



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS/SIDOS

Egilea /Autor:

Pablo Salmón Olavarría

Zuzendaria / Director/a:

Sonia Blanco Sampascual

© 2018, Pablo Salmón Olavarría

Leioa, 2018ko apirilaren 16a / Leioa, 16 de Abril de 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	pag. 1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN E IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B	pag. 1
1.1.1 Importancia de la infección por virus de la Hepatitis B	pag. 1
1.1.2 Epidemiología	pag. 1
1.1.3 Prevención.....	pag. 2
1.2. CARACTERÍSTICAS E HISTORIA NATURAL DEL VHB	pag. 3
1.3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA	pag. 5
1.3.1 Objetivos del tratamiento	pag. 5
1.3.2. Indicaciones del tratamiento	pag. 5
1.4. OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA	pag. 7
1.4.1 Interferón alfa	pag. 7
1.4.2 Análogos de nucleótidos/nucleósidos.....	pag. 7
1.4.2.1 Entecavir	pag. 7
1.4.2.2 Tenofovir Disoproxil Fumarato y Tenofovir Alafenamida	pag. 8
1.4.2.3 Otros análogos de nucleótidos/nucleósidos.....	pag. 9
1.5 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	pag. 10
2 OBJETIVOS	pag. 10
3 MATERIAL Y MÉTODOS	pag. 10
3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	pag. 10

3.2 DISEÑO	pag. 11
3.3 VARIABLES	pag. 12
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	pag. 12
4 RESULTADOS.....	pag. 13
4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS.....	pag. 13
4.1.1 Datos basales de los pacientes según el HBeAg al principio	pag. 15
4.1.2 Tratamiento aplicado.....	pag. 17
4.2 RESPUESTA VIROLÓGICA	pag. 18
4.2.1 Respuesta según tratamiento utilizado	pag. 18
4.2.2 Respuesta en función del HBeAg	pag. 19
4.3 SEROCONVERSIÓN DEL HBeAg	pag. 19
4.3.1 Porcentaje de respuestas	pag. 19
4.3.2 Porcentaje de no respuestas	pag. 20
4.3.3 Respuesta según tratamiento utilizado	pag. 20
4.4 SEROCONVERSIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE	pag. 20
4.4.1 Respuesta en función de tratamiento utilizado.....	pag. 21
4.4.2 Respuesta en función de HBeAg.....	pag. 21
4.5 RESPUESTA BIOQUÍMICA	pag. 22
4.5.1 Evolución de los niveles de transaminasas	pag. 22
4.5.2 Evolución del recuento plaquetario.....	pag. 23
4.6 PERFIL DE SEGURIDAD	pag. 23
4.6.1 Tolerancia	pag. 23
4.6.2 Efectos adversos	pag. 23
4.6.2.1 ETV.....	pag 23
4.6.2.2 TDF.....	pag 23
4.6.3 Screening de hepatocarcinoma.....	pag. 24
4.7 RESISTENCIAS	pag. 25

5 DISCUSIÓN	pag. 25
5.1 PARÁMETROS ANALIZADOS.....	pag. 26
5.2 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS	pag. 28
5.3 EFICACIA COMPARADA DE ETV Y TDF	pag. 29
5.4 ANÁLISIS ESTRATIFICADO POR EL HBeAg	pag. 30
5.5 APARICIÓN DE HEPATOCARCINOMA	pag. 30
6 CONCLUSIONES	pag. 31
7 BIBLIOGRAFÍA	pag. 32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN E IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

1.1.1. Importancia de la infección por virus de la hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema global de salud pública. Se estima que existen entre 240 y 350 millones de portadores de VHB en el mundo^{1,2,3}, de los cuales mueren más de 780.000 cada año por patología hepática directamente relacionada con el virus⁴.

Los pacientes afectados de hepatitis crónica B (HCB) tienen un riesgo elevado de padecer cirrosis, descompensación hepática y hepatocarcinoma. La incidencia acumulada de cirrosis tras el diagnóstico de HCB oscila entre el 8% y el 20%; y el riesgo anual de desarrollar hepatocarcinoma una vez la cirrosis se ha establecido, entre el 2% y el 4%⁵.

El VHB sigue siendo la causa más importante de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo^{1,2}.

Estudios realizados en hospitales de nuestro medio calculan que la tasa de mortalidad promedio por causa hepática en su servicio hospitalario asciende al 8,33%, siendo el doble que su tasa de mortalidad promedio por cualquier causa⁵.

1.1.2. Epidemiología

Tradicionalmente, España se ha considerado una zona de endemicidad intermedia, con una prevalencia de entre el 2 y el 7% de HCB^{3,5}.

Sin embargo, gracias a la introducción de la vacuna frente al VHB en el Sistema Nacional de Salud (SNS), la incidencia de HCB ha disminuido sustancialmente, llegando a una cifra de prevalencia del 0,7% en 2002, lo que situaría a España en valores de zona de endemicidad baja (<2% de prevalencia)⁵.

La forma más común de transmisión del VHB en nuestro medio es la vía sexual, seguida de la percutánea en usuarios de drogas vía parenteral (UDVP)⁴.

1.1.3. Prevención

La mejor manera de prevenir la hepatitis B es la vacunación^{1,4}.

La inclusión de la vacuna contra la hepatitis B en el calendario de vacunaciones del SNS se inició en el año 1991 y se completó en 2002. Actualmente, se administra de forma sistemática en todas las comunidades autónomas españolas a modo de vacuna hexavalente repartida en tres dosis: a los 2, a los 4 y a los 11 ó 12 meses de edad^{4,6}.

En recién nacidos de madres portadoras del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), se recomienda además una dosis de vacuna mono-componente junto con 0,5 ml de inmunoglobulina anti-hepatitis B dentro de las primeras 12 horas de vida⁶.

Existen una serie de grupos de riesgo de padecer infección por VHB a los que sería razonable realizar un screening para localizar grupos no inmunizados contra el virus candidatos a recibir la vacuna¹. Estos grupos aparecen representados en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Grupos de riesgo de padecer infección por VHB (Elaboración propia)

Nativos de zonas de prevalencia intermedia (2-7%) o alta (>8%) de infección por VHB.	Hijos no vacunados de nativos de zonas de prevalencia intermedia o alta de infección por VHB.
Cohabitantes o contactos sexuales de personas con el antígeno de superficie (HBsAg) positivo.	Personas con elevación crónica de transaminasas hepáticas (ALT/GPT y AST/GPT).
Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).	Infectados por VHC o VIH.
Personas con múltiples parejas sexuales o historia de enfermedades de transmisión sexual (ETS).	Pacientes que vayan a ser sometidos a diálisis.
Hombres que tienen sexo con hombres (MSM).	Mujeres embarazadas.
Residentes de correccionales o instituciones penitenciarias.	Pacientes que vayan a recibir terapia inmunosupresora.

1.2. CARACTERÍSTICAS E HISTORIA NATURAL DEL VHB

El VHB es un virus DNA con capacidad para infectar a los hepatocitos y permanecer en su interior en constante replicación¹.

En el momento en que se adquiere por una infección aguda, ésta se manifiesta con la presencia en suero del antígeno de superficie (HBsAg), el DNA viral y el antígeno e (HBeAg), que se utiliza en la práctica clínica como marcador de replicación viral. Esta infección genera una respuesta inmune que se manifiesta inicialmente con la expresión de la IgM-antiHBc^{1,4}.

Cuando los mecanismos inmunomoduladores son eficaces y adecuados, la primo-infección aguda se resuelve de forma definitiva, lo que ocurre en el 90-95% de las infecciones adquiridas en la edad adulta. La mayoría de las infecciones cursan sin apenas síntomas específicos. En aproximadamente un 5-10% de casos, se produce una respuesta inflamatoria grave en el hígado provocando síntomas de enfermedad aguda y alteraciones analíticas manifiestas y típicas que, en la mayoría de los casos, también se resuelven de forma favorable. De forma excepcional (<1%) existen pacientes con una reacción inflamatoria de tal magnitud y severidad que en unas pocas horas provoca una necrosis masiva de hepatocitos infectados. Es lo que se conoce como un fallo hepático fulminante⁴.

La curación clínica va a depender finalmente del resultado de la interacción entre la respuesta inmune y la actividad replicativa viral^{1,4}.

Cuando los sistemas defensivos no son lo suficientemente eficaces para controlar la replicación, lo que sucede en aproximadamente un 5-10% de los casos, la infección se cronifica. Se considera que se ha producido una infección crónica cuando el HBsAg persiste más allá de 6 meses. A consecuencia de la tolerancia inmune presente a edades tempranas, se calcula que el 90% de las infecciones perinatales y el 30% de las infantiles evolucionan a la cronicidad.²

Como se observa en la **Figura 1**, en la **infección crónica por VHB** se pueden identificar 4 fases, aunque no necesariamente de forma secuencial. Las características principales de las mismas se describen en la **Tabla 2**.

Figura 1. Fases de la historia natural de la infección crónica por VHB. Extraído de Casanovas T, et al (4)

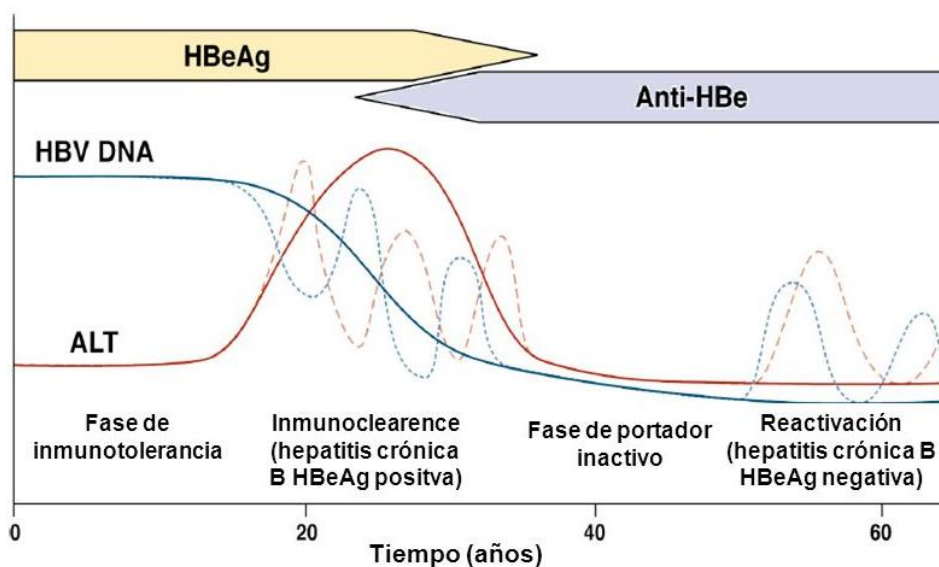


Tabla 2: Características de las 4 fases. Extraído de Casanovas T, et al (4)

	Antígeno e (HBeAg)	DNA-VHB	GPT/ALT	Fibrosis hepática
Inmunotolerancia o infección crónica HBeAg-positivo.	Positivo	Elevado	Normal	Mínima o nula
Hepatitis B crónica HBeAg-positiva.	Positivo	Elevado	Elevada	Moderada o grave
Portador inactivo o infección crónica HBeAg-negativo.	Negativo	Bajo o indetectable	Normal	Mínima o nula
Hepatitis B crónica HBeAg-negativa	Negativo	Elevado	Elevada (intermitente o persistente)	Existente

La hepatitis B crónica es una enfermedad dinámica que fluctúa con el tiempo, probablemente como consecuencia de las interacciones entre el virus y el sistema inmunitario de la persona infectada.

1.3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

1.3.1. Objetivos del tratamiento

El manejo de la infección crónica por VHB es complejo y depende de criterios clínicos, inmunológicos, virológicos y de factores de riesgo de progresión de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes^{1,2}.

Si bien el objetivo primario del tratamiento es la seroconversión del HBsAg al anticuerpo HBs-Ac, logrando así la curación de la infección, esta situación se obtiene en un porcentaje muy bajo de los enfermos^{3,7}. Por tanto, en los pacientes en tratamiento antiviral se considera que el mantenimiento de niveles de transaminasas normales y carga viral del VHB (DNA-VHB) indetectable es un resultado satisfactorio, ya que reduce el riesgo de progresión de la enfermedad con una mejoría significativa del pronóstico, pudiendo incluso revertir la fibrosis hepática^{3,8,9}.

Por todo lo expuesto, la supresión de la replicación viral se convierte en uno de los principales objetivos de la terapia¹.

1.3.2. Indicaciones del tratamiento

La indicación de tratamiento antiviral dependerá principalmente de tres parámetros^{1,2,4}:

- El grado de lesión hepática.
- Los niveles de transaminasas (ALT).
- La carga viral (DNA-VHB).

Las indicaciones de tratamiento de la hepatitis B crónica, con un grado de recomendación 1, son las siguientes^{1,2}:

- Todos los pacientes con cirrosis compensada o descompensada deben recibir tratamiento independientemente de los niveles de transaminasas con cualquier nivel detectable de DNA-VHB.

-En pacientes sin cirrosis, se debe considerar tratamiento cuando el nivel de DNA-VHB es superior a 2.000 UI/ml, los niveles de ALT están por encima de la normalidad y/o existe necroinflamación o fibrosis moderada en la biopsia hepática (hepatitis crónica HBeAg negativa o positiva, ver **Tabla 2**).

-Los pacientes con niveles de DNA-VHB >20.000 UI/ml y ALT dos veces por encima de sus valores normales deberían iniciar tratamiento sin importar el grado de fibrosis hepática.

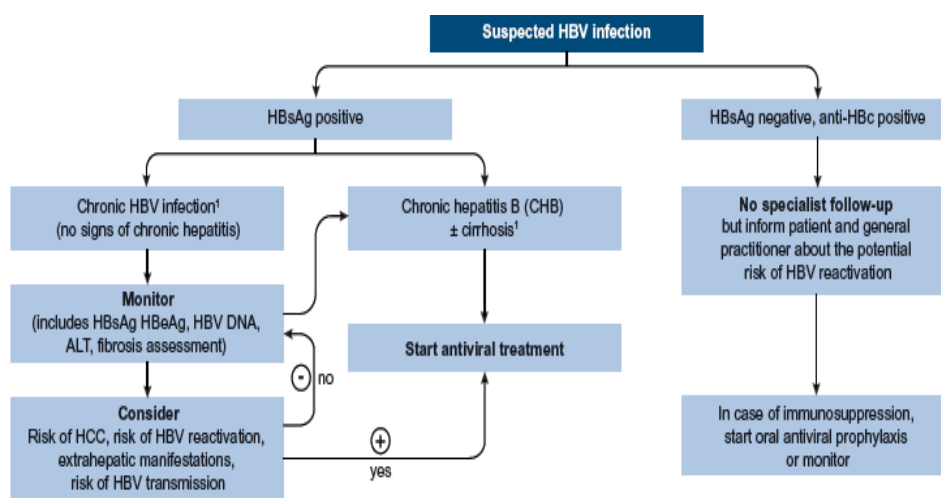
Además, se puede considerar tratamiento con un nivel de evidencia III y un grado de recomendación 2 en los siguientes casos^{1,2}:

-Pacientes con infección crónica HBeAg-positiva (ver **Tabla 2**) si son mayores de 30 años, independientemente de la severidad de la lesión histológica.

-Pacientes con infección crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativa con manifestaciones extrahepáticas o historia familiar de hepatocarcinoma o cirrosis.

En contra, el tratamiento no está indicado en pacientes HBeAg-negativos, con niveles de transaminasas normales, carga viral inferior a 2000 U/ml y afectación hepática nula o mínima (estado de portador inactivo HBsAg+^{1,4} o infección por VHB crónica HBeAg-²) (**Figura 2**).

Figura 2: Manejo de la hepatitis B crónica. Extraído de Lampertico P, et al (2).



1.4. OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

Existen dos opciones para el tratamiento de la hepatitis B crónica: el interferón alfa (IFN α) y los análogos de nucleótidos/nucleósidos de administración oral.

1.4.1. Interferón alfa

El tratamiento con IFN α tiene una duración limitada (1 año), pero presenta numerosos efectos secundarios y está contraindicado en pacientes con cirrosis y mujeres embarazadas^{1,2}. Se administra de forma subcutánea y se encuentra generalmente reservado para pacientes jóvenes con enfermedad compensada que prefieren un tratamiento con más efectos secundarios, pero de duración limitada¹.

1.4.2. Análogos de nucleótidos/nucleósidos

Los análogos de nucleótidos/nucleósidos de administración oral, en especial los de tercera generación (Tenofovir y Entecavir), son hoy en día el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos de hepatitis B crónica^{1,2,3,4}.

En España existen 6 análogos de nucleósidos/nucleótidos aprobados para el tratamiento de la infección crónica por VHB: lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telvibudina (TVB), entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Sin embargo, tanto las guías europeas² como las americanas¹ recomiendan el uso preferentemente de los análogos de tercera generación (ETV y TDF) por su alta potencia antiviral, su alta barrera genética al desarrollo de resistencias y su buena tolerancia.

A pesar de que ETV y TDF tienen una alta eficiencia en la supresión del DNA-VHB (respuesta virológica), sus tasas de seroconversión del HBeAg y el HBsAg son bajas. Por todo esto, en la mayoría de los casos, se convierten tratamientos de uso crónico^{1,2,3}.

1.4.2.1. Entecavir

ETV es un análogo de administración oral con potente actividad antiviral y baja tasa de resistencias en pacientes que no han recibido tratamiento antiviral previo (naïves)^{1,2}.

Sin embargo, no debe usarse en el embarazo, su dosis debe ser ajustada según la función renal y presenta un 50% de resistencias en pacientes con resistencia previa a LAM^{1,2}.

Su tasa de efectos adversos es baja, aunque se han descrito casos de acidosis láctica asociados a su administración^{2,10}.

Los resultados según las guías europeas de los pacientes tratados con ETV durante 48-52 semanas se muestran en la **Tabla 3**²:

Tabla 3: Resultados de los pacientes tratados con Entecavir durante 48-52 semanas. Elaboración propia.

Pacientes:	Seroconversión a anti-HBe	VHB-DNA: <60-80 IU/ml	Normalización de ALT	Pérdida de HBsAg
HBeAg (+)	21%	67%	68%	2%
HBeAg (-)		90%	78%	0%

1.4.2.2. Tenofovir Disoproxil Fumarato y Tenofovir Alafenamida

Tenofovir, a diferencia de ETV, muestra buena respuesta en pacientes con resistencia previa a LAM, motivo por el cual se considera de elección en estos casos^{1,2}.

TDF tiene más riesgo que TAF de toxicidad renal y ósea^{1,2,10}. Sin embargo, como se tiene menos experiencia con este último y está actualmente contraindicado en el embarazo, en general se prefiere el uso de TDF a pesar de mostrarse aparentemente igual de eficaz que TAF¹. Los resultados del tenofovir se muestran en las **Tablas 4 y 5**².

Tabla 4: Resultados de los pacientes tratados con Tenofovir Disoproxil Fumarato durante 48-52 semanas. Elaboración propia.

Pacientes con TDF:	Seroconversión a anti-HBe	VHB-DNA: <60-80 IU/ml	Normalización de ALT	Pérdida de HBsAg
HBeAg (+)	21%	76%	68%	3%
HBeAg (-)		93%	76%	0%

Tabla 5: Resultados de los pacientes tratados con Tenofovir Alafenamida durante 48-52 semanas. Elaboración propia.

Pacientes con TAF:	Seroconversión a anti-HBe	VHB-DNA: <60-80 IU/ml	Normalización de ALT	Pérdida de HBsAg
HBeAg (+)	10%	64%	72%	1%
HBeAg (-)		94%	83%	0%

1.4.2.3. Otros análogos de nucleótidos/nucleósidos: lamivudina, adefovir y telvibudina

LAM, anteriormente uno de los fármacos más utilizados, ha sido desplazada por los nuevos análogos debido a su alta tasa de resistencias^{1,2}.

ADV resultaba útil en caso de resistencia previa a LAM, pero ha sido desplazado por tenofovir debido a su tasa de resistencias a los 5 años, su lenta supresión viral y su nefrotoxicidad a dosis altas^{1,2}.

TVB es más potente que LAM y ADV, pero tiene más riesgo de resistencias y de reacciones adversas.

Hoy en día no se recomienda usar ninguno de estos tres fármacos en monoterapia^{1,2}.

1.5. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento con ETV o TDF aún no está bien definida.

Según las últimas guías europeas², se deberían suspender en caso de confirmarse la pérdida del HBsAg, con o sin seroconversión anti-HBs.

También se podrían suspender en pacientes no cirróticos HBeAg-positivos que consigan seroconversión del HBeAg a HBe-Ac con nivel indetectable del DNA-VHB que completen al menos 6 ó 12 meses de tratamiento de consolidación^{2,3}.

En los pacientes con cirrosis, se debería mantener el tratamiento de por vida, debido al riesgo de complicaciones en caso de producirse reactivación del virus tras la suspensión del tratamiento^{1,2}.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y la seguridad del tratamiento con ETV y TDF en pacientes con hepatitis B crónica y comparar los resultados obtenidos con los publicados por las guías europeas y otros estudios de práctica clínica habitual.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para la realización de este estudio, se incluyó de forma consecutiva a los pacientes diagnosticados de infección crónica por VHB, tanto naïves como pretratados, que comenzaron tratamiento antiviral con ETV o TDF en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Basurto entre febrero de 2008 y enero de 2015. De esta manera, se obtuvo una muestra inicial de 55 pacientes.

Los criterios de exclusión aplicados fueron los siguientes:

- Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Terapia con ETV y TDF de forma simultánea.
- Seguimiento del tratamiento inferior a un año.

De esta forma, de los 55 pacientes incluidos inicialmente, se excluyeron 6:

- 4 habían sido tratados simultáneamente con los dos fármacos.
- 1 había sido seguido menos de 1 año.
- 1 presentaba coinfección por VIH.

Una vez iniciado el tratamiento, todos los pacientes siguieron un control cada 3 ó 6 meses en las consultas del Servicio de Hepatología del hospital. En los controles se valoró la respuesta al tratamiento mediante parámetros bioquímicos y virológicos.

Asimismo, a los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática por criterios clínicos, radiológicos o histológicos se les realizaron ecografías hepáticas cada 6 meses como cribado de hepatocarcinoma. A los pacientes no cirróticos se les realizó una ecografía anual.

3.2. DISEÑO

Se trata de un estudio de carácter observacional retrospectivo, con recogida de datos desde el momento de inicio del tratamiento hasta la última visita registrada según la práctica clínica habitual. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo medio de 69,2 meses (Desviación Estándar=25,51).

Por una parte, se recogieron los datos demográficos y de carácter personal de los pacientes del estudio, clasificándolos según fecha de nacimiento, sexo y etnia. Del mismo modo, se recogieron las siguientes características previas al inicio del tratamiento con ETV o TDF:

- Realización previa de biopsia hepática (PBH).
- Presencia de cirrosis.
- Edad al inicio de la terapia.
- Existencia tratamiento previo diferente a ETV o TDF.
- Tipo de tratamiento previo, duración y motivo de cambio a TDF o ETV (finalización de la terapia, efectos adversos, resistencias u otros).

La información analizada se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes estudiados y de la base de datos informática del Hospital de Basurto. Todos los datos se

obtuvieron respetando la confidencialidad según la Ley Orgánica de 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

3.3. VARIABLES:

Con el objeto de evaluar la respuesta al tratamiento de cada uno de los pacientes, se valoraron una serie de parámetros analíticos (transaminasas, bilirrubina total, recuento plaquetario y tasa de filtración glomerular) virológicos (DNA-VHB) y serológicos (HBeAg, HBe-Ac, HBsAg y HBs-Ac). Esta valoración se realizó en tres puntos del seguimiento diferentes: inmediatamente antes de iniciar el tratamiento, al año del tratamiento y en el último control realizado.

La carga viral se cuantificó mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) con un rango de detección de entre 20 UI/ml y 1.700.000.000 UI/ml.

Se registró la duración de la terapia para cada caso y se analizó el porcentaje de pacientes que lograron respuesta virológica (definida por un nivel del DNA-VHB < 20 UI/ml), respuesta serológica (pérdida del HBeAg, seroconversión a HBe-Ac, pérdida del HBsAg o seroconversión a HBs-Ac) o respuesta bioquímica (normalización de los valores de transaminasas).

Para el análisis de la seguridad y tolerabilidad de la terapia, además de la medición continuada de la tasa de filtración glomerular anteriormente mencionada, se recogieron los efectos adversos encontrados, así como la fecha de aparición y la actitud ante éstos.

También se analizaron las resistencias al tratamiento y los casos que desarrollaron hepatocarcinoma.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS 23. Se asumió el nivel de significación con un valor $p < 0,05$.

Las variables categóricas se describieron mediante recuento y porcentajes.

Para describir las variables cuantitativas, se utilizaron media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para analizar la asociación entre las variables categóricas se empleó la Chi² de Pearson y la prueba exacta de Fisher en los casos en los que no se daban las condiciones para la aplicación de la anterior.

El análisis de las variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante la prueba T de student para datos paramétricos y la U de Man-Whitney para datos no paramétricos.

Para comparaciones entre tres o más grupos se utilizó el test ANOVA.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

El estudio incluía 49 pacientes: 16 (32,7%) HBeAg-positivos y 33 (67,3%) HBeAg-negativos.

En la **Tabla 6** se muestran las características basales de todos los pacientes.

Tabla 6: Características basales de los pacientes tratados con ETV y TDF. Elaboración propia.

Sexo: n (%)	Hombres: 37 (75,5%)
Edad (años) al inicio: media (D.E.)	48,98 (13,92)
Etnia: n (%)	Caucásicos: 40 (81,6%) Asiáticos: 4 (8,2%) Negros: 2 (4,1%) Latinos: 1 (2%) Otros: 2 (4,1%)
Biopsia previa: n (%)	Sí: 19 (38,8%) No: 30 (61,2%)

Cirrosis: n (%)	Sí: 12 (24,5%) No: 37 (75,5%)
Tratamiento previo: n (%)	Sí: 18 (36,7%) No: 31 (63,3%)
Meses en tratamiento previo: media (D.E.)	51,53 (39,26)
GOT (U/L) al inicio: mediana (R.I.C.)	44,00 (26,50-79,00)
GPT (U/L) al inicio: mediana (R.I.C.)	61,00 (30,50-94,00)
Bilirrubina total (mg/dl) al inicio (mediana (R.I.C.))	0,700 (0,425-1,150)
Plaquetas ($\mu\text{g}/\text{dl}$) al inicio: mediana (R.I.C.)	188.000 (128.500-224.000)
Filtrado glomerular (ml/min) <60 al inicio: n (%)	1 (2,04%)
DNA-VHB al inicio: n (%)	Detectable: 39 (79,6%) No detectable: 10 (20,4%)
DNA-VHB (UI/ml) al inicio: mediana (R.I.C.)	298.711,00 (199,00-59.785.197,50)
HBeAg al inicio: n (%)	Positivo: 16 (32,7%) Negativo: 33 (67,3%)

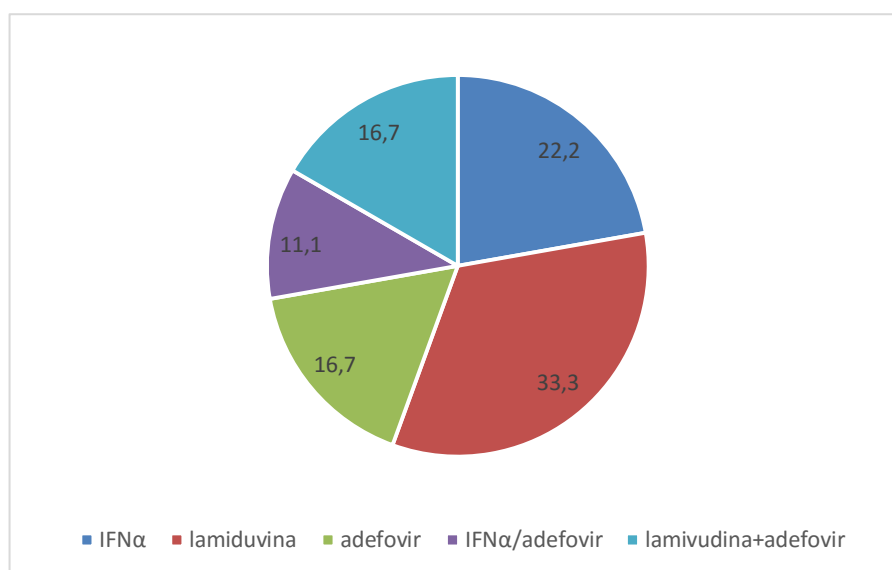
Como se puede ver, la mayor parte de los pacientes estudiados fueron hombres caucásicos con una edad media al inicio del tratamiento de 48,98 años (D.E.=13,92). En un 38,8% de los pacientes se había realizado una biopsia hepática (PBH) previa al tratamiento. No obstante, la mayor parte no presentaban PBH por cumplir criterios de

tratamiento aun sin estudio histológico o por haber sido estudiados mediante pruebas menos invasivas como el FibroScan. Un 24,5% se encontraba diagnosticado de cirrosis mediante criterios ecográficos, clínicos o histológicos.

La mayor parte de los pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo; mientras que el 36,7% había sido tratado con anterioridad con un fármaco diferente a ETV o TDF. Tal y como se muestra en la **Figura 3**, los fármacos con mayor frecuencia utilizados fueron LAM e IFN α .

La duración media de estos tratamientos fue de 51,63 meses (DE=39,261) y el motivo de cambio a ETV o TDF más frecuente fue la aparición de resistencias (44,4%).

Figura 3: Porcentaje en el que se utilizaron los tratamientos. Elaboración propia.



4.1.1. Datos basales de los pacientes según el HBeAg al inicio

En la **Tabla 7** se muestran las características basales de los pacientes estudiados en función del HBeAg al inicio

Tabla 7: Características basales estratificadas según HBeAg al inicio

	HBeAg (+): 16 pacientes	HBeAg (-): 33 pacientes
Sexo: n (%)	Hombres: 13 (81,3%)	Hombres: 24 (72,7%)
Edad (años): media (D.E.) : rango promedio	43,69 (15,755) 20,78	51,55 (12,390) 27,05
Etnia: n (%)	Caucásicos: 11 (68,8%) Asiáticos: 2 (12,5%) Negros: 1 (6,3%) Latinos: 1 (6,3%) Otros: 1 (6,3%)	Caucásicos: 29 (87,9%) Asiáticos: 2 (6,1%) Negros: 1 (3%) Latinos: 0 (0%) Otros: 1 (3%)
Biopsia previa: n (%)	Sí: 2 (12,5%) No: 14 (87,5%)	Sí: 17 (51,5%) No: 16 (48,5%)
Cirrosis: n (%)	Sí: 2 (12,5%) No: 14 (87,5%)	Sí: 10 (30,3%) No: 23 (69,7%)
Tratamiento previo: n (%)	Sí: 5 (31,3%) No: 11 (68,8%)	Sí 13 (39,4%) No: 20 (60,6%)
GOT (U/L) al inicio: mediana (Máximo-Mínimo)	51 (23-750)	36 (16-701)
GPT (U/L) al inicio: mediana (Máximo-Mínimo)	65,50 (26-796)	51 (14-886)
Bilirrubina total (mg/dl) al inicio: mediana (Máximo-Mínimo)	0,6550 (0,26-3,51)	0,6000 (0,30-1,53)
Plaquetas (µg/dl) al inicio: mediana (Máximo-Mínimo)	1915.000,00 (95.000-321.000)	182.000,00 (27.000-750.000)

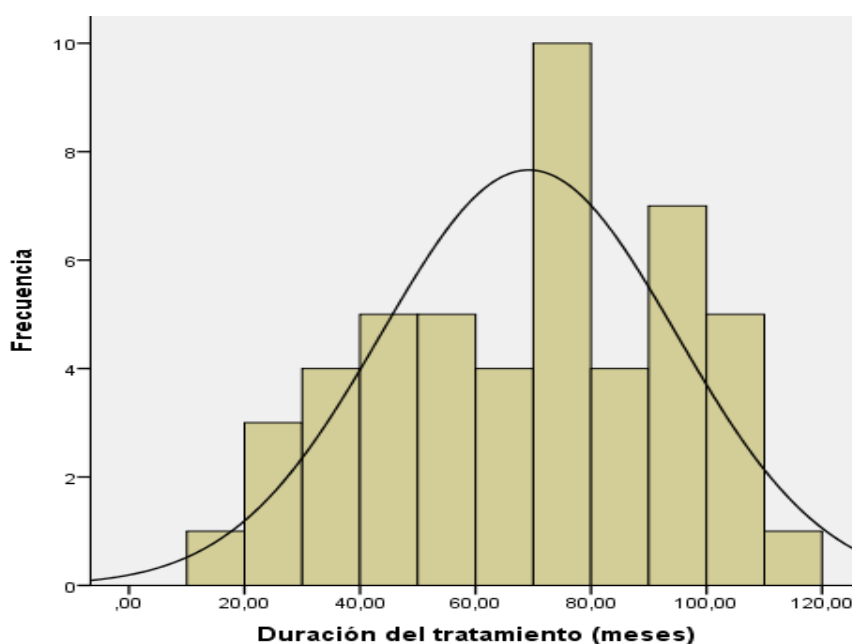
DNA-VHB al inicio: n (%)	Detectable: 15 (93,8%) No detectable: 1 (6,3%)	Detectable: 24 (72,7%) No detectable: 9 (27,3%)
DNA-VHB (UI/ml) al inicio: mediana (Máximo-Mínimo)	140.236.444,0 (87-172.000.000)	3.510.000 (87-120.000.000)

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) en los valores de DNA-VHB al inicio del tratamiento, que fueron significativamente menores en el grupo de los HBeAg-negativos.

A pesar de no obtener significación con el resto de los parámetros, se observó que los pacientes HBeAg-positivos tendían a ser más jóvenes y a tener un origen diferente al caucásico, más casos de cirrosis y niveles mayores de transaminasas y bilirrubina (Tabla 7).

4.1.2. Tratamiento aplicado

Figura 4: Duración del tratamiento de los pacientes del estudio en meses. Elaboración propia.



En esta serie, 30 (61,2%) pacientes fueron tratados con TDF y 19 (38,8%) con ETV. La duración media del tratamiento fue de 69,2 (DE=25,51) meses; con un tiempo de seguimiento variable entre 12,4 y 104,79 meses (**Figura 4**).

A continuación, se analizará la evolución de los diferentes parámetros estudiados a lo largo de la terapia.

4.2. RESPUESTA VIROLÓGICA

Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes (39:79,6%) presentaba niveles de VHB-DNA detectables; con una mediana de 298.711 UI/ml (R.I.C:199-59.785.197). Un total de 10 casos (20,4%) presentaron carga viral indetectable desde el inicio del estudio, puesto que eran pacientes que habían estado recibiendo tratamiento con otro fármaco que posteriormente fue sustituido por ETV o TDF.

Al año de tratamiento, la mediana del DNA-VHB había caído a 0 UI/ml (0,00-50,00). Al finalizar el estudio, 47 de los 49 pacientes incluidos (95,9%) presentaban niveles de DNA-VHB indetectables (**Figura 6**).

Los dos casos con niveles de DNA-VHB detectables al final del estudio fueron aquellos que habían sido tratados durante menos tiempo: 12,40 y 24,89 meses. Ninguno de los dos había recibido otro tratamiento previamente y ambos presentaron carga viral mínima al final del seguimiento: uno 31 y el otro 61 UI/ml.

4.2.1. Respuesta según tratamiento utilizado

De los 39 pacientes con carga viral detectable al inicio:

-17 fueron tratados con ETV.

-22 fueron tratados con TDF.

Con ETV se produjo la negativización del VHB-DNA en un 94,1% de los pacientes y con TDF en un 95,5% (**Tabla 8**).

4.2.2. Respuesta en función del HBeAg

Dividiendo a los pacientes según el HBeAg, se consiguió mayor porcentaje de negativizaciones del DNA-VHB en el grupo de los HBeAg-negativos al inicio (97%) que en los HBeAg-positivos (93,8%) (**Figura 5**).

En el grupo de los HBeAg-negativos, el 100% de los tratados con TDF logró niveles indetectables de VHB-DNA al final del estudio; así como el 90% de los tratados con ETV (**Tabla 9**).

En el caso de los HBeAg-positivos, en el 85,7% de los tratados con TDF y en el 100% de los tratados con ETV se observó negativización del DNA-VHB a lo largo del seguimiento (**Tabla 9**).

En ninguno de estos casos logró alcanzarse significación estadística.

4.3. SEROCONVERSIÓN DEL HBeAg

Como se observa en la **Tabla 7**, al inicio del tratamiento con ETV o TDF 16 de los 49 pacientes eran HBeAg-positivos (32,7%).

4.3.1. Porcentaje de respuestas

11 de los 16 pacientes HBeAg-positivos al inicio del tratamiento (68,8%) presentaron pérdida del HBeAg, alcanzando también al final del estudio niveles de DNA-VHB indetectables (**Figura 5**).

-10 lograron la seroconversión a HBe-Ac.

-1 de los casos, un paciente naïve que había sido tratado con ETV durante más de ocho años, no logró expresar niveles detectables del anticuerpo pese a negativizar el antígeno al año de tratamiento.

La mayoría de las negativizaciones (7:63,3%) se habían producido al año de tratamiento.

4.3.2. Porcentaje de no respuestas

5 de los 16 pacientes HBeAg-positivos al inicio (31,3%) no negativizaron el antígeno a lo largo del seguimiento.

-3 de ellos fueron tratados con TDF: uno había recibido tratamiento con IFN previamente y los otros dos eran naïves.

-Los otros 2 fueron tratados con ETV: uno de ellos había presentado resistencia previa a ADV y el otro a LAM. Ambos desarrollaron una nueva resistencia a su terapia con ETV, el primero al año y medio y el segundo a los dos años, motivo por el cual se añadió TDF.

Todos presentaron niveles de transaminasas normales y carga viral indetectable al final del seguimiento.

4.3.3. Respuesta según tratamiento utilizado

De los 16 pacientes HBeAg-positivos al inicio:

-7 fueron tratados con TDF.

-9 fueron tratados con ETV.

Se observó un mayor porcentaje de seroconversiones entre los tratados con ETV (66,66%) que entre los tratados con TDF (57,1%) (**Tabla 8**).

No logró alcanzarse significación estadística.

4.4. SEROCONVERSIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE

A lo largo del seguimiento, 6 de los 49 pacientes (12,24%) negativizaron el antígeno de superficie.

-5 presentaron seroconversión a HBs-Ac (**Figura 5**).

-1 no logró expresar niveles detectables del anticuerpo a lo largo de la terapia. Se trataba de un paciente tratado con TDF durante 78,02 meses que había presentado previamente resistencia a ADV y LAM.

2 de las negativizaciones (33,33%) se produjeron durante el primer año de tratamiento.

4.4.1. Respuesta en función del tratamiento utilizado

3 de los pacientes que lograron la negativización del HBsAg fueron tratados con TDF:

-2 habían sido tratados previamente, uno con LAM y otro con LAM+ADV.

-1 era naïve.

Los otros 3 fueron tratados con ETV:

-2 eran naïves.

-1 había recibido tratamiento con IFN α .

Como se observa en la **Tabla 8**, ETV presentó mayor porcentaje de pérdidas del HBsAg (15,8%) que TDF (10,8%).

4.4.2. Respuesta en función del HBeAg

Subdividiendo a los pacientes en función del HbeAg al inicio, se observó pérdida del HBsAg en el 18,8% de los HBeAg-positivos y en el 9,1% de los HBeAg-negativos (**Figura 5**).

Estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Figura 5: Resultados de los pacientes a nivel global y en función del HBeAg. Elaboración propia.

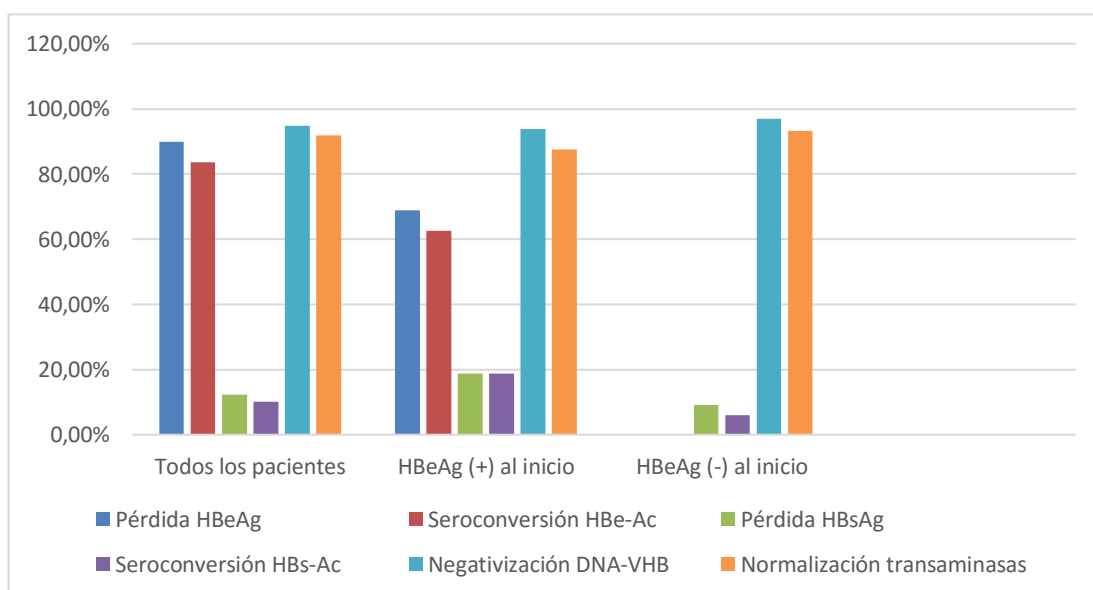


Tabla 8: Resultados de los pacientes según tratamiento. Elaboración propia.

Tratamiento utilizado:	Pérdida del HBeAg:	Sero-conversión a HBe-Ac:	Pérdida del HBsAg:	Sero-conversión a HBs-Ac:	Negativización del DNA-VHB:	ALT <40 U/L al final
ETV	77,8%	66,66%	15,8%	15,8%	94,1%	89,5%
TDF	57,1%	57,1%	10%	6,06%	95,5%	93,3%

Tabla 9: Respuesta virológica estratificada por HBeAg y tratamiento. Elaboración propia.

	HBeAg (+)	HBeAg (-)
ETV	100,00%	90,00%
TDF	85,7%	100,00%

4.5. RESPUESTA BIOQUÍMICA

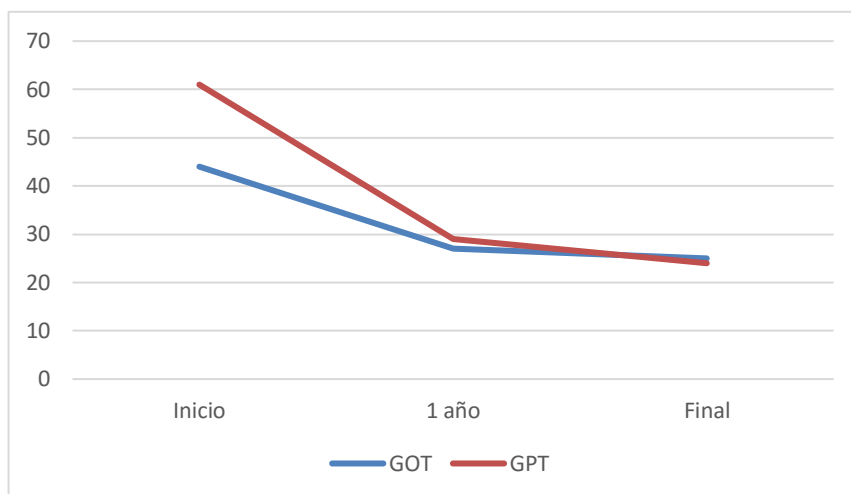
4.5.1. Evolución de los niveles de transaminasas

Al inicio del tratamiento, la mediana de la determinación de GOT era de 44 U/L (26,50-79,00) y la de GPT de 61 (30,50-94,00) U/L (Valores normales: GOT<37; GPT<41).

Se produjo un descenso progresivo de estos valores a lo largo de la terapia, alcanzando al final del seguimiento una mediana en rango de normalidad tanto para GOT (25,00: 20,5-30,00) como para GPT (24,00: 18,50-33,00) (**Figura 6**).

Como se observaba en la **Figura 5**, el 91,83% de los pacientes presentaba niveles de transaminasas normales (respuesta bioquímica) en el último control.

Figura 6: Evolución de la mediana de transaminasas a lo largo del tratamiento. Elaboración propia.



4.5.2 Evolución del recuento plaquetario

Al inicio del tratamiento, la mediana de plaquetas de los pacientes estudiados era de 188.000,00/ μ l (R.I.C.=128.500-224.000). 6 de los 49 casos (12,24%) presentaban niveles plaquetarios <100.000/ μ l. 4 de ellos eran cirróticos.

Al final del tratamiento, la mediana había ascendido a 221.00,00/ μ l (147.500-253.000) y 2 de los 6 pacientes con niveles <100.000 u/dl al inicio habían alcanzado niveles superiores (193.000 y 118.000/ μ l).

4.6. PERFIL DE SEGURIDAD

4.6.1. Tolerancia

La tolerancia al tratamiento fue excelente en todos los pacientes.

4.6.2. Efectos adversos

4.6.2.1. Entecavir

No se observó ningún efecto adverso en el grupo de pacientes tratado con ETV.

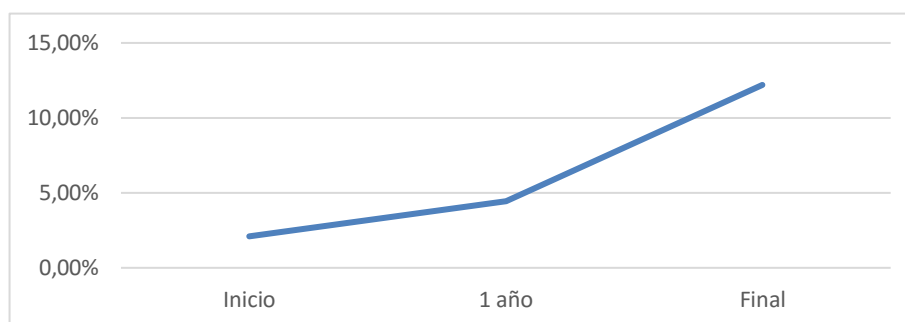
4.6.2.1. Tenofovir

4 de los pacientes tratados con TDF (8,16%) presentaron hiperfosfaturia.

2 de ellos (4,08%) acabaron desarrollando disfunción renal: uno a los 2 años y medio de tratamiento y otro a los 5 años. La actitud en los dos casos fue la sustitución de TDF por ETV ajustando dosis según nivel de función renal. Uno de ellos, cirrótico, falleció a los 5 años del inicio del tratamiento por una hemorragia cerebelosa complicada que le causó daños neurológicos irreversibles, que no se consideró una complicación relacionada con el tratamiento.

Al inicio del tratamiento, 1 de los 49 pacientes (2,04%) presentaba valores de TFG por debajo de 60 ml/min. A lo largo de la terapia, este porcentaje fue en aumento (**Figura 7**), observándose al final del estudio un total de 5 casos más (12,24%).

Figura 7: Evolución del porcentaje de pacientes con valores de FG<60ml/min a lo largo de la terapia. Elaboración propia.



4.6.3. Aparición de hepatocarcinoma

Un total de 7 pacientes (14,28%) desarrollaron hepatocarcinoma a lo largo del seguimiento, detectado por las ecografías de control. Uno de ellos falleció a causa de este proceso neoplásico.

4.7. RESISTENCIAS

Ninguno de los 30 pacientes tratados con TDF desarrolló resistencia al tratamiento.

De los 19 pacientes tratados con ETV, 4 (21,05%) desarrollaron resistencias a los siguientes meses de tratamiento: 12, 18, 24 y 60.

-2 de estos pacientes eran naïve.

-2 habían desarrollado resistencias previas: uno a LAM y el otro a ADV.

En todos casos, la actitud adoptada fue la de añadir TDF al tratamiento.

5. DISCUSIÓN

Como se ha explicado anteriormente, el tratamiento de la infección crónica por VHB ha ido evolucionando a lo largo de los años, desde la utilización de IFN α o LAM, hasta la aparición de los análogos de administración oral de tercera generación (ETV y TDF). Estos últimos constituyen hoy en día el tratamiento de primera elección de la infección crónica por VHB debido a su alta eficacia y su buen perfil de seguridad^{1,2,11,12,13}.

A pesar de que el objetivo primario del tratamiento de la infección crónica por VHB es la supresión del HBsAg, esta seroconversión se produce en un porcentaje muy bajo de pacientes^{1,3,7}.

Por tanto, tal y como se explicaba en la introducción, en los pacientes en tratamiento antiviral se considera que mantener niveles de transaminasas normales y DNA-VHB indetectable es un resultado satisfactorio, ya que de esta manera se reduce el riesgo de progresión de la enfermedad con una mejora significativa del pronóstico, pudiendo incluso revertirse el grado de fibrosis hepática.^{1,3,8,9}

Por otro lado, la seroconversión del HBeAg, que puede conseguirse de manera espontánea o inducida por el tratamiento, se asocia a una disminución de la incidencia de complicaciones hepáticas y a un aumento de la supervivencia. En consecuencia, las guías europeas² señalan que, si no existe cirrosis ni fibrosis significativa, es posible suspender el tratamiento en pacientes HBeAg-positivos una vez transcurridos 6 ó 12 meses desde la seroconversión del HBeAg, Otros estudios^{14,15} aconsejan una mayor

duración del tratamiento de consolidación para garantizar que la respuesta serológica se mantiene estable en el tiempo.

Por último, hay que destacar que en este tipo de tratamientos la condición de seguridad adquiere especial importancia, puesto que la administración de ETV y TDF suele ser crónica en la mayor parte de los casos^{1,3,16,17}.

En el Hospital Universitario de Basurto los pacientes con Hepatitis B crónica son tratados siguiendo estas directrices. En este estudio he revisado los resultados del tratamiento con ETV y TDF en nuestros pacientes con el objetivo de valorar su eficacia y seguridad; y los he comparado con los reportados en las guías clínicas y varios importantes estudios de vida real realizados en centros de referencia de esta patología, a fin de conocer si nuestros resultados concuerdan con ellos.

Los parámetros analizados en este estudio serán los siguientes: respuesta virológica, respuesta serológica y perfil de seguridad.

5.1. PARÁMETROS ANALIZADOS

-Respuesta virológica (negativización del DNA-VHB):

71,42% de respuestas al año de tratamiento.

95,9% de respuestas al final del estudio.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de fibrosis o la presencia de cirrosis pretratamiento y la respuesta viral observada.

-Respuesta serológica del HBeAg:

43,75% de respuestas al año de tratamiento.

68,8% de negativizaciones del HBeAg al final del estudio.

62,5% de seroconversiones a HBe-Ac al final del estudio.

-Respuesta serológica del HBsAg:

12,2% de negativizaciones del HBsAg al final del estudio.

10,2% de seroconversiones a HBs-Ac al final del estudio.

-Perfil de seguridad (tolerabilidad y efectos adversos):

Excelente tolerancia al tratamiento en todos los pacientes.

ETV: ningún efecto adverso.

TDF: 4 pacientes (8,16%) hiperfosfaturia. 2 pacientes (4,08%) disfunción renal, revertida al sustituirlo por ETV. 10,2% de pacientes TFG<60 ml/min durante el tratamiento.

Tabla 10: Resumen de respuesta virológica (Elaboración propia)

Respuesta virológica	Primer año	Al final
(DNA-VHB indetectable)	71,42%	95,9%

Tabla 11: Resumen de respuesta serológica (Elaboración propia)

Respuesta serológica	HBeAg	HBsAg
Pérdida Ag	68,8%	12,2%
Seroconversión Ac	62,5%	10,2%

Tabla 12: Resumen de perfil de seguridad (Elaboración propia)

Perfil de seguridad	ETV	TDF
Excelente tolerancia	Ningún efecto adverso	8,16% hiperfosfaturia 4,08% disfunción renal 10,2% TFG<60 ml/min

5.2. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Existen numerosos estudios de práctica clínica que evalúan la eficacia de TDF y ETV en pacientes con hepatitis B crónica.

En un estudio multicéntrico realizado por Lampertico P, et al¹⁸ se siguió de forma prospectiva a una cohorte de 302 pacientes naïve tratados con TDF; de los cuales 63 (21%) eran HBeAg-positivos. A los 3 años se obtuvieron un 95% de respuestas virales, un 36% de seroconversiones a HBe-Ac y un 11% de pérdidas del HBsAg.

En otro estudio retrospectivo realizado en nuestro medio por Buti M, et al¹⁹, se analizaron los resultados de 190 pacientes naïve tratados con ETV; de los cuales 57 (30%) eran HBeAg-positivos. Se observaron un 83% de respuestas virales, un 26% de pérdidas del HBeAg y un 22% de seroconversiones a HBe-Ac al año de tratamiento.

En otros dos estudios realizados por Zoutendijk R, et al^{20,21}, se obtuvieron resultados muy similares a los anteriores. El primero²⁰, que siguió a una cohorte de 333 pacientes tratados con ETV a lo largo de 5 años, obtuvo un 79% de respuestas virales al año de tratamiento. En el segundo²¹, realizado con pacientes de la misma cohorte, se obtuvieron un 78% de respuestas virales a los 24 meses y un 95,1% a los 48 meses. En ninguno se encontraron diferencias significativas entre el grado de fibrosis o la existencia de cirrosis pretratamiento y el grado de respuesta viral.

En cuanto al perfil de seguridad, los resultados de los estudios son variables.

Según las guías europeas², la tolerancia y seguridad de ETV y TDF es muy buena. El efecto adverso más importante de TDF es la disfunción renal y, aunque en muy pocas ocasiones, se han descrito casos de acidosis láctica asociada a ETV^{2,10}.

En los estudios de Miquel M, et al²², Horta D, et al³ y Chang TT, et al²⁴ la tolerancia a ETV y TDF fue excelente y no se observaron efectos adversos con ninguno de los dos fármacos.

En un estudio prospectivo realizado por Marcellin P, et al²³, se observó una disminución de la TFG < 50 ml/min a los 6 años en el 3% de los pacientes tratados con TDF; y un 2% tuvieron que abandonar el tratamiento por insuficiencia renal.

Por tanto, los resultados de nuestro estudio muestran una tasa de respuestas virológicas con ETV y TDF eficaz y superponible a la del resto de estudios; tanto al año como al final del tratamiento.

En cuanto a la respuesta serológica, el porcentaje de pérdidas del HBeAg y seroconversiones a HBe-Ac obtenido fue mayor que el de los otros estudios; si bien el número de pacientes HBeAg-positivos estudiado fue menor. Los resultados en cuanto a la pérdida del HBsAg y seroconversión a HBs-Ac fueron ligeramente superiores a los de los estudios referenciados.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de fibrosis o la presencia de cirrosis pretratamiento y la respuesta viral observada y se comprobó que, a mayor duración de tratamiento, mayor era el porcentaje de respuestas, tanto virológicas como serológicas.

La tolerabilidad y seguridad de ETV y TDF fue buena y superponible a la de otros estudios; si bien se observó un porcentaje ligeramente superior en la proporción de disminuciones de la TFG a lo largo del tratamiento en comparación con algunos estudios.

5.3. EFICACIA COMPARADA DE ETV Y TDF:

La tasa de respuestas de cada uno de los tratamientos por separado aparecía reflejada en la **Tabla 8**. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia de ambos tratamientos para ninguno de los parámetros evaluados en nuestro estudio.

El porcentaje de negativizaciones del DNA-VHB fue muy similar entre los pacientes tratados con ETV (94,1%) y los tratados con TDF (95,5%).

Los pacientes tratados con ETV presentaron mayor proporción de negativizaciones del HBeAg (77,8%) que los tratados con TDF (57,1%); mientras que al comparar las seroconversiones a HBe-Ac, estos valores se asemejaban más entre sí (66,66% con ETV frente a 57,1% con TDF).

En los pacientes tratados con ETV se observó mayor porcentaje de seroconversiones del HBsAg (15,8%) que en los tratados con TDF (6,06%).

En conclusión, la eficacia de ambos fármacos resulta similar tanto en la obtención de respuesta virológica como serológica. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos.

5.4. ANÁLISIS ESTRATIFICADO POR EL HBeAg:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros estudiados entre los dos grupos.

Como se mostraba en la **Figura 5**, se observó un mayor porcentaje de respuestas virológicas en pacientes HBeAg-negativos (97%) que en HBeAg-positivos (93,8%).

En los pacientes tratados con TDF, el porcentaje de respuestas virológicas fue también mayor en los HBeAg-negativos (100%) que en los HBeAg-positivos (85,7%); mientras que en los tratados con ETV, la proporción fue mayor en los HBeAg-positivos (100%) que en los HBeAg-negativos (90%) (**Tabla 9**).

Tal y como recogen las guías europeas² y diversos estudios de práctica clínica^{8,13,18,19,20,21}, los pacientes HBeAg-negativos presentan una mayor proporción de respuestas virológicas que los HBeAg-positivos; tanto con ETV como con TDF (**Tablas 3 y 4**).

A pesar de no obtenerse resultados estadísticamente significativos, la tendencia observada en nuestro estudio se corresponde con las guías europeas y la totalidad de los estudios revisados al mostrar una mayor proporción de respuestas virológicas entre los pacientes HBeAg-negativos que entre los HBeAg-positivos; excepto en el subgrupo de pacientes tratados con ETV.

5.5. APARICIÓN DE HEPATOCARCINOMA:

Aunque no es el objeto de este estudio, hay que destacar que un total de 7 pacientes (14,28%) desarrollaron hepatocarcinoma (HCC) a lo largo del seguimiento.

Los resultados obtenidos refuerzan por tanto la estrecha relación demostrada entre el VHB y el HCC, así como la enorme importancia del screening mediante técnicas ecográficas en estos pacientes para detectar el cáncer en etapas precoces (Grado de evidencia moderada. Grado de recomendación 1)²⁵.

Para finalizar, señalar que el hecho de que el tamaño muestral del estudio fuera limitado probablemente nos haya impedido obtener mayor número de variables con significación estadística al realizar los análisis. Las razones por las cuales nos encontramos con un tamaño muestral no demasiado grande fueron las siguientes:

-La enfermedad estudiada no es muy frecuente en nuestro medio.

-Se analizaron los pacientes diagnosticados de hepatitis B crónica en un único hospital.

6. CONCLUSIONES:

1. La supresión del DNA-VHB se consiguió en más del 95% de los pacientes de nuestro estudio, lo que demuestra la alta eficacia de ETV y TDF para obtener respuesta virológica.

2. No se han encontrado diferencias significativas entre los resultados del tratamiento con ETV y con TDF.

3. La pérdida del HBsAg, que representa el objetivo final del tratamiento, y del HBeAg se consiguió en mayor porcentaje de pacientes que en los estudios reseñados; si bien el número de pacientes estudiado no fue excesivamente grande.

4. Aunque ETV y TDF se muestran eficaces para todo tipo de pacientes, los pacientes HBeAg-negativos presentan mayor proporción de respuestas virales que los HBeAg-positivos.

5. Tanto ETV como TDF presentan un perfil de seguridad excelente:

-ETV no presentó efectos adversos en nuestra serie.

-TDF puede producir nefrotoxicidad, lo que hace necesario un control de la función renal de los pacientes tratados con este fármaco y su sustitución inmediata por ETV en caso de observarse alteraciones.

-En resumen: Los análogos de nucleótidos/nucleósidos de administración oral de tercera generación, entecavir (ETV) y tenofovir (TDF), son eficaces y seguros en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la hepatitis B crónica

6. BIBLIOGRAFÍA

1-Anna SF, et al. Hepatitis B virus: Overview of management [Internet] UpToDate: Esteban R; 2017 [consultado 26 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management>

2-Lampertico P, Agarwal K, Berg T et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. EASL. Journal of Hepatology. [Internet]. 2017 [consultado 13 Nov 2017]; 67: 370–398. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf>

3-Horta D, Fernández-Atutxa A, Miquel M et al. Resultados en la práctica clínica del tratamiento de la hepatitis crónica por virus B con tenofovir y entecavir. ACIN. 2016; 20 (3): 123-129.

4-Casanovas T, Buchaca P, Santamaría P, et al. Información básica y tratamiento de la hepatitis B [Internet] Asscat: Associació Catalana de Malats d`Hepatittis; 2017 [consultado 11 Nov 2017]. Disponible en: <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-b-informacion-general>

5-Calleja JL, Crespo J, et al. Libro blanco de la hepatología en España [Internet] Madrid: Asociación española para el estudio del hígado; 2017 [consultado 13 Nov 2017]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/02/8f1dfdf8ff94bb6ed4bd1b41c5f363301.pdf>

6-Comité asesor de vacunas. Calendario de vacunaciones AEP 2018 [Internet] Asociación Española de Pediatría: Merino M; 2018 [consultado 13 Nov 2017] Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2018>

7-Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. Eur Rev Med Pharmacol Sci. [Internet] 2013 [consultado 12 Nov 2017]; 17: 2467-2473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089225>

8-Chang TT, Liaaw YF, Wu SS, Schiff E et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. [Internet] 2010 [consultado 12 Nov 2017]; 52: 886-893. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23785>

9-Marcellin P, Buti M, Gane E, Adfhal N et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. Lancet. [Internet] 2013 [Consultado 14 Dic 2017]; 381 (468-475). Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)

10-Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. [Internet] 2009 [consultado 13 Dic 2017]; 50: 2001-2006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937695>

11-Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterology Hepatology*. [Internet] 2012 [consultado 20 Feb 2018]; 35: 512-528. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-linkresolver-documento-consenso-aeeh-sobre-elS0210570512001616>

12-Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. [Internet] 2008 [consultado 20 Feb 2018]; 359: 2442-2455. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126>

13-Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. [Internet] 2011; [consultado 20 Feb 2018] 140: 132-143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955704>

14-Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepatology*. [Internet] 2010 [consultado 3 Marzo 2018]; 17: 298-304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758278>

15-Pol S, Lampertico P, et al. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: From clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepatology*. [Internet] 2012; [consultado 3 Marzo 2018] 19: 377-386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571899>

16-Asselah T, Marcellin P. Long-term results of treatment with nucleoside and nucleotide analogues (entecavir and tenofovir) for chronic hepatitis B. *Clinical Liver Disease*. [Internet] 2013 [consultado 3 Marzo 2018]; 17:445-450. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905815>

17-Lee CI, Kwon SY, Kim JH, Choe WH, Lee CH, Yoon EL. Efficacy and safety of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleo(s)tide treatment failure. *Gut Liver*. [Internet] 2014 [onsultado 15 Marzo 2018]; 8: 64-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2451670>

18-Lampertico P, et al. Tenofovir monotherapy for naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice in 302 patients followed

for 30 months. *Hepatology*. [Internet] 2012 [Consultado 3 Abril 2018]; 56 (Suppl 2): 71-224. Disponible en: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)60538-8/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)60538-8/pdf)

19-Buti M, Morillas RM, Prieto M, Diago M, Pérez J, Solà R. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naive caucasian chronic hepatitis B patients. *European Journal Gastroenterology Hepatology*. [Internet] 2012 [consultado 5 Marzo 2018]; 24(5): 535-542. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382708>

20-Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: Adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology*. [Internet] 2011 [onsultado 2 Marzo 2018]; 54: 443-451. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563196>

21-Zoutendijk R, Reijnders JGP, Zolium F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *CMH Hepatology*. [Internet] 2013 [onsultado 2 Marzo 2018]; 62: 760-765. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490523>

22-Miquel M, Nunez O, Trapero-Maraguán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Hepatology*. [Internet] 2013 [consultado 14 enero 2018]; 12: 205-212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396731>

23-Marcellin P, Buti.M, Gane E, Tsai N, Sievert W, Jacobson IM. Six years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis b virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical, and serological responses with no detectable resistance. *Hepatology*. [Internet] 2012 [consultado 14 Enero 2018]; 56: 374-385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064062/>

24-Chang TT, Gish RG, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Chao YC. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. [Internet] 2006 [consultado 2 Marzo 2018]; 354 (10): 1001-1010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525137>

25-Forner A, Reig M, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica (Barc)*. [Internet] 2016 [consultado 8 Abril 2018]; 3534. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>