión vertical de madre a hijo y las manifestaciones extrahepáticas asociadas.

Existen importantes factores que intervienen en la probabilidad de alcanzar dichos objetivos como son la etapa de la historia natural de la enfermedad en la que se inició el tratamiento y la edad de inicio de este. (1)

Se define como supresión de la replicación cuando existe una normalización de las transaminasas, pérdida del HBeAg con o sin desarrollo de anticuerpos y mejoría a nivel histológico; así como la resolución de la infección crónica por VHB al lograr la eliminación del HBsAg con adquisición de anticuerpos contra el mismo. La cura virológica se define como la pérdida del HBsAg con desarrollo de anticuerpos ante el mismo y supresión sostenida del DNA; mientras que la cura virológica es en la que se elimina el virus incluyendo la forma “ccDNA”. El mejor predictor para una remisión sostenida sin tratamiento es la pérdida del HbsAg pero esto se logra infrecuentemente con las terapias actuales. (14)

Las indicaciones para el inicio del tratamiento dependen de la combinación de variables como lo son el DNA, ALT y la severidad de la enfermedad hepática, la cual se evalúa mediante biopsia hepática.

Los pacientes sin cirrosis deben de presentar un nivel de DNA >2,000 UI/ml, ALT mayor del límite superior normal y evidencia histológica de necro inflamación o fibrosis moderada; siempre teniendo en consideración la edad del paciente, estado de salud general, antecedentes familiares de cirrosis o hepatocarcinoma y la presencia de manifestaciones extrahepáticas. (1)

Actualmente se cuenta con dos opciones terapéuticas las cuales consisten en las nuevas terapias antivirales de acción directa (AAD) y el interferón alfa pegilado (IFNaPeg); se conoce que los efectos adversos de estos últimos son más frecuentes. Los antivirales de acción directa que actualmente se encuentran autorizados para su utilización tanto en los Estados Unidos como en Europa se dividen en aquellos con altas tasas de resistencia como lo son lamivudina, telbivudina y adefovir y aquellos con tasas bajas de resistencia como tenofovir disoproxil/tenofovir alafenamida y entecavir. Los AAD son medicamentos con un alto perfil de seguridad, lo que permite su utilización en cualquier tipo de población con infección por VHB, incluyendo aquellos con hepatopatía descompensada, receptores de trasplante hepático, manifestaciones extrahepática y casos tanto agudos como crónicos.

Al contrario de la terapia basada en IFNaPeg tiene una importante variabilidad en la tasa de respuesta y su pobre perfil de seguridad; por lo que su uso se limita a ciertos subgrupos de pacientes. (1, 14, 15) La recomendación general para el inicio del tratamiento con antivirales de acción directa que posean una tasa baja de resistencia, siendo estos potentes análogos de nucleósidos.

En pacientes HBeAg positivo la tasa de respuesta virológica tras una terapia con entecavir (ETV) por 5 años es del 99% y 53% de probabilidad de pérdida del HBeAg; en comparativa una terapia basada con tenofovir disoproxil en el mismo tipo de población el 97% tiene respuesta virológica, normalización de ALT en el 73% y pérdida del HBeAg en un 49%. (1, 23,24)

Actualmente es poco claro que agente antiviral es superior en cuanto a mejorar el pronóstico de los pacientes con infección crónica por VHB; por lo que ha sido motivo de investigación. Existen estudios clínicos randomizados en los

cuales se compara la efectividad para lograr los diferentes objetivos del tratamiento y reducir las probabilidades de complicación como progresión, desarrollo de hepatocarcinoma y mortalidad. Un estudio retrospectivo conducido por Nghiem et-al en el 2016 en el que se incluyeron 557 pacientes vírgenes al tratamiento sin hepatopatía crónica, a quienes se les inició el tratamiento ya sea con entecavir o tenofovir disoproxil; encontrando una tasa de respuesta viral completa del 87.7% vs 87.0% (Entecavir / TDF); concluyendo que ambas terapias poseen tasas similares de respuesta a los 24 meses. (25)

Se han realizado comparaciones entre los diferentes análogos de nucleósidos de baja resistencia entre los cuales los principales son entecavir y tenofovir, teniendo como propósito comparar la eficacia y seguridad de ambos medicamentos, un metaanálisis realizado en el 2016 en pacientes con infección crónica por VHB y cirrosis relacionada al mismo, encontrando que a los 3 meses de iniciado el tratamiento con TDF poseía mayor eficacia en la supresión viral y mejoría de las pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo sin encontrar diferencia estadísticamente significativa a largo plazo. Se encontró además que ambos medicamentos tienen una importante influencia sobre la tasa de filtrado glomerular, en especial el TDF. (21)

Se ha establecido que una vez que se ha desarrollado cirrosis hepática secundaria a infección por VHB, la enfermedad puede progresar hacia la descompensación y el desarrollo de hepatocarcinoma; por lo que ha sido de interés establecer los beneficios del inicio de terapia AAD en esta población.

Actualmente como ya se ha mencionado las terapias recomendadas en este subgrupo de pacientes continúa siendo tanto TDF como ETV, ya que la eficacia de lamivudina y telbivudina están limitadas por altas tasas de resistencia y adefovir se limita por su baja potencia y tiempo de acción retardado; persistiendo la preocupación sobre la nefrotoxicidad y la enfermedad metabólica ósea en pacientes tratados con TDF. (17,18)

Un estudio retrospectivo realizado por Terry Cheuk et-al en el 2019 en el que se analizó la información de 29,350 mil pacientes que inicialmente fueron

tratados con entecavir o tenofovir disoproxil por 6 meses en los periodos del 2008 al 2018; con la intención de establecer los efectos de dichas terapias en el riesgo de hepatocarcinoma. Se encontró posterior a realizar un seguimiento promedio de 3.6 años que el tratamiento con tenofovir disoproxil se asoció con un menor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma comparado con el grupo tratado con entecavir. Es de relevancia comentar que en dicho estudio el 95% de la población fue tratado con TDF y poseía una edad menor y menor proporción de pacientes en estado de cirrosis; haciendo dichos resultados cuestionables agregando la limitación metodológica. (19)

Un estudio publicado por el "*Journal of Hepatology*" en el 2019 de manera retrospectiva incluyó 2,897 pacientes vírgenes a tratamiento se les inició tratamiento con ETV o TDF; encontrando que el riesgo de hepatocarcinoma no tenía diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos ni el riesgo de mortalidad o de necesidad de trasplante hepático. (20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hepatitis B crónica es un grave problema de salud pública, que a pesar de conocer múltiples factores de riesgo y la manera de prevenirlos; en ciertos países en vías de desarrollo no se cuenta con la posibilidad de llevar a cabo dichas estrategias.

En la actualidad se cuenta con dos opciones terapéuticas, las cuales están basadas en interferón alfa pegilado y las nuevas opciones de los antivirales de acción directa, los cuales poseen tasas de respuesta satisfactorias y pocos efectos adversos. Por lo que es importante analizar cual es el medicamento con mayor eficacia.

JUSTIFICACIÓN

La infección por virus de hepatitis B se presenta como un problema de salud pública, al estimarse que en la actualidad más de 240 millones de personas a nivel global la padecen y ocasiona de 887 mil muertes al año por enfermedades asociadas; a pesar de las medidas de prevención (incluida la vacunación) instauradas por diferentes organizaciones de salud a nivel mundial y regional, sigue siendo una causa importante de enfermedad hepática terminal.

Los estudios que se han realizado hasta el momento han clasificado las diferentes terapias con las que se cuenta y emitido recomendaciones para su implementación en los diferentes subgrupos de pacientes con hepatitis B crónica. Sin embargo, aún existe información limitada sobre la comparación de la eficacia y seguridad de las terapias de primera línea, así como su impacto en la historia natural de la enfermedad.

El tratamiento de esta enfermedad puede ser indefinido con terapias orales como el tenofovir y entecavir o por corto tiempo como es el tratamiento con interferón pegilado. Las terapias orales son las preferidas por la adecuada tolerabilidad y efectos adversos mínimos; esto nos lleva a la necesidad de definir

cual de las opciones disponibles tiene mayor eficacia para lograr la supresión de la replicación viral, normalización de pruebas de funcionamiento hepático y la curación virológica en estudios de vida real. Se considera que la hepatitis B crónica es una enfermedad subdiagnosticada en gran medida por la poca disponibilidad de los recursos para evaluar de manera adecuada a los pacientes. La clínica de hepatitis de la unidad cuenta con lo necesario para valorar a los pacientes como son pruebas de función hepática, panel viral completo de VHB, carga viral de VHB, estudios de imagen y biopsia hepática en quienes fuera necesario. Aunado a la necesidad de tener estudios de vida real para valorar los tratamientos de esta patología es de suma importancia definir el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tratamiento más efectivo para la cura de la hepatitis B crónica?

HIPÓTESIS

El tratamiento con tenofovir tiene mayor eficacia que el tratamiento con tenofovir en pacientes con hepatitis B crónica

OBJETIVOS

General:

Evaluar la eficacia del tratamiento con análogos nucleótidos y nucleósidos en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica.

Específicos:

- 1) Describir las características generales de la población.
- 2) Reportar las pruebas de función hepática a los 3 meses de iniciado el tratamiento.
- 3) Registrar la presencia de falla renal asociada al tratamiento antiviral.
- 4) Describir la presencia de otros factores de riesgo para hepatopatía crónica como: obesidad o sobrepeso, consumo de alcohol, síndrome metabólico, consumo de hepatotóxicos.
- 5) Mejoría en los índices no invasivos de fibrosis: APRI Y Fib-4

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Clínico

Población (Universo de trabajo).

Sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de hepatitis B crónica en tratamiento con entecavir ó tenofovir.

Ámbito geográfico.

Población residente en el área de influencia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

Límites en el tiempo

01 de enero de 2015 al marzo de 2021.
Tiempo de recolección 5 años.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- 1.- Diagnóstico de Infección crónica por VHB definido por la presencia del antígeno de superficie más de 6 meses.
- 2.- Mayores de 18 años.
- 3.- Infección crónica por VHB: fase de hepatitis ó cirrosis o definido por presencia de várices esofágicas o características compatibles por ultrasonido abdominal.
- 4.- Tratamiento con tenofovir ó entecavir
- 6.- Expediente clínico completo donde incluya pruebas de función hepática completas, carga viral de VHB, panel viral de VHB, ultrasonido de abdomen, endoscopía en los pacientes con diagnóstico de cirrosis.

Criterios de exclusión

- 1.- Expediente clínico incompleto
- 2.- Que no firmen carta de consentimiento informado.
- 3.- Pacientes coinfectados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Muestreo

No probabilístico.

Cálculo de tamaño de muestra: debido a que es un estudio de cohorte con dos grupos, se utilizó la fórmula para dos proporciones, con sensibilidad del 95%.

Delta: 0.07

Z α : 1.96

Error máximo de 8%

Por lo que se requieren 164 sujetos.

Fórmula

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Tomado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S36-S41ⁱ

Se incluyeron todos los pacientes que estâne en seguimiento en la clínica de hepatitis en el período de estudio.

Análisis estadístico

La base de datos se realizó en el programa SPSS 24 y se codificará cada una de las variables para poder realizar posteriormente el análisis estadístico descriptivo y analítico.

Estadística descriptiva: se realizará con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizarán con la prueba Chi-cuadrada, obteniendo riesgo relativo y determinando significancia estadística con $p < 0.05$.

Para la estadística analítica: en el modelo multivariado utilizaremos regresión logística para las variables cuantitativas que hayan tenido significancia

estadística en el modelo bivariado. Para demostrar diferencias en los grados de fibrosis la prueba de Wilcoxon.

Definición operacional de variables

Variable	Definición- conceptual	Definición- operacional	Tipo de medida	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera consulta	Se tomará de la vigencia del paciente que se encuentra en el expediente clínico.	Años	Cuantitativa
Género	Definido por las características fenotípicas al nacer	Se tomará del expediente clínico	Hombre – mujer	Cualitativa dicotómica.
Carga viral de virus de Hepatitis B	DNA del virus al menos 6 meses previos a iniciar tratamiento	Se tomará del expediente clínico.	Unidades Internacionales /mililitro	Cuantitativa ordinal
Antígeno de superficie de virus B		Se tomará del expediente clínico	Reactivo/ no reactivo	Cualitativa dicotómica
Cirrosis hepática	Determinado por la presencia de várices esofágicas por endoscopia y por características por ultrasonido	Realizado 6 meses previos a tratamiento, datos obtenidos del expediente clínico.	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
APRI: Radio transaminasas/ plaquetas	Fórmula AST/LSN de laboratorio de AST Plaquetas ($10^9/L$) x 100	Calculado al menos 3 meses previos y posterior al tratamiento. Se calculará con datos del expediente clínico.	Números enteros y decimales.	Cuantitativa ordinal
FIB-4	Fórmula Edad x AST (U/L) Plaquetas $10^9/L$ x (ALT U/L) ^{1/2}	Calculado al menos 3 meses previos y posterior al tratamiento. Se calculará con datos del expediente clínico.	Números enteros y decimales.	Cuantitativa ordinal
Diabetes mellitus tipo 2	Dos determinaciones de glucosa sérica >126mg/dl, una	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica

	determinación al azar >200mg/dl			
Consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 20 gr/día en mujeres ➤ >40 gr/día en hombres 	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
MELD	Fórmula: $9.57\text{Ln}(\text{creat})+3.78\text{Ln}(\text{bilirrubina})+11.2\text{Ln}(\text{INR})+6.43$	Datos tomados del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal
Tipo de tratamiento.	1.- Entecavir 2.- Tenofovir	Se tomará del expediente clínico	1 ó 2	Cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal	Se calcula con la fórmula peso/talla al cuadrado	Se calculará con los datos del expediente clínico. Nota previa a inicio de tratamiento.	Números enteros. Kg/m ²	Cuantitativa ordinal

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del personal directivo y aprobación del Comité de Ética e Investigación Local del IMSS, se procedió a revisar los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica.

El diagnóstico de hepatitis B se estableció por la persistencia de AgsHB más de 6 meses y la determinación del AgeHB positivo o negativo para definir el inicio de tratamiento de acuerdo a la carga viral >2000 UI/ml o > 20 000 UI/ml con apego a guías de práctica clínica internacionales, además de presencia de necroinflamación o fibrosis en los pacientes que cuenten con biopsia hepática.

En pacientes con cirrosis hepática, se inició tratamiento sin importar la carga viral (revisión de expedientes). El seguimiento de estos pacientes se hizo cada 6 meses con panel viral completo de hepatitis b, carga viral de VHB, pruebas de función hepática completas y en caso necesario ultrasonido abdominal en los pacientes con cirrosis hepática como tamizaje de carcinoma hepatocelular.

Se realiza de manera rutinaria el tamizaje para hepatocarcinoma a todos los pacientes al inicio del abordaje diagnóstico.

Se seleccionaron quienes cumplan con los criterios de inclusión, se llenó la hoja de recolección de datos; las hojas de recolección se archivaron en una carpeta y son resguardadas en los archivos del departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades.

Una vez obtenida la información, se realizó la base de datos y se codificó cada una de las variables para poder hacer el análisis estadístico.

Estadística descriptiva: se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada, obteniendo riesgo relativo y determinando significancia estadística con $p < 0.05$.

Para la estadística analítica: en el modelo multivariado utilizaremos regresión logística para las variables cuantitativas que hayan tenido significancia estadística en el modelo bivariado. Para demostrar diferencias en los grados de fibrosis la prueba de Wilcoxon.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 25 para Mac.

Finalmente se procedió a redactar los resultados, indicando cual fue el tratamiento más eficaz para hepatitis B crónica, si hubo mejoría en la calidad de vida con el tratamiento y saber si los índices de fibrosis disminuyeron con el tratamiento. Continuamos con la redacción de la discusión y resultados y finalmente se emitieron las conclusiones y recomendaciones.

PROCEDIMIENTOS.

1. Selección de los pacientes a ingresar al estudio de manera no aleatoria por conveniencia. Se seleccionaron todos los sujetos con diagnóstico de hepatitis B crónica en fase de cirrosis o hepatitis en evaluación en la clínica de Hepatitis del Departamento de Gastroenterología.
2. Seguimiento de los pacientes. Se revisó el expediente clínico en una sola ocasión.
3. Concentración y análisis de la información. Una vez obtenida la información, se hizo la base de datos y se codificó cada una de las variables para poder realizar posteriormente el análisis estadístico mediante el paquete SPSS versión 25 para poder realizar un análisis estadístico descriptivo y analítico de las variables estudiadas. Finalmente se describieron los resultados obtenidos, donde se indicó cual fue el tratamiento más eficaz para la hepatitis B crónica, si hubo mejoría en los índices no invasivos de fibrosis. Posteriormente se procedió a la redacción de la discusión y resultados y finalmente se emitieron las conclusiones y recomendaciones.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo puesto que no se hizo modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio ya que se trata de un estudio observacional descriptivo, se revisaron expedientes clínicos ponderando en todo momento la preservación de la confidencialidad del participante; de acuerdo al artículo 23 del Título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México.

La carta de consentimiento informado cumplió con los apartados necesarios. Con bases legales y éticas vigentes, preservando el respeto a los participantes, se realizará la investigación, previamente aprobado tanto por el Comité Local del IMSS. Se hizo el llenado de una hoja de recolección de datos donde se recabó información clínica del paciente como variables antropométricas y de laboratorio.

De la misma forma, bajo los requisitos solicitados por el área de Dirección y La normativa internacional de ética médica, define los principios que deben guiar cualquier investigación con seres humanos, complementándose entre sí, como el código de Nuremberg que se centra principalmente en los derechos del paciente como parte de la investigación, y la Declaración de Helsinki, que pone especial énfasis en las obligaciones del propio investigador.

En lo que respecta a la normativa nacional, se realizó una revisión del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud con base a los principios básicos de bioética como la *autonomía*, con la decisión propia para elegir su participación en la investigación por medio del procedimiento de consentimiento informado; *beneficencia*, la información generada permitirá saber si el tratamiento mejora la calidad de vida; *confidencialidad*, al salvaguardar la

información recabada, la cual se manejó exclusivamente por los investigadores, de forma discreta y segura; *justicia*, porque todos los pacientes que acepten participar son elegibles inicialmente, independientemente de que después se modifiquen con los criterios de exclusión, y *no maleficencia*, ya que los datos recabados no les representó riesgo alguno.

Se dió prioridad al mantenimiento de la *privacidad*, al evitar manejar datos personales sobre los participantes; *confidencialidad* en lo referente a lo que nos permiten hacer y no hacer con sus datos; y *anonimato* al no otorgarse información alguna que permita la identificación de los participantes, lo cual queda asentado en su consentimiento. Se usó un código de números y el almacenamiento de todos los formularios y datos, particularmente la información con identificadores individuales resguardado por el investigador principal y de conocimiento al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un respaldo electrónico.

Además de obtener el permiso por parte de la dirección general del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, el protocolo fue sometido a valoración por parte de la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud del IMSS, bajo la normatividad institucional vigente y consistente con la Ley para la Protección de Datos Personales (diario oficial 30 de septiembre de 2005) y con lineamientos internacionales sobre documentos electrónicos.

La carta de consentimiento informado fue por escrito donde pondrá la firma el participante pues se detalla: 1) el propósito del protocolo de investigación; 2) significado de cada participación en el estudio; 3) mantenimiento de su confidencialidad; 4) el derecho a rehusar su participación sin perjudicar su relación con la institución o individuos afiliados a la investigación, 6) derecho a interrumpir su participación en cualquier momento. De haber comprendido la información recibida y aclarado todas las dudas surgidas, se solicita su autorización para colaborar con el estudio. Se utilizará el formato institucional para la elaboración de la carta de consentimiento informado.

Cabe amencionar que por el tipo de estudio no se requirió firma de la carta de consentimiento informado pero por protocolo u normativa institucional se hizo.

La carta de consentimiento informado se pueden observar a detalle en el apartado de **Anexos**, donde se deja claro que en caso de alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, pueden comunicarse con los asesores responsables del diagnóstico o directamente con el Comité de Ética del Instituto.

El manejo de resultados se hizo por el investigador principal. Se dió informe de ello al IMSS sobre los resultados como lo solicita la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud sin afectar los intereses de los participantes.

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de ética y por el Sistema de Registro Electrónico en Línea de la Coordinación de Investigación en Salud, SIRELCIS.

Números de registro:

CLIES: (Comité Local de Investigación en Salud) **3601**
Registro ante COFEPRIS: **17CI 09015034**
Registro ante CONBIOETICA: **CONBIOETICA 09CEI023 2017082**

Registro ante SIRELCIS: **R-2021-3601-128**

RECURSOS

Recursos humanos

1. Médico residente
2. Tutor de tesis.

Recursos materiales:

Computadora personal, impresora, programa SPSS, tinta para impresora, hojas blancas.

Recursos económicos:

Este trabajo no requiere inversión extra a la que normalmente se invierte en la evaluación o tratamiento de este tipo de pacientes. Los consumibles serán aportados por el investigador; no se ocuparán recursos institucionales.

FINANCIAMIENTO

El trabajo no recibe financiamiento extrainstitucional, ni por parte de ninguna institución, asociación o industria farmacéutica. La unidad cuenta con las instalaciones propias para la elaboración del proyecto.

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en la revisión de expedientes de la clínica de hepatitis del “Centro médico nacional Siglo XXI” desde la década de los 2000.

Las características basales se muestran en la Tabla 1 de la muestra analizada se encontró una distribución equitativa entre el género masculino y femenino siendo de 17 y 16 (51.5% / 48.5%) respectivamente (gráfico 1) con una media de edad de 59 años (+/- 12.25). Se analizaron variables como el índice de masa corporal (IMC), en esta variable la media fue de (25.85 +/- 4.66) en ligero sobrepeso.

Dentro de las comorbilidades analizadas la hipertensión arterial sistémica se documentó en 13/33 pacientes (39.4%), la diabetes mellitus se documentó en 7/33 pacientes lo cual representa el 21.2% y la dislipidemia en 7/33 (21.2%); la coinfección de VHB con VIH se documentó en 18.2% (6/33). Se encontró que 10 pacientes tuvieron comorbilidades renales lo que representa el 30%: nefritis lúpica, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y enfermedad renal crónica con rechazo del trasplante.

En el análisis de consumo de hepatotóxicos el más frecuente fue el consumo nocivo de alcohol que se presentó en un 51.5%(17/33), seguido de uso de herbolaria en 6/14 (18.2%), el consumo de homeopatía y suplementos alimenticios no regulados en solo 2 de 19 pacientes (6.1%) para ambos grupos.

Se consideró también la exposición a tratamientos previos siendo principalmente a interferón pegilado (IFN-Peg) en un 18.2% (6/33) y lamivudina (3TC) en un 21.2% (7/33). El tiempo de seguimiento promedio fue de 9.48 años (+/-4.82). En el análisis de la carga viral basal, la mediana fue de 2´500,000 (3940-191´500,000 copias/ml) y la mediana de APRI basal 0.3 (0.2-1.6) y de FIB-4 1.33 (1.0-2.2). El 30.3% (10) se encontraron en fase de cirrosis hepática, clasificándolos en Child Pugh A/B/, 8/2, 24.2%/6.1%.

Se tomaron en cuenta variables como creatinina, AST, ALT y plaquetas; para la realización de puntajes para la medición indirecta de fibrosis hepática como APRI y FIB-4, resultando una mediana de APRI de 0.3 puntos (0.2-1.6) FIB-4 mediana de 1.33 puntos (1.0-2.2) indicativas de ausencia de fibrosis avanzada al momento de escrutinio.

En el análisis de datos de laboratorio la mediana de aspartato aminotransferasa (AST) tuvo una mediana de 34 (22.5-101.); la mediana de alaninaminotransferasa fue de 36 (20.5-103): La mediana de creatinina fue de 0.9 mg/dl (0.77-1.05). La plaquetas tuvieron una mediana de 213 000 \pm 77 934.

La seroconversión ocurrió en 3 pacientes 9%. La incidencia carcinoma hepatocelular ocurrió en un paciente 3%. A los 6 y 12 meses de tratamiento el 69% y 64% (16/23 y 16/28) respectivamente tuvieron carga viral indetectable. En 26 pacientes se determinó el AgeHB y de estos el 50% (13) lo tuvieron positivo.

En el análisis por años se encontró lo siguiente: el año 2007 fue el año con más diagnósticos y el año 2014 el año en que más se iniciaron tratamientos.

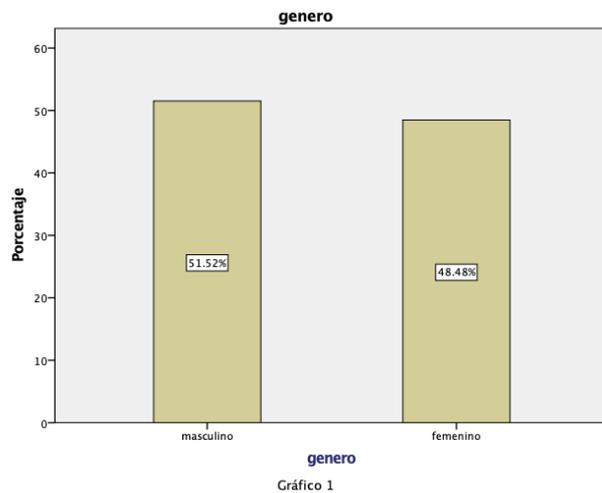


Gráfico 1

Tabla 1. Características de los pacientes con hepatitis B tratados con análogos de nucleósidos y nucleótidos.	
Variable	n= 33
Sexo (Hombre / Mujer) n (%)	17 / 16 (51.5% / 48.5%)
Edad (Años) Media (DE)	59 +/- 12.25
IMC Media (DE)	25.85 +/- 4.66
Comorbilidades n (%)	
Diabetes Mellitus n (%)	7 (21.2%)
Hipertensión Arterial Sistémica n (%)	13 (39.4%)
Dislipidemia n (%)	7 (21.2%)
Consumo Alcohol n (%)	17 (51.5%)
Consumo Herbolaria n (%)	6/14 (18.2%)
Consumo Homeopatía n (%)	2/19 (6.1%)
Consumo Suplementos Alimenticios n (%)	2/19 (6.1%)
Coinfección VIH n (%)	6 (18.2%)
Exposición a tratamiento previo n (%)	16 (45.8%)
• Interferón Pegilado	6 (18.2%)
• Lamivudina	7 (21.2%)
Carga viral basal (UI/ml) Mediana (Percentiles)	2,500,000 (3940 – 197´500,000)
Tiempo de seguimiento Media (DE) Años	9.48 +/- 4.82
Tratamiento Actual n (%)	
• Entecavir	9 (27.3%)
• Tenofovir Disoproxyl Fumarato	20 (60.6%)
• Entecavir + Tenofovir Disoproxyl Fumarato	2 (6.1%)
• Lamivudina + Abacavir + Dolutegravir	1 (3%)
Estadio de Enfermedad n (%)	
• Infección Crónica	
• Hepatitis	
• Estado de Cirrosis Hepática n (%)	10 (30.3%)
○ MELD	12 (6-21)
mediana(percentiles)	8 / 2 / (24.2% / 6.1%)
○ Child Pugh A / B	
Creatinina Basal (mg/dl) Mediana (Percentiles)	0.9 (0.77 – 1.05)
AST Basal Mediana (Percentiles)	34 (22.5 – 101.5)
ALT Basal Mediana (Percentiles)	36 (20.5 - 103)
Plaquetas Basal Mediana (DE)	213,000 +/- 77,934
APRI Basal Mediana (Percentiles)	0.30 (0.2 – 1.6)
FIB-4 Basal Mediana (Percentiles)	1.33 (1.0 – 2.2)

En la tabla 2 se muestra el tratamiento actual de los pacientes: principalmente tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en un 60.6% (20/33), seguido de entecavir (ETV) 27.% (9/33) y finalmente el esquema combinado de lamivudina, abacavir y dolutegravir en 3% (1/33). En dos pacientes en tratamiento TDF-ETV por antecedente de resistencias.

Tabla 2. Tratamiento actual n (%)	
• Entecavir	9 (27.3%)
• Tenofovir Disoproxil Fumarato	20 (60.6%)
• Entecavir + Tenofovir Disoproxil Fumarato	2 (6.1%)
• Lamivudina + Abacavir + Dolutegravir	1 (3%)

En el análisis multivariado se aplicó la prueba de Wilcoxon para mostrar diferencias antes y después del tratamiento documentando diferencia en el APRI basal comparado con el actual, es decir mejoría pre y pos- tratamiento con significancia estadística $p < 0.05$ (se muestra gráfico 2). En el análisis del FIB-4 antes y después de tratamiento no hubo diferencia.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre $apri_{\text{basal}}$ y $apri_{\text{actual}}$ es igual a 0.	Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas	.024	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

DISCUSIÓN

En este estudio de único centro, retrospectivo y retrolectivo; en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis B que ya contaban con tratamiento y en algunos casos exposición previa a múltiples terapias antivirales. Se evidenció una supresión viral a los 6 y 12 meses de tratamiento en el 69% y 64% (16/23 y 16/28) respectivamente; mientras que la incidencia de seroconversión en toda la cohorte fue únicamente del 9% (3/33).

Existen diversos estudios en los que se evalúa la eficacia y seguridad de las terapias antivirales, como el realizado por Ying Han et al en el 2017 tomando como referencia ALT y niveles de carga viral, donde reportan una diferencia significativa entre TDF y ETV en la normalización tanto de los niveles de ALT a los 3 y 6 meses, así como de supresión viral sostenida a los 3 meses de tratamiento, sin existir diferencia a largo plazo. (21) En comparación con nuestros resultados, únicamente el 16% de la muestra (6/33) presentó nivel basal alterado de ALT, con posterior normalización en todos los casos a los 6 meses de tratamiento. Un estudio realizado por Nghiem et al en el 2016, en el que se evaluó el resultado del tratamiento de pacientes con infección crónica por virus de hepatitis B vírgenes a tratamiento, utilizando ETV y TDF; en donde se reportaron tasas de normalización de la carga viral a los 6 y 12 meses de tratamiento de 67.0% vs 68.1% y 74.3% vs 79.1% respectivamente; así como seroconversión sin diferencia entre ambas terapias del 9.0% vs 9.8%. En los resultados obtenidos por nuestro estudio se observó una menor tasa de seroconversión. (25)

El desarrollo de complicación como carcinoma hepatocelular ocurrió en 1 paciente (3%), a lo largo de un seguimiento promedio 9.48 años (+/- 4.82). Seung Up Kim et al realizó un estudio en el 2019 donde se evaluó el pronóstico de los pacientes en tratamiento tanto con TDF como con ETV, teniendo como objetivo principal el desarrollo de carcinoma hepatocelular; encontrando una incidencia del 8.3% en un período de seguimiento de 5 años, además de un riesgo acumulativo a 1, 3 y 5 años del 1.0%, 4.8% y 9.3% respectivamente; sin existir

diferencia significativa entre ambos tratamientos (20). Lo que en comparación con nuestros resultados el único paciente que desarrollo carcinoma hepatocelular ocurrió en un período >10 años de seguimiento desde su diagnóstico inicial y tuvo antecedente de cambio de tratamiento de tenofovir a entecavir por pobre falla a tenofovir.

En el análisis multivariado se documentó diferencia del APRI basal comparado con el actual, es decir mejoría pre y post tratamiento $p < 0.05$, no hubo diferencia en la comparación de FIB-4 antes y después de tratamiento. El mejor método para evaluar el grado de fibrosis o la presencia de cirrosis es la biopsia hepática, la cual evalúa dichos cambios mediante la escala de Ishak.

Se realizó un estudio en el 2013 por X. Du et al en el que se evaluaron los cambios histológicos en pacientes con tratamiento antiviral por largos períodos, en este caso se utilizaron terapias como lamivudina reportando una prevalencia de fibrosis basal de 4 puntos mediante el sistema "Scheuer", en pacientes con niveles normales de ALT y niveles alterados del 84% y 61.3% respectivamente, los cuales se redujeron a un 17.6% y 38.7% respectivamente posterior a una terapia antiviral prolongada con un tiempo mediana de tiempo de 44.5 meses; indicando una regresión de la cirrosis en gran parte de la muestra evaluada. (27). Este estudio es de gran relevancia ya que evidencia que el uso de terapia viral por períodos prolongados puede reducir la severidad de la fibrosis en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis B, esto se realizó con esquema de tratamiento que presenta altas tasas de desarrollo de resistencia. En el mismo año se realizó por parte de Marcellin P. et al un estudio similar en el que se evaluaron los cambios histológicos mediante la escala de Ishak en pacientes tratados con TDF, realizando biopsia hepática basal y a los 5 años de tratamiento; reportando datos extremadamente interesantes y de gran relevancia para el ámbito clínico. El 87% de la muestra que completo el seguimiento presentó mejoría histológica y el 51% presentó regresión de la fibrosis. En los pacientes con cirrosis en la biopsia basal el 74% a los 5 años de seguimiento histológico, ya no presentaban cirrosis. (28)

En comparación con lo realizado en nuestro estudio la limitante es que se utilizaran métodos no invasivos séricos como APRI y FIB-4 para la medición de

los cambios de fibrosis posterior al tratamiento a los 12 meses; ya que estos se ha reportado que tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de fibrosis, fibrosis avanzada y cirrosis del 90% y 36%, 78% y 55%, 77% y 61% respectivamente para APRI; mientras que para FIB-4 es de 70% y 70%, 65% y 70%, 78 y 65% respectivamente. (29)

En necesario determinar si en los pacientes incluidos existe enfermedad ósea como un efecto secundario del uso de tenofovir. Dentro del análisis no se documentó algún paciente con alteración de la función renal asociado a uso de tenofovir, los pacientes con comorbilidades renales recibieron el fármaco con ajuste en la dosis. Actualmente en nuestro hospital se ha iniciado el uso de tenofovir alafenamida con lo que haremos un nuevo seguimiento de los pacientes para valorar diferencias en el uso de este fármaco comparado con tenofovir disoproxil.

Entre las fortalezas del estudio es que el período de seguimiento fue bastante amplio teniendo una media de 9.48 años, con el seguimiento más prolongado siendo de 14.3 años. Debemos mencionar que en nuestro país existen pocas clínicas que cuentan con los recursos necesarios como el panel viral completo y la medición del DNA del virus de hepatitis B para poder definir de manera adecuada en qué fase de la enfermedad se encuentra cada paciente y establecer el mejor momento para iniciar el tratamiento que si bien es cierto es bien tolerado y con pocos efectos adversos, es un tratamiento que deberán tomar por largos periodos de tiempo.

CONCLUSIÓN

Se concluye que el tratamiento con análogos de nucleósidos y nucleótidos es eficaz para la supresión del virus de hepatitis B, así como para disminuir el riesgo de desarrollo de complicaciones como el carcinoma hepatocelular, sin diferencia en sus variantes terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L., Papatheodoridis, G., ... & Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 67(2), 370-398.
2. Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (Eds.). (2020). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Elsevier health sciences.
3. Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., & Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*, 386(10003), 1546-1555.
4. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... & Remuzzi, G. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2095-2128.
5. Ott, J. J., Stevens, G. A., Groeger, J., & Wiersma, S. T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12), 2212-2219.
6. Iqbal, K., Klevens, R. M., Kainer, M. A., Baumgartner, J., Gerard, K., Poissant, T., ... & Teshale, E. (2015). Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from population-based surveillance, 2006–2011. *Clinical Infectious Diseases*, 61(4), 584-592.
7. Stanaway, J. D., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Fitzmaurice, C., Vos, T., Abubakar, I., ... & Cooke, G. S. (2016). The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 388(10049), 1081-1088.
8. López-Gatell, H., García-García, L., Echániz-Avilés, G., Cruz-Hervert, P., Olamendi-Portugal, M., Castañeda-Desales, D., ... & Alpuche-Aranda, C. (2019). Hepatitis B seroprevalence in 10-25-year-olds in Mexico-the 2012 national health and nutrition survey (ENSANUT) results. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(2), 433-439.
9. Valdespino, J. L., Conde-González, C. J., Olaiz-Fernández, G., Palma, O., & Sepúlveda, J. (2007). Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *salud pública de méxico*, 49, s404-s411.
10. Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479, 672-686.
11. Tong, S., & Revill, P. (2016). Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*, 64(1), S4-S16.
12. Sanchez, L. V., Tanaka, Y., Maldonado, M., Mizokami, M., & Panduro, A. (2007). Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of Mexican patients with different risk factors. *Intervirology*, 50(1), 9-15.
13. Panduro, A., Melendez, G. E., Fierro, N. A., Madrigal, B. R., Zepeda-Carrillo, E. A., & Román, S. (2011). Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud publica de Mexico*, 53, S37-S45.
14. Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., & Murad, M. H. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63(1), 261-283.
15. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.
16. Lok, A. S., McMahon, B. J., Brown Jr, R. S., Wong, J. B., Ahmed, A. T., Farah, W., ... & Mohammed, K. (2016). Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 63(1), 284-306.
17. Peng, C. Y., Chien, R. N., & Liaw, Y. F. (2012). Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *Journal of hepatology*, 57(2), 442-450.
18. Singal, A. K., & Fontana, R. J. (2012). Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(6), 674-689.
19. Yip, T. C. F., Wong, V. W. S., Chan, H. L. Y., Tse, Y. K., Lui, G. C. Y., & Wong, G. L. H. (2020). Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology*, 158(1), 215-225.

20. Kim, S. U., Seo, Y. S., Lee, H. A., Kim, M. N., Lee, Y. R., Lee, H. W., ... & Park, S. Y. (2019). A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *Journal of hepatology*, 71(3), 456-464.
21. Han, Y., Zeng, A., Liao, H., Liu, Y., Chen, Y., & Ding, H. (2017). The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *International immunopharmacology*, 42, 168-175.
22. Chen, M. B., Wang, H., Zheng, Q. H., Zheng, X. W., Fan, J. N., Ding, Y. L., & Niu, J. L. (2019). Comparative efficacy of tenofovir and entecavir in nucleos (t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(11), e0224773.
23. Arends, P., Sonneveld, M. J., Zoutendijk, R., Carey, I., Brown, A., Fasano, M., ... & Janssen, H. L. (2015). Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*, 64(8), 1289-1295.
24. Su, T. H., Hu, T. H., Chen, C. Y., Huang, Y. H., Chuang, W. L., Lin, C. C., ... & C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. (2016). Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver International*, 36(12), 1755-1764.
25. Ha, N. B., Trinh, H. N., Rosenblatt, L., Nghiem, D., & Nguyen, M. H. (2016). Treatment outcomes with first-line therapies with entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in a routine clinical practice. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(2), 169-174.
26. Yuen, M. F., Chen, D. S., Dusheiko, G. M., Janssen, H. L., Lau, D. T., Locarnini, S. A., ... & Lai, C. L. (2018). Hepatitis B virus infection. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-20.
27. Du, X., Wang, J., Shao, L., Hu, X., Yang, C., Shen, L., ... & Zhang, W. (2013). Histological improvement of long-term antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Journal of Viral Hepatitis*, 20(5), 328-335.
28. Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I. M., ... & Heathcote, E. J. (2013). Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*, 381(9865), 468-475.
29. Dong, B., Chen, Y., Lyu, G., & Yang, X. (2022). Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis-4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Patients With Autoimmune Hepatitis: A Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 13.

ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: ***Eficacia del tratamiento con análogos nucleósidos y nucleótidos en pacientes con hepatitis B crónica. Estudio transversal***

Lugar y fecha: Ciudad de México a ___ de _____ de 2021

Número de registro: R-2021-3601-128

Justificación y objetivo del estudio: La hepatitis b crónica es una enfermedad que afecta el hígado y puede generar cancer hepático y cirrosis si no recibe tratamiento, el medicamento que usted toma es adecuado para prevenir esto y al tomarlo durante varios años es posible la curación de la enfermedad que usted padece.
El objetivo es valorar la efectividad del tratamiento que usted toma para hepatitis B crónica y compararlo con otras opciones de tratamiento para esta enfermedad. Además de hacerle preguntas acerca de su vida diaria y su relación con el tratamiento que usted toma.

Procedimientos: Se revisará su expediente para obtener datos como: panel viral de hepatitis B, carga viral de hepatitis B al inicio y en citas subsecuentes, número de plaquetas, enzimas hepáticas; edad, peso, talla, medicamento que toma para la hepatitis B.

Posibles riesgos y molestias: La participación en este estudio no tiene riesgo para usted, ya que solo le haremos algunas preguntas generales y se revisarán los datos de su expediente clínico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Usted no obtendrá un beneficio directo, pero contribuirá a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas que son tratadas para esta enfermedad.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: La revisión y los resultados de los datos obtenidos de su expediente se le informarán al concluir el estudio.

Participación o retiro: Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que lo decida; esto no afectará de ninguna manera la atención que recibe en el instituto

Privacidad y confidencialidad: Puede estar seguro de que no se mencionará su nombre ni algún otro dato personal. Los expedientes son resguardados en el archivo clínico del hospital.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Investigador: Dr. Carlos González

Colaboradores:

Dra. Aleida Bautista Santos Médico gastroenterólogo
Matrícula: 98374953 **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología
Adscripción: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI
IMSS Delegación Sur D.F. **Tel:** 55- 43738601 **e-mail:** aleibauti@gmail.com
horario: 14:00 a 20:30 hrs

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la comité de ética local del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Hoja de recolección de datos

Nombre:				Registro:	
Número de Seguridad Social:					
Teléfono:			Edad:		
Sexo:	Mujer:		Hombre:		
Peso:	Talla:		IMC:		
Genotipo:	1 ^a		1b		
Cirrosis hepática	si		no		
Carga viral basal VHB					
Fecha de diagnóstico					
Tratamiento:	Tenofovir:		Entecavir :		
Antígeno de superficie			Antígeno e de VHB		
APRI basal			APRI post-Tx.		
Child Pugh basal (solo en cirrótico)			Child Pugh basal (solo en cirróticos)		
FIB-4 basal			FIB-4 post-Tx.		
MELD basal Solo en cirróticos			MELD post-Tx.		
Consumo de alcohol	si		no		
Diabetes mellitus	si		no		

CRONOGRAMA

Posterior a la autorización por SIRELCIS

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Elaboración de protocolo	xx	xx	xx									
Ingreso al SIRELCIS				xx								
Aprobación del protocolo					xx	xx	xx					
Recolección de datos								xx	xx			
Resultados iniciales										xx		
Elaboración de la tesis											xx	xx